



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Barbedo Soares Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vírus Ébola: terapias e vacinas experimentais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, do Dr. Paulo Monteiro e da Professora Doutora Paula Cristina Santos Luxo Maia apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Joana Barbedo Soares Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Vírus Ébola: terapias e vacinas experimentais" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, do Dr. Paulo Monteiro e da Professora Doutora Paula Cristina Santos Luxo Maia apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Joana Barbedo Soares Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014228315, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vírus Ébola: terapias e vacinas experimentais” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2019.

Joana Barbedo Soares Gonçalves

(Joana Barbedo Soares Gonçalves)

Agradecimentos

*Aos pais, irmão, avó, família e amigos,
obrigada por todo o apoio e motivação ao longo destes cinco anos.*

*Aos orientadores,
obrigada por todos os conhecimentos transmitidos.*

*A Coimbra,
pelas memórias que levo comigo.*

Índice Geral

Resumo	8
Abstract	8
CAPÍTULO I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR	9
Lista de Abreviaturas	10
1. Introdução.....	11
2. Farmácia Hospitalar	11
2.1. Atividade Farmacêutica.....	11
2.2. Serviços Farmacêuticos	12
3. Análise SWOT	12
3.1. Pontos Fortes	13
3.1.1. Plano de estágio	13
3.1.2. Setor da Distribuição.....	13
3.1.3. Ambulatório.....	14
3.1.4. Trabalhos realizados e apresentações orais	15
3.2. Pontos Fracos	15
3.2.1. Formação na área da Farmácia Hospitalar	15
3.2.2. Duração do estágio	15
3.3. Oportunidades	15
3.3.1. Autonomia no setor da Distribuição	15
3.3.2. Reuniões de serviço e visitas médicas	16
3.3.3. Ações de formação	17
3.3.4. Observação da preparação de bolsas de nutrição parentérica e citotóxicos.....	17
3.3.5. Formação prática de manipulação	17
3.4. Ameaças.....	18
3.4.1. Gestão dos recursos humanos e concorrência com outros profissionais de saúde	18
3.4.2. Pouco contacto com o doente.....	18
3.4.3. Falta de medicação	18
4. Conclusão	19
5. Referências Bibliográficas.....	20
6. Anexos.....	21
CAPÍTULO II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	49
Lista de Abreviaturas	50

1. Introdução.....	51
2. Análise SWOT	51
2.1. Pontos Fortes	52
2.1.1. Localização	52
2.1.2. Instalações	52
2.1.3. Sifarma 2000®	53
2.1.4. Plano de estágio	53
2.2. Pontos Fracos	55
2.2.1. Sifarma 2000®	55
2.2.2. Comunicação com os utentes	56
2.2.3. Aconselhamento de determinados produtos.....	56
2.3. Oportunidades	56
2.3.1. Formações.....	56
2.3.2. Serviços farmacêuticos.....	57
2.3.3. Promoção da saúde na comunidade.....	57
2.4. Ameaças.....	57
2.4.1. Medicamentos esgotados.....	57
2.4.2. Locais de venda de MNSRM	58
2.4.3. Automedicação	58
2.4.4. Prescrições manuais.....	58
3. Casos Práticos.....	58
3.1. Caso 1 – Infecção urinária	58
3.2. Caso 2 – Olho seco	59
3.3. Caso 3 – Diarreia.....	59
3.4. Caso 4 – Contraceção de emergência.....	60
4. Conclusão	61
5. Referências Bibliográficas.....	62
CAPÍTULO III – MONOGRAFIA	64
Lista de Abreviaturas	65
Vírus Ébola: Terapias e Vacinas Experimentais	67
1. Introdução.....	67
2. Epidemiologia	67
3. Vírus Ébola.....	69
3.1. Taxonomia viral.....	69

3.2. Estrutura viral	69
3.3. Replicação viral.....	72
3.4. Mecanismo de infeção.....	74
4. Vírus Ébola – infeção viral	76
4.1. Transmissão	76
4.2. Manifestações clínicas	77
4.3. Diagnóstico	78
4.3.1. Métodos de diagnóstico.....	78
5. Prevenção e controlo da doença por vírus ébola.....	80
6. Tratamento.....	81
6.1. Cuidados de suporte.....	81
6.2. Tratamentos experimentais.....	82
6.2.1. MAB114.....	83
6.2.2. REGN-EB3.....	83
6.2.3. Remdesivir (GS-5734)	83
6.2.4. ZMapp	84
6.2.5. Favipiravir	85
6.2.6. Outros tratamentos.....	86
6.3. Transusão de plasma/sangue total convalescente	89
7. Vacinas experimentais	90
7.1. Vacina rVSV-ZEBOV-GP (rVSV Δ G-EBOV GP ou rVSV-EBOV)	91
7.2. Vacina rAd26-EBOV/MVA-BN-Filo	92
7.3. Vacina rAd5-EBOV	93
7.4. Vacina <i>prime-boost</i> de rVSV-EBOV <i>prime</i> + rAd5-EBOV <i>boost</i>	93
8. Conclusão	94
9. Referências Bibliográficas.....	95

Índice de Tabelas

CAPÍTULO I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

Tabela 1: Análise SWOT	12
------------------------------	----

CAPÍTULO II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Tabela 1: Análise SWOT	51
------------------------------	----

Índice de Figuras

CAPÍTULO III – MONOGRAFIA

Figura 1: Genoma do vírus ébola	70
Figura 2: Estrutura do vírus ébola	70
Figura 3: Entrada do vírus ébola nas células hospedeiras	73
Figura 4: Replicação do vírus ébola.....	74
Figura 5: Transmissão do vírus ébola	76
Figura 6: Sequência temporal da evolução da infecção pelo vírus ébola	78

Resumo

Os estágios curriculares em Farmácia Hospitalar e em Farmácia Comunitária permitem a aplicação e consolidação dos conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Os relatórios de estágio encontram-se sob a forma de análise SWOT, referindo-se os fatores internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e os fatores externos (Oportunidades e Ameaças).

O vírus ébola é um vírus emergente e endêmico nas regiões da África ocidental e equatorial. A disseminação entre os seres humanos é eficiente e a doença apresenta elevada mortalidade. Apesar da elevada taxa de mortalidade do vírus, ainda não existe nenhum tratamento ou vacina aprovados. A monografia intitulada “Vírus Ébola: Terapias e Vacinas Experimentais” aborda os vários tratamentos e vacinas experimentais.

Palavras-chave: Ciências Farmacêuticas, Estágio Curricular, Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária, Vírus Ébola, Tratamentos, Vacinas.

Abstract

The curricular internships in Hospital Pharmacy and Community Pharmacy allow the application and consolidation of the knowledge acquired during the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences. The internship reports were done under the model SWOT, referring to internal factors (strengths and weaknesses) and external factors (opportunities and threats).

Ebola virus is an emerging and endemic virus in the western and equatorial African regions. The spread among humans is efficient and the disease has high mortality. Despite the high mortality rate of the virus, there is still no approved treatment or vaccine. The monograph entitled “Ebola Virus: Experimental Therapies and Vaccines” addresses the various experimental treatments and vaccines.

Keywords: Pharmaceutical Sciences, Curricular Internship, Hospital Pharmacy, Community Pharmacy, Ebola Virus, Treatments, Vaccines.

**CAPÍTULO I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM
FARMÁCIA HOSPITALAR**

**CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE
COIMBRA**

Lista de Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PEMProxi - Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade

SF - Serviços Farmacêuticos

SGICM - Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

UCCI - Unidade de Cuidados Continuados Intermediários

UPC - Unidade de Preparação de Citotóxicos

1. Introdução

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar tem como objetivo a aplicação e consolidação dos conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e permite-nos contactar com a realidade profissional a nível hospitalar.

O estágio decorreu de 7 de janeiro a 28 de fevereiro de 2019 no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), sob orientação da Doutora Marília João Rocha. O CHUC resultou da fusão de três grupos hospitalares: Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar de Coimbra e Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra, segundo o Decreto-Lei n.º 30/2011, de 2 de março.¹ É um centro de “formação, ensino, investigação, conhecimento científico e inovação” e um centro referência em várias áreas.²

No início do estágio, a Doutora Marília apresentou o plano de estágio (cronograma do estágio no Anexo I), o caderno de estagiário, os trabalhos a realizar durante o período de estágio e a distribuição dos estagiários pelos vários setores farmacêuticos. Durante o estágio, passei pelos setores da Distribuição, da Farmacotecnia e Controlo Analítico e Cuidados Farmacêuticos, segundo o cronograma de estágio no Anexo I.

O relatório de estágio apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT, onde faço uma reflexão sobre os fatores internos - pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) - e os fatores externos - oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

2. Farmácia Hospitalar

2.1. Atividade Farmacêutica

Segundo o código deontológico, o farmacêutico hospitalar é responsável por selecionar, adquirir, armazenar, preparar, manipular, controlar e distribuir/ceder os medicamentos no hospital.³ O farmacêutico hospitalar constitui uma equipa multidisciplinar e que tem como objetivo a prestação dos cuidados de saúde com qualidade, de forma segura, eficaz e custo-efetiva, devendo sempre garantir os “sete certos”: doente certo, medicamento certo, dose certa, via de administração certa, tempo de administração certo, com a informação certa e a documentação certa.”⁴ Na farmácia hospitalar, o farmacêutico integra o circuito do medicamento, sendo responsável por validar as prescrições médicas, alertar para as interações, ter em atenção as reações alérgicas, diminuindo, assim, os erros relacionados com a prescrição e contribuindo para a segurança do doente.

2.2. Serviços Farmacêuticos

Os serviços farmacêuticos (SF) funcionam em ligação com os serviços clínicos e desempenham as atividades de farmácia hospitalar, reguladas pelo Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962, assegurando a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integram as equipas de cuidados de saúde e promovem ações de investigação científica e de ensino.^{5,6} São departamentos com autonomia técnica, sob direção de um farmacêutico com a categoria de diretor de serviço, sujeitos à orientação geral dos órgãos de administração do hospital, tendo como unidades funcionais a seleção e aquisição, receção e armazenagem, preparação, controlo, distribuição, informação, farmacovigilância, farmacocinética e farmácia clínica relativamente aos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos.^{5,6}

Os SF são responsáveis pela seleção, aquisição, armazenamento e distribuição de medicamentos e pela gestão de outros produtos farmacêuticos como dispositivos médicos e reagentes, assim como os medicamentos em experimentação e os já autorizados necessários para a realização dos ensaios clínicos. Devem também implementar e monitorizar a política de medicamentos, definida no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica.⁶

3. Análise SWOT

Tabela I: Análise SWOT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Plano de estágio• Setor da Distribuição• Ambulatório• Trabalhos realizados e apresentações orais	<ul style="list-style-type: none">• Formação na área da Farmácia Hospitalar• Duração do estágio
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Autonomia no setor da Distribuição• Reuniões de serviço e visitas médicas• Ações de formação• Observação da preparação de bolsas de nutrição parentérica e citotóxicos• Formação prática de manipulação	<ul style="list-style-type: none">• Gestão dos recursos humanos e concorrência com outros profissionais de saúde• Pouco contacto com o doente• Falta de medicação

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Plano de estágio

No início do estágio a Doutora Marília Rocha apresentou-nos o caderno de estagiário, que permitiu uma maior integração no estágio e perceção das atividades a desenvolver durante o mesmo. O caderno contém várias tabelas a preencher pelo estagiário consoante o setor em que está inserido. No Anexo 2, estão alguns exemplos das tabelas realizadas no setor da Distribuição, Farmacotecnia e Controlo Analítico e Cuidados Farmacêuticos.

O meu estágio dividiu-se em duas áreas principais, o setor da Distribuição e o setor da Farmacotecnia e Controlo Analítico, que são duas áreas muito importantes da farmácia hospitalar. Em particular a distribuição, que é o setor dos SF que apresenta maior visibilidade e contacto com os serviços clínicos do hospital⁶.

3.1.2. Setor da Distribuição

No setor da Distribuição, fui orientada pela Dra. Clara Sequeira, responsável pelos serviços de Cirurgia A (hepatobiliar), Cirurgia B (côlon e reto), Transplantação Hepática e Unidade de Cuidados Continuados Intermédicos (UCCI), onde foi possível aprofundar conhecimentos nestas áreas sobre a terapêutica usada nestes doentes, através da tipificação da medicação e dos trabalhos realizados neste setor, presentes no Anexo 3.

Neste setor, apercebi-me da importância do farmacêutico hospitalar no circuito do medicamento, nomeadamente a nível da validação das prescrições médicas. Quando se deteta algum possível erro com a medicação, o farmacêutico envia observações para o médico, através do sistema informático SGICM, a alertar ou a solicitar a alteração, no entanto não é prático a verificação das alterações neste programa. Neste sentido, durante o mês em que estive neste setor, registei as observações enviadas para o médico com posterior verificação da alteração, presentes no anexo 4. Das 48 intervenções farmacêuticas efetuadas (solicitação de correta calendarização, alteração da forma farmacêutica, alteração ou estipulação da duração tratamento, verificação da dose prescrita, alteração de prescrições em duplicado, entre outras), 65% foram aceites pelo médico.

Também estive na urgência farmacêutica, onde há um grande contacto com os serviços clínicos. Neste local, o farmacêutico esclarece outros profissionais de saúde sobre dúvidas científicas relativas à medicação, como, por exemplo, a reconstituição de fármacos, valida prescrições para os enfermeiros poderem administrar a medicação e para os técnicos prepararem as cassetes com a medicação dos doentes.

Para além disto, observei o circuito de medicamentos especiais no hospital, particularmente de hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos. Os pedidos de hemoderivados são atendidos na urgência pelo farmacêutico, através da requisição de hemoderivados (Anexo 5), onde tem de constar os dados identificativos do doente e do médico, a justificação clínica, a dose e duração de tratamento. Durante o estágio atendi vários pedidos sob supervisão. É necessário registar o laboratório, o lote e o número do certificado de libertação de lote, para o controlo de doenças infecciosas. Os estupefacientes e psicotrópicos também têm um circuito distinto, estão armazenados num cofre e são cedidos por um farmacêutico.

Neste setor, também observei o preenchimento de várias justificações clínicas de medicamentos (boletins extra-formulário), o que permitiu conhecer a legislação e os protocolos em vigor.

3.1.3. Ambulatório

O regime de ambulatório permite reduzir os custos relacionados com o internamento hospitalar, reduzir o risco de infeções, o doente pode realizar o tratamento no seu ambiente familiar e o controlo e vigilância da doença em várias patologias relativamente a efeitos secundários, adesão à terapêutica e monitorização farmacocinética. A dispensa é efetuada por farmacêuticos, através do SGICM, onde é possível consultar as prescrições, o diagnóstico, as justificações clínicas, os medicamentos dispensados, as datas da cedência, as reações e os custos.⁶

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de conhecer a legislação, os procedimentos, a medicação cedida em ambulatório (Anexo 6) e de preparar de forma tutelada medicação programada para os doentes de ambulatório. Isto permitiu-me um contacto com alguns medicamentos que não abordamos muito durante o MICEF e de medicamentos que são de dispensa exclusiva em farmácia hospitalar. Também estive no ambulatório do Edifício S. Jerónimo, onde tive a oportunidade de observar o aconselhamento a doentes oncológicos e o tipo de medicação cedida, que para além da quimioterapia também podem ter medicação antiemética e fatores estimulantes da hematopoiese.

3.1.4. Trabalhos realizados e apresentações orais

Durante o estágio, efetuei vários trabalhos, nomeadamente a resolução e apresentação de um caso clínico (Anexo 7), um trabalho de grupo sobre anticorpos monoclonais em que elaborei uma folha de cálculo para calcular a dose a administrar de bevacizumab, cetuximab e ustecinumab (Anexo 8) e a meio do estágio apresentei o setor onde estive, assim como os outros estagiários. Estes trabalhos e apresentações enriqueceram o estágio ao permitir a partilha dos conhecimentos adquiridos e das atividades desenvolvidas.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Formação na área da Farmácia Hospitalar

Durante o MICF, apenas há uma cadeira de farmácia hospitalar, o que revela ser insuficiente para explorar todos os setores dos SF e é feita uma abordagem muito teórica dos conteúdos. A título de exemplo, a formação em Gestão e Aprovisionamento revelou que este setor tem muitos procedimentos, sendo apenas possível entender bem o seu funcionamento através de uma componente mais prática.

Além disso, senti falta de preparação em algumas áreas, nomeadamente em quimioterapia, relativamente aos fármacos usados e protocolos terapêuticos, a sua preparação e aconselhamento a dar ao doente; em nutrição parentérica e em radiofarmácia.

3.2.2. Duração do estágio

O estágio em farmácia hospital no CHUC tem apenas a duração de dois meses e, por isso, não é possível a passagem por todos os setores dos SF nem aprofundar conhecimentos. Em particular, no Setor da Farmacotecnia e Controlo Analítico apenas estive alguns dias na UPC e na Radiofarmácia, o que não é suficiente para realizar tarefas autonomamente.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Autonomia no setor da Distribuição

Durante o estágio neste setor tive a oportunidade de trabalhar autonomamente no sistema informático para validar as prescrições médicas, com posterior correção, permitindo assim esclarecer dúvidas que apenas tive aquando da validação e, conseqüentemente, uma maior aprendizagem. Também trabalhei de forma autónoma no sistema informático para obter informação para o caso clínico, o que me possibilitou conhecer melhor o SGICM.

No ambulatório, utilizei o SGICM para ceder a medicação, usando o CONSYS (aparelho semiautomático de distribuição) e realizei a sua reposição, o que permitiu conhecer o seu funcionamento, assim como as suas vantagens (aproveitamento de espaço e de tempo) e desvantagens (a máquina gera muito ruído, não sendo o mais adequado para a sala de ambulatório, onde é importante conversar com o doente para esclarecer dúvidas sobre a medicação, assegurar que o doente compreende a terapêutica e verificar a adesão).

3.3.2. Reuniões de serviço e visitas médicas

No setor da Distribuição, assisti a uma reunião para proposta dos medicamentos a ceder ao doente em regime de ambulatório a insuficientes renais crónicos e transplantados renais, a propostas de inclusão no Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade (PEMProxi), a reuniões do serviço de transplantação hepática de doentes pediátricos e a uma visita médica ao Serviço dos Queimados.

Na reunião para proposta dos medicamentos cedidos em ambulatório, devido à extensa lista de medicamentos presentes na Portaria n.º 255/2018, de 7 de setembro, tentou-se perceber quais os medicamentos usados nos doentes do hospital, quais deviam ser mantidos, retirados ou substituídos.⁷

O PEMProxi consiste num programa em que os medicamentos cedidos em ambulatório são enviados pelo hospital para uma farmácia à escolha do doente. Os doentes podem ser autopropostos, propostos por farmacêuticos ou assistentes sociais e existem vários critérios a ter em conta:

- O doente é estabilizado (consultas espaçadas sem muitas flutuações terapêuticas);
- Boa compreensibilidade do esquema terapêutico;
- Distância ao hospital;
- Limitações físicas e psíquicas;
- Bom perfil de adesão ao tratamento;
- Dificuldade em pedir a alguém autorizado para ir ao hospital.

Este programa contribui para aumentar a adesão do doente e evitar a perda da medicação, que muitas vezes é enviada por correio por pessoas autorizadas pelo doente.

Nas reuniões do serviço de Transplantação Hepática de doentes pediátricos, constituídas por médicos, farmacêutico e enfermeiro, avalia-se clinicamente o doente e a necessidade de transplante, retransplante ou a realização de mais exames para completar o

diagnóstico e questões relacionadas com a medicação, em particular a quantidade cedida, tendo em conta a idade destes doentes e os problemas que podem ocorrer (por exemplo, a criança vomitar o comprimido).

Na visita médica ao Serviço dos Queimados, com a Dra. Marisa Caetano, discutiu-se a situação clínica dos doentes tendo em conta as análises realizadas e traçou-se um plano para cada um. Após a visita, tive a oportunidade de visitar a unidade deste serviço, nomeadamente o bloco operatório, a balneoterapia onde se faz a remoção da pele morta, observei a distribuição dos medicamentos neste serviço e a realização da reconciliação terapêutica. Estas visitas são fundamentais para o farmacêutico conhecer os ajustes da terapêutica devido a alterações da dieta, estado de hidratação e para retirar informação sobre o doente como o peso, a altura e o diagnóstico, que nem sempre estão registados no SGICM e são informações essenciais.

Estas discussões entre os vários profissionais permitem aumentar a qualidade dos cuidados de saúde prestados ao doente e otimizar os recursos do hospital.

3.3.3. Ações de formação

Como não é possível estagiar em todos os setores dos SF, devido ao reduzido tempo de estágio, foi bastante vantajoso as ações de formação que tivemos durante o estágio sobre Ensaio Clínicos, Farmacotecnia, SGICM, Cinética e Gestão e Aprovisionamento para alargar o conhecimento nestas áreas.

3.3.4. Observação da preparação de bolsas de nutrição parentérica e citotóxicos

Durante o estágio no setor da Farmacotecnia e Controlo Analítico, entrei nas salas de preparação de bolsas de nutrição parentérica e citotóxicos e assisti à sua manipulação, o que não é possível em todos os hospitais. Assim, tive uma melhor perceção da organização e dos procedimentos da unidade, aprendi os pontos fulcrais dos ciclos de quimioterapia, etiquetei os medicamentos elaborados, compreendendo os dados mínimos obrigatórios de um rótulo.

3.3.5. Formação prática de manipulação

No final do estágio, tivemos uma formação prática de manipulação com a Dra. Lisete Lemos e a Dra. Paula Pina, que explicaram e demonstraram as normas de higienização e de

assepsia relativas à lavagem, vestuário e manipulação e as técnicas e precaução na manipulação de citotóxicos. Nesta formação pudemos simular a manipulação de citotóxicos.

3.4. Ameaças

3.4.1. Gestão dos recursos humanos e concorrência com outros profissionais de saúde

Durante o estágio, constatei que a reconciliação terapêutica é escassa e apenas se faz monitorização farmacocinética de alguns fármacos. Penso que uma otimização dos recursos humanos seria vantajoso para aumentar o uso correto e racional do medicamento. Também a manipulação dos fármacos no CHUC é feita por técnicos, sendo apenas realizada pelos farmacêuticos ao fim-de-semana, levando à perda da técnica e a uma manipulação mais lenta. Assim, a não realização destas atividades pelos farmacêuticos cria oportunidade a outros profissionais de saúde de as executarem, sendo uma ameaça para a profissão de farmacêutico hospitalar.

3.4.2. Pouco contacto com o doente

Durante o estágio, verifiquei que o contacto entre o farmacêutico e o doente é reduzido, à exceção do ambulatório. Muitas vezes, o farmacêutico não tem informação quanto ao diagnóstico e aos dados clínicos do doente, o que dificulta a validação das prescrições.

No momento da alta, não há reconciliação da terapêutica, o que é fundamental para evitar omissões, duplicações, medicação desnecessária, doses incorretas e garantir que o doente percebe o esquema terapêutico, aumentando assim a adesão ao tratamento,

3.4.3. Falta de medicação

No ambulatório, assisti algumas vezes a falta de medicação, o que afeta o tratamento dos doentes e o funcionamento do ambulatório. Os doentes têm de se deslocar novamente ao ambulatório, o que pode comprometer a adesão ao tratamento.

4. Conclusão

O estágio curricular em farmácia hospitalar foi uma experiência muito enriquecedora e desafiante, uma vez que me permitiu conhecer mais detalhadamente a atividade de um farmacêutico hospitalar e o funcionamento dos SF, aprender o circuito do medicamento no hospital, aplicar e consolidar conhecimentos adquiridos durante o MICF, explorar temas que não são muito abordados durante o mesmo, como a quimioterapia e a radiofarmácia e possibilitou um contacto com a realidade profissional.

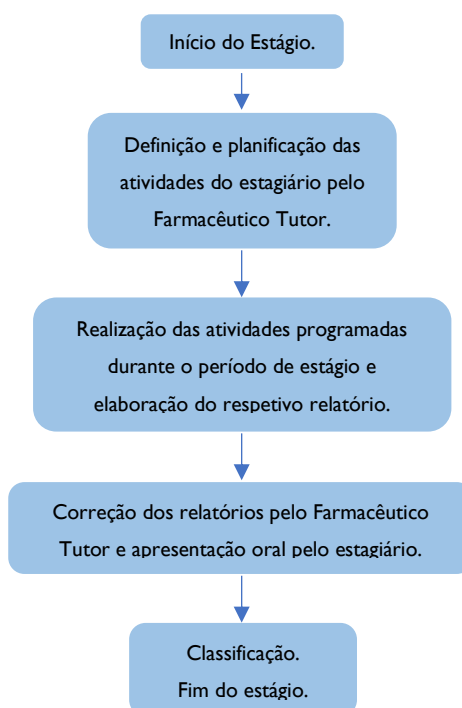
5. Referências Bibliográficas

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 30/2011, de 2 de março. *Diário da República*, 1.ª série - N.º 43 - 2 de março de 2011.
2. CHUC - **Missão, Visão e Valores**. [Acedido a 8 de março de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/missao-visao-e-valores.php>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 8 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ceic.pt/documents/20727/38736/C%ff%ffdigo%2bDeontol%ff%ffgico%2bda%2bOrdem%2bdos%2bFarmac%ff%ffuticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
4. CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar: Capítulo I: Processos de Suporte**. (fevereiro 2018). [Acedido a 8 de março de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962.
6. CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR - **Manual da Farmácia Hospitalar**. (março 2015). ISBN 972-8425-63-5.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 255/2018, de 7 de setembro. *Diário da República*, 1.ª série - N.º 173 - 7 de setembro de 2018.

6. Anexos

Anexo I: Cronograma do Estágio

Área	Pólo	Data Início	Data Fim
Distribuição	HUC	08-01-2019	01-02-2019
Farmacotecnia e Controlo Analítico	UPC	04-02-2019	08-02-2019
	Hospital Pediátrico	11-02-2019	22-02-2019
	Radiofarmácia	27-02-2019	28-02-2019
Cuidados Farmacêuticos	HUC	25-02-2019	25-02-2019



Anexo 2: Tabelas do Caderno de Estagiário desenvolvidas durante o estágio

Avaliação de Distribuição de medicamentos

Medicamento	Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg (Maviret®)																			
Grupo farmacoterapêutico	Antivirais de ação direta. Glecaprevir - inibidor pan-genotípico da protease da NS3/4A do VHC. Pibrentasvir - inibidor pan-genotípico da NSSA do VHC.																			
Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter	Comprimido revestido por película cor-de-rosa, oblongo, biconvexo, com dimensões de 18,8 mm x 10,0 mm e com a gravação 'NXT' numa das faces. O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.																			
Indicações aprovadas	Tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) crónica em adultos.																			
Pauta posológica	<p>A dose recomendada de Maviret® é 300 mg/120 mg (três comprimidos de 100 mg/40 mg), tomados por via oral, uma vez por dia com alimentos.</p> <p>A duração recomendada do tratamento com Maviret® para os doentes infetados com o genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 do VHC com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) é disponibilizada na Tabela 1 e Tabela 2.</p> <p>Tabela 1: Duração recomendada do tratamento com Maviret para doentes sem exposição anterior ao tratamento para infeção por VHC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Genótipo</th> <th colspan="2">Duração recomendada do tratamento</th> </tr> <tr> <th>Sem cirrose</th> <th>Cirrose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Todos genótipos VHC</td> <td>8 semanas</td> <td>12 semanas</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabela 2: Duração recomendada do tratamento com Maviret para doentes que falharam terapia prévia com peginterferão (peg-IFN) + ribavirina +/- sofosbuvir, ou sofosbuvir + ribavirina</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Genótipo</th> <th colspan="2">Duração recomendada de tratamento</th> </tr> <tr> <th>Sem cirrose</th> <th>Cirrose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GT 1, 2, 4-6</td> <td>8 semanas</td> <td>12 semanas</td> </tr> <tr> <td>GT 3</td> <td>16 semanas</td> <td>16 semanas</td> </tr> </tbody> </table>	Genótipo	Duração recomendada do tratamento		Sem cirrose	Cirrose	Todos genótipos VHC	8 semanas	12 semanas	Genótipo	Duração recomendada de tratamento		Sem cirrose	Cirrose	GT 1, 2, 4-6	8 semanas	12 semanas	GT 3	16 semanas	16 semanas
Genótipo	Duração recomendada do tratamento																			
	Sem cirrose	Cirrose																		
Todos genótipos VHC	8 semanas	12 semanas																		
Genótipo	Duração recomendada de tratamento																			
	Sem cirrose	Cirrose																		
GT 1, 2, 4-6	8 semanas	12 semanas																		
GT 3	16 semanas	16 semanas																		
Condições especiais de monitorização do seu uso	Estes medicamentos estão sujeitos a uma rigorosa monitorização. No hospital, existe uma base de dados partilhada para os medicamentos para a hepatite C. Na primeira cedência, regista-se a data da cedência, a data de início do tratamento, o farmacêutico que cede a medicação e o lote (medicamento de lote obrigatório). Na guia de tratamento coloca-se as semanas de duração do tratamento (ex. S1-S4). Nas cedências seguintes, o doente tem de levar com ele a(s) caixa(s) da medicação para o cálculo da taxa de adesão à terapêutica e regista-se novamente a data da cedência e a duração do tratamento.																			
Reações adversas mais frequentes	Cefaleias e fadiga																			
Interações mais frequentes	Substratos da gp-P (dabigatrano etexilato, digoxina), da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) (rosuvastatina) e polipeptídeo transportador do anião orgânico (OATP) 1B1/3 (atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina), substratos do CYP3A (midazolam, felodipina) ou UGT1A1 (raltegravir), antagonistas da vitamina K, indutores potentes (rifampicina, carbamazepina, hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>), fenobarbital, fenitoína e primidona) e indutores moderados da gp-P e CYP3A (oxcarbazepina, eslicarbazepina, lumacaftor, crizotinib), inibidores da gp-P e BCRP (ciclosporina, cobicistate, dronedarona, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, sofosbuvir), inibidores do OATP1B1/3 (elvitegravir, ciclosporina, darunavir, lopinavir), antagonistas dos recetores da angiotensina II (losartan e valsartan), medicamentos que contêm etinilestradiol, atazanavir, efavirenz, pluvastatina, pitavastatina, tacrolimus.																			
Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde	<p>Doente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deve levar sempre com ele a(s) caixa(s) da medicação na próxima ida ao ambulatório. • Tem de tomar três comprimidos uma vez por dia com alimentos. Deve engolir os comprimidos inteiros com alimentos; não mastigar, esmagar ou partir os comprimidos uma vez que pode alterar a biodisponibilidade dos medicamentos. <p>Farmacêutico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os medicamentos para a hepatite C a ceder ao doente em ambulatório estão numa base de dados partilhada que especifica o doente e o medicamento. Na primeira cedência, o farmacêutico deve registar a data da cedência, a data de início do tratamento, quem cede a medicação e o lote (medicamento de lote obrigatório). Na guia de tratamento, deve colocar as semanas de duração do tratamento (ex: S1-S4). Nas cedências seguintes, calcular a taxa de adesão à terapêutica e registar novamente a data da cedência e a duração do tratamento. 																			
Tipo de distribuição a que está sujeito	Na plataforma do INFARMED, no Portal da Hepatite C, o médico requer o medicamento para um doente em concreto e duração estipulada de tratamento. Depois de autorizado, o hospital tem de adquirir o tratamento e informar o médico para este o prescrever. Dispensa exclusiva em farmácia hospitalar, com comparticipação 100%.																			

Avaliação da Preparação em Radiofarmácia

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Técnica de controle	Conservação e Validade
^{99m} Tc tetrofosmina (Myoview®)	15 mCi, toma única, IV	Cintigrafia de perfusão do miocárdio	Tetrofosfamina Pertecnato de sódio (^{99m} Tc)	1437 5411	Cromatografia em camada fina (TLC)	12 horas no frigorífico (2-8°C)

Avaliação da Preparação de medicamentos Magistrais/Oficinais

Fármaco	Forma farmacêutica	Indicação	Componentes	Lote	Conservação e Validade	Técnica de controle	Nº de Unidades preparadas
Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato de Sódio	Suspensão oral	Candidíase oral	Nistatina 100.000 UI/ml suspensão oral 30 ml Lidocaína 2 % solução viscosa (gel) 15 ml Bicarbonato de sódio 1,4% solução injetável q.b.p. 250 ml	69	Prazo de utilização 15 dias. Conservar no frigorífico (2-8°C), em frasco de vidro âmbar tipo III. Proteger da luz.	Características organolépticas <ul style="list-style-type: none"> • Cor - Suspensão amarelada; • Aspeto - Suspensão homogénea; • Odor - Suspensão com odor característico. Quantidade - Antes do enchimento verificar em proveta graduada, o volume da preparação (+/- 5%).	2 unidades

Avaliação da Preparação de ciclos de Quimioterapia

Fármaco	Dose/Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lo t e	Técnica de controle	Conservação e Validade
Azacitidina	100 mg (4 ml), diariamente durante 7 dias e período de descanso de 21 dias (ciclo de tratamento de 28 dias), SC	Tratamento de doentes adultos que não são elegíveis para transplantação de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) com: - Síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco intermédio 2 e de alto risco de acordo com o Sistema de Classificação de Prognóstico Internacional; - Leucemia mielomonocítica crónica com 10-29% de blastos na medula óssea sem doença mieloproliferativa; - Leucemia mieloide aguda (LMA) com 20-30% de blastos e displasia multissérie, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS); - LMA com > 30% de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS.	Efeito antineoplásico através de mecanismos múltiplos incluindo citotoxicidade a nível das células hematopoiéticas anormais na medula óssea; inibição do DNA, RNA e síntese proteica; incorporação no RNA e DNA, resultando na inativação das metiltransferases do DNA e hipometilação do DNA; e por ativação das vias de lesão do DNA. A hipometilação do ADN de genes metilados de forma aberrante envolvidos nas vias normais de regulação, diferenciação e morte do ciclo celular pode resultar na reexpressão de genes e no restabelecimento das funções supressoras tumorais em células cancerosas.	Azacitidina Água para preparações injetáveis	-	-	1 hora à temperatura ambiente ou 22 horas no frigorífico (2-8°C) se reconstituído com água para preparações injetáveis refrigerada (2-8°C).

Cinética dos Antibióticos Administrados em Multidose ou Unidose

Antibiótico	Mecanismo bactericida	Efeito pós-antibiótico	C _s sérica máxima ideal (pico)	C _s sérica mínima ideal (vale)
Vancomicina	A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico que inibe a síntese da parede celular nas bactérias suscetíveis através da ligação com elevada afinidade para o terminal D-alanil-D-alanina de unidades precursoras da parede celular. É bactericida para microrganismos em divisão e, adicionalmente, prejudica a permeabilidade da membrana celular bacteriana e a síntese de RNA.	Não tem	50-60 µg/mL	15-20 µg/mL

Anexo 3: Trabalhos efetuados no setor da Distribuição

I. Biossimilares

Biossimilares são produtos biológicos altamente semelhantes aos medicamentos inovadores, no entanto podem existir diferenças ao nível das substâncias ativas, pois são produzidos por organismos vivos e normalmente as moléculas são grandes e complexas. Os medicamentos biossimilares não são medicamentos genéricos. São desenvolvidos após a queda de patente do medicamento inovador.

Para o desenvolvimento de um biossimilar são necessários estudos de comparabilidade entre o medicamento biológico de referência e o medicamento biossimilar relativamente à qualidade, segurança e eficácia, através de ensaios clínicos mais detalhados e complexos e avaliação dos efeitos clínicos, toxicidade e ações biológicas. Como os processos de fabrico são independentes, espera-se observar diferenças com potencial impacto na segurança e eficácia que não podem ser previstas apenas com uma avaliação analítica.

Normalmente, os medicamentos biossimilares permitem melhorar o acesso destes tratamentos aos doentes, pois assentam em conhecimentos científicos obtidos com o medicamento de referência, não sendo necessário repetir todos os estudos e quando entram no mercado têm de competir economicamente com estes, sendo, por isso, menos dispendiosos.

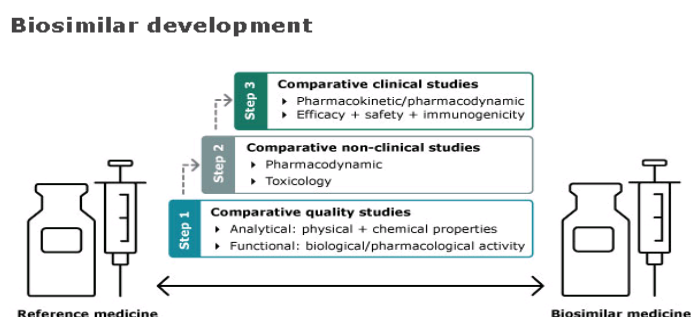


Figura 1 – Desenvolvimento de biossimilares.

O desenvolvimento do medicamento biossimilar inicia-se com a sua caracterização molecular e comparabilidade da qualidade (comparabilidade físico-química e biológica). Em seguida, faz-se a comparabilidade não-clínica (estudos não-clínicos comparativos) e comparabilidade clínica (estudos clínicos comparativos) relativamente ao medicamento de referência. A comparabilidade da qualidade deve ser demonstrada mediante uma caracterização analítica detalhada, com estudos relevantes de ligação ao recetor e bioensaios. A comparabilidade não-clínica e clínica assegura que as diferenças observadas ao nível da qualidade não afetam a segurança e a eficácia do medicamento biossimilar. Quando a qualidade e a comparabilidade não-clínica e clínica são obtidas, o medicamento é aceite como biossimilar e é possível fazer referência aos dados clínicos obtidos a partir do medicamento de referência.

A extrapolação ou não das indicações terapêuticas é determinada caso a caso pelo CHMP/EMA. Normalmente, o medicamento inovador e o biossimilar têm as mesmas indicações terapêuticas.

A substituição da terapêutica do doente de um medicamento biológico inovador para um medicamento biossimilar deve ser avaliada individualmente, tendo em conta a informação científica disponível. Essa substituição deve ser promovida pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da instituição hospitalar e a mudança do medicamento não poderá ocorrer em períodos de tratamento inferiores a 6 meses. Existe evidência que a mudança nos medicamentos Infliximab, Etanercept e Rituximab do medicamento biológico de referência para um biossimilar não tem perda de eficácia ou aumento do risco de reações adversas.

O Conselho de Administração do CHUC definiu que para todos os medicamentos biológicos, cada doente tem de se manter com a marca pelo menos 12 meses. Após esse período, pode mudar para o biossimilar se for mais vantajoso economicamente. A transição entre estes medicamentos é realizada em consulta médica. Se o médico pretender manter o tratamento com o medicamento de marca, deve fazer uma justificação clínica. Em caso de dúvidas sobre a mudança de um medicamento biológico para outro, o doente deve colocá-las ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro especializado. É importante que o doente esteja informado sobre o medicamento que vai utilizar e sobre a substituição entre os medicamentos biológicos. Quando se trata de um doente novo, o tratamento inicia-se com o medicamento biossimilar (se for mais vantajoso economicamente).

No hospital, existe um processo para rastrear os medicamentos biológicos através do nome registado e do número de lote. Assim, é possível diferenciar o medicamento de marca e o biossimilar, quer quando são cedidos em ambulatório quer no internamento. Os

medicamentos biológicos devem ser prescritos pelo nome de marca e não pelo seu nome genérico. No ambulatório são cedidos o Adalimumab e o Etanercept. O Infliximab e o Rituximab são administrados no hospital para garantir a sua segurança.

Bibliografia

http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Documento+informativo+de+consenso+sobre+biossimilares_0.pdf/dc4a6def-bc69-444f-a597-2e1c5e6bb75f

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation>

INFARMED. O que preciso saber sobre medicamentos biossimilares. Informação para doentes. Disponível em

<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1410451/O+que+preciso+saber+sobre+medicamentos+biossimilares/4c384240-ee3e-4978-889d-b1b47b31ffe1>

2. Colóides

Os colóides são substâncias constituídas por partículas ultramicroscópicas não-cristalinas. São grandes o suficiente para serem retidas dentro da circulação e exercerem uma pressão oncótica através da membrana capilar. O colóide ideal deve estar prontamente disponível, ter uma vida útil longa, não ter necessidade de infusão ou armazenamento especial e ser barato; deve ter um tempo de semi-vida de 6 a 12 horas, deve ser metabolizado ou excretado e não deve acumular-se no organismo. Os colóides dividem-se em naturais e semi-sintéticos.

A **albumina humana** é sintetizada nos hepatócitos como proalbumina. É um colóide natural com tamanho uniforme (solução monodispersa), resultante do plasma de um ou vários indivíduos submetido a um processo de esterilização. É responsável por 60% da pressão coloidosmótica do plasma. O gradiente de pressão é devido à diferença de concentrações no espaço intravascular de albumina e proteínas do plasma que é superior em relação ao espaço extravascular. Atualmente, no mercado existe albumina humana a 5% e a 20%. A albumina está indicada na reposição e manutenção do volume de sangue circulante quando demonstrada uma insuficiência de volume e o uso de colóides é apropriado. Pode ser útil na fase pós-aguda em doentes edematosos devido à sobrecarga de sal e água, quando ainda apresentam um déficit de volume plasmático, pois ajuda a extrair fluido do espaço intersticial para o espaço intravascular e melhora a perfusão renal, permitindo a excreção do excesso de sal e água. A albumina também é usada em pacientes com insuficiência hepática e ascite. Apresenta como desvantagens um preço elevado e pode causar hipotensão arterial em doentes com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), devido à vasodilatação induzida pela ativação da bradicinina.

Os colóides semi-sintéticos englobam as **gelatinas (GEL)**, **dextranos (DEX)** e **hidroxietilamidos (HES)** que têm tamanhos diferentes (soluções polidispersas). A sua utilização para alcançar e manter a normovolemia é preferível em relação à albumina, porque excluem praticamente o risco de transmissão de doenças infecciosas e são relativamente baratos.

As gelatinas são proteínas sintéticas obtidas a partir da hidrólise do colagénio bovino usadas como substitutos do volume plasmático. A gelatina tem a vantagem de ser uma molécula carregada como a albumina, portanto pode revestir todas as células do sangue com um filme fino, proporcionando-lhes proteção mecânica e a carga negativa pode ser usada para baixar o teor de cloreto de um fluido IV, no entanto pode provocar choques anafiláticos ou reações alérgicas cutâneas. De acordo com o processo de fabrico, existe gelatina succinilada (gelatina fluida modificada), gelatina com pontes de uréia e oxipoligelatina. No mercado existem várias preparações:

- Solução de gelatina succinilada (gelatina fluida modificada) a 4% - Gelaspan e Gelofusine. São usados para profilaxia e tratamento da hipovolemia (imminente ou manifesta, relativa ou absoluta) e do choque;
- Geloplasma - Gelatina líquida modificada (parcialmente hidrolisado e succinilado) indicada no tratamento de emergência de estados de choque: choque hipovolémico resultante de hemorragia, desidratação, derrame capilar, queimaduras e choque vasoplégico de origem traumática, cirúrgica, séptica ou tóxica; tratamento da hipovolemia relativa, associada com a hipotensão, no contexto da vasoplegia relacionada com efeitos a fármacos hipotensivos, sobretudo durante a anestesia;
- Haemaccel - 35 mg/ml de poligelina. É um substituto do volume do plasma para corrigir ou impedir a insuficiência circulatória devida à deficiência de volume de plasma/sangue absoluta (hemorragia) ou relativa (resultante da deslocação do volume plasmático entre os compartimentos circulatórios). Está indicado em choque hipovolémico, perdas de sangue e plasma (traumatismos, queimaduras, dádivas de sangue e plasma pré-operatórias) e enchimento do coração-pulmão artificial.

Os dextranos são polissacarídeos usados para expansão plasmática. Atualmente, não se encontram comercializados em Portugal, pois são altamente alergénicos e inibem substancialmente a agregação plaquetária.

Os hidroxietilamidos (HES) são polissacarídeos utilizados no tratamento da hipovolemia provocada por perda aguda de sangue quando os cristalóides por si só não são considerados suficientes. Entre os colóides artificiais, os HES são recomendados especialmente para

a reposição do volume pré-clínico e pré-operatório. Encontram-se comercializadas as seguintes preparações, que não devem ser usadas em caso de sépsis, compromisso renal ou em doentes em estado crítico:

- Poli(O-2-hidroxietil)amido (Volulyte 60 mg/ml e Voluven Fresenius);
- Hidroxietilamido (HEA) (Tetraspan 60 mg/ml).

Bibliografia

Adams, H. Volume and Fluid Replacement - Physiology, Pathophysiology, Pharmacology and Clinical Use. Bibliomed Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen 2011. ISBN 978-3-89556-056-9.

Zander, R. Fluid Management. Bibliomed – Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen 2009. ISBN 3-89556-040-5.

Lobo, D, Lewington, A, Allison, S. Basic Concepts of Fluid and Electrolyte Therapy. Bibliomed – Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen 2013. ISBN 978-3-89556-058-3.

http://www.medicinanet.com.br/conteudos/biblioteca/2225/expansores_plasmaticos.htm

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Gelaspan 40 mg/mL, solução para perfusão. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51234&tipo_doc=rcm

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. GELOPLASMA, Solução para perfusão. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41118&tipo_doc=rcm

Gelofusine, *Succinylated gelatin solution 4% for intravenous infusion*. Disponível em <https://medicinewise-cmi.s3.amazonaws.com/cmi201805/pdf/cmi/CM10474.pdf>

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Haemaccel 35 mg/ml Solução para perfusão. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4106&tipo_doc=rcm

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Tetraspan 60 mg/ml solução para perfusão. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41921&tipo_doc=rcm

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Volulyte 60 mg/ml solução para perfusão. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41209&tipo_doc=rcm

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Voluven Fresenius 60 mg/ml + 9 mg/ml solução para perfusão. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29323&tipo_doc=rcm

3. Etiologia da febre

A febre caracteriza-se pela elevação acima da média da temperatura corporal.

As causas mais frequentes são as infeções respiratórias e gastrointestinais, no entanto existem outras condições que elevam a temperatura, nomeadamente doenças auto-imunes que produzem inflamação como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistémico, reações alérgicas, reações a fármacos, vacinas e alguns tipos de cancro. Os medicamentos com capacidade de causar febre são antibióticos betalactâmicos (como a penicilina), fenitoína e carbamazepina (antiepiléticos e anticonvulsivantes), anfotericina B e interferões. Menos frequentemente, a febre pode ser devido a hipertireoidismo, excesso de exposição solar, cirurgias, rejeição de transplante, traumas, feocromocitoma, embolia pulmonar, desidratação, AVCs com lesão no hipotálamo, hepatite por álcool, coágulos sanguíneos e intoxicações alimentares.

Para obter o correto diagnóstico é importante saber se o doente tem outros sintomas como tosse, dor abdominal, vómitos, diarreia ou disúria e se realizou recentemente cirurgias, lesões, vacinações, novos fármacos ou viagens.

Recomenda-se a ingestão de bastantes líquidos para prevenir a desidratação, repouso e roupa leve. Para o alívio das dores recomenda-se ibuprofeno, naproxeno e paracetamol, que também atua como antipirético.

Bibliografia

<https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/fever-in-adults2>

<https://www.mdsaude.com/2009/01/o-que-significa-e-por-que-temos-febre.html>

<https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/biologia-das-doen%C3%A7as-infecciosas/febre-em-adultos>

<https://www.webmd.com/first-aid/fevers-causes-symptoms-treatments#1>

<https://www.healthline.com/symptom/fever>

<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/898>

4. Prurido intratável nos transplantados hepáticos

O prurido é uma sensação localizada ou difusa na pele que provoca vontade de coçar. É uma manifestação clínica comum em doentes com patologias hepáticas onde há alteração na secreção de biliar, afetando 20 a 25% dos doentes com icterícia. A icterícia reflete um nível elevado de bilirrubina no sangue, que resulta essencialmente da hemoglobina da degradação de eritrócitos maduros.

Uma das causas de prurido é a colestase (redução ou interrupção do fluxo biliar do fígado ao duodeno) devido a hepatites, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, coledocolitíase e carcinoma do ducto biliar. Os sais biliares não são a causa de prurido. O prurido intratável secundário à colestase é uma das indicações para o transplante hepático.

Apesar do prurido não estar diretamente relacionado com o nível de bilirrubina sanguíneo, existem alguns fármacos usados para aliviar este sintoma. Além disso, é importante a evicção de fatores agravantes como banhos longos e excessivos, roupa irritante, transpiração e espaços quentes e secos e medidas não farmacológicas, nomeadamente a hidratação da pele.

Quanto à terapêutica farmacológica, a colestiramina, uma resina sequestradora de sais biliares, tem indicação no alívio do prurido. Recomenda-se 4 a 8 gramas de colestiramina por dia. Na população pediátrica, a dose inicial é determinada por peso em kg x dose do adulto/70. No entanto, pode causar obstipação grave, interferir com a absorção de vitaminas lipossolúveis e tem sabor e consistência desagradáveis. Quando a terapia convencional não é eficaz no alívio do prurido associado à colestase crónica, pode usar-se rifampicina (antibiótico bactericida). Pensa-se que a rifampicina atua no alívio do prurido através da ativação do sistema oxidativo microsossomal do fígado, aumentando a metabolização e excreção de substâncias pruritogénicas endógenas.

Outros fármacos usados sem indicação terapêutica no alívio do prurido são a naloxona e a naltrexona, antagonistas específicos dos opiáceos, que poderão atuar bloqueando o efeito pruriginoso de substâncias opióides endógenas acumuladas. A gabapentina (antiepilético e anticonvulsivante) também demonstrou eficácia em doentes com colestase.

Bibliografia

Khurana, S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver International*, 2006, 26: 943–948.

Vieira, R, Figueiredo, A. Pruritus: from Etiopathogenia to Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Med Cutan Iber Lat Am*, 2003, 31 (1): 45-56.

<http://medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1453/prurido.htm>

<http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2712/ictericia.htm>

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Colestiramina 4000 mg. Disponível em

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7298&tipo_doc=rcm

Pereira, M, Ständer, S. Prurido Crónico: Fisiopatologia, Classificação Clínica, Diagnóstico e Tratamento. *Revista SPDV*, 2017, 75(4).

5. Target níveis sanguíneos (ng/ml) dos inibidores da calcineurina em transplantados hepáticos (com base nos níveis vale)

			Target níveis sanguíneos (ng/ml)			
			Adultos			
			Pós-transplante imediato até 1 mês	Mês 1-3	Mês 4-12	Manutenção (> 12 meses)
Inibidores da calcineurina	Tacrolimus LP (cápsulas) e Tacrolimus (cápsulas e saquetas)	Bibliografia	5-20			5-15
		Prática clínica*	8-15		8-12	5-8
	Ciclosporina (cápsulas moles)	Bibliografia	250	150	150	
			(C2 800-1400)		(C2 600-1000 após 6 meses)	(C2 500-700)
		Prática clínica*	150-300		150-200	75-150

* - Recomendações do serviço interno

		Target níveis sanguíneos	
		Pediatría	
		Pós-transplante imediato	Manutenção
Inibidores da calcineurina	Tacrolimus LP (cápsulas)	A segurança e eficácia em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados disponíveis são limitados, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.	
	Tacrolimus (cápsulas e saquetas)	De modo a atingir níveis sanguíneos semelhantes, os doentes pediátricos necessitam de doses 1½ a 2 vezes superiores às doses usadas em adultos.	
	Ciclosporina (cápsulas moles)	Os doentes pediátricos necessitam de doses superiores às doses para os adultos, para atingirem níveis sanguíneos similares.	

Medir níveis 30 min a imediatamente antes da toma.

C2 - 2h após a toma. Este parâmetro espelha melhor a biodisponibilidade do fármaco, no entanto usamos o Co.

A primeira determinação do Tacrolimus deve ser feita após 4-5 doses do fármaco (ou 3 se Tacrolimus LP).

No período inicial pós-transplante é preferível a administração de Tacrolimus de libertação imediata do que a forma de LP, porque é mais fácil dosear e atingir os níveis sanguíneos desejados.

Quando é necessário reforçar a imunossupressão, nomeadamente em caso de re-transplante ou doente com fatores agravantes, pode-se adicionar ao dia 0 e ao dia 4 o anticorpo monoclonal Basiliximab.

Bibliografia

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Prograf 1 mg cápsulas. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10346&tipo_doc=rcm

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Advagraf 1 mg cápsulas de libertação prolongada. Disponível em https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Advagraf-epar-product-information_pt.pdf

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Modigraf 1 mg granulado para suspensão oral. Disponível em https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Modigraf-epar-product-information_pt.pdf

Moini, M, Schilsky, M, Tichy, E. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol*, 2015, 7(10): 1355-1368.

6. Interpretação da prescrição médica e relação com as patologias

Serviço de Cirurgia A (hepatobiliar) e Cirurgia B (cólon e reto):

Nos doentes de cirurgia é habitual a prescrição de antibioterapia em profilaxia; analgésicos e antipiréticos (paracetamol, metamizol magnésico) em SOS; anticoagulantes (normalmente heparinas de baixo peso molecular) para profilaxia do tromboembolismo venoso, pois são doentes acamados; fluidoterapia (líquidos e sais minerais, por exemplo solução polieletrólítica com glucose e cloreto de sódio) e diuréticos (furosemida) para excreção de água e sódio.

Em alguns doentes também é necessário a introdução de bolsa nutritiva por não poderem fazer alimentação normal ou porque estão em subnutrição. As bolsas são constituídas por aminoácidos + glucose + lípidos + eletrólitos e normalmente são adicionados oligoelementos + vitaminas lipossolúveis + vitaminas hidrossolúveis na altura da administração.

Serviço de Transplantação Hepática:

Nestes doentes usa-se uma terapia imunossupressora tripla:

- Inibidores da calcineurina (tacrolimus ou ciclosporina);
- Imunomoduladores (ácido micofenólico ou micofenolato de mofetil);
- Corticosteroides (por exemplo prednisolona) para imunossupressão.

O everolimus (antineoplásico, inibidor de proteínas cinases) e o sirolimus (imunossupressor seletivo) podem substituir ou ser adicionados aos inibidores da calcineurina para aumentar a imunossupressão.

Os inibidores da calcineurina são altamente nefrotóxicos. Por vezes, estes doentes também necessitam de transplante renal. Para o tratamento da insuficiência renal, são prescritos fármacos anti-hipertensores como, por exemplo, o losartan (antagonista dos recetores da angiotensina). Os inibidores da calcineurina também podem causar problemas neurológicos.

Para além destes, têm antibioterapia para prevenção de infeções, pois são doentes com medicação imunossupressora (sulfametoxazol+trimetoprim é muito usado para prevenir infeções por *Pneumocystis jirovecii*); nistatina para descontaminação intestinal; analgésicos em SOS; heparinas de baixo peso molecular para prevenir o tromboembolismo venoso; e podem ter terapêutica antirretroviral para prevenir reinfeções.

Serviço de UCCI (unidade de cuidados cirúrgicos intermédios):

Esta unidade é destinada aos doentes de cirurgia que necessitam de monitorização adicional antes de voltarem para a enfermaria. A medicação normalmente prescrita envolve antibióticos em profilaxia; heparinas de baixo peso molecular; analgésicos em SOS; fluidoterapia (líquidos e sais minerais, por exemplo solução polieletrólítica com glucose e cloreto de sódio) e diuréticos (furosemida) para excreção de água e sódio.

Para além destes medicamentos, também é prescrita a medicação habitual do doente como, por exemplo, antidepressivos (sertralina), medicação para síndrome de Parkinson (levodopa+carbidopa), antidiabéticos, entre outros.

Anexo 4: Intervenções farmacêuticas realizadas no setor da Distribuição

DIÁRIO DAS INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS RELACIONADAS COM A VALIDAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES MÉDICAS

DATA	SERVIÇO/ CAMA	DOENTE		PROBLEMA DETECTADO NA VALIDAÇÃO	INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA	CONCORDÂNCIA MÉDICA
		NOME	PU			
9/1	Cirurgia B 36			solução oral - comprimidos picados	Mudar-se alternar por comprimidos.	verificar alteração por volume bolus
9/1	Cirurgia A 8			Incongruência na frequência da administração	Solicitamos prescrição correta calendarizada.	Mantere.
9/1	Cirurgia A 2			Prescrição de Fentanil com espaçamento da última administração	Adoptamos espaçamento de acordo da medicação.	Calcular intervalo de administração.
"	Transplante Hepático 4			Dose de 15mg fentanil T.V. 4id	Ajustamos para neutra essa dose	Mantere
M/1	Cirurgia A 5			Entenda no susp oral próximo órgão e dose de multibacterianos	Prescrevemos inf. ocular no sistema.	Alterar e colocar no sistema.
"	Transplante Hepático			Rifampicina susp oral próximo órgão e dose mais dose	Prescrevemos inf. ocular no sistema.	Mantere
"	Cirurgia B 45			Ketocloprazol sol. oral.	Solicitamos forma oral sol. oral.	Alterou.
"	Cirurgia B 60			Transulossina comprimido 2 id.	Ajustamos para neutra essa dose.	Tive alta (não alterou).
15/1	Cirurgia A 25			Loperamida sol. oral	Mudar-se alternar por comprimidos	Mantere por dose
"	Cirurgia B 03			tramadol - incongruência na frequência de adm.	Solicitamos calendarização de dose de tramadol	Está em obs.
"	Infecções			Metformina 1mg (dose de 100mg)	Ajustamos para neutra essa dose	Alterou
"	Cir B 60			Sol. polidocanol / Resiquina metformol	Solicitamos calendarização da dose oral	alterar para prescrito.
"	Cir C 67			Reintopril 2mg - não há esta dose	Solicitamos prescrição para 2,5 mg tid.	Alterou para 2,5 mg tid.
"	Gravidez C 19			Carbonato de cálcio cápsulas - não disponível	Solicitamos alteração para comprimidos	de não está prescrito.
"	História clínica C 96			Penicilina 1x/semana, mas não disponível - a dose 15 dias - Alteramos para 15 dias calendarizados.	Solicitamos calendarização	Alterou para prescrição de 15 dias calendarizados.
16/1	Cir B 35			Ondansetron injetável e oral	Prescrevemos inf. ocular no sistema.	Tive alta Alterou.
"	Cir B 44			Tacrolimus 5mg caps LP prescrito duas vezes ao dia	Ajustamos para neutra essa dose	Alterou.
"	UCI 3			Dose prescrita 150mg/dia - não há esta dose	Prescrevemos inf. ocular no sistema.	Alterou.
"	Transpl 3			Ramifenando 5mg		de não se encontra prescrito. Alterou.
17/1	Cir B 56			Silbustam na calendarização	Parâmetros que ultrapassam dosagem medicamento.	Alterou
"	Neurologia 36			Bisoprolol 2,5 mg equivo 2x/dia	Ajustamos para neutra essa dose	Alterou
"	UCIC 4			Tiogador 3Tora em 100 calendarizada	Solicitamos calendarização da dose oral	Mantere
21/1	Cirurgia cardíaca Cir A			Alprazolam 20+40 2x 20B	Adoptamos para reformar dose prescrito	Alterou.
22/1	Cir A 1			Fentanilo 7/2/2h	Solicitamos com a calendarização.	Alterou.
"	Cir A 5			Olarato de potássio 35mg/ml	Ajustamos para neutra essa dose.	Alterou
"	Cir B 39			Amidostatato de meglumina 660 mg/ml + Amidostatato de sódio 100 mg/ml	Ajustamos para neutra essa dose e solicitamos com a calendarização.	Alterou dur. Alterou
"				Dosagem não calendarizada.	Refazer da calendarização.	
"	Cir B 54			Medicamentos prescritos mas calendarizados	Solicitamos calendarização.	Alterou
"	Cir A 29			Clonazepam de 0,5mg	Prescrevemos inf. ocular no sistema.	Alterou
"	Transpl 9			Clonazepam de potássio 200mg/ml	Adoptamos para reformar dose oral (25) 3id	Mantere

Clara Sequeira
Farmacêutica C.H.U.C.

Anexo 5: Requisição de hemoderivados

Número de série 2663146

VIA FARMÁCIA

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

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

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

QUADRO A

Após etiqueta auto-colante, colá-la no rubro. Escreva tipos auto-colantes, com identificação do doente, quanto às unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

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

QUADRO B

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

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

Hemoderivados	Quantidade	Lote	Lab. origin/fornecedor	N.º Cart. IFARMED

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

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

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

I. Instruções relativas à documentação:

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

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

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

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

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

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

Modelo n.º 1024 (Decreto de INCI, 2.ª s.ª)

Anexo 6: Medicação cedida em regime de ambulatório

Comparticipação (100%) de medicamentos em farmácia hospitalar

Patologia especial	Âmbito	Legislação	Observações
Insuficiência crónica e Transplantação renal	Medicamentos incluídos no anexo da Portaria n.º 255/2018, de 07 de setembro	Portaria n.º 255/2018, de 07 de setembro	Esta Portaria define ou os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos ou medicamentos em concreto (por DCI) comparticipados, quando prescritos exclusivamente em consultas de nefrologia e/ou centros de diálise hospitalares, devendo na receita constar a menção expressa «Doente renal crónico» ou à presente Portaria.
Ictiose	Produtos tópicos para o tratamento da ictiose	Portaria n.º 36/2018, de 26 de janeiro	Prescrições apenas por médicos dermatologistas, devendo a receita médica conter menção expressa à mesma Portaria. Hidratante corporal Vaselina salicilada
Doença de Crohn ou colite ulcerosa	Medicamentos referidos na Portaria n.º 351/2017, de 15 de novembro	Portaria n.º 351/2017, de 15 de novembro	Os medicamentos comparticipados são os que contêm as substâncias ativas constantes do anexo à presente portaria: Infliximab (doença de Crohn + colite ulcerosa); Adalimumab (doença de Crohn + colite ulcerosa); Golimumab (colite ulcerosa); Vedolizumab (doença de Crohn + colite ulcerosa). Prescritos apenas por médicos especialistas em gastroenterologia dos estabelecimentos do SNS, devendo estes fazer na receita menção expressa à presente portaria. Cada ato de prescrição destes medicamentos deve ser registado na ficha do doente com indicação expressa da situação clínica.
Acromegalia	Medicamentos referidos na Portaria n.º 321/2017, de 25 de outubro, na sua redação atual	Portaria n.º 321/2017, de 25 de outubro, alterada pela Deliberação n.º 29/CD/2018, de 13 de março	Prescritos apenas por médicos especialistas em endocrinologia nas instituições e serviços do SNS. Análogos da somatostatina Lanreotida Octreotido Pegvisomant
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Medicamentos referidos no Despacho n.º 8599/2009, de 19 de março, na sua redação atual	Despacho n.º 8599/2009, de 19 de março, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16 de outubro	Riluzol
Profilaxia da rejeição aguda do transplante hepático alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06	Micofenolato de mofetil e Tacrolimus, quando prescritos por médicos especialistas, nos serviços de transplante hepático, devendo o médico prescriptor fazer na receita menção expressa do presente despacho.
Profilaxia da rejeição aguda do transplante renal alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06	Ácido micofenólico, Everolimus, Micofenolato de mofetil, Sirolimus e Tacrolimus, quando prescritos por médicos especialistas, nos serviços de nefrologia (unidades de transplante renal), devendo o médico prescriptor fazer na receita menção expressa do presente despacho.
Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º	Everolimus, Micofenolato de mofetil e Tacrolimus, quando prescritos por médicos especialistas, nos serviços de cardiologia (unidades de transplante cardíaco), devendo o médico prescriptor fazer na receita menção expressa do presente despacho.

	série), de 10 de março	14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06	
Esclerose múltipla (EM)	Lista de medicamentos referidos na Portaria n.º 330/2016 de 20 de dezembro	Portaria n.º 330/2016 de 20 de dezembro	Prescritos apenas por médicos neurologistas nos respetivos serviços especializados dos hospitais integrados no SNS, nomeadamente, serviços de neurologia, devendo na receita médica constar a referência expressa à presente Portaria. Acetato de glatirâmico, Fumarato de dimetilo, Interferão -beta 1a, Interferão -beta 1b, Peginterferão beta -1a e Teriflunomida.
Deficiência da hormona de crescimento na criança, síndrome de Turner, perturbações do crescimento, síndrome de Prader-Willi e terapêutica de substituição em adultos	Medicamentos referidos no Despacho n.º 12455/2010, de 22 de julho	Despacho n.º 12455/2010, de 22 de julho	Nas seguintes situações patológicas que beneficiam de comparticipação integral na administração da hormona do crescimento: a) Deficiência da hormona do crescimento na criança; b) Síndrome de Turner; c) Perturbações do crescimento; d) Síndrome de Prader-Willi; e) Terapêutica de substituição em adultos com pronunciada deficiência em hormona do crescimento com início na infância, desde que se trate de défice de hormona do crescimento isolado.
Artrite reumatoide, Espondilite anquilosante, Artrite psoriática, Artrite idiopática juvenil poliarticular e Psoríase em placas	Medicamentos referidos na Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, na sua redação atual Procedimento de registo mínimo	Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, na sua redação atual	Estes medicamentos apenas podem ser prescritos em consultas especializadas no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas, devendo o médico prescriptor mencionar expressamente o regime excecional previsto pela Portaria. Cada ato da prescrição de medicamentos destinados ao tratamento destas patologias deve ser registado na ficha do doente, com indicação expressa da situação clínica. Os serviços farmacêuticos dos hospitais do SNS só podem dispensar os medicamentos previstos nesta Portaria quando o centro prescriptor está registado no site da DGS e a dispensa do medicamento está registada em base de dados específica. Abatacept, Adalimumab, Anacinra, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Tocilizumab, Ustekinumab. É necessária justificação para medicamentos quer externos quer internos. Procedimento de registo mínimo: Através dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais do SNS, devendo incluir data de dispensa, número de processo do utente, iniciais relativas ao primeiro, segundo e último nome do doente, género, data de nascimento, diagnóstico, data de diagnóstico, data de início de terapêutica atual, terapêutica prescrita, quantidade dispensada (número de unidades, dosagem/concentração, posologia), local de prescrição (próprio hospital, outro local), ocorrência de reações adversas notificável ao sistema nacional de farmacovigilância (relativa a este doente), data de notificação, data do fim da terapêutica. Estes elementos devem ser reportados mensalmente ao INFARMED.
Hepatite C		Portaria n.º 158/2014, de 13/02, alterada pela Portaria n.º 114-A/2015, de 17/02, Portaria n.º 216-A/2015, de 14/04 e pela Portaria n.º 146-B/2016, de 12 de maio Portaria n.º 35/2018, de 12 de janeiro	a) - Boceprevir; b) - Peginterferão alfa-2a; c) - Peginterferão alfa-2b; d) - Ribavirina; e) - Sofosbuvir; f) - Ledipasvir + sofosbuvir; g) Dasabuvir; h) Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir; i) Daclatasvir; j) Elbasvir + Grazoprevir; k) Sofosbuvir +Velpatasvir; l) Glecaprevir + Pibrentasvir.

			Na plataforma do INFARMED, no Portal da Hepatite C, o médico requer o medicamento para um doente em concreto e duração estipulada de tratamento. Depois de autorizado, o hospital tem de adquirir o tratamento e informar o médico para este o prescrever. Estes medicamentos estão sujeitos a uma rigorosa monitorização. No hospital, existe uma base de dados partilhada para os medicamentos para a hepatite C. Na primeira cedência, regista-se a data da cedência, a data de início do tratamento, o farmacêutico que cede a medicação e o lote (medicamento de lote obrigatório). Na guia de tratamento coloca-se as semanas de duração do tratamento (ex. S1-S4). Nas cedências seguintes, o doente tem de levar com ele a(s) caixa(s) da medicação para o cálculo da taxa de adesão à terapêutica e regista-se novamente a data da cedência e a duração do tratamento.
Infeção HIV	Medicamentos antiretrovíricos indicados para o tratamento da infeção pelo HIV/sida no termos e condições referidas no Despacho n.º 6716/2012	Despacho n.º 6716/2012	Para a prescrição e dispensa dos medicamentos antiretrovíricos, os medicamentos têm de ser prescritos por médicos especialistas das unidades de saúde hospitalares do SNS.
Fibrose quística	Medicamentos comparticipados	Despacho n.º 24/89, de 2 de fevereiro	O médico prescriptor deve confirmar por escrito na receita que se trata de um doente abrangido por este despacho. No hospital, existe uma lista consensualizada com o serviço de pneumologia e a CFT definiu normas para a utilização destes medicamentos. Devido ao seu impacto económico, alguns medicamentos têm de ser autorizados a cada doente pelo conselho de administração do hospital.
Insuficiência renal crónica	Medicamentos contendo ferro para administração intravenosa; Medicamentos (DCI): Eprex (epoetina alfa); Neorecormon (epoetina beta); Retacrit (epoetina zeta); Aranesp (darbepoetina alfa); Mircera (Metoxipolietileno glicol-epoetina beta).	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03	Todos os IRC em diálise (e em fase pré-dialítica) beneficiários do SNS, em tratamento em unidades hospitalares ou centros de diálise extra-hospitalares, têm acesso gratuito à epoetina zeta, metoxi polietilenoglicol-epoetina beta, darbepoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta e epoetina teta. A eficácia da hormona eritropoietina (para correção anemia nestes doentes IRC) está dependente de vários fatores que permitam a eritropoiese, nomeadamente do ferro. Todos os IRC têm acesso gratuito às especialidades farmacêuticas contendo ferro para administração intravenosa.
Hidradenite supurativa (hidrosadenite e supurativa ou acne inversa)	Medicamentos referidos na Portaria n.º 38/2017, de 26 de janeiro	Portaria n.º 38/2017, de 26 de janeiro	Apenas prescritos por médicos dermatologistas em consultas especializadas no diagnóstico e tratamento da hidradenite supurativa (hidrosadenite supurativa ou acne inversa) devendo o médico prescriptor mencionar expressamente o regime excecional previsto na Portaria. Adalimumab
Síndrome de Lennox-Gastaut	Medicamentos referidos no Despacho n.º 13622/99, de 26 de maio	Despacho n.º 13622/99, de 26 de maio	Taloxa (felbamato) - antiepiléptico oral com indicação na terapêutica do síndrome de Lennox-Gastaut - é participado pelo escalão A quando prescrito por médicos especialistas em neurologia ou pediatria para o tratamento do síndrome de Lennox-Gastaut e a receita médica deve referir o despacho.
Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Medicação antiespástica, antidepressiva, indutora do sono e vitamínica, desde que prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9	Medicação antiespástica, antidepressiva, indutora do sono e vitamínica gratuita quando prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais e o médico deve confirmar por escrito, na receita, que se trata de um doente abrangido por este despacho.

Foro oncológico		Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho	Antineoplásicos Imunomoduladores Fatores anti-hemofílicos Tuberculostáticos Antilepróticos
-----------------	--	---	--

Anexo 7: Caso clínico

1. **Data Nascimento:** 11-03-1944 (74 anos) **Sexo:** Masculino

2. **Serviço Internamento:** Cirurgia B (cólon e reto) Entrada: 22-11-2018

Saída: 16-01-2019

3. Diagnóstico

- (03-11-2018) Leiomiossarcoma (tumor maligno do músculo liso) do reto e pólipos adenomatosos do cego com metástase hepática;
- (15-11-2018) Deiscência da sutura;
- (20-11-2018) Tomografia computadorizada (TC) contrastada com identificação de êmbolos pulmonares + estase pulmonar + derrame pleural bilateral;
- Progressivo agravamento da função renal com redução da diurese;
- (22-11-2018) Transferido para o CHUC por necessidade de hemodiálise;

- Antecedentes pessoais:
 - Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico com hemiparesia esquerda sequelar (há 5 anos);
 - Fibrilhação auricular (FA) anticoagulada – os anticoagulantes reduzem a probabilidade de AVC relacionado com a FA;
 - Encerramento de apêndice auricular – na FA, a maioria dos trombos surgem no apêndice auricular esquerdo; o seu encerramento diminui o risco de AVC.

4. Sinais Vitais

- Lesão renal aguda (LRA) de causa multifatorial (contraste IV/iatrogenia gentamicina/sépsis):
 - Anasarca (edema generalizado devido ao acúmulo de fluido no espaço extracelular) com necessidade de início de HD;
 - Oligúria;
- Isolamento de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) nas secreções;
- Tromboembolismo pulmonar (TEP);
- Desnutrição.

5. Exames Complementares

➤ **Controlo analítico (a 23-11-2018):**

Parâmetro	Resultado	Valores de referência
PO2	69,1	83 – 108 mmHg
Lactato	2,14	0,50 – 2,00 mmol/L
Azoto Ureico	26	7,94 – 20,9 mg/dL
Creatinina sérica	2,21	0,72 – 1,18 mg/dL
Proteínas Totais	5,1	6,6 – 8,3 g/dL
Albumina	2,5	3,5 – 5,2 g/dL
Proteína C Reativa – Ultra Sensível	19,2	0 – 0,5 mg/dL
Leucócitos	26,5	4,0 – 10,0 x 10 ⁹ /L
Eritrócitos	3,51	4,50 – 5,50 x 10 ¹² /L
Hemoglobina	9,4	13,0 – 17,5 g/dL

➤ **Controlo analítico (a 15-01-2019):**

Parâmetro	Resultado	Valores de referência
Potássio	2,7	3,5 – 5,1

➤ **Exsudado Ferida Cirúrgica:**

Exame Directo Gram :	
Células :	Observaram-se alguns leucócitos
Flora :	Alguns cocos Gram positivo.
Exame Cultural :	
Bactérias Aeróbias :	Positivo
Fungos Leveduriformes :	Negativo
Isolado :	Staphylococcus aureus
Levofloxacina	R
Gentamicina	S
Trimetoprim/Sulfá	S
Vancomicina	S
Oxacilina	R
Penicilina G	R

Interpretação dos níveis das sensibilidade:
S-Sensível, R-Resistente, I-Zitromédica, SS-Sinergismo, SR-Não há sinergismo,
P/Q- Produto de beta-Lactamase

6. Tratamento médico

- A 03-11-2018 realizou amputação abdominoperineal com colectomia segmentar e colostomia (exteriorização do intestino grosso pela parede abdominal para saída das fezes) + ressecção ileocecal, hepatectomia segmentar atípica e colocação de duplo J bilateral (cateter usado para a drenagem de urina do rim até à bexiga). Medicado com ertapenem durante cerca de uma semana.
- A 15-11-2018 foi operado novamente para encerramento da parede abdominal (por evisceração). Antibioterapia com gentamicina por isolamento de MRSA nas secreções.

7. Tabela I - Terapêutica INTERNAMENTO

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
A 22-11-2018:							
Dieta 0							
Albumina Humana 200 g/l Sol inj Fr 50 ml IV	Sol. inj.	30 G	I.V.	8/8 h	7 h – 15 h – 23 h	9	Para administrar com a furosemida
Furosemida 20 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV	Sol. inj.	60 MG	I.V.	8/8 h	7 h – 15 h – 23 h	9	-
Brometo de ipratrópio 0.25 mg/l ml Sol inal neb Fr 1 ml	Sol. inal. neb.	0.25 MG	Inalatória	3 id	7 h – 15 h – 23 h	3	-
Nistatina 100000 U.I./ml Susp oral Fr 30 ml	Susp. oral	2 ML	Oral	8/8 h	7 h – 15 h – 23 h	1	Duração: 3 dias
Levetiracetam 100 mg/ml Sol inj Fr 5 ml IV	Sol. inj.	100 MG	I.V.	1 id	8 h	1	Em 100 ml de soro
Ceftazidima 1000 mg Pó sol inj Fr IM IV	Pó Sol. inj.	1000 MG	I.V.	12/12 h	8h – 20 h	2	-
Pantoprazol 40 mg Pó sol inj Fr IV	Pó sol. inj.	40 MG	I.V.	1 id	9 h	1	-
Enoxaparina sódica 40 mg/0.4 ml Sol inj Ser 0.4 ml SC	Sol. inj.	40 MG	S.C.	12/12 h	9 h – 21 h	2	-
Linezolid 600 mg/300 ml Sol inj Fr 300 ml IV	Sol. inj.	600 MG	I.V.	12/12 h	10h – 22 h	2	-
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	Sol. inj.	1000 MG	I.V.	SOS3	SOS até 3 id	3	-
Metamizol magnésico 2000 mg/5 ml Sol inj Fr 5 ml IM IV	Sol. inj.	2 G	I.V.	SOS3	SOS até 3 id	3	-

8. Interações

Tabela 2

8.1. Cefotaxima + Furosemida (interação moderada)	O tratamento simultâneo com doses elevadas de cefalosporinas e com fármacos nefrotóxicos, como diuréticos potentes (furosemida), pode causar efeitos adversos na função renal. A cefotaxima é eliminada por via renal, e, por isso, a dose deve ser reduzida de acordo com o grau de compromisso renal. Como se trata de um doente idoso e com compromisso renal pré-existente, a função renal deve ser monitorizada.
8.2. Furosemida + Pantoprazol (interação moderada)	O uso crónico de inibidores da bomba de protões (IBPs) pode induzir hipomagnesemia. Alguns pacientes têm manifestações graves como fadiga, tetania, delírio, convulsões, tonturas e arritmia ventricular. Na maioria dos doentes afetados, a hipomagnesemia melhora após reposição de magnésio e descontinuação do IBP. Nos doentes em que se preveja uma utilização prolongada de IBP ou que tomem IBP com medicamentos que podem causar hipomagnesemia, como os diuréticos, recomenda-se a monitorização dos níveis de magnésio antes do início do tratamento com o IBP e periodicamente durante o mesmo.
8.3. Linezolida + Tiramina (interação maior)	Os doentes medicados com linezolida não devem consumir quantidades excessivas de alimentos e bebidas com um elevado teor em tiramina (queijo curado, extratos de leveduras, bebidas alcoólicas não destiladas e produtos de soja fermentada, como molho de soja). Como o doente está internado e com dieta 0, apenas será importante avisar o doente se no momento de alta, ele continuar medicado com este fármaco.

9. Orientação Terapêutica a prosseguir

Tendo em conta as interações entre os fármacos, é necessário uma monitorização da função renal e dos níveis séricos de magnésio.

10. Tabela 3 - Terapêutica AMBULATÓRIO EXTERNO

Nome Comercial	FF	Dose	Tipo embalagem	Posologia	N° embalagens	OBS
Dolocalma	Cápsula	575 mg	Blister – 20 unidades	1 cp em SOS no máx de 8/8h	1	-
Cloreto de Potássio Sandoz Retard	Comprimido de ação prolongada	600 mg	Blister – 40 unidades	1 cp às refeições – PA, almoço e jantar	1	-
fresubin short	-	-	1 unidade	suplementação	1	-
Ondansetrom Germed	Comprimido orodispersível	4 mg	Blister – 10 unidades	1 cp em SOS no máx de 8/8h	1	-
Enoxaparina Rovi (enoxaparina sódica)	Solução injetável em seringa pré-cheia	40 mg/0.4 ml	Seringa pré-cheia - 6 unidades – 0.4 ml	1 por dia	3	-

Tabela 4 - Terapêutica antes da alta:

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
A 15-01-2019:							
Dieta líquida enriquecida							
Pantoprazol 40 mg Comp GR	Comp. gastro.	40 MG	Oral	1 id	7 h	1	-
Polielectrol + Glucose 50 mg/ml Sol inj Fr/Sac 1000 ml IV	Sol. inj.	1000 ML	I.V.	1 id	7 h	1	-
Darbepoetina alfa 40 µg/0,4 ml Sol inj Ser 0.4 ml IV SC	Sol. inj.	40 MCG	S.C	1x/semana	9 h	1	4ª feira
Enoxaparina sódica 40 mg/0.4 ml Sol inj Ser 0.4 ml SC	Sol. inj.	40 MG	S.C.	1 id	9 h	1	-
Brometo de ipratrópio 0.5 mg/2.5 ml + Salbutamol 2.5 mg/2.5 ml Solinal neb Fr 2.5 ml	Sol. inal. neb.	1 UND	Inalatória	2 id	9 h – 21 h	2	-
Acetilcisteína 300 mg/3 ml Sol inj Fr 3 ml IM IV Inalatória	Sol. inj.	300 MG	Inalatória	2 id	9 h – 21 h	2	-
Domperidona 1 mg/ml Susp oral Fr 200 ml	Susp. oral	10 MG	Oral	3 id	Peq. Almoço - Almoço - Jantar	1	-
Cloreto de Potássio 600 mg Comp LP	Comp. LP	600 mg	Oral	3 id	Peq. Almoço – Almoço - Jantar	3	-
Lactulose 10 g/15 ml Xar Saq 15 ml	Xar.	15 ML	Oral	2 id	10 h – 17 h	2	-
Sertralina 50 mg Comp	Comp.	50 MG	Oral	2 id	10 h – 20 h	2	-
Levetiracetam 100 mg/ml Sol inj Fr 5 ml IV	Sol. inj.	500 MG	I.V.	1 id	14 h	1	-
Amlodipina 10 mg Comp	Comp.	10 MG	Oral	1 id	19 h	1	-
Diazepam 5 mg Comp	Comp.	5 MG	Oral	1 id	22 h	1	-
Diazepam 5 mg Comp	Comp.	5 MG	Oral	SOS1	SOS até 1 id	1	-
Ondansetrom 8 mg Comp	Comp.	8 MG	Oral	SOS2	SOS até 2 id	2	-
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	Sol. inj.	1000 MG	I.V.	SOS3	SOS até 3 id	3	-
Metamizol magnésico 575 mg Cáps	Cáps.	575 MG	Oral	SOS3	SOS até 3 id	3	-

II. Reconciliação

A reconciliação da medicação é o processo de análise da medicação de um doente, sempre que ocorrem alterações na medicação, com o objetivo de evitar discrepâncias, nomeadamente omissões, duplicações ou doses inadequadas, promovendo a adesão à medicação e contribuindo para a prevenção de incidentes relacionados com a medicação.

A informação relativa à medicação habitual do doente é a seguinte:

- Tansulosina;
- Eliquis 2,5 mg 2 id;

- Levetiracetam 500 mg 2 id;
- Sertralina 50 mg.

Tansulosina:

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias. Medicamentos usados nas perturbações da micção. Medicamentos usados na retenção urinária. Medicamentos destinados exclusivamente ao tratamento da doença da próstata.

A tansulosina tem indicação nos sintomas do trato urinário inferior (STUI) associados a hiperplasia benigna da próstata (HBP). Liga-se seletiva e competitivamente aos recetores adrenérgicos $\alpha 1$ pós-sinápticos, em particular ao subtipo $\alpha 1A$ e $\alpha 1D$, provocando o relaxamento da musculatura lisa da próstata e da uretra, aliviando a obstrução e melhorando assim os sintomas de micção. Também aumenta a taxa máxima de fluxo urinário e melhora os sintomas associados ao enchimento em que a instabilidade vesical desempenha um papel importante.

As únicas formulações disponíveis são em cápsulas e em comprimidos, que têm de ser deglutidos inteiros sem ser esmagados ou mastigados para não interferir com a libertação prolongada da cápsula/comprimido. Como o doente tem dieta 0, não é possível a administração de tansulosina.

Apixabano (Eliquis) 2,5 mg 2 id:

Grupo farmacoterapêutico: Anticoagulantes e antitrombóticos, inibidores diretos do fator Xa.

Apixabano é um inibidor potente, oral, reversível, direto e altamente seletivo para o local ativo do fator Xa. Inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo e a atividade protrombinase. Não tem efeito direto na agregação plaquetária, no entanto inibe indiretamente a agregação plaquetária induzida pela trombina. Ao inibir o fator Xa, previne a formação de trombina e o desenvolvimento do trombo. Está indicado na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular com um ou mais fatores de risco tais como AVC prévio.

Apixabano apenas está disponível em comprimidos. Os comprimidos podem ser esmagados e suspensos em 60 ml de água ou em 5% de dextrose em água, e imediatamente distribuídos através de um tubo nasogástrico. No entanto, o apixabano está contraindicado no tratamento concomitante com qualquer outro agente anticoagulante, como a enoxaparina sódica, pois aumenta o risco de hemorragia. Para além disso, não existe experiência clínica em doentes a realizar diálise, por isso não é recomendado o uso de apixabano neste doente.

Levetiracetam 500 mg 2 id:

Consultar a discussão da terapêutica no ponto 12.

Sertralina 50 mg:

Grupo farmacoterapêutico: Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antidepressores.

A sertralina é um inibidor potente e específico da recaptção neuronal da serotonina (5-HT), resultando na potenciação dos efeitos 5-HT.

Está indicada em episódios depressivos major e prevenção de recorrência de episódios depressivos major, perturbação de pânico, com ou sem agorafobia, perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC), perturbação de ansiedade social e perturbação de *Stress* Pós-Traumático (PTSD). Não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal, no entanto deve ser ajustada em idosos, pois pode existir um risco maior de hiponatremia.

Este medicamento não foi prescrito numa primeira fase no internamente devido às interações com os outros medicamentos:

Sertralina + Linezolida (interação major) - pode potencializar o risco de síndrome da serotonina, pois a linezolida inibe o metabolismo da serotonina.

Sertralina + Levetiracetam (interação moderada) - Os efeitos do sistema nervoso central e/ou os efeitos depressores respiratórios podem estar aumentados, especialmente em pacientes idosos e debilitados.

Sertralina + Enoxaparina sódica (interação moderada) - Os inibidores da recaptção de serotonina podem potencializar o risco de hemorragia. É necessário estar atento a sinais de hemorragia.

Sertralina + furosemida (interação moderada) - pode potencializar o risco de hiponatremia; os agentes anti-hipertensivos, como os diuréticos, podem potencializar a hipotensão ortostática que pode ocorrer durante a terapia com inibidores seletivos da recaptção da serotonina.

12. Discussão:

O doente foi admitido no Serviço de Urgência a 22-11-2019, apresentando LRA de causa multifatorial (contraste IV/iatrogenia gentamicina/sépsis), edema generalizado com necessidade de início de HD e oligúria; foi isolado MRSA nas secreções, tendo, portanto, a

ferida cirúrgica infeccionada; TEP; e desnutrição. Posteriormente, foi transferido para a Unidade de Cuidados Cirúrgicos Intermediários (UCCI) - unidade de permanência curta destinada a doentes provenientes de cirurgias quando necessitam de monitorização adicional antes de voltarem para a enfermaria do serviço -e depois para a Cirurgia B (cólon e reto).

As consequências fisiológicas da insuficiência renal são:

- Reduzida filtração de resíduos metabólicos, daí que a creatinina e o azoto ureico se encontram aumentados;
- Menor controlo da distribuição de água (doente em anasarca), eletrólitos e ácido no sangue (lactato aumentado);
- Perda da capacidade de produção hormonal, nomeadamente de eritropoietina que controla a produção de eritrócitos, que se encontram baixos.

A hemoglobina baixa pode ser por má nutrição ou por falência renal.

A proteína C reativa (parâmetro de inflamação) está elevada, assim como os leucócitos, indicando uma infeção, como se confirma a partir do exsudado da ferida cirúrgica, onde foi isolado o *Staphylococcus aureus*.

A terapêutica instituída apresenta-se na tabela I. Discussão da terapêutica:

- **Albumina Humana 200 g/l Sol inj Fr 50 ml IV (30 g 3 id):**

Grupo farmacoterapêutico: Corretivos da volémia e das alterações eletrolíticas. Substitutos do plasma e das frações proteicas do plasma.

A partir do controlo analítico, observa-se que as proteínas totais e a albumina estão baixas.

A albumina humana corresponde a mais de metade das proteínas totais do plasma. A albumina humana 200 g/l apresenta um efeito hiperoncótico, tendo como função fisiológica a contribuição para a pressão oncótica do sangue e função de transporte, ou seja, estabiliza o volume de sangue em circulação e transporta hormonas, enzimas, medicamentos e toxinas. É, portanto, indicada na reposição e manutenção do volume de sangue circulante. É útil na fase pós-aguda em doentes edematosos, como é o caso deste doente, devido à sobrecarga de sal e água, quando ainda apresentam uma deficiência de volume plasmático, pois a albumina ajuda a extrair fluido do espaço intersticial para o espaço intravascular e melhora a perfusão renal, permitindo a excreção do excesso de sal e água.

Quando se administra albumina humana, deve-se monitorizar o comportamento hemodinâmico, nomeadamente a pressão sanguínea arterial e frequência cardíaca, débito urinário, eletrólitos e hematócrito/hemoglobina.

- **Furosemida 20 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV (60 mg 3 id):**

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Diuréticos de ansa.

A furosemida é um diurético da ansa potente que inibe a reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle, resultando no aumento da excreção de sódio e, conseqüentemente, da excreção urinária. É indicada neste doente para o tratamento do edema de origem renal. A dose inicial recomendada na manutenção da excreção de fluido no caso de insuficiência renal aguda é de 40 mg administrada na forma de injeção intravenosa ou, se essa dosagem não aumentar adequadamente a excreção de fluido, deve ser administrada em perfusão intravenosa com uma taxa de perfusão de 50 a 100 mg por hora, devendo utilizar-se a dose mais baixa suficiente para alcançar o efeito terapêutico desejado. A dose diária máxima recomendada é de 1500 mg, no entanto em insuficientes renais, a eliminação da furosemida é mais lenta e a sua semi-vida é prolongada. Como o doente está em anasarca e vai-lhe ser administrado soro, esta dose é necessária.

A furosemida é pouco dialisável em doentes sob tratamento com hemodiálise.

- **Brometo de ipratrópio 0.25 mg/l ml Sol inal neb Fr 1 ml (0,25 mg 3 id):**

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas colinérgicos.

O brometo de ipratrópio é um anticolinérgico que inibe o aumento da concentração intracelular de monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico), provocado pela interação da acetilcolina com os recetores muscarínicos do músculo liso brônquico, promovendo a broncodilatação.

É indicado no tratamento do broncospasmo reversível associado à doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), no entanto não há informação do doente sofrer desta patologia. A dose recomendada é de 250 a 500 microgramas 3 a 4 vezes ao dia.

A partir das análises realizadas, verifica-se que o doente tem algum grau de anaerobiose devido à pressão de oxigénio reduzida e lactato aumentado. Pode ser dado oxigénio ao doente, de modo a regularizar estes níveis. O brometo de ipratrópio ao provocar broncodilatação, melhora a respiração, podendo também resolver estes níveis. Após a resolução, deve ser suspenso.

- **Nistatina 100000 U.I./ml Susp oral Fr 30 ml (2 ml 3 id):**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-infecciosos. Antifúngicos.

A nistatina atua por ligação aos esteroides na membrana celular das estirpes sensíveis de *Candida*, provocando alterações na permeabilidade da membrana e a subsequente saída dos componentes intracelulares. Está indicada para o tratamento de candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio e a posologia varia de 1 a 6 ml administrada quatro vezes ao dia, devendo ser mantida pelo menos 48 horas depois do desaparecimento dos sintomas.

- **Levetiracetam 100 mg/ml Sol inj Fr 5 ml IV (100 mg 1 id):**

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos.

Em monoterapia, está indicado no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos com epilepsia diagnosticada de novo. A dose inicial recomendada é de 250 mg duas vezes por dia até uma dose máxima de 1500 mg duas vezes por dia, no entanto recomenda-se um ajuste da dose em doentes idosos com alteração da função renal através da seguinte fórmula.

$$CLcr (ml/min/1,73 m^2) = \frac{CLcr (ml/min)}{BSA doente (m^2)} \times 1,73$$

$$\text{em que } CL_{Cr} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{[140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina s\u00e9rica (mg/dl)}} \quad \text{e} \quad BSA = \sqrt{\frac{\text{peso (kg)} \times \text{altura (cm)}}{3600}}$$

Atendendo \u00e0 falta de informa\u00e7\u00e3o acerca da altura e peso do doente, considerou-se para efeitos de c\u00e1lculos 170 cm e 70 kg. A clearance da creatinina do doente \u00e9 27,63 ml/min/1,73 m², logo a dose recomendada \u00e9 de 250 a 500 mg duas vezes por dia. Por isso, a dose de levetiracetam deve ser aumentada. Ap\u00f3s a di\u00e1lise, \u00e9 recomendada uma dose suplementar de 250 a 500 mg.

No entanto, n\u00e3o h\u00e1 informa\u00e7\u00e3o do doente sofrer de crises epil\u00e9ticas, devendo, por isso, ser avaliado com o m\u00e9dico a suspens\u00e3o deste medicamento.

- **Linezolida 600 mg/300 ml Sol inj Fr 300 ml IV (600 mg 2 id):**

Grupo farmacoterap\u00e9utico: Outros antibacterianos.

Linezolida \u00e9 um agente antibacteriano sint\u00e9tico, que inibe seletivamente a s\u00edntese das prote\u00ednas bacterianas atrav\u00e9s de um mecanismo de a\u00e7\u00e3o \u00fanico. Liga-se especificamente a um local do ribossoma bacteriano (23S, da subunidade 50S) e evita a forma\u00e7\u00e3o de um complexo de inicia\u00e7\u00e3o funcional 70S, que \u00e9 um componente essencial do processo de tradu\u00e7\u00e3o. O efeito p\u00f3s-antibiot\u00edco in vivo, determinado em modelos animais, foi de 3,6 horas para o *Staphylococcus aureus*. O tempo de concentra\u00e7\u00e3o acima da concentra\u00e7\u00e3o inibit\u00f3ria m\u00ednima (CIM) \u00e9 o par\u00e2metro que se correlaciona com a efic\u00e1cia, logo o regime de administra\u00e7\u00e3o deve maximizar a dura\u00e7\u00e3o da exposi\u00e7\u00e3o.

Linezolida est\u00e1 indicada no tratamento de infe\u00e7\u00f5es complicadas da pele e tecidos moles, apenas quando os testes microbiol\u00f3gicos estabelecerem que a infe\u00e7\u00e3o \u00e9 causada por bact\u00e9rias Gram-positivas suscet\u00edveis - o doente apresenta uma ferida cir\u00fargica onde foi isolado *Staphylococcus aureus*, que \u00e9 um aer\u00f3bio Gram-positivo sens\u00edvel \u00e0 linezolida - e apenas em infe\u00e7\u00f5es com infe\u00e7\u00e3o concomitante com microrganismos Gram-negativos, conhecida ou poss\u00edvel, se n\u00e3o existirem alternativas de tratamento dispon\u00edveis. Deve ser iniciado o tratamento concomitante contra microrganismos Gram-negativos.

Segundo RCM, a dose recomendada em infe\u00e7\u00f5es graves da pele e tecidos moles \u00e9 de 600 mg duas vezes por dia, n\u00e3o sendo necess\u00e1rio ajuste posol\u00f3gico em doentes com fun\u00e7\u00e3o renal alterada. Como cerca de 30 % de uma dose de linezolida \u00e9 removida durante 3 horas de hemodi\u00e1lise, este f\u00e1rmaco deve ser administrado ap\u00f3s a sess\u00e3o de di\u00e1lise.

O *Staphylococcus aureus* isolado do exsudado da ferida cir\u00fargica \u00e9 sens\u00edvel \u00e0 gentamicina, trimetoprim/sulfametoxazol e vancomicina. Como o doente teve iatrogenia \u00e0 gentamicina, este f\u00e1rmaco n\u00e3o deve ser utilizado, para al\u00e9m de que apenas \u00e9 ativo contra bact\u00e9rias gram-negativas. No entanto, poderia ter sido prescrito trimetoprim/sulfametoxazol ou vancomicina antes da introdu\u00e7\u00e3o da linezolida, pois esta s\u00f3 deve ser usada quando n\u00e3o existem alternativas de tratamento dispon\u00edveis.

- **Ceftazidima 1000 mg P\u00f3 sol inj Fr IM IV (1000 mg 2 id):**

Grupo farmacoterap\u00e9utico: Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Cefalosporinas. Cefalosporinas de 3^a gera\u00e7\u00e3o.

A ceftazidima, ao ligar-se \u00e0s prote\u00ednas de liga\u00e7\u00e3o \u00e0 penicilina (PBPs), inibe a s\u00edntese da parede celular bacteriana e interrompe a bioss\u00edntese da parede celular, levando \u00e0 lise celular e morte bacteriana.

Est\u00e1 indicada no tratamento de infe\u00e7\u00f5es complicadas da pele e tecidos moles na dose de 1-2 g a cada 8 h. Em doentes com a fun\u00e7\u00e3o renal comprometida \u00e9 recomend\u00e1vel uma redu\u00e7\u00e3o na dose de ceftazidima. Tendo em conta a depura\u00e7\u00e3o da creatinina do doente de 29,03 ml/min, a dose deve ser 1 g de 24/24 h, no entanto de acordo com a creatinina s\u00e9rica de 2,21 mg/dl, a dose deve ser 1 g de 12/12 h. Tendo em conta a intera\u00e7\u00e3o da ceftazidima com a furosemida, a dose de ceftazidima deveria ser reduzida para 1 g de 24/24 h.

Doses de manuten\u00e7\u00e3o de ceftazidima recomendadas na insufici\u00eancia renal

Depura\u00e7\u00e3o da Creatinina (ml/min.)	Creatinina S\u00e9rica (\u00b5mol/l (mg/100 ml))	Dose de Ceftazidima recomendada (g)	Intervalo entre as doses (horas)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1,0	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1,0	24

A semivida s\u00e9rica da ceftazidima durante a hemodi\u00e1lise varia de 3 a 5 horas. Ap\u00f3s cada sess\u00e3o de hemodi\u00e1lise, a dose de manuten\u00e7\u00e3o recomendada deve ser repetida.

Como o doente est\u00e1 em hemodi\u00e1lise, estes antibi\u00f3ticos tamb\u00e9m s\u00e3o usados para profilaxia de infe\u00e7\u00f5es por microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, devendo a linezolida ser substituída pela vancomicina.

- **Pantoprazol 40 mg P\u00f3 sol inj Fr IV (40 mg 1 id):**

Grupo farmacoterap\u00e9utico: Aparelho Digestivo. Anti\u00e1cidos e antiulcerosos. Modificadores da secre\u00e7\u00e3o g\u00e1strica. Inibidores da bomba de prot\u00f5es.

O pantoprazol inibe a secre\u00e7\u00e3o de \u00e1cido clor\u00eddrico no est\u00f4mago atrav\u00e9s do bloqueio espec\u00edfico das bombas de prot\u00f5es das c\u00e9lulas parietais. Ao bloquear a enzima H⁺/K⁺-ATPase, inibe a etapa final da produ\u00e7\u00e3o de \u00e1cido clor\u00eddrico no est\u00f4mago, afetando a secre\u00e7\u00e3o \u00e1cida tanto basal como estimulada. O tratamento com pantoprazol origina uma redu\u00e7\u00e3o da acidez no est\u00f4mago e, conseq\u00fcentemente, um aumento de gastrina proporcional \u00e0 redu\u00e7\u00e3o da acidez, assim como os inibidores dos recetores H2. No entanto, a liga\u00e7\u00e3o distal do pantoprazol \u00e0 enzima, relativamente aos recetores celulares, inibe a secre\u00e7\u00e3o de \u00e1cido clor\u00eddrico independente da produ\u00e7\u00e3o de gastrina. O al\u00edvio dos sintomas \u00e9 alcan\u00e7ado em cerca de 2 semanas.

Est\u00e1 indicado na esofagite de refluxo, \u00falcera duodenal e g\u00e1strica e outras situa\u00e7\u00f5es de hipersecre\u00e7\u00e3o patol\u00f3gica na dose de 40 mg uma vez por dia. N\u00e3o \u00e9 necess\u00e1rio ajuste de dose em insuficientes renais.

- **Enoxaparina s\u00f3dica 40 mg/0.4 ml Sol inj Ser 0.4 ml SC (40 mg 2 id):**

Grupo farmacoterap\u00e9utico: Sangue, Anticoagulantes e Antitromb\u00f3ticos, Anticoagulantes, Heparinas.

\u00c9 indicada na profilaxia da doen\u00e7a tromboemb\u00f3lica venosa em doentes com mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso (na dose de 20 mg 1 id durante um per\u00edodo m\u00ednimo de 6 a 14 dias) e na preven\u00e7\u00e3o da forma\u00e7\u00e3o de trombos

na circulação extracorporeal durante a hemodiálise (a dose recomendada é de 1 mg/kg (70 mg) e nos doentes com elevado risco hemorrágico, é de 0,5 mg/kg (35 mg) ou 0,75 mg/kg (52,5 mg), dependendo se o sistema de aporte vascular é duplo ou simples, respetivamente).

Deve-se ponderar a substituição da enoxaparina sódica pelo apixabano ou pela heparina não fracionada que é preferida para doentes com insuficiência renal avançada.

O doente faz ainda dois analgésicos em SOS:

- **Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV (1000 mg SOS até 3 id):**
Grupo farmacoterapêutico: Sistema Nervoso Central. Analgésicos e antipiréticos.
Está indicado para o tratamento, de curta duração, da dor moderada, especialmente após cirurgia.
- **Metamizol magnésico 2000 mg/5 ml Sol inj Fr 5 ml IM IV (2 g SOS até 3 id):**
Grupo farmacoterapêutico: Sistema Nervoso Central. Analgésicos e antipiréticos.
O metamizol apresenta uma ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética e está indicado na dor aguda intensa, incluindo dor espasmódica e dor tumoral, na dose de uma ampola por via intravenosa lenta (3 a 5 minutos) de 8 em 8 horas.

Atendendo ao estado de desnutrição do doente, é necessário a introdução de uma bolsa nutritiva. Normalmente, as bolsas nutritivas são constituídas por aminoácidos, glucose, lípidos e eletrólitos. Podem ainda ser adicionados oligoelementos, vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, de acordo com as necessidades do doente.

Durante o internamento, é-lhe prescrito darbepoetina alfa 40 µg/0,4 ml Sol inj Ser 0.4 ml IV SC, 40 mcg 1x/semana, para o tratamento da anemia.

Analisando a terapêutica antes da alta (tabela 4), a medicação prescrita em ambulatório externo (tabela 3), observa-se que o doente continua com um analgésico, o metamizol magnésico (Dolocalma), e um antiemético, o ondasetrom, ambos em SOS; como os níveis de potássio se mantêm baixos, continua terapêutica com cloreto de potássio. Quanto à anticoagulação com a enoxaparina, não há informação sobre se o doente é acamado ou não. A enoxaparina deve ser substituída novamente para o apixabano, que tem indicação na fibrilhação auricular. Quanto à terapêutica habitual, como o doente já faz outros fármacos por via oral, a tansulosina pode ser novamente introduzida; o Levetiracetam deve ser retirado e pode continuar terapêutica com a sertralina. É-lhe ainda prescrito um suplemento hipercalórico, indicado em doentes com déficit energético como é o caso de doentes renais e idosos.

O doente tem alta a 16-01-2019, apresentando a ferida abdominal aberta com tecido de granulação, que é indicador do processo de cicatrização, colostomia funcionante e com boa vitalidade. Deve manter os cuidados de penso no domicílio, reforçar a hidratação oral e deverá repetir as análises na semana seguinte.

13. Bibliografia

Prontuário terapêutico disponível em <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Albumina Humana 200 g/l solução para perfusão. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=585122&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Brometo de ipratrópio 250 µg /l ml, solução para inalação por nebulização. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45466&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Cefotaxima 1000 mg Pó para solução injetável. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45279&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Darbepoetina alfa 40 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia. Disponível em https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Aranesp-epar-product-information_pt.pdf [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Eliquis 2,5 mg comprimidos revestidos por película. Disponível em https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Eliquis-epar-product-information_pt.pdf [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=622804&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Furosemida 20 mg/2 ml solução injetável. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56224&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Gentamicina. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3882&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Levetiracetam 100 mg/ml solução oral. Disponível em https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/Keppra-epar-product-information_pt.pdf [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Linezolid 2 mg/ml solução para perfusão. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=605722&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Metamizol magnésico. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2769&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Nistatina 100.000 U.I./ml Suspensão oral. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5846&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Pantoprazol 40 mg pó para solução injetável. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6636&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Paracetamol 10 mg/ml solução para perfusão. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47946&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Sertralina 50 mg comprimidos revestidos por película. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9484&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento. Tansulosina 0,4 mg cápsulas de libertação prolongada. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39278&tipo_doc=rcm [Consultado a 30/01/2019].

PREVENÇÃO de fibrilação atrial e acidente vascular cerebral (AVC): Anticoagulantes, [Heart Rhythm Society](#), 2016.

Anexo 8: Folha de cálculo para cálculo das doses a administrar de bevacizumab, cetuximab e ustecinumab

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1												
2	PREENCHER OS CAMPOS A AMARELO											
3	DOSES A ADMINISTRAR INDICADAS A VERDE											
4	Bevacizumab (Avastin 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão)											
5	Dados do doente:											
6	Peso		kg									
7	Bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado produzido por tecnologia de ADN em células de ovário de hamster chinês											
8	A dose é administrada sob a forma de perfusão intravenosa (IV) A dose inicial deve ser administrada durante 90 minutos. Se a primeira perfusão for bem tolerada, a administração da segunda perfusão pode ser feita durante 60 minutos. Se a perfusão com duração de 60 minutos for bem tolerada, todas as perfusões seguintes poderão ser administradas durante 30 minutos Não deve ser administrado sob a forma de injeção intravenosa rápida ou bólus											
9	Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos. A segurança e eficácia de bevacizumab em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas A redução de dose devido a reações adversas não é recomendada. Se indicado, a terapêutica deverá ser temporariamente suspensa ou permanentemente descontinuada											
10												
11	Carcinoma metastizado do cólon ou do reto (mCRC) Em associação com quimioterapia contendo fluoropirimidinas	5 mg/kg ou 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas ou 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg	ou	0 mg			
12						Corresponde a	0 mg	ou	0 mg			
13												
14	Cancro da mama metastizado (mBC) Em associação com paclitaxel ou Em associação com capecitabina, nos quais o tratamento com outras opções de quimioterapia, incluindo taxanos ou antitubiosinas, não é considerado apropriado Doentes tratados com taxanos e regimes contendo antitubiosinas em contexto adjuvante nos últimos 12 meses devem ser excluídos do tratamento com Avastin em associação com capecitabina	10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas ou 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg					
15						Corresponde a	0 mg					
16												
17	Cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC) Tratamento de primeira linha de NSCLC não escamoso em associação com quimioterapia baseada em platina	Avastin é administrado em associação a quimioterapia com base em platina, em até 6 ciclos de tratamento, seguidos de Avastin em monoterapia até progressão da doença A dose recomendada é de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas										
18						Corresponde a	0 mg	ou	0 mg			
19	Tratamento de primeira linha de NSCLC não escamoso com mutações ativadoras do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) em associação com erlotinib	Deverá realizar-se o teste da mutação do EGFR antes do início do tratamento com a combinação de Avastin e erlotinib A dose recomendada de Avastin, quando utilizado em associação com erlotinib, é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg					
20						Corresponde a	0 mg					
21	Cancro de células renais avançado e/ou metastizado (mRCC)	10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas				Corresponde a	0 mg					
22												
23	Cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio e cancro											
24	Tratamento de primeira linha	Avastin é administrado em associação com carboplatina e paclitaxel, até 6 ciclos de tratamento, seguidos do uso continuado de Avastin como agente único até progressão da doença ou durante o máximo de 15 meses ou até a toxicidade ser inaceitável A dose recomendada de Avastin é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg					
25	Tratamento da doença recorrente sensível a platina	Avastin é administrado em associação com carboplatina e gemcitabina durante 6 ciclos e até 10 ciclos, ou em associação com carboplatina e paclitaxel durante 6 ciclos e até 8 ciclos, seguidos do uso continuado de Avastin como agente único até progressão da doença				Corresponde a	0 mg					
26	Tratamento da doença recorrente resistente a platina	15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas Se administrado com paclitaxel ou doxorubicina lipossómica peguinhada, a dose recomendada de Avastin é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas Se administrado com topotecano (administrado nos dias 1-5, em cada 3 semanas), a dose recomendada de Avastin é de 15 mg/kg de peso corporal administrado uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg					
27						Corresponde a	0 mg					
28	Cancro do colo do útero	Avastin é administrado em associação com paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecano A dose recomendada de Avastin é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg					
29												
30												

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
17	Cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC) Tratamento de primeira linha de NSCLC não escamoso em associação com quimioterapia baseada em platina	Avastin é administrado em associação a quimioterapia com base em platina, em até 6 ciclos de tratamento, seguidos de Avastin em monoterapia até progressão da doença A dose recomendada é de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg	ou	0 mg			
18						Corresponde a	0 mg	ou	0 mg			
19	Tratamento de primeira linha de NSCLC não escamoso com mutações ativadoras do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) em associação com erlotinib	Deverá realizar-se o teste da mutação do EGFR antes do início do tratamento com a combinação de Avastin e erlotinib A dose recomendada de Avastin, quando utilizado em associação com erlotinib, é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg					
20						Corresponde a	0 mg					
21	Cancro de células renais avançado e/ou metastizado (mRCC)	10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas				Corresponde a	0 mg					
22												
23	Cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio e cancro											
24	Tratamento de primeira linha	Avastin é administrado em associação com carboplatina e paclitaxel, até 6 ciclos de tratamento, seguidos do uso continuado de Avastin como agente único até progressão da doença ou durante o máximo de 15 meses ou até a toxicidade ser inaceitável A dose recomendada de Avastin é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg					
25	Tratamento da doença recorrente sensível a platina	Avastin é administrado em associação com carboplatina e gemcitabina durante 6 ciclos e até 10 ciclos, ou em associação com carboplatina e paclitaxel durante 6 ciclos e até 8 ciclos, seguidos do uso continuado de Avastin como agente único até progressão da doença				Corresponde a	0 mg					
26	Tratamento da doença recorrente resistente a platina	15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas Se administrado com paclitaxel ou doxorubicina lipossómica peguinhada, a dose recomendada de Avastin é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas Se administrado com topotecano (administrado nos dias 1-5, em cada 3 semanas), a dose recomendada de Avastin é de 15 mg/kg de peso corporal administrado uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg					
27						Corresponde a	0 mg					
28	Cancro do colo do útero	Avastin é administrado em associação com paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecano A dose recomendada de Avastin é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 3 em 3 semanas				Corresponde a	0 mg					
29												
30												

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
3	PREENCHER OS CAMPOS A AMARELO											
4	DOSES A ADMINISTRAR INDICADAS A VERDE											
5	Cetuximab (Erbix 5mg/ml solução para perfusão)											
6	Dados do doente:											
7	Peso		kg									
8	Altura		cm									
9	Superfície corporal		m ²	0								
10	Cetuximab é um anticorpo IgG1 monoclonal quimérico produzido a partir de uma linhagem de células de mamíferos (Sp2/0), por tecnologia de ADN recombinante											
11	É necessária uma monitorização cuidadosa durante a perfusão e até, pelo menos, 1 hora após o final da mesma. Deve estar assegurada a disponibilidade de equipamento de reanimação. Antes da primeira perfusão, deve administrar-se ao doente um anti-histamínico e um corticosteroide pelo menos 1 hora antes da administração de cetuximab. Esta pré-medicação é recomendada antes de todas as perfusões seguintes. Não é necessário um ajuste da dose nos idosos, ainda que a experiência seja limitada em doentes com idade igual ou superior a 75 anos Não existe utilização relevante de cetuximab na população pediátrica nas indicações concedidas											
13	Dose inicial: 400 mg por m ² de superfície corporal	Corresponde	0 mg	1x/semana	A dose inicial deve ser administrada lentamente e a velocidade de perfusão não deve exceder 5 mg/min O tempo de perfusão recomendado é de 120 minutos O tempo de perfusão recomendado para as doses semanais seguintes é de 60 minutos A velocidade de perfusão não deve exceder os 10 mg/min							
14	Doses semanais seguintes: 250 mg por m ² de superfície corporal	Corresponde a	0 mg	1x/semana								
15	Cancro colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)											
16	<ul style="list-style-type: none"> Em associação com quimioterapia à base de irinotecano Em primeira linha em associação com FOLFOX Em monoterapia em doentes que não responderam a tratamentos que incluíam irinotecano e/ou oxaliplatina e em intolerantes ao irinotecano <p>É necessária evidência do estado de RAS não mutado (KRAS e NRAS) antes de se iniciar o tratamento com Erbitux. Os citotóxicos apenas podem ser administrados 1 hora após o final da perfusão com Erbitux</p>											
17	Carcinoma pavimentocelular da cabeça											
18	<ul style="list-style-type: none"> Em associação com radioterapia para a doença localmente avançada Recomenda-se que se inicie a terapêutica com cetuximab uma semana antes da radioterapia e que se continue a terapêutica com cetuximab até ao fim do período de radioterapia Em associação com quimioterapia à base de compostos de platina na doença recorrente e/ou metastática, seguida de cetuximab como terapêutica de manutenção até à progressão da doença A quimioterapia não pode ser administrada sem que tenha decorrido 1 hora após o final da perfusão com cetuximab 											
Bevacizumab Cetuximab Ustecinumab +												

	A	B	C	D	E	F	G	H
2	PREENCHER OS CAMPOS A AMARELO							
3	DOSES A ADMINISTRAR INDICADAS A VERDE							
5	Ustecinumab (STELARA)							
6	Dados do doente:							
7	Idade		anos					
8	Peso		kg					
10	Ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1k anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano produzido numa linhagem de células de mieloma murino utilizando a tecnologia de ADN recombinante							
11	Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos							
12	Psoríase em placas moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato (MTX) ou PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta A)							
13				Dose inicial (via SC)	Dose após 4 semanas (via SC)	Dose a cada 12 semanas (via SC)		
14		Peso > 100 kg		45 mg	45 mg	45 mg		
15				90 mg	90 mg	90 mg		
16	A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até às 28 semanas.							
17	Psoríase em placas pediátrica							
18	Tratamento de psoríase em placas moderada a grave em doentes adolescentes com idade ≥ 12 anos, que são inadequadamente controlados por, ou são intolerantes a, outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias	Peso		Dose recomendada (via SC)	Corresponde a	0 mg		
19		< 60 kg		0,75 mg/kg				
20		≥ 60 kg a ≤ 100 kg		45 mg				
21		> 100 kg		90 mg				
22	STELARA deve ser administrado nas Semanas 0 e 4 e posteriormente a cada 12 semanas Deve ser considerada a descontinuação do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta até às 28 semanas de tratamento.							
23	Artrite psoriática (AP)							
24	Isoladamente ou em associação com MTX, em doentes adultos quando a resposta terapêutica a medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) não biológicos tenha sido inadequada			Dose inicial (via SC)	Dose após 4 semanas (via SC)	Dose a cada 12 semanas (via SC)		
25		Peso > 100 kg		45 mg	45 mg	45 mg		
26				90 mg	90 mg	90 mg		
27	A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até às 28 semanas.							
28	Doença de Crohn ativa moderada a grave, em adultos que							
29	O tratamento com STELARA deve ser iniciado com uma dose intravenosa (IV) única baseada no peso corporal							
Bevacizumab Cetuximab Ustecinumab +								

**CAPÍTULO II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM
FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

FARMÁCIA SÃO JOSÉ

Lista de Abreviaturas

DCI - Denominação Comum Internacional

FSJ - Farmácia São José

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

I. Introdução

O estágio curricular em Farmácia Comunitária possibilita a aplicação e consolidação dos conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e o desenvolvimento de competências fundamentais ao exercício da profissão como farmacêutico comunitário.

O farmacêutico comunitário é um agente de saúde com atividade centrada na comunidade.¹ Deve colaborar com os vários profissionais de saúde, promovendo a saúde pública e a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde, garantindo, na dispensa, a informação correta sobre a sua utilização, tendo sempre presente o elevado grau de responsabilidade e o dever ético.¹ As funções do farmacêutico comunitário englobam o “contacto com outros profissionais de saúde, controlo de psicotrópicos e estupefacientes, dispensa clínica de medicamentos, acompanhamento farmacoterapêutico, contacto com os centros de informação dos medicamentos, gestão da formação dos colaboradores, gestão das reclamações, gestão da informação de segurança do medicamento (atividades de farmacovigilância) e gestão de campanhas de saúde pública”.²

O estágio decorreu de 1 de abril a 31 de julho de 2019 na Farmácia São José (FSJ), em Coimbra, sob orientação do Dr. Paulo Monteiro. Durante o estágio, realizei diversas tarefas, particularmente atendimento ao público, medição de parâmetros bioquímicos, receção de encomendas, reclamações/devoluções e conferência do receituário.

O relatório de estágio apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT, onde se referem os fatores internos - pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) - e os fatores externos – oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

2. Análise SWOT

Tabela 1: Análise SWOT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Localização• Instalações• Sifarma 2000[®]• Plano de estágio	<ul style="list-style-type: none">• Sifarma 2000[®]• Comunicação com os utentes• Aconselhamento de determinados produtos
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Formações• Serviços farmacêuticos• Promoção da saúde na comunidade	<ul style="list-style-type: none">• Medicamentos esgotados• Locais de venda de MNSRM• Automedicação• Prescrições manuais

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização

A FSJ está inserida no centro comercial Primavera, perto de hospitais (Hospital da Universidade de Coimbra e Hospital Pediátrico), do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, da Maternidade Bissaya Barreto, do Centro de Saúde de Celas e de vários consultórios médicos, o que leva a uma grande afluência de pessoas à farmácia. Durante o estágio pude contactar com pessoas de várias classes etárias e sociais tendo, assim, a oportunidade de comunicar com utentes com várias características e com a solicitação de diversos pedidos.

2.1.2. Instalações

A FSJ é constituída por dois pisos. No piso inferior, existem dez balcões para a realização do atendimento, dois gabinetes para medição dos parâmetros bioquímicos e administração de vacinas e medicamentos injetáveis, consultas de nutrição realizadas uma vez por semana por uma nutricionista, realização de rastreios faciais realizados pelas conselheiras das marcas de dermocosmética e outros rastreios como foi o caso da identificação de *Helicobacter pylori*.

A farmácia dispõe de um *CashGuard*, que é um sistema que permite guardar o dinheiro e fazer os trocos automaticamente, permitindo um maior foco no atendimento ao reduzir os erros e o tempo para a realização do troco. Junto aos balcões encontram-se armários com gavetas onde se encontram os MSRMs com maior rotatividade e produtos muito solicitados como pensos, ligaduras, escovas, pastas de dentes, entre outros. Os lineares têm MNSRM organizados segundo a indicação terapêutica e, em cada uma destas categorias, por rentabilidade. Neste piso ainda existem gôndolas e um *Willach*, que é um sistema de armazenamento usado para outros produtos de maiores dimensões ou com bastante rotatividade como testes de gravidez, compressas, produtos de dermocosmética, entre outros.

No piso superior encontra-se o escritório, o laboratório, as instalações sanitárias, outros armários para armazenamento de produtos e o *robot*. O *robot* é um sistema de armazenamento e dispensa de medicamentos, que permite a otimização do espaço, o controlo de prazos de validade, pois dispensa os produtos com o prazo de validade mais curto, armazenamento de psicotrópicos e estupefacientes e permite um melhor atendimento com menor tempo à procura do medicamento, proporcionando mais tempo para o

aconselhamento e diminui os erros na dispensa dos medicamentos. Neste piso, encontram-se armazenados produtos de uso veterinário, suplementos alimentares, repelentes, material de ostomia, entre outros.

Os locais onde os produtos estão armazenados está identificado no Sifarma 2000[®], o que facilita bastante o atendimento.

2.1.3. Sifarma 2000[®]

A FSJ tem implementado o sistema informático Sifarma 2000[®]. Este programa permite gerir os *stocks* e as encomendas e auxilia o profissional durante o atendimento ao fornecer a informação científica (composição qualitativa e quantitativa, precauções, reações adversas, indicações terapêuticas, contraindicações, interações, posologia e doses) e o local onde o produto se encontra armazenado, tornando o atendimento mais rápido e com foco no aconselhamento ao doente. Além disso, fornece a classificação A.T.C. e informações sobre o produto como a forma farmacêutica, o imposto de valor acrescentado, *stock* disponível, *stock* mínimo e máximo, informações de compras/vendas, quantidade encomendada e o fornecedor preferencial. Também permite guardar informação relativa ao utente, como os medicamentos usados e os parâmetros bioquímicos.

O Sifarma 2000[®] ajudou-me bastante durante o atendimento para fornecer toda a informação fundamental ao doente. Além disso, auxilia na diminuição dos erros durante a dispensa dos produtos, porque é necessário verificar o Código Nacional de Produto no momento da dispensa.

2.1.4. Plano de estágio

Durante o estágio na FSJ tive a oportunidade de realizar várias tarefas de um farmacêutico comunitário. Realizei atendimento ao público, medição de parâmetros bioquímicos, receção e gestão de encomendas, reclamações/devoluções, conferência do receituário, organização de lineares e a reposição do *robot*.

2.1.4.1. Atendimentos ao público

No início do estágio o atendimento ao público foi apenas observacional. Após o período inicial, em que me estava a ambientar com o Sifarma 2000[®], deram-me autonomia, o

que me permitiu o contacto com o doente em diversas situações clínicas, a aplicação dos conhecimentos adquiridos durante o MIFC nas unidades curriculares de Farmacologia, Indicação Farmacêutica e Fitoterapia (ver 3. Casos Práticos) e o desenvolvimento de competências de comunicação.

Realizei a medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos) e tensão arterial e o respetivo aconselhamento. Além disso, realizei a faturação da administração de medicamentos injetáveis e observei a sua administração. Também, tive a oportunidade de preparar medicamentos para o tratamento da infertilidade como foi o caso do Menopur®.

Durante o atendimento, aprendi a realizar encomendas instantâneas pelo Sifarma 2000® e por telefone.

2.1.4.2. Receção e gestão de encomendas

Ao longo do estágio realizei a receção de várias encomendas, o que me permitiu o contacto com os diversos produtos e a noção da gestão dos mesmos. Foi importante para a associação do nome comercial ao DCI e o local de armazenamento dos mesmos, facilitando a sua procura durante o atendimento.

Por vezes, efetuei reclamações/devoluções. As devoluções podem ser devido ao estado da embalagem, produto em falta, prazo de validade curto ou produto errado e são realizadas através do Sifarma 2000®, após informar o fornecedor por contacto telefónico. Através do Sifarma 2000®, emite-se uma nota de devolução, sendo que o original e o duplicado vão para o fornecedor e o triplicado fica na farmácia.

As encomendas diárias são realizadas através do Sifarma 2000®, que gera uma lista com os produtos de acordo com o *stock* mínimo e máximo de cada produto, que é aprovada pela pessoa responsável antes de ser enviada para os fornecedores.

2.1.4.3. Conferência do receituário

A conferência das receitas manuais é realizada diariamente pelos estagiários e depois conferida novamente pelo farmacêutico responsável por esta função. As receitas são organizadas por organismo e por lote, tendo cada lote 30 receitas.

Durante a verificação de uma receita manual é essencial verificar a existência de ranhuras, cores diferentes, número de embalagens em cardinal e por extenso, vinheta e assinatura do prescritor, identificação da exceção que justifica o uso de receita manual, nome e número do utente, entidade responsável, regime especial de comparticipação, existências de portarias, data e validade da prescrição e data da dispensa, carimbo e assinatura da farmácia e assinatura do doente.

É fundamental conferir que os medicamentos dispensados ao doente correspondem aos prescritos pelo médico, assegurando a segurança do doente, ou seja, garantindo que dispensamos o medicamento certo, na dosagem, forma farmacêutica e quantidade certas.

Esta tarefa permitiu-me o conhecimento das regras de prescrição, nomeadamente podem ser prescritos, no máximo, quatro medicamentos diferentes por receita e cada receita apenas pode ter quatro embalagens, sendo que, no máximo, podem ser prescritas duas embalagens por medicamento. Também, caso a receita não tenha descrito a quantidade e dosagem do medicamento, tem de se dispensar a embalagem mais pequena e a dosagem mais pequena.

A realização da conferência do receituário contribuiu para a diminuição dos erros cometidos durante o atendimento como, por exemplo, a aplicação do regime de comparticipação errado e ter atenção à validade das receitas.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Sifarma 2000®

O Sifarma 2000® é o *software* mais usado pelas farmácias e, como tal, é importante termos conhecimento do seu funcionamento de modo a trabalharmos corretamente no programa, principalmente durante o atendimento. Apesar de ter tido oportunidade de trabalhar com o programa na unidade curricular de Organização e Gestão Farmacêutica, o número de aulas e o tempo foram insuficientes para aprender toda a informação essencial para um atendimento rápido e correto, pois senti que no início do estágio estava mais preocupada em não cometer erros do que no próprio aconselhamento ao doente.

Uma abordagem mais aprofundada deste programa durante o MICF seria benéfico para uma adaptação mais fácil e rápida no estágio em farmácia comunitária.

2.2.2. Comunicação com os utentes

Durante a fase inicial do estágio, senti dificuldade no contacto com os utentes, uma vez que o MICF não nos prepara para o atendimento ao público. O curso é bastante teórico e, por isso, penso que seria benéfico a implementação de aulas práticas mimetizando o atendimento na farmácia comunitária ou a realização de mais estágios obrigatórios durante o MICF.

2.2.3. Aconselhamento de determinados produtos

Durante o estágio senti dificuldade em responder às solicitações dos utentes em relação a produtos de uso veterinário e de dermocosmética. Embora o MICF tenha no seu plano de estudos as unidades curriculares de Dermofarmácia e Cosmética e Preparações de Uso Veterinário, estas áreas são muito vastas e o conhecimento adquirido nestas unidades curriculares não é suficiente para responder aos pedidos dos utentes.

Quanto à unidade curricular opcional Dispositivos Médicos, considero que esta deveria ser obrigatória devido à sua importância no aconselhamento em farmácia comunitária, nomeadamente de material ortopédico, material de penso, meias de contenção, testes de gravidez, equipamento para medição da glicémia, entre outros.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações

Ao longo do estágio na FSJ tive a oportunidade de participar em diversas formações. Estas formações são fundamentais para aprofundar e relembrar os conhecimentos adquiridos durante o MICF e para o conhecimento de novos produtos. Com estas formações aprendi características-chave de alguns produtos, o que facilitou o aconselhamento dos mesmos e melhorou o atendimento.

Na farmácia estive presente em formações de produtos bastante solicitados pelos utentes, entre eles, MNSRM indicados na congestão nasal, na dor de garganta, na dor, em aftas, em hemorroidas, em onicomicoses, suplementos alimentares, produtos de higiene íntima e produtos cosméticos. Fora da farmácia, assisti a uma formação sobre proteção solar e a uma formação sobre olho seco.

2.3.2. Serviços farmacêuticos

Na FSJ realizam-se consultas de nutrição por uma nutricionista, medição dos parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total e triglicéridos) e tensão arterial e administração de vacinas e medicamentos injetáveis.

No entanto, a FSJ não realiza consultas de revisão da medicação nem acompanhamento farmacoterapêutico. Estas atividades são, a meu ver, uma mais-valia para a farmácia e para o doente, pois contribuem para a fidelização dos doentes e promoção da saúde. Nas consultas de revisão da medicação é possível identificar erros com a medicação como duplicação terapêutica, interações medicamentosas, contraindicações e doses superiores ou inferiores ao indicado para a respetiva indicação. Nas consultas de acompanhamento farmacêutico identifica-se a não efetividade e insegurança dos medicamentos e problemas de saúde não tratados.

A revisão da medicação e o acompanhamento são também atividades que seriam fundamentais em lares de idosos, pois são constituídos por doentes polimedicados que beneficiariam com estes serviços.

2.3.3. Promoção da saúde na comunidade

O farmacêutico tem a oportunidade de se distinguir enquanto profissional ao promover a saúde junto da comunidade e o envolvimento da população, consciencializando as pessoas para os vários problemas de saúde, podendo fornecer formações em escolas e aos seus utentes sobre a importância da proteção solar, problemas de saúde como a diabetes, a tensão arterial e a obesidade e a realização de rastreios. Assim, aumenta a relação de confiança com os utentes e a sua fidelização.

2.4. Ameaças

2.4.1. Medicamentos esgotados

Atualmente, o número de medicamentos esgotados é muito grande, o que pode comprometer a adesão à terapêutica. Isto obriga a que os doentes tenham de se deslocar novamente à farmácia e, por vezes, ao médico quando não há outra marca ou medicamento genérico do medicamento em questão. Para além disso, esta situação também transmite aos utentes uma má imagem da farmácia.

2.4.2. Locais de venda de MNSRM

Segundo o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, existem medicamentos, os MNSRM, que podem ser comercializados fora das farmácias em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares.³ Alguns destes estabelecimentos carecem de profissionais com formação adequada para o aconselhamento destes produtos, o que pode colocar em risco a vida dos doentes. Além disso, estes estabelecimentos representam uma ameaça económica às farmácias, pois a farmácia deixou de ter exclusividade na venda de MNSRM.

2.4.3. Automedicação

A automedicação é cada vez mais frequente devido à informação disponível *online* e à venda de MNSRM. Esta é uma situação em que o farmacêutico tem de trabalhar ativamente, orientando a automedicação, uma vez que esta pode mascarar os sintomas de uma doença mais grave ou atrasar a resolução do problema se não for usada corretamente. É importante saber a quem se destina a medicação e se a pessoa tem indicação terapêutica. Além disso, sempre que possível, o farmacêutico deve indicar medidas não-farmacológicas que ajudem na resolução do problema e, quando necessário, o direcionamento para o médico.

2.4.4. Prescrições manuais

Apesar de a maior parte das prescrições serem eletrónicas, ainda se usam prescrições manuais em casos justificados: falência informática, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição no domicílio ou a prescrição de até 40 receitas por mês. As receitas manuais estão sujeitas a erros de interpretação, podendo levar à dispensa do medicamento, posologia ou forma farmacêutica errada, sendo, por isso, muito importante a conferência destas receitas para minimizar os erros com a medicação e aumentar a segurança do doente.

3. Casos Práticos

3.1. Caso I – Infecção urinária

Uma rapariga de 21 anos chegou à farmácia com queixas de início de infeção urinária e solicitou algo natural, referindo que tinha ouvido falar no Urispás®. Expliquei à utente que este medicamento é sujeito a receita médica, podendo apenas ser adquirido com prescrição, não trata a infeção, apenas ajuda na dor.⁴ Sugeri o Advancis Urivial SOS que é um suplemento alimentar em ampolas à base da folha de uva ursina (*Arctostaphylos uva-ursi*) e mirtilo (fruto de

Vaccinium myrtillus), devendo tomar uma ampola de manhã e uma à noite, diluídas em água até ao final da embalagem.

A uva ursina contém arbutina (ação antibacteriana) e está indicada em infeções leves do trato urinário.⁵ O mirtilo contém proantocianidinas que reduzem a aderência das fímbrias P da *E. coli* (o patogénico mais frequente em infeções urinárias) ao urotélio, no entanto não remove as bactérias já instaladas.⁶

Além disso, referi medidas não-farmacológicas para a prevenção de infeções urinárias como a ingestão abundante de água, evitar pensos diários, lavar a área genital após as relações sexuais, a ingestão de alimentos ricos em vitamina C (antioxidante) e evitar roupa interior sintética.

3.2. Caso 2 – Olho seco

Uma utente de cerca de 40 anos chegou à farmácia e queixou-se que nos últimos dois dias sentia os olhos secos, solicitando umas gotas. Perguntei se tinha esses sintomas nos dois olhos (característica do olho seco) e expliquei que esses sintomas se podiam dever ao uso de lentes de contacto, fumo do tabaco, ar condicionado ou estar muito tempo em frente a ecrãs, ao que a utente disse que passava muito tempo em frente ao computador no trabalho.

Aconselhei o Hyabak[®], uma solução sem conservantes para hidratação e lubrificação dos olhos com ácido hialurónico (agente lubrificante e hidratante) e actinoquinol (agente que atua como filtro UV),⁷ que pode ser usado pelos utilizadores de lentes de contacto, uma vez que não possui carbómeros na sua constituição. Expliquei que antes da aplicação das gotas (uma gota em cada olho, quando necessário) era importante lavar as mãos e ao aplicá-las deveria inclinar a cabeça ligeiramente para trás, olhar para cima, puxar a pálpebra inferior para baixo, fazer pressão no frasco, fechar o olho e pestanejar.

Também referi que era importante as seguintes medidas não-farmacológicas: pestanejar mais vezes, visto que usava o computador muito tempo, usar óculos quando está vento e sol e evitar o ar condicionado, fumo do tabaco e esfregar os olhos.

3.3. Caso 3 – Diarreia

Uma utente chegou à farmácia e pediu um medicamento para tratar a diarreia do filho de 19 anos. Perguntei se o filho tinha febre e se já tinha tomado algum medicamento ao que

me respondeu que não. Expliquei que a diarreia normalmente é autolimitada e não deve ser interrompida, porque é uma forma de eliminar os microrganismos.

Aconselhei o Dioralyte[®], medicamento indicado para repor os líquidos e eletrólitos,⁸ e para repor a flora intestinal recomendei o UL-250[®], constituído por *Saccharomyces boulardii*, antidiarreico microrgânico.⁹ Aconselhei deitar o conteúdo da saqueta num copo de água fria e não em chás nem beber com sopa para não desnaturar os microrganismos. Como a mãe referiu que o filho tinha um exame no dia seguinte, aconselhei levar o Imodium Rapid[®] (loperamida - obstipante), que aumenta o tónus do esfíncter anal, reduzindo a incontinência e a sensação de urgência.¹⁰

Recomendei a ingestão de água, bebidas sem cafeína e sem álcool, evitar alimentos ricos em gorduras e especiarias e, se após dois dias não sentisse alívio dos sintomas, consultar o médico.

3.4. Caso 4 – Contraceção de emergência

Uma rapariga de 23 anos chegou à farmácia e solicitou a pílula do dia seguinte. A rapariga tinha tido relações sexuais desprotegidas há quase três dias e não usava nenhum método contraceutivo.

Na farmácia, existem dois métodos de contraceção de emergência disponíveis: os comprimidos de levonorgestrel 1,5 mg, que devem ser tomados até 72 horas (3 dias) após a relação sexual desprotegida ou em caso de falha do método contraceutivo, no entanto o comprimido deverá ser tomado assim que possível, preferencialmente nas primeiras 12 horas;¹¹ e os comprimidos de acetato de ulipristal 30 mg, que devem ser tomados até 120 horas (5 dias) após a relação sexual desprotegida ou em caso de falha do método contraceutivo.¹²

Uma vez que a relação sexual tinha ocorrido há quase três dias e, após me assegurar que a doente não era asmática, aconselhei a toma de ellaOne[®] (acetato de ulipristal). Referi que se ocorressem vômitos até 3 horas após a ingestão do comprimido, deveria tomar outro comprimido e expliquei à utente que a contraceção de emergência não deve ser usada como método regular e que deveria ser aconselhada por um médico sobre o método contraceutivo mais adequado para si, devendo usar um método de barreira como o preservativo até à próxima menstruação.¹²

4. Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária permitiu-me complementar a minha formação ao desempenhar as funções de um farmacêutico comunitário, ficando a conhecer o funcionamento de uma farmácia. Foi uma experiência bastante enriquecedora a nível pessoal e profissional, permitindo-me a aplicação dos conhecimentos adquiridos durante o MICF. Durante o estágio percebi a importância que o farmacêutico tem no aconselhamento aos doentes e na promoção da saúde. As formações a que assisti durante o estágio foram essenciais para a familiarização com vários produtos e o seu melhor aconselhamento.

5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 14 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ceic.pt/documents/20727/38736/C%ff%ffdig%2bDeontol%ff%ffgico%2bda%2bOrdem%2bdos%2bFarmac%ff%ffuticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio**. (29 abril 2015). [Acedido a 14 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_farmaceutico_e_o_pessoal_de_apoio_5695580485ab147f4836e5.pdf
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto.
4. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento, Urispás 200 mg comprimidos revestidos**. [Acedido a 28 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8917&tipo_doc=rcm
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - **Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium**. (30 janeiro 2018). [Acedido a 28 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2_en.pdf
6. MARTINO, P., AGNIEL, R., DAVID, K., TEMPLER, C., GAILLARD, J., DENYS, P., BOTTO, H. - **Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial**. World Journal of Urology. Vol 24, (2006), 21-27.
7. LABORATOIRES THÉA - **Folheto informativo, Hyabak**. [Acedido a 28 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://thea.pt/sites/default/files/rcm_e_fi/hyabak_ifu_04-2013.pdf
8. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento, Dioralyte pó para solução oral**. [Acedido a 28 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2679&tipo_doc=rcm
9. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento, UL-250 250 mg pó para suspensão oral**. [Acedido a 28 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8813&tipo_doc=rcm

10. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento, Imodium Rapid 2 mg comprimido orodispersível.** [Acedido a 28 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4444&tipo_doc=rcm

11. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento, Postinor 1500 microgramas comprimido.** [Acedido a 29 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39678&tipo_doc=rcm

12. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento, ellaOne 30 mg comprimido.** [Acedido a 29 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_pt.pdf

CAPÍTULO III – MONOGRAFIA

VÍRUS ÉBOLA: TERAPIAS E VACINAS EXPERIMENTAIS

Lista de Abreviaturas

(-)ssRNA - *Negative-sense single-stranded RNA* (cadeia simples de RNA de polaridade negativa)

Ad26 - Adenovírus de serotipo 26

Ad5 - Adenovírus de serotipo 5

BSL-4 - Laboratórios com nível de biossegurança 4

CLECs - *C-type lectins* (lectinas do tipo C)

DCs - *Dendritic cells* (células dendríticas)

dsDNA - DNA de cadeia dupla

EUAL - *Emergency Use Assessment and Listing* (Avaliação e Listagem de Uso de Emergência)

GP - Glicoproteína

IFN tipo I - Interferão tipo I

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

L - RNA-polimerase RNA-dependente/polimerase viral

MLD - *Mucin-like domain* (domínio semelhante à mucina)

MVA - *Modified Vaccinia Ankara* (vaccinia Ankara modificada)

NP - Nucleoproteína

NPCI - Transportador de colesterol Niemann-Pick C1

OMS - Organização Mundial de Saúde

ORF - *Open Reading Frame* (região passível de tradução)

PMOs - *Phosphorodiamidate morpholino oligomers* (oligómeros morfolino fosforodiamidato)

RBD - *Receptor-binding domain* (domínio de ligação ao recetor)

RDC - República Democrática do Congo

RNA_m - RNA mensageiro

RT-PCR - Reação em cadeia da polimerase após uma reação da transcriptase reversa

SAGE - *Strategic Advisory Group of Experts* (Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas)

siRNA - *Small-interference RNA*

TNF α - Fator de necrose tumoral alfa

TPC2 - *Two-pore segment channel 2*

VSV - *Vesicular stomatitis virus* (vírus da estomatite vesicular)

Vírus Ébola: Terapias e Vacinas Experimentais

1. Introdução

O vírus ébola é um vírus da família *Filoviridae*.¹ O vírus é transmitido através de morcegos frugívoros ou primatas não humanos e entre os humanos transmite-se pelo contacto direto com sangue, secreções e fluídos corporais.² A doença pelo vírus ébola é caracterizada por febre alta, fadiga, prostração, dores musculares, sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), eventos hemorrágicos, perda de fluídos, hipovolemia, choque e morte devido à falência de órgãos.^{2,3} O nome do vírus deve-se a um rio nas proximidades de Yambuku, na República Democrática do Congo (RDC), local onde foi identificado pela primeira vez.⁴

O vírus ébola é um vírus emergente com um surto a decorrer na RDC desde agosto de 2018.² O vírus é endémico nas regiões de África ocidental e equatorial.²

Apesar da elevada taxa de mortalidade do vírus, ainda não existe nenhum tratamento ou vacina aprovados. Os compostos antivirais atualmente em estudo incluem principalmente pequenas moléculas, terapias *antisense* e fármacos imunoterapêuticos.⁵

2. Epidemiologia

Os vírus ébola são endémicos nas regiões da África ocidental e equatorial.²

O vírus ébola foi identificado pela primeira vez em 1976 em Yambuku, na RDC (anteriormente Zaire).⁴ Este surto causou 318 casos com 280 mortos (88% de letalidade).^{6,7} A origem do nome Ébola corresponde a um rio nas proximidades de Yambuku.⁴ No mesmo ano, no Sudão, ocorreu outro surto, causando 284 casos e 151 mortes (letalidade 53%).^{6,7} O responsável por este surto foi o *Sudan ebolavirus*.⁶ Os restantes vírus ébola *Reston ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus* e *Bundibugyo ebolavirus* foram identificados em 1989 nas Filipinas isolado de macacos *Cynomolgus*, em 1994 num doente infetado na reserva do Parque Nacional de Tai, na Costa do Marfim e em 2007 em Uganda, respetivamente.⁶ O *Bundibugyo ebolavirus* causou 149 casos com 37 mortes (25% de letalidade).^{6,7} Das cinco espécies de vírus ébola identificadas, apenas *Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus* e *Bundibugyo ebolavirus* infetam os humanos e causam doenças,^{8,9} enquanto o *Reston ebolavirus*, apesar de não ser patogénico para os humanos, é muito letal em primatas não humanos.^{4,8}

Em 1977, ocorreu um caso em Tanda, na RDC, provocado por *Zaire ebolavirus*, afetando uma menina de nove anos que morreu com sinais clínicos de febre hemorrágica por ébola.⁸ Entre 1994 e 1996, surgiram mais surtos de ébola no Gabão e na RDC, com destaque para o surto de 1995 na cidade de Kikwit, na RDC, em que ocorreram 315 casos e 254 mortes (81% de letalidade).^{7,8} Pensa-se que este surto teve início a partir da transmissão de um morcego para humano, uma vez que não existiam muitos primatas nessa região. Entre 2001 e 2005, sucederam mais surtos no Gabão e no Congo, a maioria com origem em animais selvagens, nomeadamente chimpanzés, gorilas e antílopes.^{7,8} Este período foi marcado por uma grande mortalidade (mais de 80%) entre estes animais.⁸ Posteriormente, o vírus reemergiu na região de Luebo, na RDC, em 2007 e 2008, causando dois surtos.⁸ O primeiro causou 264 com 187 mortes (71% de letalidade) e o segundo causou 32 casos e 14 mortes (44% de letalidade).^{7,8} Pensa-se que a fonte do surto de 2007 foram morcegos frugívoros.⁸ Em 2014, ainda houve um surto na província de Equateur, na RDC.⁸ Pensa-se que o surto teve origem numa mulher grávida infetada com carne de macaco.⁸ A partir da sequenciação do genoma, verificou-se que o genoma apresenta uma homologia de 99,2% e 96,8% com o genoma do surto de 1995 e o surto da África Ocidental.⁸

Em março de 2014, foi identificado o primeiro surto de ébola na África Ocidental, que teve origem numa criança de dois anos de idade em dezembro de 2013, na Guiné, perto da fronteira com a Libéria e a Serra Leoa.⁴ A criança morreu dois dias após o aparecimento dos sintomas.⁴ O vírus foi transmitido para a mãe, irmã e avó da criança e, a partir daí, através das relações familiares e do fácil acesso às capitais dos três países, houve uma rápida disseminação do vírus para a Libéria e para a Serra Leoa, potencializada pelas práticas funerárias tradicionais.⁴ A falta de familiaridade com a doença na África Ocidental, local distante dos restantes surtos de *Zaire ebolavirus* registados até à data, com exceção do caso na Costa do Marfim pelo *Tai Forest ebolavirus*, levou ao atraso no diagnóstico.^{2,4}

O sequenciamento do genoma demonstrou estreita homologia entre as variedades de *Zaire ebolavirus*, a espécie de *Ebolavirus* associada a maior mortalidade.⁴ As variedades de *Zaire ebolavirus* incluem, entre outras, a estirpe Mayinga do surto de 1976 e a estirpe Kikwit do surto de 1995, ambos na RDC na África Central e a estirpe Makona do surto da África Ocidental.⁴ A estirpe Makona apresenta uma divergência genética de 3% em comparação com as estirpes da África Central.⁴ Apesar das diferenças entre as estirpes, não foram observadas diferenças na transmissão, infecciosidade, e patogenicidade do vírus relativamente aos surtos anteriores, apenas existem diferenças em termos de reconhecimento cruzado do sistema imunológico, cuja relevância ainda precisa de ser estabelecida.⁴

Para além da Guiné, Libéria e Serra Leoa, foram notificados 36 casos relacionados com viagens em 7 países, nomeadamente na Nigéria, Mali, Senegal, EUA, Reino Unido, Espanha e Itália.^{7,8}

Após afetar os EUA e a Europa, em agosto de 2014, a OMS declarou este surto como uma emergência de saúde pública de interesse internacional, sendo coordenada uma resposta internacional com vista ao fim da epidemia.^{4,10} A Guiné foi o último país a ser declarado livre de ébola, devido à falta de confiança das pessoas nos serviços públicos de saúde, não comunicação de mortes devido às restrições nos funerais tradicionais e a disseminação do vírus para áreas rurais de difícil acesso às equipas de saúde.⁴

Este surto resultou em mais de 28000 casos e mais de 11000 mortes, com taxas de mortalidade de 20% a 80% em países desenvolvidos e em desenvolvimento, respetivamente.^{7,10} Em junho de 2016, a OMS declarou o fim do surto.¹⁰

Em maio de 2018, na província de Equateur (RDC), registou-se um surto de ébola, que se tornou preocupante quando o surto atingiu Mbandaka, uma cidade com grande afluência localizada no rio Congo.² Deste surto resultaram 54 casos e 33 mortes.^{2,7}

Em agosto de 2018, na província de Nord-Kivu (RDC), iniciou-se outro surto que ainda se encontra a decorrer.^{2,7} O controlo deste surto é dificultado por conflitos violentos na região.²

3. Vírus Ébola

3.1. Taxonomia viral

Segundo o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, o vírus ébola (*Zaire ebolavirus*) pertence à ordem *Mononegavirales*, família *Filoviridae* e género *Ebolavirus*.¹ Dentro deste género fazem parte cinco espécies, nomeadamente *Bundibugyo ebolavirus*, *Reston ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus* e *Zaire ebolavirus*.¹

3.2. Estrutura viral

O vírus ébola é um vírus longo e filamentososo com um genoma de RNA de cadeia simples de polaridade negativa (-)ssRNA de aproximadamente 19 kilobases de comprimento.¹¹ As partículas virais apresentam forma helicoidal, 80 nm de diâmetro e 1400 nm de comprimento, são encapsuladas e envelopadas.¹²

O genoma do vírus ébola é constituído por sete genes, nomeadamente NP, VP35, VP40, GP, VP30, VP24 e L, em ordem da extremidade 3' para a 5'.³



Figura 1: Genoma do vírus ébola. (Adaptado de CANTONI *et al.*, 2018¹³)

Cada gene é flanqueado por sequências nucleotídicas conservadas com o mínimo de variação.¹¹ O genoma apresenta uma única região intergénica (não codificante) longa, entre VP30 e VP24, estando os outros genes separados por pequenas regiões intergénicas ou sobreposições (Figura 1).¹¹ Existem, ainda, regiões extragénicas nas extremidades 3' e 5', com sequências *leader* e *trailer*, respetivamente.¹¹ A estrutura secundária do RNA na região 3'-*leader* medeia a especificidade de ligação do fator de transcrição viral VP30 e é necessária para ativar a transcrição do vírus ébola.¹¹

O genoma do vírus ébola codifica sete proteínas, que são incorporadas no virião, designadamente nucleoproteína (NP), VP35, VP40, glicoproteína (GP), VP30, VP24 e RNA-polimerase RNA-dependente (L).¹¹

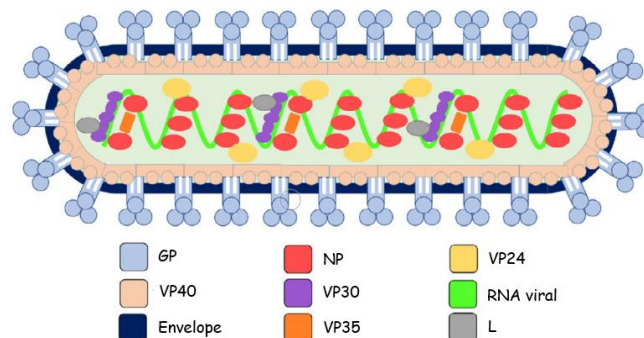


Figura 2: Estrutura do vírus ébola. (Adaptado de EMANUEL *et al.*, 2018¹¹)

A **nucleoproteína (NP)** do vírus ébola desempenha uma função importante na replicação viral, protegendo o RNA viral da degradação e, juntamente com as proteínas VP35 e VP24, medeia a encapsulação do genoma de RNA do vírus ébola.^{3,13}

A proteína **VP35** tem um papel fundamental na replicação do vírus, na montagem da nucleocápside e na inibição da resposta antiviral.³ Durante a replicação do vírus, a VP35 interage com a RNA polimerase facilitando a transcrição do genoma e associa-se à NP durante a montagem da nucleocápside.¹³ A interação VP35-NP controla a troca entre a NP ligada ao RNA e a NP livre, alternando, assim, entre a replicação do genoma e encapsulamento do genoma na nucleocápside.¹³ Desta ligação resulta um peptídeo que se liga com elevada afinidade à NP, causando a libertação do RNA da NP, ativando a transcrição do genoma.¹³ Aquando da infeção viral, o RNA de cadeia dupla (dsRNA), formado durante a replicação do vírus, desencadeia a produção de IFN, limitando a disseminação da infeção.³ A VP35 antagoniza a produção e inibe a resposta IFN tipo I através da ligação entre o seu domínio C-terminal e o dsRNA.³

A proteína da matriz **VP40** é uma proteína associada à membrana, responsável por manter a estabilidade estrutural dos viriões.³ O domínio N-terminal é responsável pela oligomerização das proteínas e o domínio C-terminal é essencial para o direcionamento para a membrana plasmática e libertação das partículas virais.³ O domínio C-terminal poderá vir a ser um alvo de fármacos devido ao seu papel no ciclo replicativo.³

Cada gene contém uma única região passível de tradução (ORF), exceto o GP que contém três ORFs,¹¹ dando origem a três produtos, nomeadamente uma glicoproteína transmembranar de comprimento total (GP), uma glicoproteína solúvel secretada (sGP) e a ssGP, que é uma versão incompleta da sGP.^{3,12}

A **GP** é a única proteína presente na superfície do vírus ébola.³ É um trímero de três heterodímeros GP1-GP2 ligados por pontes dissulfureto.³ A GP1 medeia a adesão do vírus às células do hospedeiro e regula a GP2, proteína de fusão da membrana.³ A GP1 tem 4 subdomínios: a base, *receptor-binding domain* (RBD), *glycan cap*, e *mucin-like domain* (MLD).¹² A GP2 contém um peptídeo de fusão, *helical repeats*, *membrane-proximal extracellular region*, *transmembrane domain* e *short cytoplasmic tail*.¹²

A **sGP** tem um papel na evasão ao sistema imune.¹³ A sGP dá origem a uma proteína dimérica que inibe a ativação dos neutrófilos ao ligar-se ao seu recetor CD16b.³

A **VP30** é uma proteína ativadora da transcrição viral dependente de fosforilação.³ Após a fosforilação, a transcrição é negativamente regulada, permitindo a ligação à NP, possibilitando interações que regulam a síntese de RNA viral.¹³ Faz parte da estrutura da nucleocápside, juntamente com as proteínas NP, VP35 e L.³

A proteína **VP24** inibe a produção de IFN, impedindo a atividade antiviral das células hospedeiras.³ Esta proteína também está envolvida na montagem da nucleocápside com as proteínas NP e VP35.³ Os principais componentes da nucleocápside são a NP e a VP35.¹³ A VP24, embora esteja fracamente associada, pode atuar como um catalisador para a formação das partículas.¹³ Estudos sugerem que a VP24 liga-se à VP35 na superfície externa da nucleocápside, onde se organiza a camada adjacente da NP, promovendo a estabilidade da nucleocápside.¹³ Além disso, é necessária para a incorporação do genoma de RNA viral na nucleocápside, uma vez que, juntamente com a VP35, induz alterações conformacionais na NP necessárias para a encapsulação do RNA.¹³ Pensa-se que a região intergênica entre VP30 e VP24 tem um impacto significativo na expressão de VP24, regulando a frequência de iniciação da transcrição.¹³

A **proteína L** é uma replicase, pois está envolvida na replicação e transcrição do genoma de RNA.³

3.3. Replicação viral

A infecção pelo vírus ébola começa pela ligação da GP aos recetores à superfície da célula hospedeira, nomeadamente a lectinas do tipo C (CLECs), recetores de fosfatidilserina e integrinas,³ que facilitam a entrada do vírus na célula, no entanto não são os recetores do vírus ébola.¹¹ As CLECs ligam-se a glicanos presentes na GP do vírus ébola, facilitando a sua entrada na célula.³ A GP permite que o vírus infete monócitos, macrófagos, células dendríticas (DCs) e células endoteliais, induzindo a libertação de citocinas associadas a febre e inflamação.³

Após a ligação da GP aos recetores celulares, o vírus entra na célula por macropinocitose, acabando o vírus no ambiente ácido dos endossomas, evitando, assim, as barreiras do citoesqueleto e a degradação do vírus por proteínas citoplasmáticas.¹¹⁻¹³ A GP direciona a fusão entre a membrana viral e os endolisossomas que contêm o recetor do vírus ébola - o transportador de colesterol Niemann-Pick C1 (NPC1) – e o *two-pore segment channel 2* (TPC2).¹¹⁻¹³ O pH ácido é usado para desencadear a fusão das membranas.¹² Para a libertação do vírus no citoplasma, é necessário a proteólise da GPI - a GPI pode ser clivada pelas catépsinas B ou L (proteases de cisteína endossômicas) ou por proteases com função semelhante como a termolisina¹¹ – libertando ou degradando os subdomínios *mucin-like* e *glycan cap* da GPI,¹² de modo a expor o domínio que envolve o recetor do vírus ébola, o NPC1, essencial para a entrada do vírus na célula.¹¹ Assim, a GPI liga-se ao NPC1 e

desencadeia a fusão entre o envelope do vírus e a membrana do endossoma, libertando a nucleocápside no citoplasma e iniciando a produção de novos viriões.¹¹

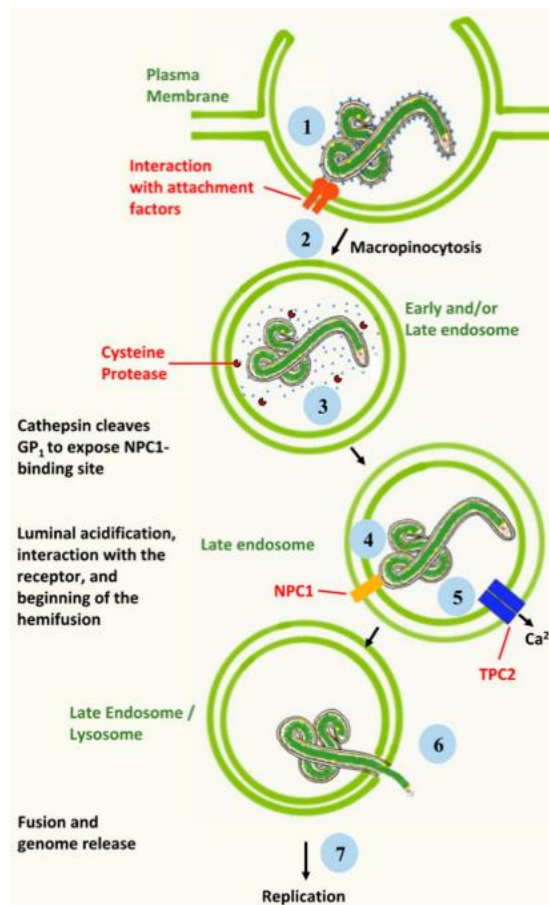


Figura 3: Entrada do vírus ébola nas células hospedeiras - (1) Após a ligação da GP aos recetores à superfície da célula, (2) o vírus entra na célula por macropinocitose. (3) Dentro do endossoma formado, a GP é clivada por proteases de cisteína para ativar seu potencial de fusão. (4) A GP clivada interage com o NPC1 e (5) dá-se a fusão entre o envelope viral e a membrana do endossoma, (6) induzindo a liberação da nucleocápside no citoplasma e (7) inicia-se a produção de novos viriões. (Retirado de SALATA *et al.*, 2019¹⁴)

No citoplasma, ocorre a replicação e transcrição do vírus.¹¹ A RNA-polimerase RNA-dependente produz a cadeia de polaridade positiva complementar (cadeia antígenómica) que serve de molde para a replicação do genoma de RNA de polaridade negativa.¹¹ As proteínas responsáveis pela replicação são a NP, VP35 e L. Para a transcrição são necessárias as proteínas NP, VP35 (cofator da polimerase), L e VP30 (estabiliza a ligação da VP35 à L).¹¹ O RNA mensageiro (RNAm) é traduzido em proteínas nos ribossomas da célula hospedeira.¹¹ A VP30 desfosforilada promove a síntese de RNAm viral, ou seja, a transcrição, enquanto a VP30 fosforilada promove a replicação de RNA viral.¹³

Também a VP24 regula a síntese de RNA viral ao alterar a conformação da nucleocápside de uma forma flexível compatível com a transcrição/replicação para uma forma rígida de empacotamento, sendo, por isso, importante para a montagem das partículas virais.¹¹

A proteína da matriz VP40 também facilita a montagem e liberação da célula ao penetrar nas bicamadas lipídicas da membrana plasmática, induzindo a curvatura da membrana.¹¹

O envelope viral e as GPs são adquiridos através da membrana plasmática da célula hospedeira durante a liberação dos viriões.^{11,12}

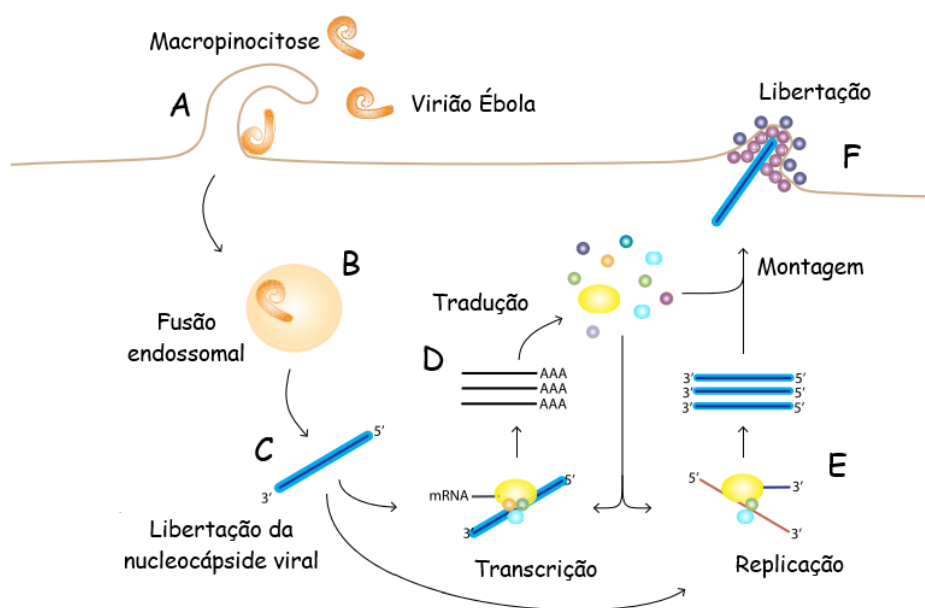


Figura 4: Replicação do vírus ébola – (A) A infecção inicia-se pela ligação da GP aos recetores à superfície da célula hospedeira e o vírus entra na célula por macropinocitose. (B) Formação de um endossoma. A GPI é clivada por proteases de cisteína e envolve o recetor NPC1, desencadeando a fusão entre o envelope viral e a membrana do endossoma. (C) O genoma é libertado no citoplasma. (D) O RNAm é traduzido em proteínas nos ribossomos da célula hospedeira. (E) Produção de RNA complementar com polaridade positiva. Estas cadeias de RNA servem de molde para a produção do genoma viral (RNA de cadeia simples de polaridade negativa). (F) As proteínas VP40 e VP24 facilitam a montagem do virião e a liberação da célula. A GP do filovírus expressa na superfície celular é incorporada no envelope do vírus e o vírus é libertado da célula. As proteínas são indicadas por círculos e ovas com as seguintes cores correspondentes: NP – azul claro; VP35 – verde; VP40 – rosa; GP – roxo; VP30 – laranja; VP24 – azul escuro; L – amarelo. (Adaptado de BASLER *et al.*, 2019¹⁵)

3.4. Mecanismo de infeção

A infeção pelo vírus ébola é bastante mortal, porque o vírus replica-se a uma taxa muito alta desde o início da infeção e interfere na resposta imune.⁴

O vírus entra através das superfícies mucosas, lesões na pele ou diretamente através de agulhas contaminadas.⁸ Após a entrada, o vírus tem a capacidade de infetar vários tipos de

células, incluindo macrófagos, monócitos, DCs, fibroblastos, hepatócitos, células das glândulas suprarrenais, células endoteliais e células epiteliais, no entanto as células-alvo onde o vírus se replica inicialmente são os macrófagos e as DCs.⁶

Os macrófagos infectados pelo vírus desencadeiam a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF α),⁶ associadas a febre e inflamação³ e a danos nos tecidos e vasos sanguíneos⁸ e também induzem a liberação de óxido nítrico.⁶ As citocinas MIP-1 α e MCP-1 recrutam macrófagos adicionais para áreas de infecção, permitindo que o vírus infete mais células-alvo.⁶ A infecção de DCs inibe a sua maturação, impedindo que apresentem antígenos às células T.⁶

As proteínas VP24 e VP35 bloqueiam a via de sinalização de IFN tipo I (IFN α e IFN β), o principal envolvido na resposta imune inata às infecções virais.^{4,6}

Além de interromper a resposta imune inata, o vírus tem consequências nas células B e T.⁶ A infecção pelo vírus causa linfocitopenia, através da apoptose das células T CD4, células T CD8 e células NK.⁶ A perda de células T CD4+, fundamentais à ativação e proliferação de linfócitos B responsáveis pela produção de anticorpos, contribui para a ausência de anticorpos IgM e IgG nos casos fatais.⁶

Para além dos linfócitos, também se observa diminuição do número de monócitos no sangue, porque são infectados pelo vírus ou porque são recrutados para locais de inflamação.²

Os macrófagos e as DCs levam à disseminação do vírus para os gânglios linfáticos regionais, fígado, baço e células das glândulas suprarrenais,^{6,8} causando linfadenopatia,¹⁰ necrose hepatocelular, diminuindo, assim, a síntese de proteínas de coagulação, enquanto a infecção e a necrose adrenocortical afetam a homeostase da pressão arterial.^{6,8} As lesões nos vasos sanguíneos também são responsáveis pela insuficiência renal.⁸

A liberação de grandes quantidades de TNF α pelos macrófagos infectados induz um aumento da permeabilidade endotelial,⁶ permitindo que os leucócitos extravasem para os locais de inflamação.² As células endoteliais ativadas libertam o fator tecidual, ativando a coagulação.² No entanto, as células endoteliais também regulam positivamente a trombosmodulina, que inibe a coagulação através da ativação da proteína C anticoagulante.² A ativação destas duas vias é responsável pela coagulopatia observada nos doentes infectados com o vírus ébola.²

O óxido nítrico libertado pelos macrófagos leva à perda do tónus e hipotensão vascular do músculo liso.⁶ Também se verifica trombocitopenia e tempo de protrombina aumentado.⁶

Na fase final da infecção, após o surgimento de anormalidades hemorrágicas, o vírus replica-se nas células endoteliais.⁶

4. Vírus Ébola – infecção viral

4.1. Transmissão

A doença pelo vírus ébola é considerada uma zoonose.² Pensa-se que o hospedeiro natural do vírus ébola é o morcego frugívoro da família *Pteropodidae*, no entanto o vírus ainda não foi isolado dos morcegos em condições naturais,² apenas foram detetadas sequências específicas de RNA do vírus nestes animais.⁴ O vírus é transmitido para humanos, primatas não humanos como gorilas e chimpanzés e possivelmente outros animais e, após a infecção, a disseminação entre os seres humanos é eficiente.^{2,11}

Os seres humanos são infetados através do contacto com animais infetados ou contacto direto ou indireto com morcegos infetados.² O vírus ébola é transmitido entre os humanos através do contacto direto com sangue, secreções e fluidos corporais,² podendo ser transmitido por contacto sexual através do sémen, durante a gravidez e o aleitamento,⁹ causando uma doença aguda e sistémica com elevada mortalidade.² O risco de mortalidade é maior nos idosos, doentes com elevada carga viral e doentes imunocomprometidos.⁹ Os cadáveres também são capazes de transmitir a doença, o que acontece muitas vezes na preparação dos corpos para o funeral.² As vias de entrada do vírus são as mucosas, lesões na pele ou contacto com agulhas contaminadas.³

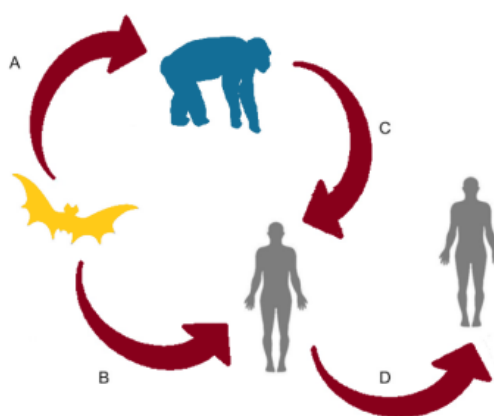


Figura 5: Transmissão do vírus ébola – (A) Os morcegos frugívoros infetam primatas não humanos como gorilas e chimpanzés e (B) pensa-se que também infetam humanos, possivelmente através de mordidas. (C) Os seres humanos são infetados pelo consumo de carne de caça e contacto com animais infetados. (D) O vírus é transmitido entre os humanos através do contacto direto com sangue e fluidos corporais. (Adaptado de EMANUEL *et al.*, 2018¹¹)

O vírus ébola não estabelece latência, no entanto persiste por longos períodos de tempo após a recuperação da infecção aguda em locais imunoprivilegiados, como o humor vítreo e o líquido cefalorraquidiano, podendo ocorrer reativação e no sémen durante aproximadamente seis meses, podendo ser transmitido por contacto sexual.⁴

4.2. Manifestações clínicas

A doença por vírus ébola tem um período de incubação de 2 a 21 dias (normalmente de 4 a 10 dias), durante o qual a transmissão do vírus não ocorre.^{2,4}

Após o período de incubação, a doença pelo vírus ébola inicia-se como uma síndrome viral não específica, com febre alta, fadiga, prostração e dores musculares, seguida de sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) com perda de fluidos entre o terceiro e o décimo dia após o início dos sintomas.^{2,3} Alguns doentes recuperam nesta fase, enquanto outros entram em choque e morrem devido à falência de órgãos devido à hipovolemia, replicação viral descontrolada e à resposta inflamatória sistémica.^{2,3} As mulheres grávidas apresentam alta mortalidade e alto risco de aborto espontâneo.² Também podem surgir eventos hemorrágicos (hemorragias conjuntivais, gastrointestinais e das mucosas, petéquias e hemorragias persistentes após punções venosas), que foram muito prevalentes no surto de 1976 em Yambuku, embora no surto da África Ocidental em 2013-2016 este sintoma tenha sido incomum.²

Raramente, pode ocorrer tosse, disfagia, hiperémia conjuntival, soluços, dor localizada (tórax, abdómen, músculos ou articulações), exantema maculopapular ou eventos neurológicos (confusão, delírio e convulsões).²

Se os doentes sobreviverem ao estado de choque, podem recuperar gradualmente. No entanto, em casos excepcionais ocorre morte súbita devido a arritmias cardíacas.²

Os exames serológicos sugerem que podem ocorrer infecções assintomáticas.²

A nível laboratorial, verifica-se anemia, trombocitopenia, disfunção renal e hepática, alterações eletrolíticas devido à perda de fluidos, nomeadamente hipocalcemia, hiponatremia e hipocalcemia e alterações na coagulação sanguínea.² Sem cuidados de suporte para restaurar os desequilíbrios eletrolíticos, a mortalidade atinge mais de 70% dos doentes.⁴

A doença pelo vírus ébola pode ser confundida com outras infecções com sintomas semelhantes, como é o caso da malária, dengue, febre tifoide, febre da Lassa, meningococemia,

gripe, sarampo, doença viral de Marburg, shigelose, leptospirose, febre amarela e diarreia dos viajantes e, portanto, é essencial um correto diagnóstico.^{4,8}

4.3. Diagnóstico

É importante que o diagnóstico da doença pelo vírus ébola seja rápido e de confiança de modo a prevenir e controlar a infecção e otimizar os recursos dos cuidados de saúde.¹⁶

Em primeiro lugar, é essencial definir a história do doente nos 21 dias que antecederam o início dos sintomas, como viagens, ocupação e exposição a animais selvagens e é importante que o diagnóstico da doença por vírus ébola seja precoce, uma vez que detetada cedo, tem um bom prognóstico.⁸

Para além do sangue, vômitos e fezes (fluidos corporais mais infecciosos), o vírus ébola já foi detetado na saliva, leite materno, humor aquoso, sémen, fluido vaginal e na urina.⁸

4.3.1. Métodos de diagnóstico

Os métodos de diagnóstico que podem ser usados para detetar o vírus são a reação em cadeia da polimerase após uma reação da transcriptase reversa (RT-PCR), serologia, isolamento do vírus em culturas celulares, microscopia eletrónica e imuno-histoquímica.²

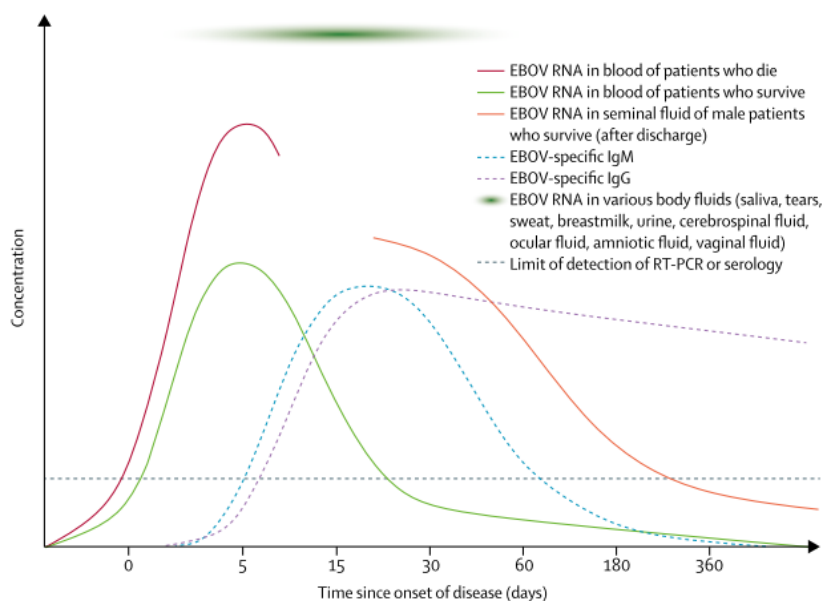


Figura 6: Sequência temporal da evolução da infecção pelo vírus ébola. (Retirado de MALVY *et al.*, 2019²)

Durante o surto de 2013-2016 na África Ocidental, a detecção do vírus ébola foi realizada principalmente por RT-PCR em tempo real.²

O teste de RT-PCR tem como alvo os genes da GP ou da NP do vírus ébola e apresenta elevada sensibilidade (100%) e especificidade (97%), com resultados disponíveis em poucas horas, possibilitando um diagnóstico precoce e um rápido isolamento dos doentes infectados.^{16,17} Normalmente, 3 a 6 dias após o início dos sintomas, a carga viral é alta e pode ser detetada no sangue do doente por RT-PCR.² Contudo, no caso de um único resultado negativo no início dos sintomas, o teste deve ser repetido várias vezes durante um período de 72 horas se se suspeitar de infecção pelo vírus.² A carga viral é máxima 3 a 7 dias após o início dos sintomas (Figura 6).²

A viremia é geralmente maior (10 a 100 vezes) nos casos fatais do que nos sobreviventes, onde diminui até ao limite de detecção por RT-PCR (aproximadamente 1000 cópias de RNA viral por ml de sangue) 2 a 3 semanas após o início dos sintomas.² Durante a fase aguda e de convalescença, após o teste de RT-PCR para detetar o genoma viral no sangue se tornar negativo, o genoma do vírus pode ser detetado pela mesma técnica noutros fluidos como saliva, lágrimas, suor, leite materno, urina, líquido cefalorraquidiano, líquido ocular, líquido amniótico, fluido vaginal e fluido seminal.²

A manipulação das amostras e o isolamento do vírus requer laboratórios com nível de biossegurança 4 (BSL-4), uma vez que o vírus apresenta elevada infecciosidade e mortalidade.^{8,9} Devido ao surto de ébola de 2013-2016, houve necessidade de diagnósticos mais rápidos e fáceis de usar no local de atendimento, devido à falta de formação e infraestruturas de saúde adequadas.⁷ Por essa razão, as empresas começaram a desenvolver kits comerciais, tendo sido aprovados sete testes de diagnóstico pela OMS.¹⁸ O uso destes testes de diagnóstico rápido só é utilizado em países sem testes moleculares disponíveis e em caso de surto e os resultados devem ser posteriormente confirmados com uma técnica de referência.¹⁷

A detecção de antígenos é possível na fase aguda pelo método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) que tem uma sensibilidade relativamente alta (93%), porém com a progressão da doença, 1 a 2 semanas após o início dos sintomas, observa-se diminuição dos níveis de antígenos, diminuindo a sensibilidade de detecção.¹⁶

A detecção de anticorpos é realizada por ELISA.¹⁶ O pico dos níveis de IgM observa-se na 2ª semana após o início dos sintomas e começam a diminuir até desaparecerem, ao fim de 1 e 6 meses, respetivamente.¹⁶ Os anticorpos IgG aparecem após os anticorpos IgM e podem persistir durante vários anos, no entanto alguns doentes morrem antes de desenvolver estes

anticorpos, logo o diagnóstico por serologia apenas é possível em alguns doentes.^{2,16} No entanto, é um bom método para os doentes assintomáticos com viremia extremamente baixa.²

Outras técnicas de diagnóstico são as técnicas de sequenciamento de nova geração, que fornecem dados completos do genoma, possibilitando a identificação de variantes do vírus ébola e a deteção de mutações, no entanto na presença de um surto são necessários métodos mais rápidos.¹⁶

Após a morte, o diagnóstico pode ser realizado por RT-PCR num esfregaço oral ou deteção de antigénios por imuno-histoquímica numa biópsia de pele.²

5. Prevenção e controlo da doença por vírus ébola

Até ao momento, não há nenhuma vacina aprovada contra a doença por vírus ébola.⁷ No entanto, é clara a necessidade de se desenvolver uma vacina eficaz contra o vírus para proteger a população em risco e os profissionais de saúde que contactam com os doentes infetados.^{8,9}

É, portanto, essencial realizar uma monitorização e vigilância regulares para controlar a propagação da infeção, nomeadamente em aeroportos e locais públicos.^{8,9} É importante uma rápida identificação e confirmação dos casos de ébola, através de diagnósticos rápidos e fáceis de usar no local de atendimento,⁹ isolando as pessoas infetadas e tratando-as separadamente.

Deve-se manter as pessoas que adoecem sob observação durante 21 dias para excluir a infeção pelo vírus e vigiar atentamente os indivíduos que foram expostos a doentes infetados com o vírus para identificar qualquer sintoma o mais cedo possível.

Além disso, deve-se desinfetar as áreas e esterilizar os instrumentos que entraram em contacto com pessoas infetadas, promover a saúde e o envolvimento da comunidade, educando a população sobre as possíveis formas de transmissão, enterrar adequadamente os mortos, controlar a exportação ilegal de carne de caça e desencorajar viagens para zonas endémicas durante os surtos de modo a evitar a disseminação da infeção.^{2,8,10}

Os profissionais de saúde devem usar equipamento de proteção individual, como batas, luvas, máscara facial e óculos de proteção⁸ e é fundamental o treinamento inicial e a educação continuada a todos os profissionais para reduzir o risco nosocomial.¹⁷

A elevada mortalidade da doença desencorajou as pessoas afetadas a deslocarem-se aos centros de tratamento de ébola e, portanto, o isolamento e os cuidados de saúde devem ser prestados com dignidade, respeito e compaixão para serem aceites pela comunidade.²

Nas mulheres a amamentar deve ser calculado o risco-benefício, avaliando o risco de transmissão do vírus e o risco de desenvolvimento de subnutrição.¹⁰ Em relação à transmissão sexual, a OMS aconselha a abstinência nos sobreviventes até que a análise ao sémen tenha sido duas vezes negativa por RT-PCR com uma semana de intervalo entre os testes e, se tal não for possível, recomenda-se o uso de preservativo.^{7,10}

Como referido anteriormente, devido à letalidade do vírus, as amostras para diagnóstico apenas podem ser manipuladas em laboratórios com BSL-4.^{8,9}

Para reduzir a exposição potencial ao vírus, seria importante identificar o mecanismo preciso de transmissão zoonótica e compreender o mecanismo evolutivo para identificar as regiões prováveis de distribuição do vírus.¹¹

6. Tratamento

Ainda não existe nenhum tratamento aprovado para a doença por vírus ébola, no entanto há vários tratamentos potenciais (produtos sanguíneos, terapias imunológicas e terapias medicamentosas) em avaliação.⁷

6.1. Cuidados de suporte

Apesar de não haver nenhum tratamento aprovado, a monitorização apertada e os cuidados de suporte clínico podem melhorar a sobrevivência dos doentes.⁴

Os cuidados de suporte clínico incluem reidratação, correção das alterações eletrolíticas, suporte nutricional, transfusões de sangue e cuidados intensivos para a insuficiência respiratória e renal.^{4,16}

A reidratação é importante para a manutenção do volume intravascular¹⁶ e pode ser feita por via oral ou por via intravenosa, consoante o estado do doente.² Quando os fluidos são administrados por via intravenosa, recomenda-se a administração de fluidos cristaloides na quantidade suficiente para alcançar a estabilidade hemodinâmica, tendo em atenção os doentes com comprometimento renal e em que possa ocorrer derrame vascular.² Porém, o restabelecimento de fluidos e eletrólitos por via intravenosa é difícil em zonas com reduzidas

condições socioeconómicas,⁴ onde os recursos para lidar com possíveis complicações não são suficientes.²

A instalação de testes bioquímicos no ponto de atendimento facilita a correção dos desequilíbrios eletrolíticos através de um acompanhamento rigoroso, contudo é difícil de implementar em zonas em que os recursos são limitados e não é possível a instalação de um laboratório clínico de qualidade.²

O uso de analgésicos, antieméticos e antidiarreicos para o tratamento sintomático e de antibióticos para uso profilático quando há suspeita de infeções bacterianas secundárias e septicémia também pode ser importante.¹⁶

6.2. Tratamentos experimentais

Existem várias terapias em avaliação para combater a infeção pelo vírus ébola. As principais estratégias incluem fármacos com ação antiviral direta, modular os fatores do hospedeiro ou a resposta imune e os cuidados de suporte referidos acima.⁵ Os compostos antivirais incluem principalmente pequenas moléculas, terapias *antisense* e fármacos imunoterapêuticos.⁵

Quando não é possível iniciar um ensaio clínico, existem tratamentos experimentais autorizados pela OMS (protocolo MEURI) que podem ser oferecidos aos doentes durante um surto caracterizado por elevada mortalidade, mediante os seguintes critérios: não existir nenhum tratamento eficaz aprovado; não ser possível iniciar ensaios clínicos imediatamente; existirem, pelo menos, dados sobre a sua eficácia e segurança em laboratório ou em animais e a intervenção ter sido avaliada por um comité consultivo científico qualificado; ter sido aprovado pelas autoridades do país e por um comité de ética qualificado; existirem recursos adequados para minimizar os riscos; obter o consentimento informado do doente; e o uso de emergência da intervenção ser monitorizado e os resultados serem documentados e compartilhados com a comunidade médica e científica.¹⁹

Os tratamentos que fazem parte do protocolo MEURI são MAB114, REGN-EB3, remdesivir (GS-5734), ZMapp e, no caso de estes não estarem disponíveis, o flavipiravir pode ser usado.¹⁹

6.2.1. MABI14

O MABI14 é um anticorpo monoclonal não-neutralizante que se liga ao *glycan cap* do vírus ébola.⁹

Este anticorpo monoclonal apresentou resultados promissores num ensaio clínico de fase I, em que se administraram várias doses a humanos até 50 mg/kg IV e não se observou toxicidades limitantes de dose.¹⁹ No entanto, é essencial que se realizem mais estudos para determinar a sua eficácia e segurança nos doentes infetados pelo vírus.¹⁹

6.2.2. REGN-EB3

REGN-EB3 é um *cocktail* de 3 anticorpos monoclonais humanos (REGN3470, REGN3471 e REGN3479 na proporção de 1:1:1), que tem como alvo três epítomos diferentes do vírus ébola.^{2,5} Os resultados em modelos de animais são muito promissores e após um ensaio clínico aleatorizado de fase I mostrou ser seguro e bem tolerado em humanos, sem imunogenicidade observada, porém são necessários mais dados quanto aos seus benefícios e riscos no tratamento de doentes com doença por vírus ébola.^{5,19}

6.2.3. Remdesivir (GS-5734)

O remdesivir é um fármaco antiviral análogo dos nucleósidos que inibe a polimerase viral.²⁰ Demonstrou ser eficaz na proteção de macacos rhesus contra o vírus ébola em vários regimes posológicos por via intravenosa, incluindo proteção completa em animais que receberam o fármaco apenas três dias após a infeção²⁰ e demonstrou um bom perfil de segurança nos estudos de fase I.² Nos macacos, a administração de GS-5734 levou à sua distribuição em tecidos como testículos, epidídimos, olhos e cérebro, locais onde o vírus pode persistir após a recuperação da doença.²⁰ Atualmente, está a ser testado num ensaio clínico com o objetivo de avaliar a redução da carga viral no sémen.^{5,20} Devido à falta de dados de eficácia e segurança em humanos, o GS-5734 deve ser estudado para avaliar os benefícios e riscos no tratamento de doentes infetados pelo vírus.¹⁹ Além disso, é importante monitorizar as enzimas hepáticas ALT e AST para minimizar o risco do seu uso, no entanto nem sempre é possível a sua realização.¹⁹

6.2.4. ZMapp

O ZMapp consiste num *cocktail* de três anticorpos monoclonais quiméricos (13C6, 2G4 e 4G7) com atividade neutralizadora, tendo como alvo a GP e o *glycan cap* do vírus ébola.^{5,9} Os anticorpos monoclonais que se ligam à GP (4G7 and 2G4) são anticorpos neutralizantes, enquanto os anticorpos monoclonais que se ligam ao *glycan cap* (13C6) são anticorpos não-neutralizantes.⁹ Estes anticorpos fazem parte de *cocktails* previamente conhecidos, designadamente o anticorpo 13C6 do MB-003 e os anticorpos 2G4 e 4G7 do ZMab.⁹

Os dados pré-clínicos em primatas não humanos foram bem-sucedidos, uma vez que demonstraram 100% de proteção em macacos rhesus, mesmo quando administrado cinco dias após a exposição ao vírus.^{5,9} Um acompanhamento de três semanas após a exposição, demonstrou uma carga viral indetetável em todos os animais.¹⁶ Este estudo evidenciou o potencial uso do ZMapp em humanos, mesmo quando os sinais e sintomas da doença por vírus ébola se manifestam.¹⁶

Embora o ZMapp seja eficaz contra o *Zaire ebolavirus*, este composto não apresenta proteção cruzada contra outras espécies do vírus ébola.⁹

O ZMapp é uma formulação derivada da planta *Nicotiana benthamiana*, a partir da qual são extraídos os anticorpos.⁹ Como é difícil produzir grandes quantidades de cada anticorpo monoclonal a partir das plantas, o ZMapp pode ser fabricado em células de hamster Chinês, contudo a citotoxicidade celular dependente dos anticorpos é mais forte quando são produzidos pela *Nicotiana benthamiana*.^{9,16} O tratamento com ZMapp enfrenta alguns desafios, nomeadamente a necessidade de uma cadeia de frio, produção de quantidade suficiente e de recursos para a sua administração, como o longo tempo de infusão e a necessidade de pessoal.^{16,19}

Outras potenciais limitações do uso de terapias baseadas em anticorpos monoclonais incluem a necessidade de elevadas doses e misturas específicas para cada surto, devido à evolução do vírus.⁹ As mutações dos epítomos também podem reduzir a eficácia dos anticorpos monoclonais usados.⁹

Dos ensaios clínicos realizados, o ensaio clínico aleatorizado PREVAIL-II, em que se avalia a eficácia do ZMapp, apresenta um risco de *bias* baixo, no entanto o número de doentes é pequeno e os resultados são inconclusivos, uma vez que a diminuição da mortalidade não foi estatisticamente significativa (a probabilidade de o ZMapp ter uma eficácia superior aos cuidados habituais foi de 91,2%, não atingindo o limiar pré-especificado de 97,5%).²¹ Neste estudo comparou-se o uso de ZMapp com o uso de cuidados de suporte em 72 doentes.⁵ O

grupo ZMapp apresentou 22% de mortalidade (8 em 36 doentes), enquanto que no grupo de cuidados de suporte a mortalidade foi de 37% (13 em 35 doentes).⁵

Atendendo aos resultados descritos anteriormente, é necessário a realização de mais estudos para avaliar a eficácia destes tratamentos.

Está em curso um ensaio clínico aleatorizado no surto de ébola na RDC para avaliar a eficácia e a segurança dos seguintes tratamentos experimentais: ZMapp, MAb I 14, REGN-EB3 e remdesivir (GS-5734).^{2,7}

Apesar da controvérsia à volta do ZMapp, o Comité da OMS concordou que tanto o ZMapp + cuidados de suporte como apenas os cuidados de suporte poderiam ser o grupo controlo do ensaio, no entanto o uso dos cuidados de suporte como o grupo controlo pode reduzir a aceitabilidade do estudo e dificultar a sua implementação, particularmente a falta de definição clara sobre estes cuidados pode ser um obstáculo.²² A RDC decidiu usar o ZMapp + cuidados de suporte como o grupo controlo no ensaio clínico.²³

O *outcome* primário é a morte num prazo de 28 dias e os *outcomes* secundários são o tempo para o primeiro resultado negativo do vírus no sangue por RT-PCR ao longo dos 28 dias, a viremia no dia 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14 e 28 e a incidência de eventos adversos graves e moderados ao longo de todo o estudo.²³

6.2.5. Favipiravir

O favipiravir é um medicamento antiviral que inibe a polimerase viral.⁵ Este fármaco demonstrou eficácia *in vitro* e em animais infetados com o vírus, nomeadamente em murganhos.⁵ Em macacos, o fármaco não foi tão eficaz, apenas atrasou a morte e reduziu a carga viral.²⁰ Como se trata de uma formulação oral, a sua administração requer menos recursos do que os medicamentos administrados por via intravenosa, no entanto é difícil a seleção da dosagem adequada.¹⁹ O favipiravir foi testado como tratamento para a doença por vírus ébola em dois ensaios clínicos durante o surto de 2013-2016 na África Ocidental²⁰ tendo sido relacionado com a redução dos sintomas, melhores taxas de sobrevivência e a diminuição da viremia em doentes com cargas virais baixas a moderadas, no entanto não foi eficaz no caso de doentes com viremias muito altas.^{5,8,9,20} Além disso, devido ao desenho dos ensaios,²⁰ não foi possível concluir se o favipiravir é benéfico ou não nos doentes infetados pelo vírus, sendo

necessário a realização de um estudo aleatorizado de modo a monitorizar a sua eficácia e segurança.^{19,20}

6.2.6. Outros tratamentos

O **BCX4430** (galidesivir) é um análogo da adenosina que inibe a polimerase viral, impedindo a síntese de RNA.^{9,16} Estudos *in vitro* e em murganhos demonstraram que este composto é fosforilado pelas quinases celulares a um trifosfato semelhante ao ATP.²⁴ A polimerase viral incorpora o nucleotídeo de monofosfato do fármaco na cadeia de RNA em formação, causando a sua terminação.²⁴ O BCX4430 demonstrou ser eficaz na proteção de murganhos e de primatas não humanos contra o vírus ébola.^{9,16,24} O perfil farmacocinético do BCX4430 em estudos pré-clínicos sugere uma administração diária e a eficácia foi demonstrada tanto por via parenteral (intramuscular e intraperitoneal) como por via oral.²⁴

Considerando o demorado processo de desenvolvimento de novos fármacos, é mais efetivo em termos de custo e tempo avaliar a eficácia de fármacos contra o vírus ébola a partir de fármacos já aprovados pela FDA.²⁵ O **clomifeno** e o **toremifeno** são moduladores seletivos do recetor de estrogénio (SERMs) que bloqueiam a entrada do vírus nas células, no entanto desconhece-se o seu mecanismo de ação exato.²⁵ Sabe-se que o toremifeno pode ligar-se ao trímero da GP e estabilizá-lo, desencadeando a libertação prematura da GP2, impedindo, assim, a fusão das membranas viral e endossómicas.²⁵ O vírus entra nas células através dos endossomas que contêm NPC1 e TPC2. Estudos *in vitro* indicaram que os SERMs reduzem os níveis de esfingosina celular e, posteriormente, induzem a acumulação de cálcio endolisossómico que inibe a libertação do vírus do TPC2 do endolisossoma, bloqueando a entrada do vírus na célula em mais de 90%.²⁵ O tratamento com antagonistas de estrogénio e dos recetores de estrogénio não inibiu a entrada do vírus, excluindo a possibilidade de que os SERMs inibem a entrada através da via dos recetores de estrogénios.²⁵ Além disso, os SERMs induzem a acumulação de colesterol nas mesmas dosagens que inibem a infeção pelo vírus, podendo ser um mecanismo para inibir a entrada do vírus nas células.²⁵

A **cloroquina**, um fármaco antimalárico, e os seus análogos hidroxicloroquina, pamaquina, primaquina e plasmocina previnem a acidificação dos endossomas, inibindo a replicação do vírus *in vitro*, no entanto não protegem contra a infeção em murganhos, hamsters e porquinhos-da-índia.⁹

Dada a complexidade da entrada do vírus nas células, pôs-se a hipótese de que os fármacos aprovados para outras indicações que perturbam as redes de sinalização celular

poderiam interferir na entrada do vírus.²⁶ A **amiodarona** é um fármaco bloqueador dos canais iônicos usado no tratamento de arritmias, que inibe a infecção pelo vírus ébola *in vitro* ao atuar nos passos iniciais do ciclo de replicação viral.^{26,27} O mecanismo exato pelo qual a amiodarona inibe a entrada viral é desconhecido, no entanto vários estudos sugerem que este fármaco atua na célula hospedeira em detrimento do virião.²⁶ A amiodarona reduz a ligação do vírus às células-alvo ao modificar a distribuição celular da esfingomielina, glicoesfingolípido, colesterol e de NPC1, uma vez que a eficiência de ligação do vírus às células-alvo está relacionada com a atividade da esfingomielinase ácida e com a presença de esfingomielina na membrana plasmática.²⁷ Além disso, este fármaco bloqueia a entrada nas células ao nível dos endossomas tardios ao inibir a fusão das membranas viral e endossômicas.²⁷ A amiodarona também inibe a entrada nas células induzida pelas GPs das espécies *Tai Forest ebolavirus*, *Reston ebolavirus* e *Sudan ebolavirus*.²⁶ As concentrações necessárias para inibir a entrada do vírus estão dentro do intervalo de concentrações usadas na terapia antiarrítmica e os seus efeitos secundários (toxicidade ocular e pulmonar, disfunção tiroideia e efeitos pró-arrítmicos) são geralmente controláveis.²⁶ A amiodarona está disponível em formulação oral e intravenosa. Foi desenhado um ensaio clínico de fase II na Serra Leoa, no entanto não pode ser iniciado devido a um número insuficiente de novos casos de ébola.⁵

As proteínas VP24 e VP35 impedem a produção de interferão, que é um importante componente da resposta antiviral.⁵ Estudos pré-clínicos usando terapia com interferões exógenos IFN α e IFN β demonstraram que os interferões atrasavam o aparecimento da viremia ou aumentavam o tempo de vida dos animais, no entanto não impediam a morte.^{9,16} Além disso, têm efeitos secundários associados, nomeadamente febre e mialgia.⁹ O IFN γ reduziu a taxa de mortalidade em murgos quando administrado antes ou após a infecção, sugerindo um potencial uso como terapia profilática e/ou terapêutica em infecções pelo vírus ébola.⁹

O **brincidofovir** é um conjugado lipídico (pró-fármaco) do cidofovir administrado por via oral.²⁸ É um análogo dos nucleotídeos com ampla atividade espectral contra vírus de DNA de cadeia dupla (dsDNA), que foi desenvolvido para o tratamento de citomegalovírus e adenovírus.²⁸ O metabolito ativo para estes vírus é o difosfato de cidofovir, que atua como um substrato competitivo para a DNA polimerase viral.²⁸ Estudos *in vitro* sugerem atividade antiviral contra o vírus ébola (RNA de cadeia simples), no entanto não se conhece o mecanismo pelo qual o brincidofovir inibe a replicação do vírus.²⁸ Dado que o fármaco apresenta metabolização diferente em primatas não humanos, não foi possível avaliar a sua eficácia nestes modelos.²⁸ Contudo, o brincidofovir está em desenvolvimento clínico avançado com dados de segurança disponíveis em outras indicações.²⁸ Assim, um ensaio clínico aberto,

não aleatorizado e multicêntrico de fase II foi iniciado na Libéria para avaliar a sua eficácia e segurança no tratamento de doentes infectados pelo vírus ébola, no entanto devido à diminuição dos casos de ébola em janeiro de 2015 nessa zona, o estudo foi interrompido.^{16,28} Devido ao reduzido tamanho da amostra, não foi possível determinar a eficácia do brincidofovir no tratamento da doença por vírus ébola.²⁸ Durante este estudo não foram relatadas reações adversas graves, apenas uma possível associação entre a administração de brincidofovir e o agravamento da diarreia, porém como este sintoma é muito frequente na doença por vírus ébola, é difícil diferenciar se se deve à doença ou à administração de brincidofovir.²⁸ Outro estudo realizado em cultura de células, identificou que é o conjugado lipídico, e não o difosfato de cidofovir, o responsável por inibir a replicação do vírus ébola.²⁸ No entanto, como a semi-vida plasmática do conjugado lipídico é muito menor do que a semi-vida intracelular do difosfato de cidofovir, a dose e o esquema terapêutico usados em estudos em animais e no ensaio clínico podem ter sido insuficientes para inibir a replicação do vírus.²⁸

As **terapias antisense** incluem os oligómeros morfolino fosforodiamidato (PMOs) e o *small-interference* RNA (siRNA), envolvidos na promoção da degradação de mRNA.⁵ Ambos os compostos têm como alvo proteínas envolvidas na transcrição/tradução do vírus ébola.⁵

Os oligómeros têm como alvo sequências específicas de RNAm de proteínas virais e bloqueiam fisicamente a sua tradução por bloqueio estereoquímico.^{29,30} Uma combinação de PMOs, a **AVI-6002** (AVI-7537 e AVI-7539 na proporção de 1:1), foi estudada quanto à sua eficácia em murganhos, porquinhos-da-índia e primatas não humanos, demonstrando níveis elevados de sobrevivência nestes animais após a exposição ao vírus ébola.²⁹ A combinação AVI-6002, que tem como alvo as proteínas VP24 (AVI-7537) e VP35 (AVI-7539) demonstrou eficácia (proteção superior a 60%) e segurança em primatas não humanos, quando administrado 30 a 60 minutos após a infecção.³⁰ Um estudo clínico de fase I com o objetivo de avaliar a segurança, a tolerabilidade e a farmacocinética do AVI-6002, demonstrou que este composto é bem tolerado em humanos saudáveis.¹⁶ Estudos subsequentes revelaram que o **AVI-7537** é o componente ativo da combinação de PMOs, sendo considerado o principal candidato clínico.^{29,30}

O **TKM-100802** consiste numa formulação de nanopartículas lipídicas de siRNAs que têm como alvo o RNAm que codifica duas proteínas virais: a polimerase viral (L), responsável pela transcrição e replicação do vírus, e a VP35, envolvida na supressão da resposta imune do hospedeiro.³¹ Este produto foi administrado numa base compassiva a seis doentes que receberam simultaneamente outros tratamentos experimentais, não sendo possível avaliar a

sua eficácia e segurança.³¹ O TKM-100802 foi suspenso pela FDA devido à libertação de citocinas desencadeada por este siRNA que causava sintomas gripais nos indivíduos tratados.⁵

O **TKM-130803** é uma nova formulação do TKM-100802, na qual o siRNA foi adaptado para garantir a especificidade da variante Makona do *Zaire ebolavirus* no surto de 2013-2016 na África Ocidental.³¹ Tem como alvo a polimerase viral (L), a VP35 e a VP24.⁵ Num estudo de fase II, este composto não demonstrou melhorar a sobrevivência dos doentes.^{5,31} Este resultado pode dever-se a uma dose insuficiente, insuficiente efeito antiviral face às cargas virais elevadas e lesões nos órgãos dos doentes e/ou tempo entre a infeção e a primeira infusão.³¹ Este composto é administrado por via intravenosa, podendo ocorrer reações devido à infusão e, por isso, deve ser administrado durante pelo menos duas horas, com monitorização clínica das reações, limitando o número de doentes que pode receber o tratamento em segurança devido aos recursos limitados.³¹ Contrariamente ao observado nos doentes que receberam o TKM-100802, as infusões foram bem toleradas sem reações de libertação de citocinas.³¹ Logo, são necessários novos estudos para avaliar se a falta de eficácia observada se aplica a outros subgrupos de doentes e a outras formas de tratamento, nomeadamente a outras formulações e doses de fármaco.³¹

6.3. Transfusão de plasma/sangue total convalescente

A transfusão de sangue total e de plasma de doentes em recuperação neutraliza o vírus ébola e reduz a viremia, permitindo que a resposta imune do doente forneça proteção contra o vírus.⁹ Contudo, a imunização passiva através da transferência de plasma não protege a 100%, especialmente após a exposição ao vírus.⁹

É obrigatório o rastreio do sangue/plasma de modo a excluir a presença de RNA residual do vírus e outros patógenos transmitidos pelo sangue, como HIV, o vírus da hepatite B, o vírus da hepatite C, entre outros.⁹

Imunoglobulinas adquiridas do soro equino também são seguras e eficazes como terapia profilática nos doentes não alérgicos.⁹

7. Vacinas experimentais

Para a aprovação de uma vacina, são necessários ensaios clínicos em humanos desde a fase I à IV.³² Os estudos de fase I avaliam a segurança (incluindo efeitos adversos) e a imunogenicidade de várias doses da vacina num grupo pequeno de pessoas saudáveis.^{32,33} Os estudos de fase II são realizados num grupo maior, onde se avalia a imunogenicidade e as reações adversas que ocorrem após a vacinação.³² Nos ensaios clínicos de fase III avalia-se a eficácia da vacina contra a doença.^{32,33} No entanto, para doenças virais de ocorrência esporádica, como a doença por vírus ébola, a FDA implementou a "regra animal", ou seja, a vacina pode ser licenciada com ensaios clínicos de fase I e II e dados de eficácia animal.³² Os ensaios clínicos de fase IV avaliam a segurança e imunogenicidade em grupos maiores, no entanto normalmente esta fase apenas ocorre após o licenciamento da vacina e após todos os dados serem avaliados nas três fases anteriores.³²

Devido à natureza esporádica e limitada de surtos anteriores ao surto de 2013-2016, ao investimento insuficiente do setor público para apoiar a avaliação de vacinas candidatas contra doenças relativamente raras e à falta de dados de eficácia em humanos de vacinas candidatas, nenhuma vacina contra o vírus ébola foi aprovada.^{32,33} No entanto, após o surto de 2013-2016, com mais de 28000 casos de ébola, houve a necessidade de desenvolver uma vacina eficaz.³² Este surto acelerou os ensaios clínicos em humanos de fase I, II e III de várias vacinas candidatas que demonstraram previamente eficácia contra o vírus ébola em primatas não humanos, nomeadamente a vacina rAd5-EBOV, a vacina rVSV-ZEBOV-GP (também conhecida como rVSV Δ G-EBOV GP ou rVSV-EBOV), uma combinação de vacinação *prime-boost* de rVSV-EBOV *prime* seguida de rAd5-EBOV *boost*, rChAd3-EBOV com ou sem MVA-BN-Filo *boost* e rAd26-EBOV *prime* com MVA-BN-Filo *boost*.³² Estas vacinas demonstraram boa imunogenicidade para o antígeno da GP.³² Além disso, não se observaram efeitos adversos graves, apenas artrite temporária num único estudo com uma dose elevada da vacina rVSV-EBOV e artralgia num ensaio de fase I da vacina rChAd3-EBOV *prime* e MVA-BN-Filo *boost* (no ensaio usando apenas rChAd3-EBOV não se observaram eventos artríticos).³² Este surto teve a duração suficiente para realizar um ensaio de fase III, aberto e aleatorizado, de vacinação em anel com a vacina rVSV-ZEBOV-GP na Guiné.³² A vacina experimental rVSV-ZEBOV-GP provou ser muito protetora contra a doença por vírus ébola.^{7,32} Este estudo envolveu 11841 pessoas.⁷ Das 5837 pessoas que receberam a vacina, não foi registado nenhum caso de ébola 10 dias ou mais após a vacinação em grupos aleatorizados ou não aleatorizados em contacto com doentes infetados com o vírus. No entanto, houve 23 casos 10 dias ou mais após a vacinação entre as pessoas que não receberam a vacina.^{7,32}

Apesar dos resultados promissores, esta vacina não foi aprovada para a prevenção da doença por vírus ébola.³²

Em 2017, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas (SAGE, *Strategic Advisory Group of Experts*) submeteu duas vacinas candidatas contra o vírus ébola à aprovação da Avaliação e Listagem de Uso de Emergência (EUAL, *Emergency Use Assessment and Listing*) da OMS para serem usadas na prevenção de surtos: a vacina rVSV-ZEBOV-GP e a vacina rAd26-EBOV *prime* e MVA-BN-Filo *boost*.³² Após um ano, nenhuma vacina foi pré-qualificada pela OMS nem passou por todos os procedimentos de EUAL. Assim, a recomendação do SAGE caso ocorressem mais surtos foi implementar a vacina rVSV-ZEBOV-GP.³²

Deste modo, a vacina rVSV-ZEBOV-GP está a ser usada no surto que se encontra a decorrer desde 2018 na RDC para ajudar a interromper as cadeias de transmissão em humanos na área afetada.^{7,32} Os dados iniciais indicam que a vacina é muito eficaz.⁷

Em 2019, o SAGE recomendou a avaliação de novas vacinas candidatas em estudos aleatorizados entre os profissionais de saúde e profissionais da linha da frente em áreas de elevado risco que não estão diretamente relacionadas com casos de ébola, ou seja, áreas que o surto não atingiu.³⁴ A OMS realizou uma revisão dos dados dos fabricantes de duas vacinas candidatas contra o vírus ébola: a vacina rAd26-EBOV/MVA-BN-Filo e a vacina rAd5-EBOV, de modo a orientar as autoridades dos países onde os ensaios clínicos podem vir a ser implementados.³⁴

7.1. Vacina rVSV-ZEBOV-GP (rVSV Δ G-EBOV GP ou rVSV-EBOV)

A rVSV-ZEBOV-GP é uma vacina baseada no vírus da estomatite vesicular (VSV).³³ O VSV causa doenças em bovinos, cavalos e suínos, caracterizadas pela presença de vesículas e úlceras nos pés e boca, no entanto as infeções em humanos são raras, geralmente limitadas às pessoas expostas aos animais infetados e são assintomáticas ou ligeiras e semelhantes à gripe.³³

A vacina rVSV-ZEBOV-GP é uma vacina recombinante que consiste num vírus com replicação competente, no qual a sua GP *wild-type* foi eliminada do genoma viral e foi substituída pela GP do vírus ébola.³³

Esta vacina foi estudada em ensaios clínicos de fase I, II e III, tendo demonstrado segurança, imunogenicidade e eficácia em humanos.³² Recebeu a designação de Medicamento Prioritário pela Agência Europeia do Medicamento e a designação de Terapia Revelação pela FDA devido aos seus dados de eficácia em humanos.³²

No entanto, ainda é preciso estudar a durabilidade a longo prazo da resposta imune à vacinação (a rVSV-ZEBOV-GP apresenta imunidade de pelo menos 2 anos) e a eficácia associada a esta imunidade a longo prazo desta vacina e das restantes vacinas candidatas.³²

7.2. Vacina rAd26-EBOV/MVA-BN-Filo

A vacina rAd26-EBOV/MVA-BN-Filo é uma vacina *prime-boost* que combina uma vacina recombinante com o vetor de adenovírus de serotipo 26 (Ad26) com replicação deficiente (sem os genes *E1* e *E3*) que codifica a GP da estirpe Mayinga do vírus ébola à vacina recombinante com o vetor vaccinia Ankara modificada (MVA) com replicação deficiente que codifica a GP da estirpe Mayinga do vírus ébola e as GP do *Sudan ebolavirus* e Marburg e a NP do vírus *Tai Forest ebolavirus*.^{33,35}

Vários estudos pré-clínicos demonstraram que as vacinas com o Ad26 como vetor para a libertação de proteínas virais induzem respostas imunes humorais e celulares robustas.³⁵ Num estudo em primatas não humanos, uma vacina com o vetor Ad26 induziu 75% de proteção contra o vírus ébola.³⁵ A durabilidade da proteção foi aumentada com uma dose de reforço usando a MVA.³⁵ Outro estudo nestes animais demonstrou 100% de eficácia usando imunização primária com vacinas vetorizadas com Ad26 ou MVA e reforço com o vetor alternativo.³⁵

A vacina rAd26-EBOV/MVA-BN-Filo foi avaliada num ensaio clínico de fase I no Reino Unido.^{33,35} Relativamente à segurança, foram observados alguns efeitos adversos ligeiros em indivíduos após receberem a rAd26-EBOV ou a MVA-BN-Filo como imunização primária ou como reforço.^{33,35} No entanto, os efeitos registados foram principalmente dor leve a moderada e inchaço, calor ou prurido no local da injeção.^{33,35} Os efeitos sistémicos foram principalmente fadiga leve a moderada, cefaleias, mialgia, calafrios, náuseas, artralgia, erupções cutâneas ou prurido.^{33,35} Foram observados quatro casos de efeitos adversos graves: um caso após a administração de rAd26-EBOV como imunização primária (mialgia, cefaleia e dor no local de injeção) e três casos após a administração de rAd26-EBOV como reforço (eritema no local de injeção, inchaço, e/ou náuseas).³³ Relativamente à imunogenicidade, os anticorpos IgG específicos para a GP do vírus ébola foram induzidos após 28 dias em 97% e em 23% dos participantes que receberam a rAd26-EBOV e a MVA-BN-Filo como imunização primária e todos os recetores da vacina tinham anticorpos IgG específicos para a GP detetáveis 21 dias após o reforço e aos 8 meses de seguimento.³³

7.3. Vacina rAd5-EBOV

Os vetores de adenovírus de serotipo 5 (Ad5) com replicação deficiente não possuem os genes *E1* e *E3* no seu genoma viral e a vacina vetorizada com o Ad5 (Ad5-EBOV) contém a GP do vírus ébola em vez de *E1*.³³

A vacinação com rAD5-EBOV induz imunidade nos primatas não humanos com apenas uma injeção intramuscular.³³ O rAd5-EBOV é um produto clínico bem caracterizado que, geralmente, não é associado a doença em seres humanos.³³

A principal preocupação com as vacinas baseadas no Ad5 é a imunidade pré-existente ao vetor da vacina, uma vez que pesquisas serológicas realizadas mostraram que 30-50% da população é seropositiva para anticorpos anti-Ad5 na América do Norte e 90% na América do Sul, Ásia e África Subsariana.³³ A pré-existência de anticorpos contra o Ad5 reduziu a potência de uma vacina baseada no Ad5 contra o vírus da imunodeficiência humana.³³ Contudo, um grupo de investigadores demonstrou que a imunidade pré-existente não alterou a eficácia de rAd5-EBOV em macacos *Cynomolgus* através de administração intranasal ou intratraqueal, no entanto a sua eficácia por estas vias deve ser testada em humanos com e sem imunidade pré-existente.³³

A segurança e imunogenicidade da vacina rAd5-EBOV foram avaliadas num ensaio clínico de fase I na China, usando uma dose baixa e uma dose elevada de partículas virais. 68 % dos participantes sofreram pelo menos uma reação adversa, como dor leve ou vermelhidão no local de injeção, febre, dor de cabeça, dor nas articulações, diarreia, dores muscular, dor de garganta e tosse num intervalo de 7 dias após a vacinação.³³ No entanto, as incidências não foram estatisticamente significativas relativamente ao grupo placebo.³³ Em termos de imunogenicidade, os anticorpos IgG específicos para a GP do vírus ébola foram induzidos após 14 dias após a vacinação em 93% e 100% dos vacinados com a dose baixa e com a dose elevada de Ad5-EBOV, respetivamente.³³ Apesar dos dados pré-clínicos e clínicos de fase I/II limitados, a China aprovou a vacina rAd5-EBOV.³²

7.4. Vacina *prime-boost* de rVSV-EBOV *prime* + rAd5-EBOV *boost*

Na Rússia, realizou-se um ensaio clínico de fase III da vacina GamEvac-Combi, que contém dois sistemas de expressão heterólogos, o rVSV atenuado vivo e o rAd5 de replicação deficiente.⁹ Ambos os vetores expressam a GP do vírus ébola.⁹ Isto deve-se ao facto da imunidade pré-existente ao Ad5, o que limita o seu uso e também uma correlação negativa entre a resposta imune específica à GP do vírus e os anticorpos pré-existentes ao Ad5.⁹ Assim,

usa-se a imunização primária com a vacina vetorizada de VSV e, em seguida, o reforço com a vacina com o vetor Ad5 para compensar os impactos negativos da resposta imune pré-existente ao Ad5.⁹ Esta vacina heteróloga reproduziu uma resposta imune específica à GP em 100% dos voluntários após 28 dias.⁹ Além disso, a vacina é bem tolerada.⁹ A Rússia aprovou o uso desta vacina, apesar dos dados limitados de eficácia pré-clínica e clínica de estudos de fase I, II e IV.³²

8. Conclusão

Devido à falta de dados sobre o mecanismo preciso de transmissão e o mecanismo evolutivo, é difícil prever quando e onde o próximo surto pode ocorrer.^{11,33} Portanto, é essencial o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o vírus ébola para proteger a população em risco e os profissionais de saúde que contactam com os doentes infetados,^{8,9} uma vez que a imunização constitui uma das melhores linhas de defesa contra um patógeno assim imprevisível.³³ No entanto, ainda não existe uma vacina aprovada.⁷ Ao desenvolver uma vacina, é essencial considerar a sua segurança, a facilidade de administração, o tempo para induzir imunidade contra o vírus, a imunidade a longo prazo, imunidade pré-existente ao vetor da vacina, estabilidade e custos de produção.³³ Atendendo a que a doença é endémica em África, a vacina ideal deve ser capaz de induzir uma imunidade rápida e duradoura, sem efeitos adversos após uma única administração não invasiva, poder ser usada sem preocupações com a imunidade pré-existente, manter a estabilidade sem necessidade de refrigeração e ser económica a produção em larga escala.³³

Como não existe nenhuma vacina aprovada, é essencial uma rápida identificação e confirmação dos casos de ébola, através de diagnósticos rápidos e fáceis de usar no local de atendimento.⁹ É também importante educar a comunidade sobre as formas de transmissão da doença, de modo a diminuir a sua disseminação.

Devido à letalidade do vírus ébola, é essencial o desenvolvimento de terapias eficazes para futuros surtos. Existem várias terapias em avaliação, contudo nenhum tratamento foi aprovado, uma vez que é necessário a realização de mais estudos para provar a sua eficácia e segurança. A monitorização apertada e os cuidados de suporte clínico podem melhorar a sobrevivência dos doentes.⁴ É importante otimizar estes cuidados de suporte combinados com o aumento das respostas imunológicas dos doentes.⁹

9. Referências Bibliográficas

1. **International Committee on Taxonomy of Viruses.** (2018) [Acedido a 4 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
2. MALVY, D., MCELROY A., CLERCK H., GÜNTHER S., GRIENSVEN J. - **Ebola virus disease.** (2019).
3. DUTTA, P., HALDER, A. K., BASU, S., KUNDU, M. - **A survey on Ebola genome and current trends in computational research on the Ebola vírus.** Briefings in Funtional Genomics. 17(6), (2018), 374-380.
4. DELGADO, R., SIMÓN, F. - **Transmission, Human Population, and Pathogenicity: the Ebola Case in Point.** Microbiol Spectrum, Vol 6 n°2, (2018).
5. MIRZA, M., VANMEERT, M., ALI, A., IMAN, K., FROEYEN, M., IDREES, M. - **Perspectives towards antiviral drug discovery against Ebola virus.** Journal of Medical Virology. (2018).
6. MESSAOUDI, I., AMARASINGHE, G., BASLER, C. - **Filovirus pathogenesis and immune evasion: insights from Ebola virus and Marburg virus.** Nature Reviews Microbiology. 13(11), (2015), 663-676.
7. WHO - **Ebola virus disease key facts.** (30 maio 2019). [Acedido a 11 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
8. SINGH, R., DHAMA, K., MALIK, Y., RAMAKRISHNAN, M., KARTHIK, K., KHANDIA, R., TIWARI, R., MUNJAL, A., SAMINATHAN, M., SACHAN, S., DESINGU, P., KATTOOR, J., IQBAL, H., JOSHI, S. - **Ebola virus - epidemiology, diagnosis, and control: threat to humans, lessons learnt, and preparedness plans - an update on its 40 year's journey.** Veterinary Quarterly. 37:1, (2017), 98-135.
9. DHAMA, K., KARTHIK, K., KHANDIA, R., CHAKRABORTY, S., MUNJAL, A., LATHEEF, S., KUMAR, D., RAMAKRISHNAN, M., MALIK, Y., SINGH, R., MALIK, S., SINGH, R., CHAICUMPA, W. - **Advances in Designing and Developing vaccines, Drugs, and Therapies to Counter ebola virus.** Frontiers in Immunology. Vol 9, 1803, (2018).
10. KHALAFALLAH, M., ABOSHADY, O., MOAWED, S., RAMADAN, M. - **Ebola virus disease: Essential clinical knowledge.** Avicenna Journal of Medicine. 7, (2017), 96-102.

11. EMANUEL, J., MARZI, A., FELDMANN, H. - **Filoviruses: Ecology, Molecular Biology, and Evolution**. *Advances in Virus Research*. Vol. 100, (2018), 189-221.
12. DAVEY, R. A., SHTANKO, O., ANANTPADMA, M., SAKURAI, Y., CHANDRAN, K., MAURY, W. - **Mechanisms of Filovirus Entry**. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Vol. 411, (2017), 323-352.
13. CANTONI, D., ROSSMAN, J. - **Ebolaviruses: New roles for old proteins**. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 12(5): e0006349, (2018).
14. SALATA, C., CALISTRI, A., ALVISI, G., CELESTINO, M., PAROLIN, C., PALÙ, G. - **Ebola Virus Entry: From Molecular Characterization to Drug Discovery**. *Viruses*. 11, 274, (2019).
15. BASLER, C., KROGAN, N., LEUNG, D., AMARASINGHE, G. - **Virus and host interactions critical for filoviral RNA synthesis as therapeutic targets**. *Antiviral Research*. Vol 162, (2019), 90-100.
16. MARTÍNEZ, M., SALIM, A., HURTADO, J., KILGORE, P. - **Ebola Virus Infection: Overview and Update on Prevention and Treatment**. *Infectious Diseases and Therapy*. Vol 4(4), (2015), 365-390.
17. MÉRENS, A., BIGAILLON, C., DELAUNE, D. - **Ebola virus disease: Biological and diagnostic evolution from 2014 to 2017**. *Médecine et Maladies Infectieuses*. Vol 48(2), (2017), 83-94.
18. WHO - **Diagnostics**. [Acedido a 11 de julho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.who.int/medicines/ebola-treatment/emp_ebola_diagnostics/en/
19. WHO - **Notes for the record: Consultation on Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions (MEURI) for Ebola Virus Disease (EVD)**. (2018). [Acedido a 13 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/ebola/drc-2018/notes-for-the-record-meuri-ebola.pdf>
20. EDWARDS, M., BASLER, C. - **Current status of small molecule drug development for Ebola virus and other filoviruses**. *Current Opinion in Virology*. 35, (2019), 42–56.
21. LEE, J., ADHIKARI, N., KWON, H., TEO, K., SIEMIENIUK, R., LAMONTAGNE, F., CHAN, A., MISHRA, S., MURTHY, S., KIIZA, P., HAJEK, J., BAH, E., LAMAH, M., KAO, R., FOWLER, R. - **Anti-Ebola therapy for patients with Ebola virus disease: a systematic review**. *BMC Infectious Diseases*. 19:376, (2019).

22. WHO - **WHO R&D Blueprint - Ad-hoc Expert Consultation on clinical trials for Ebola Therapeutics.** (9 novembro 2018). [Acedido a 13 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summary-deliberations-ebola-therapeutics.pdf?ua=1>
23. CLINICALTRIALS.GOV - **Investigational Therapeutics for the Treatment of People With Ebola Virus Disease.** (17 julho 2019). [Acedido a 20 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03719586?term=NCT03719586&rank=1>
24. TAYLOR, R., KOTIANA, P., WARREN, T., PANCHAL, R., BAVARIB, S., JULANDER, J., DOBOA, S., ROSEA, A., EL-KATTANA, Y., TAUBENHEIM, B., BABUA, Y., SHERIDAN, W. - **BCX4430 - a broad-spectrum antiviral adenosine nucleoside analog under development for the treatment of Ebola virus disease.** *Journal of Infection and Public Health.* 9(3), (2016), 220–226.
25. FAN, H., DU, X., ZHANG, J., ZHENG, H., LU, X., WU, Q., LI, H., WANG, H., SHI, Y., GAO, G., ZHOU, Z., TAN, D., LI, X. - **Selective inhibition of Ebola entry with selective estrogen receptor modulators by disrupting the endolysosomal calcium.** *Scientific reports.* 7:41226, (2017).
26. GEHRING, G., ROHRMANN, K., ATENCHONG, N., MITTLER, E., BECKER, S., DAHLMANN, F., PÖHLMANN, S., VONDRAN, F., DAVID, S., MANN, M., CIESEK, S., HAHN, T. - **The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 69, (2014), 2123–2131.
27. SALATA, C., MUNEGATO, D., MARTELLI, F., PAROLIN, C., CALISTRI, A., BARITUSSIO, A., PALÙ, G. - **Amiodarone affects Ebola virus binding and entry into target cells.** *New Microbiologica.* 41, 2, (2018), 162-164.
28. DUNNING, J., KENNEDY, S., ANTIERENS, A., WHITEHEAD, J., CIGLENECKI, I., CARSON, G., KANAPATHIPILLAI, R., CASTLE, L., HOWELL-JONES, R., PARDINAZ-SOLIS, R., GROVE, J., SCOTT, J., LANG, T., OLLIARO, P., HORBY, P. - **Experimental Treatment of Ebola Virus Disease with Brincidofovir.** *PLOS ONE.* 11(9): e0162199, (2016).
29. HEALD, A., IVERSEN, P., SAOUD, J., SAZANI, P., CHARLESTON, J., AXTELLE, T., WONG, M., SMITH, W., VUTIKULLIRD, A., KAYE, E. - **Safety and Pharmacokinetic Profiles of Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers with Activity against Ebola**

- Virus and Marburg Virus: Results of Two Single-Ascending-Dose Studies.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol 58, n° 11, (2014), 6639–6647.
30. WARREN, T., WHITEHOUSE, C., WELLS, J., WELCH, L., HEALD, A., CHARLESTON, J., SAZANI, P., REID, S., IVERSEN, P., BAVARI, S. - **A single phosphorodiamidate morpholino oligomer targeting VP24 protects rhesus monkeys against lethal Ebola virus infection.** *mBio*. Vol 6(1): e02344-14, (2015).
31. DUNNING, J., SAHR, F., ROJEK, A., GANNON, F., CARSON, G., IDRIS, B., MASSAQUOI, T., GANDI, R., JOSEPH, S., OSMAN, H., BROOKS, T., SIMPSON, A., GOODFELLOW, I., THORNE, L., ARIAS, A., MERSON, L., CASTLE, L., HOWELL-JONES, R., PARDINAZ-SOLIS, R., HOPE-GILL, B., FERRI, M., GROVE, J., KOWALSKI, M., STEPNIEWSKA, K., LANG, T., WHITEHEAD, J., OLLIARO, P., SAMAI, M., HORBY, P. - **Experimental Treatment of Ebola Virus Disease with TKM-130803: A Single-Arm Phase 2 Clinical Trial.** *PLOS Medicine*. 13(4): e1001997, (2016).
32. MARZI, A., MIRE, C. - **Current Ebola Virus Vaccine Progress.** *BioDrugs*. (2019).
33. WONG, G., MENDOZA, E., PLUMMER, F., GAO, G., KOBINGER, G., QIU, X. - **From bench to almost bedside: the long road to a licensed Ebola virus vaccine.** *Expert Opinion on Biological Therapy*. (2017).
34. WHO - **Ebola vaccine candidates.** (12 abril 2019). [Acedido a 27 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/ebola-vaccine-candidates/en/>
35. MILLIGAN, I., GIBANI, M., SEWELL, R., CLUTTERBUCK, E., CAMPBELL, D., PLESTED, E., NUTHALL, E., VOYSEY, M., SILVA-REYES, L., MCELRATH, M., ROSA, S., FRAHM, N., COHEN, K., SHUKAREV, G., ORZABAL, N., DUIJNHOF, W., TRUYERS, C., BACHMAYER, N., SPLINTER, D., SAMY, N., PAU, M., SCHUITEMAKER, H., LUHN, K., CALLENDRET, B., HOOF, J., DOUGUIH, M., EWER, K., ANGUS, B., POLLARD, A., SNAPE, M. - **Safety and Immunogenicity of Novel Adenovirus Type 26- and Modified Vaccinia Ankara-Vectored Ebola Vaccines A Randomized Clinical Trial.** *Journal of the American Medical Association*. 315(15), (2016), 1610-1623.