



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Diogo Filipe Pereira de Castro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vacinas contra a COVID-19: efeito secundário hipertensão arterial” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cláudia C. S. C. Correia Dias Silvestre, da Doutora Marília João da Silva Pereira Rocha e do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Diogo Filipe Pereira de Castro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vacinas contra a COVID-19: efeito secundário hipertensão arterial” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cláudia C. S. C. Correia Dias Silvestre, da Doutora Marília João da Silva Pereira Rocha e do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Declaração de Honra

Eu, Diogo Filipe Pereira de Castro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017261400, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vacinas contra a COVID-19: efeito secundário hipertensão arterial” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 1 de setembro de 2022.

Diogo Filipe Pereira de Castro

(Diogo Filipe Pereira de Castro)

Agradecimentos

À Doutora Marília Rocha e a toda equipa do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra pela demonstração de resiliência e transmissão de conhecimento.

À Dra. Cláudia Silvestre e a toda equipa da Farmácia de Celas pela simpatia, disponibilidade e ensinamentos proporcionados.

À UFC, ao seu coordenador e à Doutora Ana Penedones pela gentileza com que partilharam os dados para realizar a tese.

Ao Professor Doutor Carlos Alves pela disponibilidade e colaboração na orientação da realização desta monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pela excelente capacidade de formação de farmacêuticos.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra pelas memórias, experiências e amizades criadas durante 5 anos.

Aos meus amigos que me acompanharam durante este percurso e tornaram estes anos inesquecíveis.

Aos meus pais, irmão, cunhada, sobrinhos e Joana, pelo apoio incondicional demonstrado desde o início desta aventura, sem o qual nada teria conseguido.

A todos o mais sincero agradecimento.

Índice

Parte I - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária Farmácia de Celas

1. Introdução	7
2. Análise SWOT	7
2.1 Pontos Fortes.....	8
2.1.1 Equipa Técnica	8
2.1.2 Plano de Estágio	9
2.1.3 Localização da farmácia	10
2.1.4 Variabilidade de serviços.....	10
2.1.5 Receção de encomendas	11
2.2 Pontos Fracos	11
2.2.1 Sifarma 2000® e novos módulos de atendimento.....	11
2.2.2 Espaço físico da farmácia.....	12
2.3 Oportunidades.....	12
2.3.1 Preparação de medicamentos manipulados.....	12
2.3.2 Aconselhamento na área da dermofarmácia	13
2.4 Ameaças	13
2.4.1 Situação Pandémica	13
2.4.2 Receitas manuais.....	13
3. Conclusão	14
4. Casos Clínicos.....	15
5. Bibliografia.....	18

Parte II - Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, CHUC

1. Introdução	21
2. Análise SWOT	22
2.1 Pontos fortes.....	23
2.1.1 Manual do Estagiário	23
2.1.2 Equipa dos SFH	23
2.1.3 Plano do Estágio.....	23
2.1.4 Aprendizagem no setor da farmacotecnia	24
2.2 Pontos fracos	25
2.2.1 Reduzido tempo de estágio.....	25
2.2.2 Estágio observacional.....	25
2.2.3 Distanciamento ao doente	25
2.2.4 Inadequação do espaço dos SFH.....	25
2.3 Oportunidades.....	26
2.3.1 Remodelação do modelo de estágio	26
2.3.2 Realização de trabalhos.....	26
2.3.3 Visitas aos restantes polos	26
2.4 Ameaças	26
2.4.1 Inaptidão do plano de estudos de MICF	26
2.4.2 Sistema informático dos CHUC	26
3. Conclusão	27
4. Referências Bibliográficas	27
5. Anexos.....	28

Parte III – Monografia: Vacinas contra a COVID-19: efeito secundário hipertensão arterial

1. Resumo.....	40
2. Abstract.....	41
3. Abreviaturas	42
4. A COVID-19.....	43
5. Processo de desenvolvimento das vacinas	45
6. Vacinas aprovadas pela EMA.....	46
7. Vacinação em Portugal.....	47
8. Segurança das vacinas contra a COVID-19.....	48
9. Reações adversas raras das vacinas contra a COVID-19.....	49
10. Respostas de <i>stress</i> à vacinação	50
11. Hipertensão arterial	51
12. Hipertensão arterial associada à COVID-19.....	52
13. Notificação espontânea.....	52
14. Métodos.....	53
15. Resultados e Discussão	54
16. Considerações finais	60
17. Bibliografia.....	61

Parte I

**Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária
Farmácia de Celas**



farmáciadecelas

1. Introdução

O estágio curricular em farmácia comunitária está obrigatoriamente contemplado no programa curricular do curso de MICEF, permitindo que, no final de cinco anos, exista a possibilidade de aplicar os conhecimentos adquiridos num ambiente mais exigente para demonstrar capacidade de interligação dos mesmos.

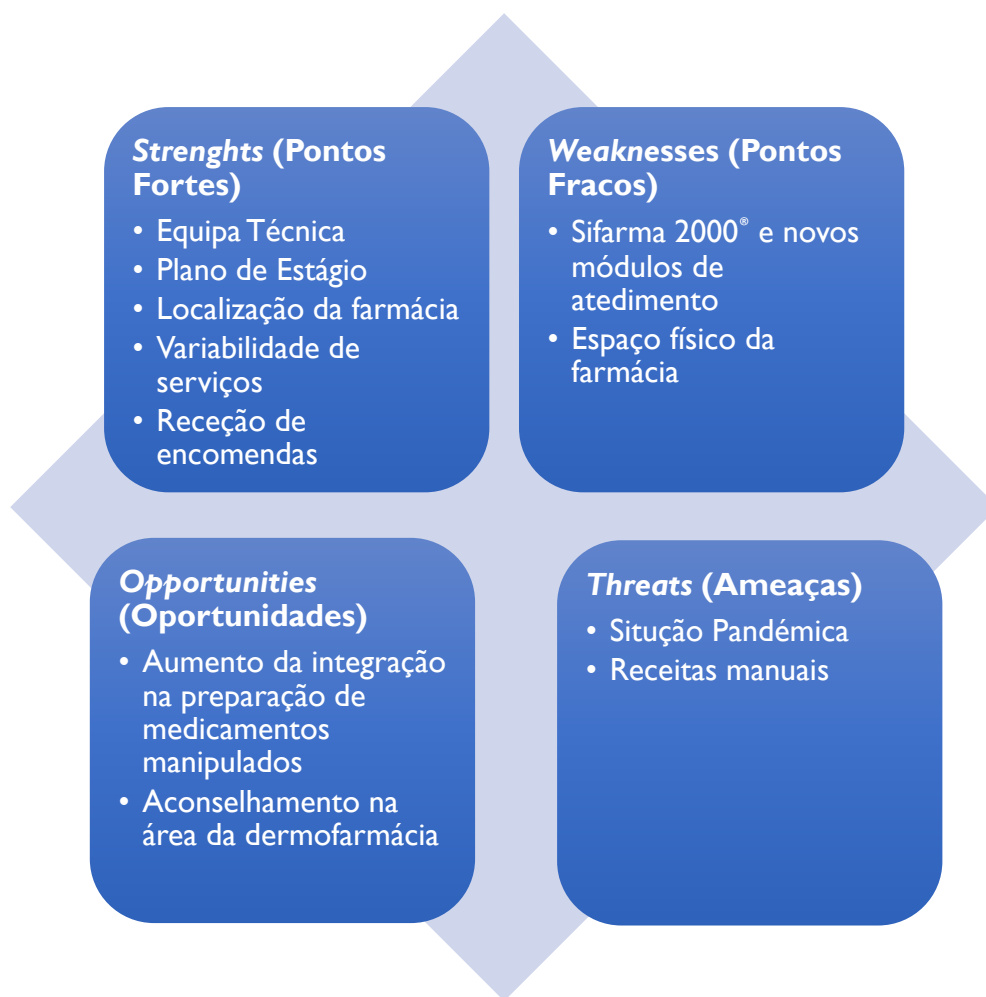
A farmácia comunitária é um pilar fundamental do Sistema Nacional de Saúde, uma vez que, em muitos casos, é o primeiro contacto que os doentes estabelecem com um profissional de saúde, havendo a possibilidade do farmacêutico comunitário contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis (Ordem dos Farmacêuticos, 2019).

Para a prestação adequada dos serviços preconizados anteriormente, é extremamente necessário que o farmacêutico se mantenha a par dos desenvolvimentos na prática farmacêutica, das diretrizes e exigências profissionais, das leis que regulamentam o sector da farmácia e do medicamento, e dos avanços no conhecimento e tecnologia relacionados com a utilização de medicamentos (Santos, Loureiro e Barbosa, 2015).

O meu estágio foi realizado na Farmácia de Celas, tendo iniciado o mesmo no dia 4 de abril e finalizado no dia 29 de julho de 2022. A responsável pela minha orientação neste período de tempo foi a Dra. Cláudia Silvestre com a colaboração da restante equipa da farmácia que, desde o primeiro momento, me proporcionaram as condições ideais para esta experiência de aprendizagem e garantindo um estágio de excelência.

2. Análise SWOT

Para realizar uma autoavaliação de todas as atividades/acometimentos que ocorreram no meu estágio irei recorrer a uma análise SWOT, que é uma técnica que permite averiguar os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) que foram sentidas ao longo do estágio, juntamente com uma sucinta justificação destas escolhas.



Esquema I - Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa Técnica

Sendo um ponto fulcral de um estabelecimento de saúde, a Farmácia de Celas possui uma equipa de trabalho com um conhecimento e dedicação ímpar, capaz de dar resposta a todas as necessidades dos utentes.

A Dra. Cláudia Silvestre, como diretora técnica, é um elemento de extrema importância, uma vez que a sua presença constante na farmácia a torna uma excepcional conhecedora do seu funcionamento e das necessidades, mostrando-se sempre disponível a ensinar e a esclarecer quaisquer dúvidas demonstradas pelos estagiários.

Fui integrado com extrema simpatia e confiança, sentindo que teria sempre uma ajuda nas atividades que me foram delegadas, permitindo que a qualquer momento existisse a possibilidade de pedir ajuda e corrigir qualquer erro cometido durante o processo. Com a chegada dos estagiários não existiu qualquer distúrbio do normal funcionamento da farmácia,

uma vez que as tarefas que competem a cada elemento da equipa estão bem definidas, de modo a um funcionamento mais eficaz e otimizado.

2. 1. 2. Plano de Estágio

Concluindo os 5 anos de formação académica, o estágio em Farmácia Comunitária é um dos primeiros contactos com o mundo de trabalho, pelo qual a integração e entrega de responsabilidade deve ser realizada de forma delineada, ajudando a aplicar os nossos conhecimentos teóricos e preparar a adaptação a uma vertente mais prática. Do meu ponto de vista, o plano delineado pela farmácia foi bastante bem concebido, proporcionando uma adaptação mais facilitada.

Inicialmente foi-me dado a entender o funcionamento da farmácia no seu *backoffice*, desde a localização dos medicamentos aos sistemas utilizados, complementado com a observação do trabalho dos farmacêuticos. Para além destes ensinamentos teóricos, foram-me dadas tarefas práticas como a receção de encomendas, utilizando o sistema do Sifarma 2000® e os novos módulos de atendimento, o que permitiu uma rápida aprendizagem do seu funcionamento e uma maior desenvoltura na utilização destes sistemas na hora do atendimento. Posterior à receção das encomendas, procedia à arrumação dos medicamentos (quer os pertencentes à categoria de medicamentos sujeitos a receita médica ou não), ajudando novamente na fase do atendimento, uma vez que já conhecia as suas localizações.

Aquando do término destas tarefas existiu a possibilidade de acompanhar os farmacêuticos nos seus atendimentos, servindo para relembrar conhecimentos teóricos e a melhor forma de os aplicar, melhorando a competência do meu aconselhamento. De forma normal, com o passar do tempo, passei a realizar atendimentos com a supervisão e auxílio de um dos farmacêuticos da equipa, com um papel bastante interventivo em caso de dúvidas ou de erros. Este apoio foi fundamental para que, com o passar das semanas, fosse possível uma maior autonomia no momento do atendimento, sem qualquer prejuízo ao utente, uma vez que face a qualquer dúvida existia o conselho de um membro da equipa. No momento em que não existiam atendimentos nem trabalho de *backoffice*, consegui ter a possibilidade de estudar fluxogramas de atendimento compilados que existiam na farmácia, que foram uma mais-valia no momento do atendimento.

Devido ao que foi escrito anteriormente, considero que o plano de estágio foi um grande ponto forte e que deve ser mantido e aplicado nos próximos anos, de forma a integrar da melhor maneira os estagiários desta farmácia.

2. 1. 3. Localização da farmácia

A localização da farmácia de Celas, Estrada de Coselhas, é um ponto forte a salientar, uma vez que se encontra nas imediações do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, do Hospital Pediátrico de Coimbra, do Hospital CUF Coimbra e do Hospital da Luz Coimbra, sendo a grande maioria dos utentes da farmácia de fora da cidade, devido ao fluxo heterogéneo de pessoas provenientes destes estabelecimentos de saúde. A variedade de utentes permite que os atendimentos/aconselhamentos que se realizam na farmácia sejam bastante diversificados no dia-a-dia, permitindo o enriquecimento do conhecimento obtido durante todo o estágio. Esta heterogeneidade também dificulta a gestão da farmácia, uma vez que as encomendas realizadas são bastante variáveis impossibilitando a existência de uma “encomenda-tipo”, existente em múltiplas farmácias.

Um exemplo da grande mais-valia desta situação, foi o contacto com medicamentos de tratamento para a infertilidade, que muitas vezes apresentam necessidade de preparação como o Menopur[®] ou de armazenamento em frio com a necessidade de sacos térmicos, uma vez que os utentes têm de percorrer, maioritariamente, grandes distâncias antes da administração, como por exemplo o Ovitrelle[®].

2. 1. 4. Variabilidade de serviços

A farmácia é provavelmente o estabelecimento de saúde com maior proximidade com a população, podendo influenciar num largo espectro de capacidade o seu estilo de vida, dependendo dos serviços que possam ser fornecidos.

Desta forma, a Farmácia de Celas providencia aos seus utentes serviços variados como o serviço de determinação de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, peso/IMC, glicémia, colesterol total, entre outros), serviço de preparação de produtos manipulados, consultas de nutrição (com o programa *EasySlim*, rastreio nutricional e nutrição clínica), consultas de podologia (com menor frequência em relação a anos anteriores), serviço de administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, bem como a administração de medicamentos injetáveis, serviço de preparação individualizada da medicação (com a organização da medicação consoante a hora e o dia prescritos para a toma, promovendo a toma correta da medicação e auxiliando na adesão à terapêutica), serviço de entregas ao domicílio, o serviço Farma Express, *shiatsu*, fotodepilação, rastreios auditivos mensais gratuitos e ecografias mensais 4D. Devido à situação pandémica que ainda hoje atravessamos, a farmácia aderiu ao serviço de testes rápidos de antigénio para deteção do SARS-CoV-2, aderindo ao regime de comparticipação, além da realização destes teste de forma não comparticipada.

A existência destes múltiplos serviços fornece uma dinamização constante da farmácia, acabando por contribuir para uma valorização do meu estágio.

2.1.5. Receção de encomendas

O processo de entrada de medicamentos é visto na farmácia de Celas como um procedimento fulcral no seu funcionamento, da forma que, a receção de encomendas segue etapas específicas para minimização dos erros e uma gestão mais eficaz do stock de medicamentos disponíveis na farmácia. É fundamental a verificação do prazo de validade dos produtos fornecidos e a sua eventual rotação na farmácia (produtos com prazo de validade mais curtos, mas com uma rotação elevada muitas vezes acabam por ficar), e garantir que os preços marcados estavam atualizados e a sua margem corretamente aplicada. A receção de encomendas era muitas vezes executada pelos estagiários, contudo, este processo apenas era concluído depois da supervisão de um farmacêutico responsável.

Este procedimento não era capaz de eliminar todos os erros que aconteciam (inerente à natureza humana), contudo era capaz de os minimizar, potencializando o funcionamento da farmácia.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Sifarma 2000® e novos módulos de atendimento

Como abordado anteriormente, o programa utilizado pela Farmácia de Celas é o Sifarma 2000®, sendo mais frequentemente utilizados os novos módulos quer no atendimento, quer nas tarefas do *backoffice*. Contudo, a transição para um uso exclusivo dos novos módulos ainda não foi completamente concretizada, pelo que em certas situações é necessário recorrer ao programa antigo.

O programa curricular de MIFC inclui apenas duas ou três aulas em que nos é explicado e demonstrado o funcionamento do programa, sendo que considero uma insuficiente preparação para este estágio. O facto de o programa antigo ser bastante complicado e muito pouco intuitivo, quando em relação aos novos módulos de atendimento, que como ponto negativo têm o facto de as funcionalidades não estarem disponíveis na sua totalidade, como por exemplo, a reimpressão das faturas e processos que envolvam devoluções. Este acontecimento deve-se ao facto de o novo módulo de atendimento ainda estar em processo de construção que, quando concluído, permitirá o uso exclusivo deste módulo.

A constante troca de utilização dos sistemas e o domínio da sua utilização já é comum para as farmacêuticas da farmácia, contudo sinto muitas dificuldades quando o tenho que fazer sozinho, apesar de inúmeras explicações do funcionamento dos sistemas.

2.2.2. Espaço físico da farmácia

O espaço físico da farmácia está possivelmente organizado da forma mais eficiente possível, contudo, não se pode ignorar o facto de, por vezes, a movimentação na farmácia ser bastante dificultada.

O espaço destinado ao atendimento contém quatro balcões de atendimento em forma de “L”, sendo o espaço nas costas ocupado por montras destinadas a MNSRM e o cockpit, onde se encontram os MSRM que costumam ser dispensados com mais frequência, maximizando a eficácia dos atendimentos seguindo a metodologia *Kaizen*, pelo que o espaço entre o balcão e a montra é curto, prejudicando por vezes a passagem e podendo atrapalhar o atendimento.

De igual forma, existe alguma dificuldade no momento de dar entrada das encomendas, uma vez que, os baques/caixas se encontram dispersos no *backoffice* atrapalhando muitas vezes a movimentação dos trabalhadores da farmácia, fazendo por vezes parecer que esta se encontra sobrecarregada.

Apesar das excelentes condições da farmácia e a existência de dois armazéns, dois gabinetes, laboratório, zona de atendimento e *backoffice*, estas áreas altamente beneficiaram de uma maior área que não só permitiria a possível instalação de máquinas que auxiliariam o atendimento, como poderiam aumentar a eficácia do atendimento.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Preparação de medicamentos manipulados

A preparação de medicamentos manipulados é um dos serviços disponibilizados pela Farmácia de Celas, sendo a preparação de fórmulas magistrais ou oficinais que fornecem ao utente uma terapêutica individualizada, na dose e na quantidade certa para a obtenção do efeito terapêutico desejado.

Os medicamentos manipulados são preparados consoante a sua ficha de preparação, previamente preenchida, com as informações fundamentais referentes a este e, subsequentemente, procede-se ao seu acondicionamento e rotulagem. Estes dados são mantidos em ficheiros especializados durante um determinado período de tempo (3 anos).

Apesar de no início ter apenas observado o preenchimento das fichas de preparação e a respetiva preparação do medicamento manipulado, no final do estágio, tive a oportunidade de executar, com supervisão, uma solução de propanol.

A integração dos estagiários neste tipo de atividades é uma mais-valia no processo de aprendizagem.

2.3.2. Aconselhamento na área da dermofarmácia

A dermocosmética é uma área de tamanha importância na Farmácia de Celas, tendo como principais “armas” o conhecimento das farmacêuticas e a grande gama de produtos existentes ao seu dispor, que garante a possibilidade de um atendimento personalizado, consoante as necessidades do utente.

No momento em que cheguei à farmácia o meu conhecimento não era suficiente e a possibilidade de assistir aos atendimentos foi uma ótima maneira de o adquirir, como os produtos que mais correspondem a determinadas características, as semelhanças e diferenças existentes de marca para marca e o espetro de preços.

Por este motivo, acredito que os elementos da equipa farmacêutica têm nas suas mãos um papel fundamental no processo de aprendizagem dos estagiários, que como eu, têm a oportunidade de desenvolver os seus conhecimentos nesta área com a sua ajuda.

2.4. Ameaças

2.4.1. Situação Pandémica

Apesar de estarmos numa fase da crise pandémica mais calma, a doença da COVID-19 ainda condiciona a vida de todos os cidadãos e o normal funcionamento da farmácia foi profundamente alterada com a situação.

A farmácia fornece o serviço de testes rápidos de antigénio para deteção do SARS-CoV-2, que carece, para além da realização do teste, do preenchimento de uma ficha de recolha de dados do utente. No final é necessário o preenchimento da recolha da amostra, identificação do profissional que realizou o teste e o respetivo resultado. Nos momentos de grande afluência de testes, este trabalho era realizado pelos estagiários, o que implicava o preenchimento repetitivo destas fichas.

Com o levantamento das restrições da pandemia, as farmácias permaneceram como um dos poucos estabelecimentos em que o uso de máscara se mantinha obrigatório. No início a maioria das pessoas ainda utilizavam a máscara de forma regular, contudo, à medida que o estágio progredia para o seu término, os utentes passaram a desrespeitar o uso obrigatório da máscara, tornando-se repetitivo o ato de pedir para colocar a máscara, atrasando o atendimento. A esta situação juntava -se muitas vezes alguma reticência dos utentes sobre esta obrigação e algum mal-estar, mesmo quando explicado que se deslocavam à farmácia pessoas infetadas com COVID-19 que queriam realizar o teste de deteção, e por isso este local era de extremo risco de infeção.

2.4.2. Receitas manuais

As receitas manuais, muito utilizadas no passado, estão a ser progressivamente substituídas pelas receitas eletrónicas, existindo ainda exceções para a sua utilização.

Ao longo do meu estágio deparei-me com algumas receitas eletrónicas e foi-me explicado que, para que estas sejam validadas, é necessário identificar a exceção, verificar o local de prescrição, a validade da prescrição e número de embalagens, a identificação e assinatura do médico prescriptor e outras especificidades que tornam este método de receita muito mais moroso, comparando com as receitas eletrónicas.

Em certas situações é problemático perceber o que foi redigido pelo médico na receita, conseguindo apenas chegar a alguma conclusão com a ajuda do utente, através de algumas questões ou com a ajuda das restantes farmacêuticas com mais experiência. Estas situações gerem algum mal-estar e alguma demora no atendimento, totalmente suprimidas pela utilização das receitas eletrónicas, exceto quando os sistemas informáticos caem, sendo uma das únicas alternativas viáveis.

3. Conclusão

O estágio curricular realizado na Farmácia de Celas foi uma grande oportunidade para colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

A exposição mais prolongada à vertente prática farmacêutica é uma nova realidade, que nos demonstra o papel importante do farmacêutico no ambiente da farmácia, que necessita de uma grande capacidade de adaptação devido aos diferentes utentes, a grande diversidade de situações que lhe são apresentadas e infelizmente, no caso do nosso país, a necessidade de aplicar o conhecimento em intervenções rápidas, devido à pressão apresentada muitas vezes pelos utentes.

A equipa da Farmácia de Celas foi fundamental para o sucesso do meu estágio, garantindo-me as melhores condições para uma adaptação rápida colocando-me na melhor posição para a aquisição de conhecimento e experiência.

4. Casos Clínicos

Caso 1

O senhor J.P deslocou-se à farmácia porque o filho, de 19 anos, se encontrava com uma dor de cabeça. Depois de algumas perguntas, o senhor consegue localizar a dor de cabeça acima das pálpebras, muito comum em situações de sinusite, que o filho sofria devido a alergias.

Para aliviar a sintomatologia recomendei como terapêutica farmacológica a toma de Sinutab[®]II, que tem como princípios ativos 500 mg de paracetamol e 30 mg de pseudoefedrina, que é um descongestionante nasal oral e um corticoide intranasal, atuando no tratamento sintomático a curto prazo da congestão nasal e dos seios perinasais associada aos sintomas de constipação e gripe, como dor moderada, dor de cabeça e/ou febre, estando indicado em adultos e adolescentes a partir dos 15 anos de idade (*Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF)*). Também recomendei a utilização do Pulmicort Nasal Aqua[®], que tem como princípio ativo a budesonida na concentração 32 µg/dose, sendo que a budesonida é um glucocorticoide não-halogenado que, quando administrado por via nasal, exerce a sua ação anti-inflamatória a nível local, na cavidade nasal (INFARMED, 2017).

Como terapêutica não farmacológica recomendei a lavagem com solução salina (água do mar), aplicando antes do corticoide para lavar a mucosa e permitir uma melhor absorção do princípio ativo, evitar a exposição a alérgenos, visto que nos encontrávamos na primavera e beber muitos líquidos.

Se não houvesse melhoria dos sintomas no intervalo de 3 a 5 dias, o mais indicado seria procurar ajuda médica.

Caso 2

Após um contacto de alto risco com um infetado pela doença COVID-19, a senhora M.L. de 50 anos dirige-se à farmácia para realizar um teste rápido de antígeno. Nesta situação é necessário o preenchimento dos dados do utente e, durante esse tempo, foram realizadas algumas perguntas, sendo que a utente refere que o contacto aconteceu no dia anterior e que não informou a plataforma Saúde 24 do mesmo.

Segundo as normas da DGS, quando existe um contacto de alto risco são necessários dois testes para deteção da doença, os de antígeno profissionais ou PCR, sendo o primeiro realizado o mais precocemente possível e o segundo realizado entre o terceiro e o quinto dia após esse contacto. Desta forma a senhora foi informada que, se o primeiro teste desse negativo teria que repetir o seu teste nestas datas.

O primeiro teste realizado deu negativo, contudo, passados dois dias, a utente retorna para repetir o teste, uma vez que já possui sintomas típicos da infeção por COVID-19, como dores de garganta, febre ligeira e tosse seca, confirmado pelo teste positivo.

Para o tratamento da sintomatologia foi recomendada a toma de paracetamol 500 mg para o tratamento da febre e de acetilcisteína 600 mg (Fluimucil[®]), responsável pela redução da viscosidade das secreções, ajudando secreções brônquicas espessas de difícil mobilização (Ordem dos Farmacêuticos, 2019).

Caso 3

Uma senhora dirige-se à farmácia e pede um suplemento para um parente. Perante este pedido, coloco algumas perguntas sobre a situação da pessoa, sendo então referido que o sujeito se encontra durante um processo de quimioterapia, que lhe diminui o apetite e apresenta dificuldade para ingerir alimentos sólidos e, que para além deste problema de saúde está identificado como diabético e hipertenso.

Tendo em conta a situação, recomendei a toma de Resource[®] Diabet, que é um produto adequado às necessidades nutricionais de um individuo com diabetes, que contém proteína, hidratos de carbono de baixo índice glicémico e fibras que evitam picos de glicémia pós-prandial. A existência de diferentes sabores pode facilitar a adesão a estes produtos. Como esta situação não seria facilmente resolvida, indiquei a supervisão médica da utilização do produto (*RESOURCE | Nestlé Health Science, [s.d.]*).

Caso 4

Uma turista de 48 anos obstipada há três dias depois da viagem de carro para Portugal, podendo identificar esta situação como a potencial causa da obstipação sentida, sendo que não é a primeira vez que acontece à utente, uma vez que referiu que o produto Dulcolax[®] costuma ajudar a resolver estas obstipações pontualmente.

O Dulcolax[®] é um laxante de contacto e tem como princípio ativo o bisacodilo que estimula os movimentos peristálticos ao longo do cólon e promove a acumulação de água e eletrólitos resultando na estimulação da defecação, redução do tempo de trânsito e amolecimento das fezes (*Resumo das Características do Medicamento, 2014*).

Como medidas não farmacológicas recomenda-se o aumento do consumo de fibras e de ingestão de líquidos, prática de exercício físico e reeducação intestinal (Mendes, 2013).

Caso 5

Um senhor de 70 anos dirige-se à farmácia preocupado com umas manchas que possui na cabeça, sem sentir qualquer tipo de dor. Com algumas perguntas percebo que o senhor ocupa o seu tempo no seu quintal, e que ao longo dos anos surgiram estas manchas na zona da cabeça (não possui cabelo), e ao visualizar de perto estas marcas não se via qualquer sinal de infeção, da presença de vesículas ou bolha, ocupando uma pequena extensão corporal.

A exposição solar ao longo dos anos provoca alterações que se poderão manifestar mais tarde sob a forma de queratose actínica. Para ajudar na prevenção e reparação deste dano, indiquei o dispositivo médico de classe IIA Eryfotona[®] AK-NMSC, que possui ADN Repairsomes (fotoliase encapsulada em lipossomas), que repara os danos solares e forma uma película protetora que previne o aparecimento de novas lesões, reduzindo as já existentes. O produto é para aplicar duas vezes por dia, de manhã e ao meio-dia (*Eryfotona AK-NMSC Fluid, previne e repara o dano actínico | ISDIN, [s.d.]*).

Relativamente à situação e ao seu estilo de vida, recomendei o uso de chapéu de aba larga para proteger da exposição UV, evitar a exposição solar durante as horas de maior intensidade de raios solares, a utilização de proteção solar meia hora antes da exposição solar e renovar de duas em duas horas e a aplicação de produtos pós-solares para regenerar e hidratar a pele.

5. Bibliografia

Eryfotona AK-NMSC Fluid, previne e repara o dano actínico | ISDIN - [Consult. 10 ago. 2022]. Disponível em <https://www.isdin.com/pt-PT/protetor-solar/eryfotona-ak-nmsc-fluid-previne-repara-lesoes-actinicas/>.

INFARMED - **Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF)** , atual. 2017. Disponível em <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl20203177951%0Ahttp://dx.doi.org/10.1038/s41562-020-0887-9%0Ahttp://dx.doi.org/10.1038/s41562-0200884z%0Ahttps://doi.org/10.1080/13669877.2020.1758193%0Ahttp://sersc.org/journals/index.php/IJAST/article>

MENDES, Ana Paula - Aconselhamento Farmacêutico na Obstipação em Adultos. **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. 107:Ficha técnica do CIM (2013) 122–121.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos**, atual. 2019. [Consultado a 1 ago. 2022]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria>.

Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) - [s.d.].

RESOURCE | Nestlé Health Science - [Consultado a 6 ago. 2022]. Disponível <https://www.nestlehealthscience.pt/marcas/resource-nutricao-clinica-oral-adultos>.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Dulcolax. **Infarmed**. 2014) 1–2.

SANTOS, Henrique; LOUREIRO, Rui; BARBOSA, Carlos Maurício - Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma Geral sobre o Farmacêutico e Pessoal de Apoio. **Ordem dos Farmacêuticos**. OF.C-N002-00 | P I / 5 DATA (2015) 1–5.

Parte II

**Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, CHUC**



Lista de Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

FH - Farmácia Hospitalar

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SFH - Serviços de Farmácia Hospitalar

UMIV - Unidade de Misturas Intravenosas

UPC - Unidade de Produção de Citotóxicos

I. Introdução

Para o estágio final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi-me dada a oportunidade de realizar um estágio no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, sob a orientação da Doutora Marília Rocha.

O CHUC é um centro hospitalar que integra o Hospital da Universidade de Coimbra, o Hospital Geral, o Hospital Pediátrico, o Hospital Sobral Cid, a Maternidade Bissaya Barreto e a Maternidade Daniel de Matos. A sua missão é a prestação de serviços de elevada qualidade e diferenciação, num contexto de formação, ensino, investigação, conhecimento científico e inovação (RAEPGRCIC CHUC - 2019.pdf).

Os serviços farmacêuticos hospitalares são o serviço que garante a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e ensino (Brou *et al.*, 2005).

O farmacêutico hospitalar é responsável por todo o circuito do medicamento, desde a seleção, aquisição e gestão de medicamentos, até assegurar a distribuição individualizada ou não destes medicamentos, quer a doentes em internamento quer a doentes em regime de ambulatório. No caso destes últimos, a entrega de medicamentos deve ser acompanhada de uma consulta farmacêutica, de modo a informar o doente e reforçar o uso correto do medicamento, incentivando à sua adesão.

A sua intervenção estende-se à validação da prescrição médica, verificando se o medicamento prescrito corresponde à indicação terapêutica e se encontra na dose certa, desenvolvem e preparam medicamentos manipulados estéreis, não estéreis e citotóxicos, participam nas comissões técnicas e de seleção da Instituição, participam no desenvolvimento e implementação de sistemas na área do medicamento e na dispensa e registo de medicamentos contendo substâncias psicotrópicas ou estupefacientes e de medicamentos contendo derivados do plasma humano (Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

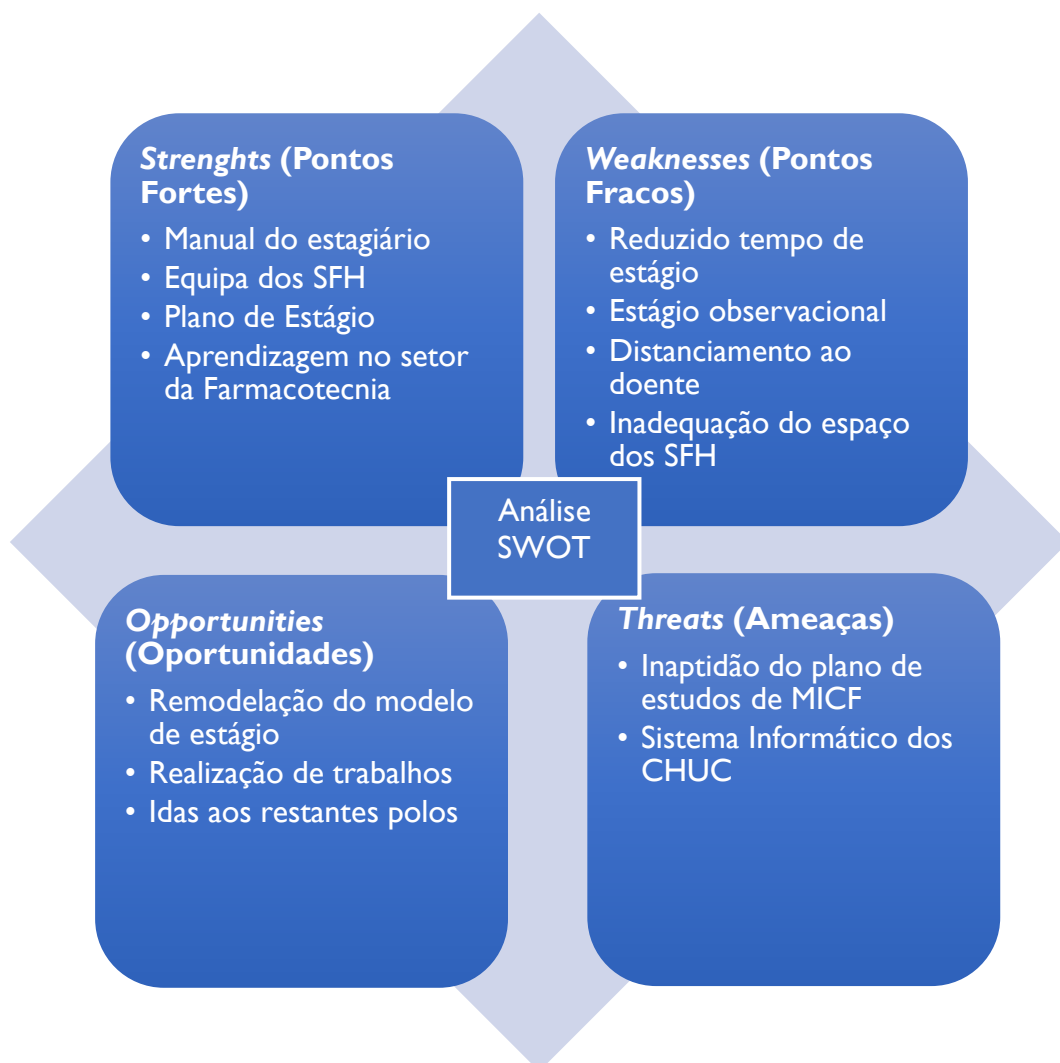
Os Serviços Farmacêuticos estão divididos por setores específicos: Auditoria interna, Aprovisionamento e Logística, Distribuição, Informação de medicamentos, Farmacotecnia e Controlo Analítico, Ensaio Clínicos e Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica.

O período de estágio nos serviços farmacêuticos do CHUC coincidiu entre 10 de janeiro de 2022 e 28 de fevereiro do mesmo ano, sendo que nos primeiros dois dias tive a oportunidade de conhecer as diversas instalações que constituem os Serviços da Farmácia Hospitalar e ainda assistir a palestras dos responsáveis dos setores que, de forma geral, explicavam o funcionamento e a constituição dos respetivos setores e os conhecimentos que poderíamos adquirir durante a nossa passagem por estes.

Seguindo o plano de estágio que me foi atribuído passei uma semana no setor da Gestão e Aprovisionamento, pelos diversos setores da Farmacotecnia como a Unidade de Produção de Citotóxicos e o seu ambulatório, pela Unidade de Misturas Intravenosas e pela Radiofarmácia e no setor dos ensaios clínicos. Quanto ao setor da Distribuição, foi no qual permaneci mais tempo, perfazendo duas semanas.

2. Análise SWOT

Para realizar uma autoavaliação de todas as atividades/acontecimentos que ocorreram no meu estágio no CHUC irei recorrer a uma análise SWOT, que é uma técnica que permite averiguar os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) que foram sentidas ao longo do estágio, juntamente com uma sucinta justificação destas escolhas.



Esquema I - Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Manual do Estagiário

No início do nosso estágio foi entregue um Manual do Estagiário, com o objetivo de definir os conteúdos e a metodologia a seguir no desenvolvimento das diferentes atividades, permitindo tanto a nós, como aos nossos diversos tutores nos diferentes serviços, saber os conhecimentos a adquirir e as atividades a executar, fornecendo assim um suporte bastante forte ao nosso estágio.

Neste caderno encontravam-se tabelas que funcionavam como checkpoints para assinalar as atividades realizadas e também fichas de atividades que devíamos realizar, que foram bastantes úteis para consolidar o conhecimento teórico adquirido e para realizar um trabalho mais independente, como é possível verificar no Anexo 2.

O caderno do estágio foi uma ferramenta muito importante no meu estágio, pois permitia garantir que cumpria maior parte das atividades propostas, possibilitando um estágio mais completo em termos de aquisição de conhecimento.

2.1.2. Equipa dos SFH

A equipa de trabalho dos SFH do CHUC é composta por profissionais que são bastante multifacetados, uma vez que existe variabilidade de cargos dentro de cada setor, levando à necessidade de possuírem um vasto leque de conhecimentos. Esta rotação também exige uma grande cooperação, que é facilmente verificada após alguns dias.

O processo de aprendizagem está bastante dependente dos profissionais que ficam responsáveis pela nossa tutoria e, neste caso, toda a equipa dos SFH se mostrou bastante disponível para ensinar, apesar do imenso trabalho e das responsabilidades que realizam diariamente.

Fui integrado nas equipas dos setores em que obtive a oportunidade de participar com a maior facilidade possível, tendo que me adaptar ao horário de trabalho e às responsabilidades de cada um, com a noção que a adaptação foi recíproca, uma vez que também existiu uma adaptação por parte dos farmacêuticos para fornecer uma maior variedade de ensinamentos e atividades, sem nunca pôr em causa a sua responsabilidade e o seu trabalho.

2.1.3. Plano do Estágio

Com algumas mudanças em relação aos anos anteriores, existiu a possibilidade de estagiar em quase todos os setores dos SFH, no meu caso, excetuando o setor dos Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica.

Com esta abordagem ao estágio foi possível adquirir uma melhor visão da realidade do papel do farmacêutico e das competências necessárias para o seu desempenho. Assim, na minha

opinião, esta formato garante que no futuro, se optar por uma carreira profissional na área hospitalar, não seja surpreendido pelas diferentes áreas existentes e já possua algum grau de conhecimento relacionado ao funcionamento das unidades.

2.1.4. Aprendizagem no setor da farmacotecnia

O setor da farmacotecnia é composto pela UPC, pela UMIV e pela Radiofarmácia, sendo os responsáveis pela produção de medicamentos estéreis, não estéreis, radiofármacos e citotóxicos, alguns destes medicamentos que não existem no mercado, mantendo a exigência e qualidade necessário para garantir a segurança dos doentes.

A UPC é responsável pela produção dos citotóxicos para os doentes no hospital de dia e para alguns doentes no internamento, sendo a preparação baseada num sistema unidirecional estrito, com 3 checkpoints de controlo da qualidade, sendo estes na individualização da preparação, na validação da preparação e na libertação de lote. Este controlo apertado é uma mais-valia na preparação deste tipo de medicamentos com margens terapêuticas estreitas, bem como as condições de assepsia garantidas pelas instalações existentes e pelo rigor dos farmacêuticos. Nesta unidade existe também uma farmácia de ambulatório onde os doentes se deslocam depois da consulta médica e têm a possibilidade de conversar de forma particular com os farmacêuticos e esclarecer dúvidas relativas à medicação.

A UMIV é responsável pela produção de fórmulas magistrais, misturas intravenosas (antifúngicos, medicamentos biológicos, etc.), misturas para nutrição parentérica preparações tópicas. Nesta unidade existem duas câmaras de fluxo laminar, uma vertical e uma horizontal, que permitem as condições de assepsia, se necessárias, contudo, ao contrário do que acontece na UPC, o sistema de preparação não é unidirecional, contudo, mantêm-se os checkpoints de controlo de qualidade abordados anteriormente.

Já a unidade de Radiofarmácia é bastante diferente das anteriores, uma vez que é necessária uma grande proteção do manipulador devido à radiação utilizada, o tecnécio, utilizado para preparação dos radiofármacos antes da utilização. Durante a minha passagem neste setor foram-me explicados os mecanismos de ação destes medicamentos, o que poderíamos obter nas cintigrafias de cada um, a diferença entre *kits* quentes e *kits* frios e as medidas de segurança necessárias com o menor tempo de preparação, a maior distância possível em relação ao corpo e a existência de barreiras físicas.

Apesar de ser uma unidade bastante interessante, as suas condições não correspondem às necessárias, tendo em conta, o risco corrido pelo manuseador e as necessidades de produção da formulação. Seria necessária uma remodelação, mais profunda que a ocorrida recentemente, para garantir estas condições.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Reduzido tempo de estágio

O tempo programado para a realização do estágio em farmácia hospitalar é de, no mínimo, 280 horas, o que acaba por ser bastante inferior ao tempo mínimo dos restantes estágios da área farmacêutica.

Esta duração de estágio acaba por limitar o tempo passado nos diferentes setores e torna o estágio meramente observacional, retirando uma componente prática que traria bastantes vantagens, não só para os estagiários, como também para os SFH, uma vez que seria possível contribuir para o funcionamento da unidade, utilizando os ensinamentos teóricos que nos foram transmitidos.

2.2.2. Estágio observacional

Durante o meu estágio em FH, o trabalho prático executado consistia em tarefas bastante simples. Isto devia-se ao curto espaço temporal passado em cada setor que não permitia a passagem do conhecimento teórico para o conhecimento prático, incorrendo de colocar em risco o trabalho do farmacêutico hospitalar e a saúde do doente.

É importante referir que o conhecimento prático é bastante importante e, sem as suas rotinas, o conhecimento teórico adquirido pode ser mais facilmente esquecido.

2.2.3. Distanciamento ao doente

O trabalho do farmacêutico hospitalar, nos serviços em que tive a possibilidade de estagiar, focam a sua atividade no medicamento e no seu circuito dentro dos CHUC, e não propriamente no doente e na sua história clínica e medicamentosa. Esta experiência pode ter sido prejudicada pela ausência da passagem pelo setor dos Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica e também pela doença COVID-19, que limitou os deslocamentos dos farmacêuticos às unidades de internamento e também na área do ambulatório.

O ambulatório do hospital de dia foi o único local onde existiu essa possibilidade, o que não correspondeu ao que imaginava antes de ingressar no estágio.

2.2.4. Inadequação do espaço dos SFH

O espaço atribuído aos SFH é demasiado reduzido para o número de profissionais que ali trabalham, parecendo muitas vezes que estamos a dificultar o trabalho dos mesmos, enquanto estamos a tentar observar o que estão a realizar.

Tendo enquanto o número de profissionais e as funções que têm de assegurar, talvez fosse necessário a remodelação deste setor.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Remodelação do modelo de estágio

Recorrendo novamente ao ponto fraco que refere o pouco tempo de estágio, poderia ser bastante útil uma alteração no modelo de estágio, que prolongue a estadia nos SFH e aumente a possibilidade de passagem por todos os setores e a aquisição de competências práticas e maior independência do estagiário, sob vigilância do seu orientador.

2.3.2. Realização de trabalhos

No início do nosso estágio foi nos dada uma tarefa de execução de fichas de monitorização de antifúngicos, encontrando-se no Anexo I um exemplo de uma das fichas, recorrendo a uma bibliografia fornecida pela orientadora de estágio. Esta atividade foi bastante positiva, permitindo a execução de um trabalho prático que os farmacêuticos dos CHUC não têm a possibilidade de executar dentro do seu horário de trabalho, contribuindo para uma tentativa de implementação desta monitorização nos tratamentos que utilizam estes medicamentos e também de um ponto de vista pessoal, para um ganho de conhecimento.

Também realizamos uma atividade relacionada com a inutilização de estupefacientes, efetuando o seu registo e ainda sugestões de como seria possível melhorar este registo, para posterior consideração pelos farmacêuticos responsáveis.

2.3.3. Visitas aos restantes polos

Como foi explicado na introdução, o CHUC é composto por diferentes polos, sendo que seria uma excelente oportunidade perceber o funcionamento dos SF nestes e as diferenças nas atividades que realizam em comparação com o hospital central.

Devido ao curto espaço de tempo, é bastante perceptível o motivo da sua não realização.

2.4. Ameaças

2.4.1. Inaptidão do plano de estudos de MICF

O plano de estudos do curso de MICF engloba uma variedade de cadeiras que preparam os estudantes, em grande maioria, para as saídas de farmácia comunitária e indústria, havendo um grande desconhecimento do trabalho desenvolvido em farmácia hospitalar.

Deste modo, quando somos integrados nos SF deste setor, existe uma falta de preparação maior do que esperada, o que acaba por atrapalhar ao longo do estágio, uma vez que a aprendizagem de conhecimentos “básicos” rouba tempo ao pouco que temos disponível.

2.4.2. Sistema informático dos CHUC

O sistema informático SGICM-LF, utilizado em todas as instituições pertencentes ao CHUC, é bastante criticado pelos profissionais dos SF, uma vez que apresenta demasiadas falhas e

quebras. Muitos médicos continuam a prescrever no S-Clinic, em vez de o fazer no sistema e, muitas vezes, o processo do doente não pode ser aberto pelo farmacêutico, devido ao facto dos médicos/enfermeiros deixarem os processos abertos nos seus computadores, e este não pode estar aberto em dois computadores diferentes em simultâneo.

Tudo isto prejudica a produtividade do trabalho e aumenta a sobrecarga dos farmacêuticos, principalmente quando ainda se está encarregue de integrar um estagiário.

3. Conclusão

O Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar foi fundamental para perceber o papel fundamental do farmacêutico no ambiente hospitalar e a sua importância no circuito do medicamento.

Como referi anteriormente, este ramo do ensino farmacêutico pode vir a ser mais bem desenvolvida e o formato do estágio alterado, para que seja possível acompanhar a aquisição de conhecimentos teóricos com competências práticas, o que se torna uma mais-valia para completar os cinco anos de formação académica.

Saliento a grande importância da integração pelos diferentes setores, a percepção do seu funcionamento e a convivência com medicamentos, cuja utilização é exclusivamente hospitalar, que permitem alongar o conhecimento adquirido e mostrar uma realidade diferente dos restantes ramos farmacêuticos.

4. Referências Bibliográficas

BROU, Maria Helena Lamas *et al.* - Manual da Farmácia Hospitalar. **Ministério da Saúde**. . ISSN 1098-6596. 2005) 69.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. 1:1 (2018) 3–75.

RAEPGRCIC CHUC - 2019.pdf - [s.d.].

5. Anexos

Anexo I- Trabalho de Monitorização de Agentes Antifúngicos

Ficha de Monitorização Sérica do Fluconazol

Classe: Triazóis. Antifúngico triazólico.

Grupo farmacoterapêutico: 1.2 Medicamentos Anti-infecciosos; Antifúngicos.

Formas farmacêuticas disponíveis: Solução para perfusão intravenosa; Cápsulas e pó para suspensão para administração oral.

Indicações terapêuticas aprovadas:

Está indicado para o tratamento nos adultos com:

- Coccidioomicose; Meningite criptocócica;
- Candidíase invasiva; Candidíase das mucosas (orofaríngea, esofágica, candidúria e a crónica mucocutânea); Candidíase oral crónica atrófica;

Está indicado para a profilaxia em adultos de:

- Recidivas de meningite criptocócica em doentes com risco elevado de recorrência;
- Recidivas de candidíase orofaríngea ou esofágica em doentes infetados com VIH com alto risco de recidiva; Candidíases em doentes com neuropenia prolongada;

Está indicado em recém-nascidos, lactentes e crianças e adolescentes:

- Tratamento de candidíase das mucosas (orofaríngea e esofágica), candidíase invasiva e meningite criptocócica;
- Profilaxia de recidivas de meningite criptocócica em doentes com alto risco de recorrências de candidíases em doentes imunocomprometidos.

Indicações para monitorização farmacocinética: Apesar do fluconazol apresentar uma farmacocinética relativamente previsível, excelente perfil de segurança e ser em geral bem tolerado, certas populações com farmacocinética alterada podem ter relações dose-exposição imprevisíveis, sendo necessário monitorização em circunstâncias clínicas específicas:

- Função renal alterada, incluindo lesão renal aguda; doentes a receber terapia de substituição renal de forma contínua ou prolongada ou com clearance >130 mL/min.
- Doença crítica com sépsis.
- Infeções no SNC.
- Doentes com resposta clínica inadequada ou falha terapêutica; Preocupações de não adesão;

Posologia: Depende da natureza e gravidade da infeção.

Adultos	Administração IV: dose de carga 12 mg/Kg e dose de manutenção 6 mg/Kg i.d. Administração oral: depende da Indicação terapêutica.
Compromisso renal	Requer ajuste posológico. Inicialmente deve ser administrada a dose de carga a 100% e posteriormente realizar a redução nas doses diárias, se a TFG ≤ 50 mL/min é indicado uma redução da dose em 50%. Pacientes em hemodiálise devem receber 100% da dose diária recomendada após cada sessão de hemodiálise; nos dias em que não fazem diálise, devem receber uma dose reduzida de acordo com a sua TFG.
Compromisso Hepático	Não é recomendado ajuste posológico, uma vez que não sofre metabolismo hepático significativo.
Gravidez	Evitar o uso de fluconazol no caso de existir outra alternativa.

Características Farmacocinéticas

Concentração máxima	1,7 mg/L após 100 mg de fluconazol com administração oral; 9 mg/L após 400 mg de fluconazol com administração intravenosa.
Volume de distribuição	Entre 0,6-0,8 L/kg.
Clearance	Entre 15-24 mL/h/kg.
Tempo máximo	Entre 0,5-1h.
Tempo de semi-vida	18h em crianças; 30h em adultos; 46,2h em idosos.
Ligação às proteínas	Apresenta uma baixa afinidade para a ligação às proteínas, 10-12%.
Metabolismo	Minimamente metabolizado, 10%, pela CYP3A4. Eliminação é 80% renal.
Biodisponibilidade	Excelente biodisponibilidade (f), cerca de 90%.

Fatores que alteram a farmacocinética do fármaco:

O fluconazol é um inibidor moderado da CYP2C9 e CYP3A4 e forte da CYP2C19A, pelo que pode resultar em interações com outros fármacos.

A administração concomitante do fluconazol com hidroclorotiazida aumentou a concentração plasmática do fluconazol em 40% e com rifampicina diminuiu 25% a área sobre a curva e 20% a semivida do fluconazol.

O comportamento cinético do fluconazol não é afetado pela ingestão de alimentos.

Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica:

Estado de equilíbrio	São necessários 6 dias para atingir as concentrações do estado de equilíbrio, a menos que seja aplicada uma dose de carga inicial.
Tipo de amostra	Soro (Tubo de tampa vermelha) ou Plasma (Tubo de tampa lilás);
Estabilidade da amostra	A amostra deve ser conservada a temperatura de refrigeração, ambiente ou de congelação durante 14 dias;
Tipo da colheita	A colheita deve ser efetuada em pico, 1-2h após a administração;
Tipo de cinética	Cinética linear; Modelo bicompartimental;
Ajuste de dose	Como a farmacodinâmica sugere que a sua cinética é linear, os ajustes de dose são proporcionais aos objetivos terapêuticos.
Otimização da terapêutica	Apesar de não ser consensual, a determinação da razão AUC/MIC é a que apresenta melhor correlação, por isso considera-se como sendo o melhor preditor de eficácia para monitorização; para se obter esta correlação é indicado recolher várias amostras, esta amostragem deve ser realizada aos tempos 1h, 4h e 24h após a administração do fluconazol.

Bibliografia

- Adjustments, D., & Pearls, C. (n.d.). *Antifungal Reference Document for Adult Patients at Stanford HealthCare Voriconazole*.
- Allina Health. Itraconazole-13478. Acedido a 17 de fevereiro de 2022, em: <https://labs.allinahealth.org/Lab/View?templateUID=ff24f908-cdc8-4068-84eb-6ce60783f288&customObjectUID=a3614018-14ee-4207-b86d-bdd527a5605d>
- Allina Health. Fluconazole, serum or plasma-994. Acedido a 17 de Fevereiro de 2022, em: https://labs.allinahealth.org/Lab/Preview?templateUID=ff24f908-cdc8-4068-84eb-6ce60783f288&customObjectUID=c28c8d65-ff05-42b8-beea-85885b1bb8b0&fbclid=IwARlftPlm5K3xI9XeN2Bp_kKlGzpdRXQc_SLmXJQE7iOT_OzyDaL_wj3xpkA
- Allina Health. Voriconazole-13479. Acedido a 17 de fevereiro de 2022, em: <https://labs.allinahealth.org/Lab/Preview?templateUID=ff24f908-cdc8-4068-84eb-6ce60783f288&customObjectUID=b6039769-a693-47af-be9d-e01554be5459>
- Allina Health. Posaconazole, serum or plasma-994. Acedido a 17 de fevereiro de 2022, em: <https://labs.allinahealth.org/Lab/Preview?templateUID=ff24f908-cdc8-4068-84eb-6ce60783f288&customObjectUID=41447f67-3f4b-4587-ab36-48af119e3ff0>
- Allina Health. Flucytosine, serum/plasma-994. Acedido a 17 de fevereiro de 2022, em: <https://labs.allinahealth.org/Lab/Preview?templateUID=ff24f908-cdc8-4068-84eb-6ce60783f288&customObjectUID=af19e6d7-c978-4848-8091-51cbd1186d7a>
- Andes, D. R., & Lepak, A. J. (2011). Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Essentials of Clinical Mycology: Second Edition*, 121–134. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6640-7_8
- Ashbee, H. R., Barnes, R. A., Johnson, E. M., Richardson, M. D., Gorton, R., & Hope, W. W. (2014). Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the british society for medical mycology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(5), 1162–1176. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt508>
- Bellmann, R., & Smuszkiwicz, P. (2017). Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*, 45(6), 737–779. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1042-z>
- Boonsathorn, S., Cheng, I., Klopogge, F., Alonso, C., Lee, C., Doncheva, B., Booth, J., Chiesa, R., Irwin, A., & Standing, J. F. (2019). Clinical Pharmacokinetics and Dose Recommendations for Posaconazole in Infants and Children. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(1), 53–61. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0658-1>
- Bury, D., Tissing, W. J. E., Muilwijk, E. W., Wolfs, T. F. W., & Brüggemann, R. J. (2021). Clinical Pharmacokinetics of Triazoles in Pediatric Patients. In *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 60, Issue 9). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-00994-3>
- Chau, M. M., Daveson, K., Alffenaar, J. W. C., Gwee, A., Ho, S. A., Marriott, D. J. E., Trubiano, J. A., Zhao, J., Roberts, J. A., Chang, C. C., Blyth, C. C., Chen, S. C. A., Khanina, A., Morrissey, C. O., Thursky, K. A., Worth, L., & Slavin, M. A. (2021). Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplant recipients, 2021. *Internal Medicine Journal*, 51(S7), 37–66. <https://doi.org/10.1111/imj.15587>
- Gómez-López, A. (2020). Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(11), 1481–1487. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.037>
- Märtson, A. G., Alffenaar, J. W. C., Brüggemann, R. J., & Hope, W. (2022). Precision therapy for invasive fungal diseases. *Journal of Fungi*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.3390/jof8010018>
- Pea, F., & Lewis, R. E. (2018). Overview of antifungal dosing in invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73, i33–i43. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx447>
- Resumo das Características do Medicamento - Itraconazol. Acedido a 25 de janeiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- Resumo das Características do Medicamento - Voriconazol. Acedido a 25 de janeiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- Resumo das Características do Medicamento - Fluconazol. Acedido a 25 de janeiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- Resumo das Características do Medicamento - Posaconazol. Acedido a 25 de janeiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- Schoenenberger-arnaiz, J. A., Aragonés-eróles, A., Taberner-bonastre, P., & Morales-por-, A. (2021). *Therapeutic Drug Monitoring in Fungal Infections: The Dawn of Proactive Monitoring*. May. <https://doi.org/10.20944/preprints202105.0554.v1>
- Serum, V., To, W., Trough, G., Dose, A., Serum, I., To, W., Trough, G., Adjustment, A. D., Serum, P., To, W., Trough, G., & Adjustment, A. D. (n.d.). *Antifungal Therapeutic Drug Monitoring Recommendations for Adult and Pediatric Patients*. I

Anexo 2- Tarefas do Manual do Estagiário

Avaliação de medicamentos em provisionamento e Simed

Substância Ativa	Trastuzumab	Golimumab
Nome do medicamento	Herceptin	Simponi
Classificação Farmacoterapêutica	Agente antineoplásico	Imunossuppressores, inibidores do TNF- α
Classificação ATC (OMS)	LO1XC03	LO4AB06
Dosagem	600 mg/ 5 ml	100 mg/ 1 ml
Forma farmacêutica	Solução injetável	Solução injetável
Via de administração	Subcutânea	Subcutânea
Posologia e modo de administração	A dose de carga de Herceptin (8 mg/kg) deve ser administrada através de perfusão intravenosa durante 90 minutos	A dose recomendada de Simponi para crianças com um peso corporal inferior a 40 kg com artrite idiopática juvenil poliarticular é de 30 mg/m ² de área de superfície corporal até uma dose única 3 máxima de 40 mg administrada uma vez por mês, na mesma data de cada mês. Para crianças com pelo menos 40 kg de peso corporal está disponível uma caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia de 50 mg.
Mecanismo de ação	Inibição da sinalização independente de ligando HER2 e prevenir a clivagem proteolítica do domínio extracelular	Forma com elevada afinidade complexos estáveis com a forma biorreativa quer solúvel quer transmembranar do TNF- α humano, que impedem a ligação do TNF- α aos seus recetores
Farmacocinética	Eliminação não-linear, a depuração total aumentou com a diminuição da concentração	Concentração máxima: 3,1 \pm 1,4 μ g/ml Volume médio de distribuição: 115 \pm 19 ml/Kg Clearance: 6,9 \pm 2,0 ml/dia/Kg
Indicações terapêuticas	Cancro da mama, cancro da mama metastizado HER2 positivo, cancro da mama em estádios precoces e cancro gástrico metastizado	Artrite idiopática juvenil
Condições de utilização	Mediante protocolo específico	Mediante protocolo específico
Posologia e duração do tratamento	Regime de 3 a 3 semanas: a dose de carga inicial recomendada de Herceptin é de 8 mg/kg de peso corporal, sendo que a dose de manutenção recomendada de Herceptin, com intervalos de 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, iniciando-se 3 semanas após a dose de carga	Dose única máxima de 40 mg, 1 vez por mês
Custo unitário por dose administrada	1.388,18 por ampola	709,50 por ampola
Previsão do número de doentes a tratar	9	5
Previsão do número de tratamentos/doente	9	5
Impacto orçamental	1.493,62	3.547,5
Terapêutica atualmente utilizada com a mesma indicação	Não existe	Não existe

Competências e funções das comissões nos Serviços Farmacêuticos

		Comissões obrigatórias	Comissões Opcionais
Presentes no CHUC		<ul style="list-style-type: none"> • Comissão de ética; • Comissão de farmácia e terapêutica; • Comissão de qualidade e segurança do doente; • Unidade de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Comissão de Catástrofe e Planeamento Hospitalar de Emergência; • Comissão de Informática; • Comissão de Coordenação Oncológica; • Comissão de Nutrição Hospitalar.

Comissão de ética: comissão com a competência de se pronunciar sobre aspetos bioéticos próprios de um hospital. Como secção desta comissão funciona a Entidade de Verificação da Admissibilidade da colheita para Transplante. Integra nove profissionais, sendo um deles um farmacêutico.

Comissão de farmácia e terapêutica: missão de propor as orientações terapêuticas e a utilização mais eficiente dos medicamentos, com base na política do medicamento. Esta comissão é constituída por dez membros, cinco médicos e cinco farmacêuticos.

Comissão de qualidade e segurança do doente: objetivo de definir, promover, desenvolver e avaliar a política e a cultura global da qualidade que garanta a melhoria contínua e a eficiência dos cuidados num contexto de promoção da segurança. A CQS é presidida pelo presidente do conselho de administração do CHUC e integra o diretor clínico e o enfermeiro-diretor, ou os elementos em quem estes delegarem, o gestor do risco clínico, o gestor do risco não clínico, o gestor da qualidade, um administrador hospitalar, o responsável pelo serviço social e o diretor do serviço de instalações e equipamentos.

Unidade de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos: órgão com objetivo de reduzir a taxa de infeção associada aos cuidados de saúde, a promoção do correto uso de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos com resistência a antimicrobianos. Integra um farmacêutico no seu núcleo de apoio técnico e consultivo.

Comissão de Catástrofe e Planeamento Hospitalar de Emergência: compete promover a elaboração dos planos de catástrofe e planeamento da emergência externa e interna de acordo com a natureza dos hospitais, visando uma resposta eficaz às situações de maior risco potencial na área do concelho de Coimbra e em toda a sua área de influência e a articulação e colaboração com o Serviço de Proteção Civil, Instituto Nacional de Emergência Médica, de corporações de bombeiros e Cruz Vermelha (se necessário). Os serviços farmacêuticos integram esta comissão de forma consultiva, existindo um manual de catástrofe do serviço.

Comissão de Informática: compete apoiar o conselho de administração na área dos sistemas de informação clínica, tendo na sua composição um farmacêutico.

Comissão de Coordenação Oncológica: apoia a administração em matérias relacionadas com a prevenção, diagnóstico e terapêutica da doença oncológica. A comissão de coordenação oncológica é composta por 5 a 8 membros, sendo um deles o coordenador do registo oncológico e incluindo preferencialmente profissionais das áreas de cirurgia, oncologia médica, radioterapia, serviços laboratoriais e serviços farmacêuticos, nomeados pelo conselho de administração, sob proposta do diretor clínico.

Comissão de nutrição hospitalar: compete garantir a qualidade da intervenção nutricional e uniformizar as indicações, uso e controlo do suporte nutricional. A comissão é coordenada por um médico com formação em nutrição clínica, dois médicos especialistas, um pediatra, o diretor do serviço de nutrição e dietética, um técnico superior de saúde com formação em qualidade e higiene alimentar, um farmacêutico e um enfermeiro.

Avaliação de Distribuição de medicamentos

Medicamento	Fibrinogénio (Fibryga)	Morfina
Grupo farmacoterapêutico	Anti-hemorrágicos	Analgésicos estupefacientes
Apresentação/ Estabilidade/ Cuidados a ter	Pó e solvente para solução injetável ou para perfusão com precauções especiais de conservação, eliminação e de manuseamento. A estabilidade físico-química da solução reconstituída foi demonstrada em utilização até 24 horas à temperatura ambiente. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato após a reconstituição.	Solução injetável. A administração repetida pode produzir dependência e tolerância. Existe tolerância cruzada e dependência cruzada entre opiáceos que atuam nos mesmos recetores da dor. A interrupção brusca do tratamento em doentes com dependência física pode precipitar uma síndrome de abstinência.
Indicações aprovadas	Tratamento de hemorragias e profilaxia no período perioperatório em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita com tendência hemorrágica; Como terapia complementar ao tratamento da hemorragia grave não controlada em doentes com hipofibrinogenemia adquirida no decurso de intervenções cirúrgicas.	Tratamento de processos dolorosos de intensidade severa, dor no pós-operatório imediato, dor em doenças crónicas malignas, dor no enfarte do miocárdio e dispneia associada a insuficiência ventricular esquerda e edema pulmonar.
Pauta posológica	Para evitar hemorragias abundantes durante os procedimentos cirúrgicos, recomenda-se o tratamento profilático para aumentar e manter as concentrações de fibrinogénio em 1 g/l até que a hemóstase esteja garantida e acima de 0,5 g/l até que a ferida esteja totalmente cicatrizada. Em caso de procedimento cirúrgico ou tratamento de episódio hemorrágico, a dose deve ser calculada da seguinte forma: <ul style="list-style-type: none"> • Dose (mg/kg peso corporal) = [concentração alvo (g/l) - concentração determinada (g/l)] 0,018 (g/l por mg/kg peso corporal) A posologia subsequente (doses e frequência das injeções) deve ser adaptada consoante o estado clínico do doente e os resultados das análises clínicas.	A dose deverá ser ajustada de acordo com as necessidades individuais, segundo critério do clínico. Os doentes idosos e debilitados, assim como os insuficientes hepáticos e renais, poderão necessitar de redução das doses.

Condições especiais de monitorização do seu uso	A dose e a frequência de administração devem ser determinadas individualmente para cada doente através da determinação regular da concentração plasmática de fibrinogénio e da monitorização contínua tanto do estado clínico do doente como de outras terapêuticas de substituição utilizadas.	Recomenda-se um controlo clínico especial na presença de pressão intracraniana aumentada, lesão cerebral, asma crónica, hipotensão, hipotiroidismo, taquicardia supraventricular, hipertrofia prostática ou estenose uretral, disfunção da vesícula biliar, doença inflamatória intestinal grave ou história de dependência de estupefacientes. As doses deverão ser reduzidas no caso de doentes muito jovens, doentes geriátricos, doentes debilitados ou insuficientes renais e hepáticos, na medida em que estes podem ser mais sensíveis aos efeitos da morfina, especialmente à depressão respiratória. Os recém-nascidos são igualmente mais sensíveis aos opiáceos. Isto reforça a ideia de que a dor deve ser controlada de modo individual.
Reações adversas mais frequentes	Reações alérgicas ou do tipo anafilático. Episódios tromboembólicos.	Náuseas, vômitos, obstipação, sonolência e confusão mental, sudção, euforia. O uso prolongado geralmente desenvolve habituação
Interações mais frequentes	Não se conhecem quaisquer interações do fibrinogénio humano com outros medicamentos.	Antidiarreicos, antiperistáltico, anti-hipertensivos, antimuscarínicos, inibidores da MAO, naltrexona, depressores do SNC, buprenorfina.
Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao profissional de saúde	Pode ser necessário dar a conhecer a profissionais de saúde as informações de manuseamento.	A administração repetida pode produzir dependência e tolerância. Para a administração epidural ou intratecal é preferível a injeção na região lombar, devido ao aumento do risco de depressão respiratória quando a administração é feita na região torácica.
Tipo de distribuição a que está sujeito	Distribuição em regime especial - hemoderivados	Distribuição em regime especial - estupefacientes

Preparação de medicamentos- Radiofarmácia

- Renocis®

Solução intravenosa injetável de succímero de tecnécio, usado para imagiologia renal estática, em estudos morfológicos do córtex renal.

Dose recomendada em adultos de 30 a 120 MBq (0,8 a 3,2 mCi). Nas crianças a dose pode ser ajustada ao peso corporal $\frac{\text{dose adulto (MBq)} \times \text{peso criança (kg)}}{70}$ ou ajustada em função da área de superfície corporal $\frac{\text{dose adulto (MBq)} \times \text{superfície corporal criança (m}^2\text{)}}{1,73}$.

A sua apresentação é 5 frascos contendo 1 mg de ácido dimercaptosuccínico, que deverá ser reconstituído com pertecnato de sódio.

O seu controlo de qualidade poderá ser verificado através do método da cromatografia em papel ascendente. O kit deve ser guardado entre 2°C a 8°C com validade de 12 meses após data de fabrico, enquanto, o produto marcado deverá ser armazenado entre 15°C a 25°C com um prazo de validade de 8 horas após marcação.

- Mertioscan®

Solução intravenosa injetável de Tecnécio – mertiatido, usado para a avaliação de distúrbios nefrológicos e urológicos, particularmente, para estudar a função, morfologia e perfusão dos rins e caracterizar o débito urinário. Dose recomendada em adultos de 40 a 200 MBq. Nas crianças, a abordagem prática consiste em adotar as recomendações do Grupo de Trabalho Pediátrico da Associação Europeia de Medicina Nuclear. A redução da dose para valores inferiores a 10% da dose recebida para adultos resulta em procedimentos técnicos insatisfatórios.

A sua apresentação é de dois frascos para injetáveis diferentes, um contendo 0,2 mg de mercaptoacetiltriglicina (mertiatido), que deverá ser reconstituído com pertecnetato de sódio e outro contendo 2,5 mL de solução tampão de fosfato.

O seu controlo de qualidade poderá ser verificado através do método da cromatografia líquida de elevada definição (HPLC).

O kit deve ser guardado entre 2°C a 8°C protegido da luz com validade de 9 meses, devendo o produto marcado ser armazenado a iguais temperaturas, devendo ser injetado num período de 6 horas após a preparação.

- Osteocis®

Solução intravenosa injetável de oxidronato de tecnécio, usado para cintigrafia óssea,

A dose recomendada em adultos é de 300 a 700 MBq num adulto de 50 a 70 Kg. Nas crianças, a abordagem prática consiste em adotar as recomendações do Grupo de Trabalho Pediátrico da Associação Europeia de Medicina Nuclear. Em crianças até 1 ano é necessário uma dose mínima de 40 MBq (1,1 mCi) para serem obtidas imagens de qualidade.

A sua apresentação é de 5 frascos que contém 3,0 mg de oxidronato de cálcio, 0,45 mg de cloreto estanso dihidratado, 0,75 mg de ácido ascórbico e 10,0 mg de cloreto de sódio, que deverá ser reconstituído com pertecnetato de sódio.

O seu controlo de qualidade poderá ser verificado através de uma cromatografia em camada fina.

O kit deve ser guardado entre 2°C a 8°C com validade de 12 meses após a data de fabrico, devendo o produto marcado ser igualmente armazenado entre 2°C e 8°C, sendo o seu prazo de validade de 8 horas após a marcação.

Avaliação da Preparação de medicamentos Magistrais/ Oficiais

1. Preparações magistrais

- **Amlodipina 1mg/mL**

Forma Farmacêutica: Suspensão oral frasco 50 mL;

Indicação: Hipertensão essencial; Angina de peito vasoespástica; Angina pectoris crónica estável

Componentes: Amlodipina 10 mg comprimidos (lote 201N131A); Veículo para suspensão oral (lote 21008158);

Conservação e Validade: Conservar a temperatura entre 2-8° C, com prazo de utilização de 90 dias;

Técnica de controlo: Características organolépticas e homogeneidade da mistura;

Nº de unidades preparadas e tempo gasto: 5 unidades preparadas em 30 minutos.

- **Citrato de sódio 77 mg/mL (0,3 M)**

Forma Farmacêutica: Solução oral frasco 100 mL;

Indicação: Profilaxia de complicações resultantes de aspiração de vômito, na grávida com estômago cheio que vai ser submetido a cesariana;

Componentes: Citrato de sódio dihidratado (lote 2140458A); Água para preparação de injetáveis (lote 1802988);

Conservação e Validade: Conservar a temperatura entre 2-8° C, com prazo de utilização de 14 dias;

Técnica de controlo: Características organolépticas e homogeneidade da mistura;

Nº de unidades preparadas e tempo gasto: 1 unidade preparada em 7 minutos.

2. Preparações UPC (Unidade de produção de Citostáticos)

- **Trastuzumab deruxtecano**

Dose/ Frequência/ Via de administração: 5.4 mg/kg, uma vez em cada 3 semanas, administrado por via intravenosa;

Indicação: tratamento do cancro da mama HER2-positivo, irrissecável ou metastizado, que receberam dois ou mais regimes anteriores anti-HER2 (tratamento de 3ª linha);

Mecanismo de ação: o trastuzumab é um anticorpo é uma IgG1 humanizada anti-HER2 unida ao deruxtecano, um inibidor da topoisomerase I (DXd). a. A função da porção do anticorpo é a de se ligar ao HER2 expresso na superfície de certas células tumorais, após a ligação, o complexo de trastuzumab deruxtecano é sujeito a internalização e a clivagem intracelular do ligante através de enzimas lisosomais que estão reguladas positivamente

nas células tumorais. Após a libertação, o DXd com permeabilidade membranar causa lesão do ADN e morte celular por apoptose;

Componentes: Trastuzumab deruxtecano (lote 359957); Glucose 5% (50 mg/mL) (lote 21D29E4Z);

Técnica de controlo: dupla verificação na individualização e na libertação do lote;

Conservação e validade: após diluição a estabilidade é de 4 horas à temperatura ambiente ou 24 horas a temperatura entre 2-8°C, protegido da luz;

- **Protocolo Folfox**

Indicação: protocolo para o tratamento do cancro do cólon;

Frequência: periodicidade de 14 dias, sendo que o protocolo apresenta 8 ciclos;

Componentes e via de administração: 1º fármaco a administrar: Oxaliplatina 5 mg/mL (85 mg) com o lote P2003955 por via intravenosa + Glucose 50 mg/mL (250 mL) com o lote 27K05E7T;

Em paralelo com a oxaliplatina existe a infusão por via intravenosa de levofolinato de cálcio 175 mg/ 17.5 mL (200 mg) com o lote 2122412 + Glucose 50 mg/mL (250 mL) com o lote 27K05E7T;

O terceiro fármaco a administrar é fluorouracilo 50 mg/mL (400 mg) com o lote AF0093 + Cloreto de sódio 9 mg/mL (50 mL) com o lote 21105E2T, durando a infusão intravenosa 15 minutos;

Depois destas administrações é enviado um infusor com fluorouracilo 50 mg/mL (2400 mg) com o lote AF0093 + Cloreto de sódio 9 mg/mL (240 mL) com o lote 21K12E9L, sendo o tempo de infusão de 46 horas;

Nos dias 3 e 4 é administrado um comprimido ondansetrom 8 mg com o lote AB50821001A, duas vezes por dia;

Técnica de controlo: dupla verificação na individualização e na libertação do lote

Conservação e validade: estas preparações para perfusão devem ser utilizadas imediatamente. Se não forem imediatamente utilizadas, os períodos de conservação não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C a 8°C.

3. Preparações UMIV (unidade de preparação de misturas intravenosas)

- **Vancomicina colírio**

Dose/ Frequência/ Via de administração: 33 mg/mL, duração do tratamento entre 7 e 14 dias, administrado por via ocular;

Indicação: tratamento da infeção complicada da pele e dos tecidos moles;

Mecanismo de ação: 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. Este fármaco é bactericida para microrganismos em divisão e, adicionalmente, prejudica a permeabilidade da membrana celular bacteriana e a síntese de RNA;

Componentes: Vancomicina 500 mg (lote 2141062.2); Álcool polivinílico (14 mg/mL) (lote E88897);

Técnica de controlo: dupla verificação na individualização e na libertação do lote;

Conservação e validade: a estabilidade é de 5 dias a temperatura entre 2-8°C.

- **Remdesivir**

Dose/ Frequência/ Via de administração: 200 mg (dose de carga); duração do tratamento de 5 dias; administrado por via intravenosa;

Indicação: tratamento da doença grave provocada pelo coronavírus de 2019;

Mecanismo de ação: atua como análogo da adenosina trifosfato (ATP) e compete com o substrato natural de ATP para a incorporação em cadeias de ARN nascentes por parte da ARN polimerase dependente de ARN do SARS-CoV-2, o que resulta no atraso da terminação da cadeia durante a replicação do ARN viral; quando o nucleotídeo de remdesivir está presente no molde de ARN viral, a eficiência de incorporação do nucleotídeo natural complementar fica comprometida, inibindo assim a síntese de ARN viral;

Componentes: dois frascos de Remdesivir 100 mg pó para solução injetável (lote 2141062.2); Álcool polivinílico (14 mg/mL) (lote E88897);

Técnica de controlo: dupla verificação na individualização e na libertação do lote;

Conservação e validade: a estabilidade é de 48 horas a temperatura entre 2-8°C.

Avaliação da terapêutica com insulina ou antidiabético oral

Doente	Idade	Tipo de Insulina	Doses	Glicémias
Senhor M.P.	77 anos	Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Ação curta Sol inj Fr 10 ml IV	5/8/10 UI	10/01/2022- 98 mg/dL
				14/01/2022- 114 mg/dL
				17/01/2022- 101 mg/dL
				18/01/2022- 166 mg/dL

Senhor M.J.P.	73 anos	Metformina comprimidos	850 mg (2id, 8h e 20h)	18/01/2022- 123 mg/ dL
		Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ MI Ação curta Sol inj Fr 10 mL IV SOS	6 UI	19/01/2022- 110 mg/ dL

A terapêutica estabelecida no caso do senhor M.P. foi a insulina humana injetável, não sendo possível saber qual a terapêutica que costuma realizar em casa, o que seria uma mais-valia para a definição do tipo de insulina a utilizar.

A insulina subcutânea é o método de tratamento de eleição para alcançar e manter o controlo glicémico na maioria dos doentes hospitalizados não críticos com diabetes ou hiperglicemia.

É possível verificar que durante os dias de internamento houve uma flutuação dos valores de glicémia (análises bioquímicas realizadas em horários semelhantes), sendo que esta pode ser influenciada pelo stress, alterações da ingestão calórica ou falta de exercício físico. Pode haver a necessidade de ajustar a dose de insulina, contudo seria necessário obter os dados das glicémias futuras para perceber se este valor se mantém elevados ou retornam para os valores obtidos anteriormente.

O senhor M.J.P, apesar de se encontrar hospitalizado para implementação de um elétrodo dorsal para tratamento da dor neuropática, manteve o tratamento com o antidiabético oral -metformina 850 mg, uma vez que estes antidiabéticos são contraindicados em situações de doenças agudas.

Os valores obtidos de glicémia encontram-se controlados, ajudando para este aspeto o facto de o doente se encontrar numa dieta hipoglucídica.

O doente estava prescrito com insulina subcutânea em SOS, alterando o tratamento insulínico dependendo das flutuações dos valores.

Elaboração de um caso clínico

Nome Senhor R.D.G. | PU YYYYY

Data Nascimento:	31/03/1954	
Serviço Internamento:	HUC - Cirurgia Geral	Entrada: 18/01/2022
Diagnóstico	Colecistite	
Sinais Vitais	TA: 138/70; FC: 80; T: 36,5°C	
Exames Complementares	Análises hematológicas; Raio X ao tórax e abdómen;	
Tratamento Médico	Antibioterapia	

Tabela Terapêutica -INTERNAMENTO

Medicamento	FF	Dose	Via Adm.	Frequência	Horário	Qt
Piperaciclina 4000 mg + Tazobactam 500 mg Pó sol inj Fr IV	Pó. sol. inj.	4500 MG	IV	8/8 h	6h - 14h - 22h	3
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	Sol. inj.	1000 MG	IV	SOS3	SOS até 3 id	3
Metamizol magnésico 2000 mg/ 5 ml Sol inj FR 5 ml IM/IV	Sol. inj.	2000 MG	IV	8/8 h	7h - 15h - 23h	3
Enoxaparina sódica 40 mg/ 0,4 ml Sol inj Ser 0,4 ml SC	Sol. inj.	40 MG	SC	1 id	19h	1
Pantoprazol 40 mg Pó sol inj Fr IV	Pó.sol. inj.	40 MG	IV	2 id	9h - 21h	2
Metoclopramida 10 mg/ 2 ml Sol inj Fr 2 ml IM/IV	Sol. Inj.	10 MG	IV	3 id	7h - 12h - 17h	3
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Ação curta Sol inj Fr 10 ml IV	Sol. inj.	3 UI	SC	SOS4	SOS até 4 id	1
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Ação curta Sol inj Fr 10 ml IV	Sol. inj.	5 UI	SC	SOS4	SOS até 4 id	1
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Ação curta Sol inj Fr 10 ml IV	Sol. inj.	8 UI	SC	SOS4	SOS até 4 id	1
Polielectrol + Glucose 50 mg/ml Sol inj Fr/Sac 1000 ml IV	Sol. inj.	2500 ML	IV	1 id	9h	1

Interações medicamentosas: A administração concomitante de metamizol magnésico com paracetamol pode aumentar o risco de hemorragias gastrointestinais ou registarem uma sobredosagem de metamizol magnésico.

A coadministração de metoclopramida e paracetamol pode aumentar a absorção de fármacos que são principalmente absorvidos no intestino delgado, uma vez que a metoclopramida promove o esvaziamento gástrico.

Orientação terapêutica a seguir: O doente é internado com queixas de dor abdominal e insónias devido à dor. Com o efetuar de análises é possível detetar um edema periportal e densificação da gordura biliar, tratando-se de um processo inflamatório, colecistite.

O tratamento passa pela antibioterapia (piperacilina + tazobactam) para tratamento de possíveis processos infecciosos, o use de anti-inflamatórios não esteroides (paracetamol) e de analgésicos (metamizol magnésico).

A metoclopramida é administrada para o tratamento e prevenção de náuseas e vômitos e para aumentar o esvaziamento gástrico, enquanto o pantoprazol é utilizado para proteção da mucosa gástrica. O doente apresentava valores de proteína C reativa e tempo de protrombina aumentados, juntamente com a idade do doente e o seu estado de imobilidade (devido ao internamento), sendo que, foi indicado o tratamento com enoxaparina sódica para prevenção da doença tromboembólica, que é um dos flagelos do doente em internamento.

Como observado pelas vias de administração, nada é administrado por via oral.

Avaliação de EC de medicamentos

Nome do ensaio clínico	FINEARTS-HF	STARDUST
Área de estudo	Cardiovascular	Gastrenterologia
Fase de desenvolvimento	Estudo de Fase 3	Estudo de fase 3b
Tarefas elaboradas	Análise financeira, circuito do medicamento, receção da medicação, monitorização de temperatura	Análise financeira, circuito do medicamento, receção da medicação, monitorização de temperatura
Tarefas elaboradas na cedência do medicamento	Contagem de devoluções e cálculo da adesão (dupla verificação), Informação ao doente	Contagem de devoluções e cálculo da adesão (dupla verificação), Informação ao doente
Assistência a visitas de monitorização	Não	Não

Atividade Distribuição

Um dos medicamentos mais utilizados neste hospital é a lidocaína, que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos anestésicos locais.

Este medicamento está indicado como anestésico e lubrificante durante procedimentos médicos com artroscopia, introdução de sondas vesicais ou endoscopia, tratamento da dor causada por cistite ou uretrite.

Tem como efeito adverso principal as reações alérgicas e interação major com antidepressivos tricíclicos.

A alternativa a este medicamento é a levobupivacaína e a ropivacaína.

Referências bibliográficas

Resumo das Características do Medicamento - Trastuzumab. Acedido a 19 de janeiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Resumo das Características do Medicamento - Golimuma. Acedido a 19 de janeiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Resumo das Características do Medicamento - Morfina. Acedido a 25 de janeiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Resumo das Características do Medicamento - Osteocis. Acedido a 2 de fevereiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Resumo das Características do Medicamento - Renocis. Acedido a 2 de fevereiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Resumo das Características do Medicamento - Mertioscan. Acedido a 2 de fevereiro de 2022, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Parte III

Monografia

“Vacinas contra a COVID-19: efeito secundário hipertensão arterial”

I. Resumo

O surgimento da doença COVID-19 levou à necessidade da procura rápida de proteção contra a sua forma mais grave, que provocou a morte de milhões de pessoas. Neste sentido foram desenvolvidas vacinas que conferem imunidade contra a infeção, contudo, tal como grande maioria dos fármacos, está relacionada com a sua administração o aparecimento de efeitos adversos.

O desenvolvimento de uma campanha global de vacinação, alvo de um elevado escrutínio pela população, fez com que as autoridades reguladoras se desenvolvessem um sistema de farmacovigilância de monitorização da segurança, juntamente com a comunicação regular e transparente destes dados. Como a aprovação destas vacinas assenta na base de uma relação de risco-benefício positiva, é necessária a avaliação rápida e contínua dos dados obtidos pelos Com a administração em massa das vacinas e com o sistema adotado para a sua aprovação, é necessário perceber se a hipertensão arterial pode ser um efeito secundário das vacinas, pois a hipertensão arterial é uma doença que afeta milhões de pessoas no mundo, muitas vezes sem causa conhecida.

Com essa finalidade, realiza-se a análise de 23 casos reportados de hipertensão arterial após a administração das vacinas contra a COVID-19 aprovadas em Portugal.

Palavras-chave: COVID-19, Hipertensão Arterial, Vacinas, Reações Adversas.

2. Abstract

The emergence of the COVID-19 led to the need for a rapid search for protection against its most severe form, which has caused the death of millions of people. Therefore, vaccines that confer immunity against the infection have been developed, but, as with most drugs, adverse effects are associated with their administration.

The development of a global vaccination campaign, which is under high public scrutiny, has led regulatory authorities to develop a pharmacovigilance system for safety monitoring, along with periodic and transparent reporting of this data. As the approval of these vaccines is based on a positive risk-benefit ratio, there is a need for rapid and continuous assessment of the data obtained by pharmacovigilance systems globally.

With the mass administration of vaccines and the system adopted for their approval, it is necessary to understand whether hypertension may be a side effect of vaccines, on account of the fact that hypertension is a disease that affects millions of people in the world, often with no known cause.

To this end, an analysis of 23 reported cases of hypertension after administration of the COVID-19 vaccines approved in Portugal was performed.

Keywords: COVID-19, Hypertension, Vaccines, Adverse Reactions.

3. Abreviaturas

COVID-19 - Doença do coronavírus

EMA - Agência Europeia do Medicamento

NE - Notificação Espontânea

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão Arterial

RAM(s) - Reação(ões) adversa(s) medicamentosa(s)

RNA - Ácido ribonucleico

SARS-CoV-2 - Síndrome respiratória aguda grave – coronavírus 2

Sistema RAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona

UFC - Unidade de Farmacovigilância do Centro

4. A COVID-19

No final do ano de 2019 foi identificado um novo vírus na República Popular da China designada doença do coronavírus 2019. O vírus pertencente à família Coronaviruses possui uma cadeia simples de RNA positiva com o tamanho do seu genoma a variar entre 26 a 32 kb (Lu *et al.*, 2020), sendo responsável pela codificação das quatro proteínas estruturais a proteína da nucleocápside, a proteína da membrana, a proteína *spike* e a proteína do envelope.

O mecanismo viral de entrada e replicação nas células humanas consiste na ligação da proteína *spike* aos recetores das enzimas de conversão da angiotensina II, sendo posteriormente sujeita a uma clivagem proteolítica por parte de enzimas proteolíticas, separando as suas subunidades 1 e 2. Esta última subunidade vai sofrer mudanças conformacionais e obter um estado pós-fusão, onde os péptidos hidrofóbicos de fusão ficam expostos e são inseridos na membrana da célula alvo. A entrada na célula alvo pode dar-se pela via endocítica ou pela via não endossomal. Uma vez dentro da célula, o RNA viral é libertado e as poliproteínas são traduzidas por ribossomas ligados a retículos endoplasmáticos e permanecem à superfície como preparação para a conjugação dos viriões. A nucleocápside que permanecia no citoplasma liga-se ao RNA genómico, sendo os precursores dos viriões transportados do retículo endoplasmático pelo complexo de Golgi para a superfície da célula através de vesículas. Finalmente, os viriões são libertados por exocitose e começa um novo ciclo de replicação (Yesudhas, Srivastava e Gromiha, 2021).

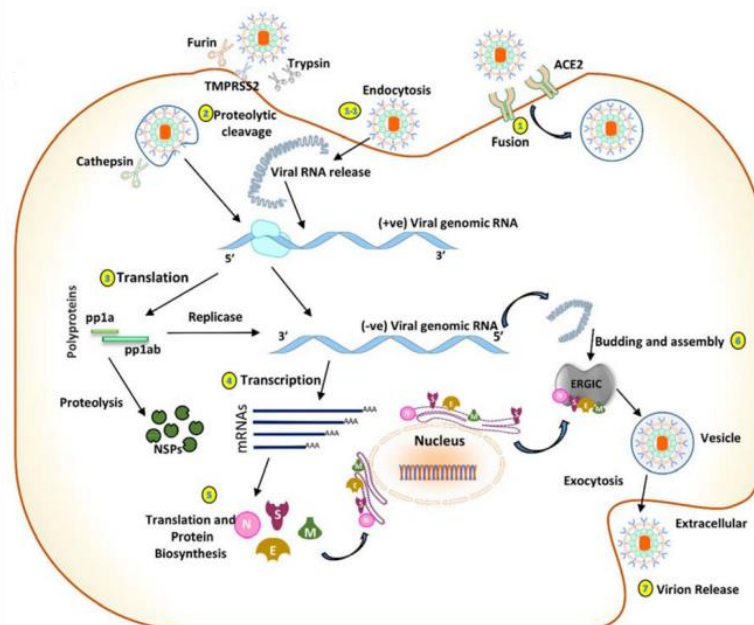


Figura I - Mecanismo viral de entrada e replicação nas células do SARS-CoV-2. ACE2: recetores da enzima de conversão da angiotensina II; TMPRSS2- protease transmembranar da serina 2; NSPs- proteínas não estruturais; ERGIC- compartimento intermediário retículo endoplasmático- complexo de Golgi; Adaptado de: (Yesudhas, Srivastava e Gromiha, 2021).

O espectro de apresentações clínicas da COVID-19 foi reportado variar entre doença assintomática a insuficiência respiratória aguda, sendo que os principais sintomas incluem febre, fadiga, tosse seca, mialgias e dispneia, podendo haver alguns sintomas mais raros como a produção de expetoração, cefaleias, hemoptise e diarreia (He, Deng e Li, 2020).

Os casos mais graves podem causar uma pneumonia grave com insuficiência respiratória aguda (síndrome respiratória agudo grave) com falência renal e de outros órgãos, que pode eventualmente conduzir à morte. A severidade da infecção parece estar associada a condições adjacentes ao portador como o sexo, a idade e o seu estado de saúde, sendo que, quando são comparados infetados severos com infetados com sintomas ligeiros, condições como a hipertensão, a diabetes, doenças cardiovasculares e doenças renais, aumentam o risco de infecção duas a três vezes (Santos, dos, 2020).

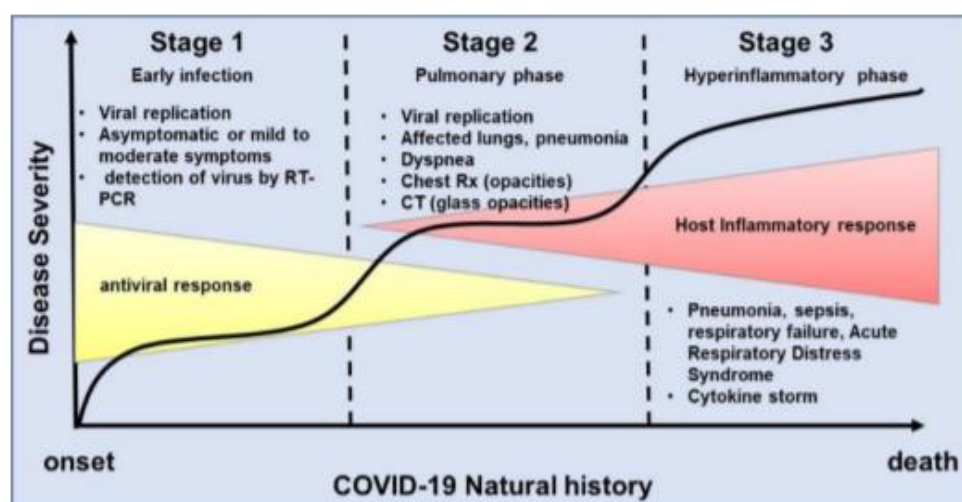


Figura 2- três fases da progressão natural da COVID-19. A primeira fase relaciona-se com o início da doença e é caracterizada pelo início de sintomas semelhantes ao da infecção por Influenza, variando a sintomatologia de ligeira a moderada. No final desta fase alguns doentes recuperam, enquanto outros avançam para a segunda fase. Na segunda fase é possível verificar sintomas similares a de uma pneumonia, recorrendo a exames radiográficos e, dependendo da severidade desta fase, os doentes podem recuperar ou agravar o seu estado, sendo necessário recorrer à intubação e ventilação. Estes últimos doentes são os mais representativos da fase três, que se caracteriza pela hiperinflamação e sepsis dos pulmões, precisando os doentes de serem transferidos para uma unidade de cuidados intensivos, mas, infelizmente, a maioria não consegue ultrapassar a infecção, acabando por falecer. Adaptado de: (Santos, dos, 2020).

A transmissão do vírus ocorre devido ao contacto próximo com uma pessoa infetada, expondo-se à tosse, espirros, gotículas respiratórias ou aerossóis (Shereen *et al.*, 2020). Para prevenir a disseminação do vírus adotaram-se medidas preventivas como o isolamento profilático de doentes infetados, confinamentos prolongados da população, o uso de máscara facial, o distanciamento social e a frequente limpeza e desinfecção de superfícies.

A pandemia e os sucessivos confinamentos consequentes da gravidade da situação geraram danos graves nos sistemas de saúde, com grandes restrições de acesso a consultas e exames

para doentes não COVID-19, existiu o aumento do desemprego e a deterioração das condições de trabalho, grandes aumentos das desigualdades sociais, salientando o exemplo vivido pelas faculdades, em que as aulas passaram a ser, durante um período de tempo, completamente transmitidas por meios digitais, com baixa preocupação para saber se os alunos tinham qualquer dificuldade ou impossibilidade de as frequentar. A saúde mental da população foi impactada gravemente por uma multitude de fatores, sobretudo nos mais jovens, verificando-se um aumento dos números relacionados com problemas psiquiátricos e suicídios.

5. Processo de desenvolvimento das vacinas

O desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes é um processo complexo e moroso, não permitindo responder à atual emergência que vivemos. Assim sendo, foi lançada a estratégia europeia para as vacinas contra a COVID-19, com o objetivo de assegurar o acesso mais possível de forma segura, rápida e eficaz (European Commission, 2020).

Assim, no contexto da COVID-19, alguns estudos pré-clínicos desenvolvidos em laboratório e em animais, já se encontravam disponíveis por existência de experiência na investigação noutros vírus. A forma clássica de desenvolvimento dos medicamentos, em que cada fase clínica é realizada sequencialmente, também foi adaptada e realizada em simultâneo, desta forma, não existiu qualquer encurtamento ou eliminação de fases, mas sim o início da fase seguinte, à medida que os dados preliminares da fase anterior são disponibilizados, acelerando todo o processo (European Medicines Agency (EMA), 2021a).

Foi designado um procedimento de avaliação de dados, denominado *rolling review*, que permite avaliar os dados científicos que resultam do desenvolvimento das vacinas, à medida que estão disponíveis. Esta avaliação cumpre os requisitos que são aplicados aos restantes medicamentos, não comprometendo a qualidade, segurança ou eficácia que são exigidas.

Na fase final da avaliação, conclui-se que os benefícios de uma vacina contra a COVID-19, superam os efeitos secundários que são esperados e ainda riscos que podem advir da sua administração.

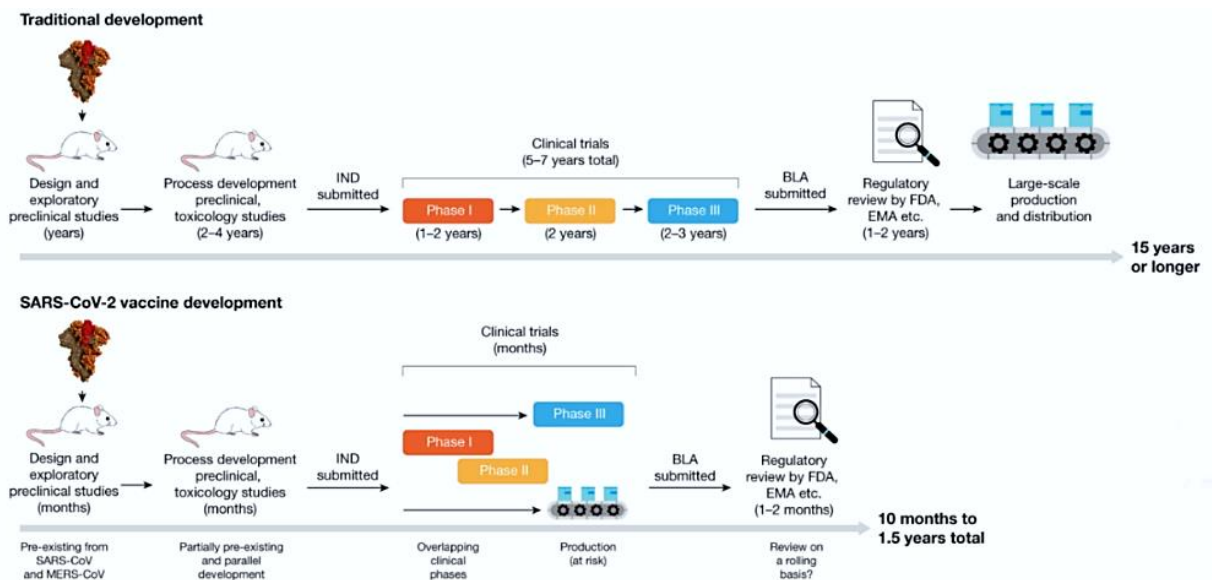


Figura 3- Comparação entre o processo tradicional de desenvolvimentos de fármacos (em cima) e o processo utilizado para o desenvolvimento das vacinas de prevenção contra a SARS-CoV-2 (em baixo). IND- fármaco experimental; BLA- pedido de licença biológica; adaptado do website da EMA.

Este processo de aprovação das vacinas é alvo de grande ceticismo por parte da população, envolvendo um grande grupo de negacionistas que critica fortemente o aceleramento da obtenção das vacinas contra o COVID-19, em grande parte, pelo desconhecimento do procedimento *rolling review* ou pela falta de compreensão do método de funcionamento.

6. Vacinas aprovadas pela EMA

Neste momento, encontram-se aprovadas na União Europeia cinco vacinas para a prevenção da doença, existindo ainda mais quatro vacinas a serem analisadas para aprovação pela EMA. A vacina Comirnaty[®], desenvolvida pelas empresas Pfizer e BioNTech, baseia-se na tecnologia de mRNA modificado formulado em nanopartículas lipídicas. O mRNA codifica a proteína *spike* do SARS-CoV-2, contendo modificações para obter uma conformação com maior especificidade para se ligar a antígenos, levando ao aumento da produção de células T específicas para combater a doença, CD4⁺ e CD8⁺ (Lamb, 2021). A vacina encontra-se atualmente aprovada para o uso em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos.

Desenvolvida pela empresa Novavax, a vacina Nuvaxovid[®] é uma vacina de subunidade que contém proteína *spike* recombinante de cadeia longa do SARS-CoV-2 incorporada em nanopartículas tipo vírus (VPL). Esta nanopartícula contém ainda um adjuvante que, administrado juntamente com a vacina, ajuda a estimular a resposta imune, de modo preferencial pela ativação de recetores moleculares adicionais que reconhecem agentes patogénicos ou sinais de perigo. A vacina funciona com o reconhecimento da proteína pelo sistema imune e o desenvolvimento de defesas naturais, como anticorpos e linfócitos T, contra

esta (Chung *et al.*, 2020). A vacina recebeu aprovação para uso em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

A vacina Spikevax[®], desenvolvida pela empresa Moderna, é uma vacina de mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas. O mRNA codifica a sequência integral da proteína *spike* modificada, que vai ser reconhecida pelas células imunitárias como um antígeno estranho, o que desencadeia a resposta de células T e células B para criar anticorpos neutralizantes. A vacina foi aprovada para uso em indivíduos com idade superior ou igual a 18 anos (European Medicines Agency (EMA), 2021c).

A vacina Vaxzevria[®], desenvolvida pela empresa AstraZeneca e pela Universidade de Oxford, é uma vacina monovalente composta por um vetor recombinante de adenovírus de chimpanzé que codifica a glicoproteína *spike* do vírus SARS-CoV-2. Quando administrada esta glicoproteína é expressa localmente estimulando a produção de anticorpos e de respostas imunitárias celulares. A vacina foi aprovada para uso em indivíduos com idade superior ou igual a 18 anos (European Medicines Agency (EMA), 2021b).

A COVID-19 vaccine Janssen[®], desenvolvida pela empresa Janssen, é uma vacina monovalente composta um vetor recombinante, não replicante de adenovírus humano tipo 26 que codifica a glicoproteína *spike* do SARS-CoV-2. Após administração a glicoproteína é expressa transitoriamente, estimulando tanto anticorpos neutralizantes como outros anticorpos funcionais específicos. A vacina foi aprovada para uso em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos (European Medicines Agency (EMA), 2021e).

7. Vacinação em Portugal

A vacinação em Portugal foi organizada através de um plano dinâmico e adaptável face à evolução do conhecimento relativo à doença epidemiológica e ao fornecimento de vacinas.

As vacinas que estão a ser usadas em Portugal são a Comirnaty[®], a Spikevax[®], Vaxzevria[®] e a COVID-19 vaccine Janssen[®].

O plano de vacinação contra a COVID-19 foi organizado em quatro fases, como se encontra na tabela em baixo apresentada (DGS, 2021).

Tabela I - Esquema aprovado da vacinação em Portugal, adaptado do decreto da Direção Geral da Saúde.

ESQUEMA PRIMÁRIO		
	Salvar Vidas	Preservar a Resiliência
FASE 1	Profissionais, residentes e utentes em Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas (ERPI), instituições similares (nos termos da Orientação 009/2020 da DGS), e Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI) ² .	Profissionais envolvidos na resiliência do sistema de saúde e de resposta à pandemia e do Estado. Outros profissionais e cidadãos, definidos pelo órgão do governo, sobre proposta da Task-Force
	Pessoas entre os 50 e os 79 anos de idade, com patologias de risco acrescido (Tabela 4) Pessoas com Trissomia 21 ≥ 16 anos de idade	
FASE 2	Pessoas com idade ≥ 12 anos, com patologias de risco acrescido (Tabela 5 e 6) Grávidas	Pessoas entre 79 e 12 anos, por faixas etárias decrescentes
DOSES DE REFORÇO		
FASE 3	<ul style="list-style-type: none"> - Profissionais, residentes e utentes em ERPI, instituições similares (nos termos da Orientação 009/2020 da DGS), e RNCCI; profissionais dos serviços de saúde (públicos e privados) e de outros serviços prestadores de cuidados; e bombeiros envolvidos no transporte de doentes - Pessoas com ≥ 40 anos de idade, por faixas etárias decrescentes, pessoas entre 18 e 39 anos de idade, com patologias de risco acrescido (Tabela 5) e Grávidas com idade ≥ 18 anos. - Pessoas com ≥ 18 anos de idade com esquema vacinal primário com <i>COVID-19 Vaccine Janssen</i>[®] - Pessoas entre os 18 e os 39 anos de idade, por faixas etárias decrescentes 	
ESQUEMA PRIMÁRIO		
FASE 4	Pessoas entre os 5 e os 11 anos de idade com patologias de risco acrescido (Tabela 6) Pessoas entre os 5 e os 11 anos de idade por faixas etárias decrescentes	

A vacina Comirnaty[®] é administrada com duas doses com um intervalo recomendado de 21 a 28 dias. Se for administrada a 1^a dose a uma pessoa que tenha estado infetada, a 2^a dose não deverá ser administrada, exceto em casos de imunossupressão. A Spikevax[®] é administrada com duas doses, com um intervalo recomendado de 28 dias. Já a vacina Vaxzevria[®] é igualmente administrada em duas doses, com um intervalo recomendado de 8 semanas. Se for administrada a 1^a dose a uma pessoa que tenha estado infetada, a 2^a dose não deverá ser administrada, exceto em casos de imunossupressão e se ocorrer um atraso em relação à data agendada para a 2^a dose, esta deverá ser administrada quando possível. Por fim, a COVID-19 vaccine Janssen[®] é administrada com uma dose, devendo a dose de reforço ser feita com Comirnaty[®] ou Spikevax[®].

8. Segurança das vacinas contra a COVID-19

A utilização de vacinas para tratamento/prevenção de doenças estende-se ao início da utilização, contudo, como já anteriormente referido, o ceticismo em relação ao desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19, expôs as reações adversas a um nível que anteriormente não tinha sido alcançado.

A EMA têm feito um trabalho incansável na monitorização destas RAMs, com um plano concreto de farmacovigilância que possui como objetivos principais a recolha de dados de riscos potenciais raros, a rápida deteção, priorização e avaliação de informação de segurança derivada de sistemas de notificação espontânea, estudos observacionais e outras fontes de

dados, avaliação imediata do impacto dos problemas de segurança no balanço do risco-benefício das vacinas, vigilância ativa das populações vulneráveis como grávidas e pessoas idosas, cooperação e colaboração com as partes interessadas, incluindo pessoas vacinadas e profissionais de saúde, e comunicação rápida e efetiva de nova informação surgida das atividades anteriormente referidas (European Medicines Agency (EMA), 2020).

As RAMs correspondem a respostas nocivas e não intencionais a um medicamento, existindo a necessidade de validar a ocorrência e a gravidade destes efeitos e imputar causalidades.

Os valores apontados para a ocorrência de RAMs são uma por cada 1000 inoculações, que se tem mantido estável ao longo do tempo. Contudo, é possível a existência de um enviesamento incluindo a não notificação de um efeito adverso não grave que já se encontra referenciado (INFARMED, 2022).

Com a consulta dos relatórios públicos de avaliação efetuados pelos especialistas da EMA, os efeitos secundários mais frequentes das vacinas são comuns a todas as vacinas aprovadas. Na sua maioria estes são ligeiros ou moderados e incluem a dor e o inchaço no local da injeção, fadiga, cefaleias, dor muscular, febre e diarreia. A vermelhidão, comichão e dor no local da injeção, náuseas, vômitos, nódulos linfáticos alargados, insónias, mal-estar, falta de apetite, letargia, hiperidrose, suores noturnos e reações alérgicas são efeitos menos frequentes que os anteriores apresentados.

9. Reações adversas raras das vacinas contra a COVID-19

A vacina Vaxzevria[®] esteve envolvida em grande polémica, chegando a ser suspensa em vários países da Europa, incluindo em Portugal, e em países fora da Europa, por precaução devido a relatos de aparecimento de coágulos sanguíneos em pessoas vacinas. A EMA e a OMS prontamente esclareceram que os dados recolhidos não sugerem causalidade, confirmando a continuidade de utilização deste fármaco.

As RAMs mais raras desta vacina correspondem a trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas), linfadenopatia (nódulos linfáticos aumentados), trombozes em combinação com a trombocitopenia, síndrome de Guillain-Barré (desordem neurológica em que o sistema imune ataca as células nervosas), angioedema, trombose cerebral com oclusão dos seios e/ou veias cerebrais e reações anafiláticas (European Medicines Agency (EMA), 2021b).

No caso da vacina Comirnaty[®] correspondem a casos de miocardite (inflamação do miocárdio), pericardite (inflamação do pericárdio), eritema multiforme (placas avermelhadas na pele, cujo centro apresenta uma cor mais escura) e reações anafiláticas. (European Medicines Agency (EMA), 2018). Já a vacina Spikevax[®] possui RAMs semelhantes à vacina

Comirnaty[®], acrescentando hipoestesia e paralisção facial periférica aguda (European Medicines Agency (EMA), 2021c).

A vacina Nuvaxovid[®] tem como RAMs mais raros nódulos linfáticos, aumento da pressão arterial e *rash* cutâneo (European Medicines Agency (EMA), 2021d).

Por último, as RAMs mais raras da COVID-19 vaccine Janssen[®] correspondem a tromboembolismo venoso (formação de coágulos nas veias), linfadenopatia (nódulos linfáticos aumentados), hipoestesia, acufenos (percepção de um som sem existência de um estímulo externo), tromboeses em combinação com a trombocitopenia, síndrome de Guillain-Barré (desordem neurológica em que o sistema imune ataca as células nervosas) e choque anafilático (European Medicines Agency (EMA), 2021e).

Apesar de algumas reações semelhantes à vacina Vaxzevria[®], o seu uso nunca foi descontinuado.

10. Respostas de stress à vacinação

As respostas de *stress* à vacinação descrevem-se como um vasto leque de sintomas e sinais que surgem envolta do processo de imunização e estão relacionados com ansiedade e não com os produtos da vacina, um defeito de qualidade da mesma ou um erro do programa de vacinação (World Health Organization, 2019).

Estas respostas de *stress* à vacinação são manifestadas na forma de respostas agudas de *stress* e ansiedade, reações vasovagais, histeria coletiva e desordens neurológicas funcionais.

As respostas agudas de *stress* e ansiedade incluem sintomas como palpitações, dores de cabeça, tonturas e desmaios e, pode estar ainda relacionado a hiperventilação. No caso das reações vasovagais relacionadas com a injeção, existe um aumento da frequência cardíaca, seguindo-se bradicardia e desmaios (Taylor e Asmundson, 2021).

Quanto à histeria coletiva, é uma ocorrência coletiva de reações corporais sugestivas de doença (sintomas), sem uma causa identificável, dentro de um grupo de pessoas que partilham saber a origem dos sintomas. Sintomas comuns incluem dores de cabeça, tonturas, fraqueza, náusea, tremores, fraqueza e também podem estar envolvidos em sintomas neurológicos funcionais como dificuldades em andar ou falar (Clements, 2003).

Por fim, as desordens neurológicas funcionais são desordens mentais caracterizadas por uma ou mais reações motoras ou sensoriais semelhantes a sintomas neurológicos, contudo, incompatíveis com doenças neurológicas. Os sintomas mais comuns são fraqueza, paralisia, desordens ao nível do movimento e da fala e pseudoconvulsões, existindo a possibilidade das reações fisiológicas agudas, reações vasovagais e sintomas tipo gripe desencadearem ou se desenvolverem nestas desordens neurológicas funcionais (Taylor e Asmundson, 2021).

Verificou-se a ocorrência de respostas de *stress* à vacinação, como por exemplo o que aconteceu com um grupo de jovens em Mafra, existindo episódios de desmaio, pré-desmaio, hiperventilação e hipersudorese.

11. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é definida como a elevação persistente, em várias medições e diferentes, do valor da pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mmHg.

A hipertensão arterial é classificada em três graus, correspondendo o grau 1 a hipertensão ligeira, o grau 2 a hipertensão moderada e o grau 3 a hipertensão grave. A hipertensão sistólica isolada classifica-se também em graus, segundo a escalação que é em baixo apresentada.

Tabela 2- Valores da pressão arterial e respetiva classificação da hipertensão arterial

Valores de pressão arterial	Classificação
PAS < 120 e PAD < 80 PAS:120-129 e/ou PAD:80-84	Ótima Normal
PAS: 130-139 e/ou PAD: 85-89	Normal-Alta
PAS: 140-159 e/ou PAD: 90-99	HTA de grau 1
PAS: 160-179 e/ou PAD: 100-109	HTA de grau 2
PAS ≥ 180 e/ou PAD ≥ 110	HTA de grau 3
PAS ≥ 140 e PAD < 90	Hipertensão sistólica isolada

Esta definição é regida por critérios estritamente definidos como a sua validade ser apenas para pessoas com idade igual ou superior a 18 anos, que cumprem tratamento anti hipertensor, que não apresentem patologia aguda concomitante ou se encontrem grávidas. Para o diagnóstico, é necessário que a PA se mantenha elevada, pelo menos, em duas consultas diferente, tendo uma semana como intervalo mínimo. Em cada consulta deve ser medido o valor da PA pelo menos duas vezes, sendo registado o valor mais baixo da pressão arterial sistólica e da pressão arterial diastólica (DGS, 2011).

A hipertensão arterial divide-se em duas categorias, a hipertensão primária e a hipertensão secundária. A hipertensão primária é a mais frequente, sem causa definida, e com a maior prevalência, já a hipertensão secundária tem origem numa causa identificável, existindo tratamento específico para a sua causa.

Fármacos e outras substâncias podem ser causa de um aumento substancial na PA, levantando suspeita de causa de hipertensão (Williams *et al.*, 2018).

Tabela 3- Fármacos com suspeita de causar hipertensão arterial

Pílula anticoncepcional oral	Especialmente estrogénio. Causa hipertensão em aproximadamente 5% das mulheres
Pílulas dietéticas	Como exemplos, fenilpropanolamina e sibutramina
Descongestionantes nasais	Como exemplos, cloridrato de fenilefrina e cloridrato de nafazolina
Drogas estimulantes	Geralmente causam hipertensão aguda. Por exemplo, anfetamina, cocaína e ecstasy
Licorice	Uso crónico excessivo imita o hiperaldosteronismo, uma vez que estimula o recetor mineralocorticoide e inibe o metabolismo do cortisol
Medicamentos imunossupressores	Como exemplos, ciclosporina A e esteroides
Terapias antiangiogénicas contra o cancro	Como exemplos, inibidores de FCEV (bevacizumab), inibidores da tirosina-quinase (sunitinibe) e sorafenibe aumentam a pressão arterial
Outros medicamentos	Esteroides anabolizantes, eritropoietina, anti-inflamatórios não esteroides e medicamentos à base de plantas

12. Hipertensão arterial associada à COVID-19

Nesta monografia é abordado o tema da hipertensão arterial como efeito secundário das vacinas COVID-19, com o objetivo de perceber se as pessoas são afetadas, qual das vacinas utilizadas apresenta maior tendência para a sua existência, qual a gravidade do acontecimento e perceber se aconteceu apenas um aumento pontual de tensão arterial ou a possibilidade deste evento se tornar crónico.

Das vacinas anteriormente apresentadas, a único que refere o aumento da pressão arterial como efeito adverso é a vacina Nuvaxovid[®], que não é normalmente utilizada em Portugal. Desta maneira, é necessário perceber se este efeito adverso acontece nas vacinas utilizadas no nosso plano da vacinação contra a COVID-19 e se potencialmente a gravidade da situação justifica a sua inclusão na categoria dos efeitos adversos.

13. Notificação espontânea

A NE é um método de partilha e comunicação de informação de segurança num período de pós-comercialização, sendo a principal fonte de evidência durante o processo regulador de tomada de decisão (Pêgo *et al.*, 2019). Apesar de se tratar de um método comum, eficaz e relativamente pouco dispendioso, apresenta uma enorme desvantagem, a subnotificação (Costa, 2012). A NE é uma abordagem que apresenta um conjunto de potencialidades

impossíveis de mimetizar através de outros métodos, fornecendo um universo de evidências essencial para detetar precocemente sinais de segurança e caracterizar novas RAMs (Pêgo et al., 2019).

Apesar de se tratar de um método comum, eficaz e relativamente pouco dispendioso, apresenta uma enorme desvantagem, a subnotificação (Costa, 2012).

As NE espontâneas podem ser enviadas por profissionais de saúde, que são obrigados a notificar as reações adversas através de um suporte físico pré-definido ou por via online e também existem casos reportados pelos próprios indivíduos.

14. Métodos

Os casos obtidos resultam da administração das vacinas de prevenção contra a COVID-19 aprovadas pela EMA.

As NE foram reportadas à UFC no período de 1 de janeiro de 2021 a 31 de dezembro do mesmo ano, sendo os campos pretendidos para a pesquisa do medicamento “Vacinas contra a COVID-19” e o evento adverso “hipertensão”. Na informação cedida encontravam-se critérios de inclusão primários como a identificação do doente (sexo e idade), o medicamento suspeito, a RAM e o notificador e critérios de inclusão secundários como a causalidade imputada e a gravidade.

Os casos foram analisados com todas as RAMs de acordo com a MedDRA. Esta terminologia é específica e padronizada e serve para analisar eventos médicos individuais, deteção de sinais e monitorização de síndromes clínicas com sintomas que englobam inúmeros sistemas e órgãos, sendo que a habilidade de comunicar dados sobre RAMs tornou esta terminologia fulcral da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

A UFC disponibilizou os dados acerca das notificações de suspeitas de reações adversas, designadamente o nível de causalidade, classificado segundo o método de introspeção global da OMS, que é um método simples, fácil de aplicar, muito semelhante ao diagnóstico clínico e dependente dos conhecimentos e experiência dos peritos. Os níveis de causalidade são o definitivo, provável, possível, improvável, condicional/não classificado ou não acessível/ não classificável (Mendes, Alves e Marques, 2012).

A gravidade dos casos foi avaliada, sendo que as reações adversas seriam classificadas como graves (casos que pudessem causar a morte, ameaçar a vida do doente, prolongar ou levar à hospitalização, gerar incapacidade permanente ou temporária, gerar malformações congénitas, ou fossem clinicamente importantes) e não graves, de acordo com a classificação da OMS (Uppsala Monitoring Centre, 2000).

15. Resultados e Discussão

As vacinas em qual esta RAM foi reportada correspondem às referidas anteriormente como sendo utilizadas pelo Sistema Nacional de Saúde. Dos 23 casos reportados em Portugal, 14 são associados à vacina Comirnaty[®], 7 à vacina Vaxzevria[®], sendo que, às vacinas COVID-19 vaccine Janssen[®] e Spikevax[®] estão associados um caso cada.

Nos dados analisados a média de idades corresponde a 50 anos e existem 16 pessoas do sexo feminino, 4 do sexo masculino e 3 cujo sexo é desconhecido devido à ausência de preenchimento.

Tabela 4- Representação da média de idades e do sexo dirigida a cada uma das vacinas reportadas.

Vacina Contra a COVID-19	Média de idades (anos)	Sexo
Comirnaty [®]	52	12 Feminino, 1 Masculino, 1 Desconhecido
Vaxzevria [®]	56	4 Feminino, 1 Masculino, 2 Desconhecido
COVID-19 vaccine Janssen [®]	27	1 Masculino
Spikevax [®]	47	1 Feminino

A distribuição dos casos pelo respetivo período de vacinação encontra-se demonstrado na figura 4, expondo que dezoito dos casos são referentes à 1^a dose de imunização (78%), quatro à 2^a dose do programa de vacinação (18%) e um caso é desconhecida qual a fase de vacinação em que o adulto se encontra (4%), como é possível verificar na figura em baixo apresentada. Na vacina Vaxzevria[®], administrada como dose de reforço contra a COVID-19, o aparecimento da reação adversa “hipertensão arterial” todos os casos referem-se à 1^a dose do programa de vacinação.

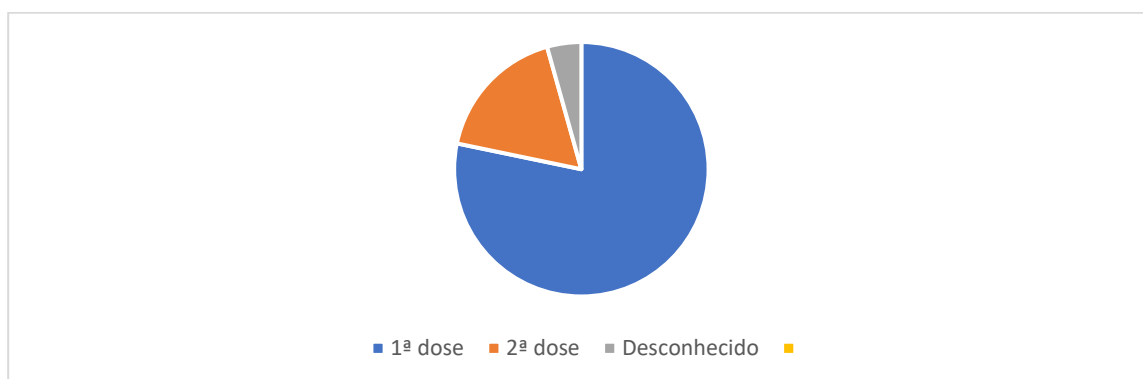


Figura 4- Distribuição dos casos pelo respetivo período de vacinação

As suspeitas de reações adversas, como anteriormente abordado, podem ser reportadas por profissionais de saúde ou pela própria pessoa e/ou outro indivíduo que seja um não profissional de saúde, resultando neste caso em 14 casos de NE por profissionais de saúde. Entre estes, o maior número foi efetuado por médicos (8, 34,8%), seguindo-se os enfermeiros (5, 21,7%) e, por último, os farmacêuticos com uma notificação (4,4%). As restantes NE foram enviadas por não profissionais de saúde com nove (39,1%).

É necessário apresentar a frequência desta RAM tendo em conta o nível de causalidade e de gravidade, como já foi anteriormente mencionado nos métodos. Quanto à vacina Comirnaty[®], seis dos casos foram classificados como clinicamente importantes e com causalidade definitiva, um foi classificado como clinicamente importante e provável, um como risco de vida com causalidade provável, três como hospitalizado/incapacidade com causalidade definitiva, um como não grave e causalidade definitiva e, por fim, dois casos como não graves e causalidade desconhecida.

Tabela 5- Nível de gravidade e causalidade da RAM relativamente à vacina Comirnaty[®].

Gravidade	Imputação de causalidade		
	Definitiva	Provável	Desconhecida
Clinicamente importante	6	1	-
Risco de vida	-	1	-
Hospitalização/incapacidade	3	-	-
Não graves	1	-	2

Relativamente à vacina Vaxzevria[®], quatro dos casos receberam a classificação de clinicamente importantes e com causalidade definitiva, uma foi classificada como hospitalizado/incapacidade com causalidade definitiva, um caso como clinicamente importante com causalidade possível e, por último, um caso como não grave e causalidade possível.

Quanto às vacinas Spikevax[®] e à COVID-19 vaccine Janssen[®], ambas com um caso reportado, estes foram classificados como clinicamente importantes com causalidade definitiva e como hospitalizado/incapacidade com causalidade definitiva, respetivamente.

Tabela 6- Nível de gravidade e causalidade da RAM relativamente às vacinas Vaxzevria[®], Spikevax[®] e à COVID-19 vaccine Janssen[®].

Gravidade	Imputação de causalidade		
	Definitiva	Possível	Desconhecida
Clinicamente importante	5	1	-
Risco de vida	-	-	-
Hospitalização/incapacidade	2	-	-
Não graves	-	1	-

Os valores de PA após administração das vacinas foram obtidos apenas em sete casos de vinte e três possíveis, sendo que no caso da vacina Comirnaty[®] se registaram valores de 179/90 mmHg, 162/93 mmHg, 162/108 mmHg, 200/104 mmHg e 160/110 mmHg e dois registos com a administração da vacina Vaxzevria[®] com os valores de 170/100 mmHg e de 200/95 mmHg. Relativamente à vacina Spikevax[®] e à COVID-19 vaccine Janssen[®] não foram revelados/obtidos os dados relativos ao valor da PA.

A hipertensão arterial não é a única RAM reportada nos dados obtidos, sendo possível analisar quais aparecem mais frequentemente associadas com o aumento da tensão arterial. As RAMs identificadas na administração da vacina Comirnaty[®] foram a taquicardia (4x), disartria, dislexia, ineficácia do fármaco, dor no local da vacinação (2x), fadiga (3x), flatulência, dejeção de fezes moles, eritema (2x), sudorese, palidez, linfadenopatia, artralgias, mialgias, rubor facial, ansiedade, sensação de queimadura, sensação de frio (3x), tonturas (3x), palidez, alteração da postura (2x), visão turva, adenopatias axilares, hematomas, telangiectasias, bradicardia, dispneia (2x), lipotimia, reação anafilática (hipertermia, ligeiro estridor, edema da glote), sensação de calor, aperto no peito, palpitações cardíacas, confusão mental, náuseas, sonolência, hipoglicémia e perda de visão, sendo que na figura em baixo se encontra representa a incidência dessas RAMs.

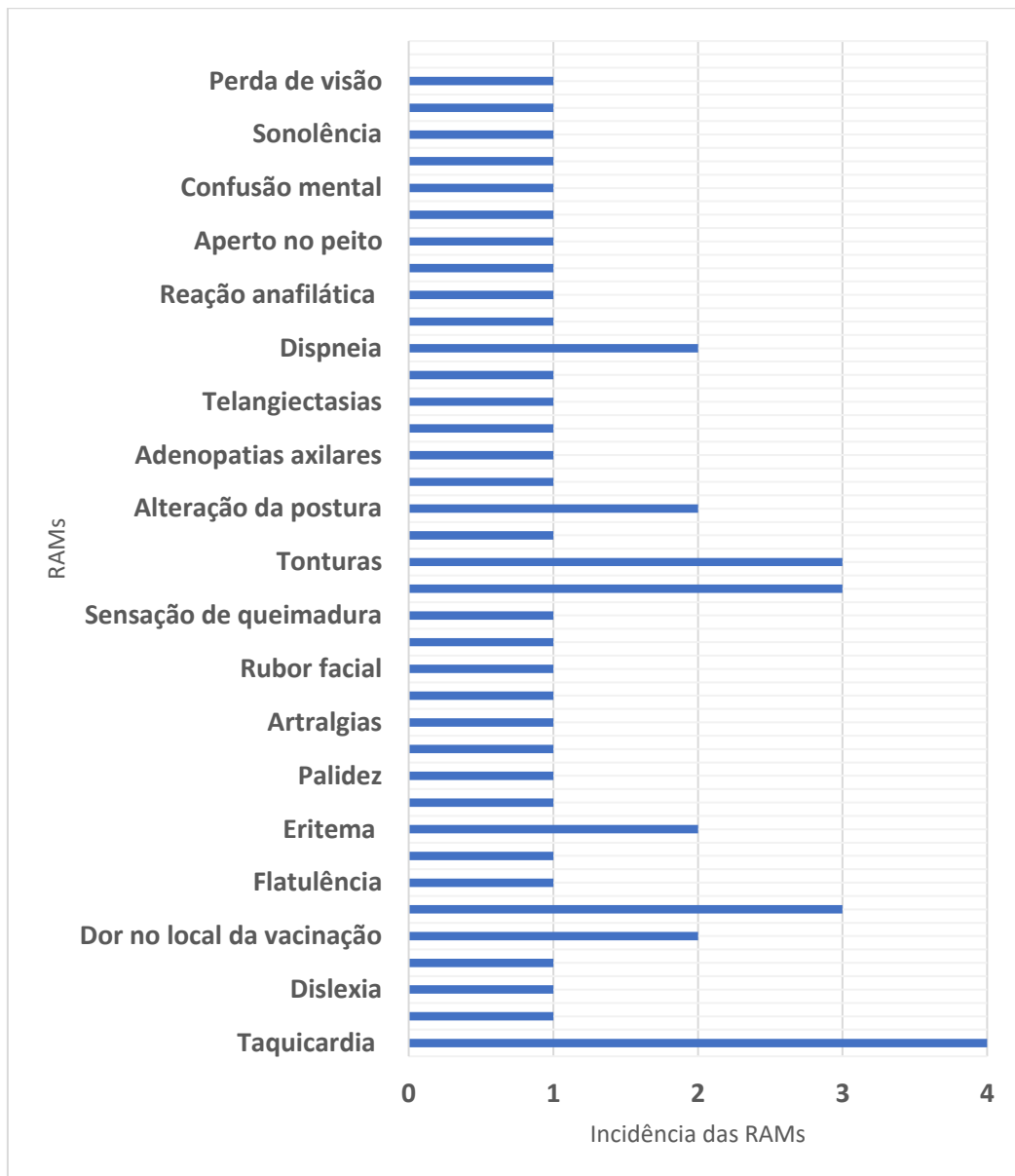


Figura 5- Recorrência de RAMs associadas à administração da vacina Comirnaty®.

Em relação às restantes vacinas, as RAMs identificadas foram eritema palmar e plantar, parestesia do membro superior, cefaleias (2x), dor difusa, mal-estar generalizado, petéquias, convulsões febris, *angina pectoris*, dores musculares, dor no local de vacinação, dor articular, febre (4x), fadiga, acuidade visual diminuída, *rash* cutâneo, náuseas, vômitos, dor de cabeça intensa, edema labial (2x), hemorragia subconjuntival, alterações no olfato e paladar, arrepios, tremores, hipoglicemia, desmaio, dormência dos membros, dor no peito e tonturas.

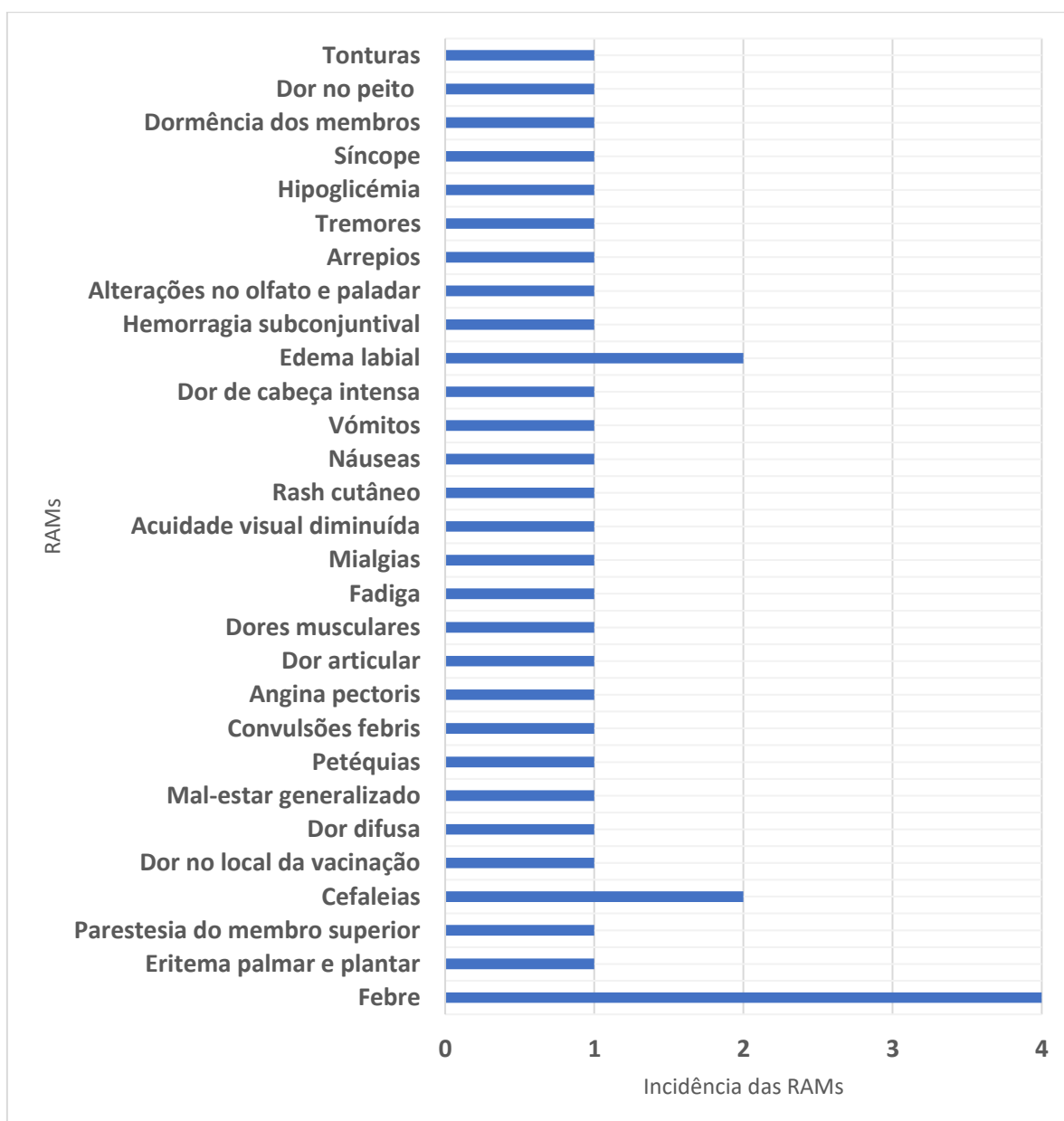


Figura 6- Recorrência de RAMs associadas à administração das vacinas Vaxzevria®, vacina da Janssen e Spikevax®.

A análise dos dados relativos à vacina Comirnaty® é limitada, devido ao facto de em seis dos catorze casos apresentados se desconhecer o *outcome* das RAMs, contudo nos restantes casos, foi possível verificar que o aumento da pressão arterial foi revertido, na sua maioria sem necessidade de tratamento farmacológico. Foi verificada a necessidade de tratamento farmacológico específico para a hipertensão arterial com Bisoprolol 5 mg, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina e Amlodipina 5 mg, respetivamente. Como já foi anteriormente referenciado, não é possível saber se a tensão arterial se manteve elevada ou não, exceto num dos casos, em que é referenciado que os valores se mantiveram elevados apesar do tratamento.

Pela análise dos casos da vacina Vaxzevria® é, novamente possível verificar, que a análise dos dados fornecidos é dificultada pelo facto de, dos sete casos anteriormente apresentados,

apenas se conhece o desfecho de apenas um, em que se obteve a cura da RAM, sendo que se tratava de um adulto, já com hipertensão arterial que experimentou um pico de hipertensão facilmente revertido. É verificável que, vários dos casos de aumento dos valores de hipertensão arterial acontecem em adultos já diagnosticados com a doença crónica e com medicação, verificando-se um descontrolo dos valores, muitas vezes difícil de reverter, mesmo com o aumento da dose da terapêutica farmacológica hipertensora previamente definida.

No caso da vacina da Janssen é reportado que todas as RAMs acabaram por se reverter, estando muito provavelmente associados a crises de nervosismo e ansiedade, impossibilitando qualquer relação entre a administração da vacina e o surgimento de hipertensão arterial. Já no caso da vacina Spikevax[®], o desconhecimento do *outcome* da reação não permite concluir quanto à gravidade da situação.

Com a análise dos casos apresentados anteriormente a tarefa de avaliar o aparecimento de hipertensão arterial com a administração das vacinas contra a COVID-19 é dificultada por apenas se saber o desfecho de dez dos vinte e três casos, sendo que em todos o *outcome* foi a cura da elevação da tensão arterial. Na grande maioria dos casos a RAM “hipertensão arterial” não aparece isoladamente notificada, mas sim incluída numa grande quantidade de efeitos adversos que são, na sua maioria, partilhados pelas diferentes vacinas, associados ao que foi anteriormente explicado como respostas de *stress* à vacinação. A incidência do efeito adverso “hipertensão arterial” apresenta uma significância clínica baixa, uma vez que a maioria dos casos se resolveu em poucas horas ou dias, sem necessidade de intervenção farmacológica e sem qualquer tipo de sequelas.

Os mecanismos da causa da hipertensão arterial são desconhecidos. Existe a possibilidade de, no caso das vacinas que contém mRNA, a proteína *spike* do SARS-CoV-2 que é sintetizada nas células após a administração da mesma, sejam expostas a uma grande interação com os recetores da enzima de conversão da angiotensina 2, resultando na internalização e degradação destes recetores, o que pode resultar na perda rápida e acentuada de angiotensina 1-7 (Zappa *et al.*, 2021). Contudo, foi possível verificar que, na grande maioria dos casos, a hipertensão ocorreu poucos minutos/horas após a administração, o que torna bastante improvável que exista tempo para a entrada do mRNA na célula, a sua tradução e para a apresentação da proteína *spike*.

O impacto deste estudo pode ser comprometido devido à possibilidade de existir um número de notificações não representativo da incidência da RAM, uma vez que, como já foi abordado anteriormente, a subnotificação é talvez a maior das desvantagens do método da NE, apesar dos esforços das organizações de saúde, muitas pessoas desconhecem a possibilidade de reportar estes acontecimentos, podendo causar um enviesamento dos dados. De igual modo,

o facto de os dados incluírem apenas a população portuguesa, exclui ou limita a análise da ocorrência dos casos em populações diferentes. Por fim, a ausência dos valores de tensão arterial, maioria quando não reportados por profissionais de saúde, também dificulta a interpretação dos dados.

16. Considerações Finais

A análise dos dados não nos permite inequivocamente estabelecer uma relação de causalidade entre a administração das vacinas contra a COVID-19 com o aparecimento desta RAM, contudo, não deixa de se verificar a sua incidência, com os 23 casos reportados durante o ano civil de 2021 em Portugal. No total, os casos reportados registados pela VigiBase[®], a base de dados de farmacovigilância da OMS são 32,354, o que demonstra uma grande incidência do efeito secundário.

A evidência científica atualmente publicada é escassa e demonstra apenas a existência de uma incidência de casos de hipertensão arterial associados à administração destas vacinas, contudo, como anteriormente referido, os possíveis mecanismos causadores da hipertensão encontram-se ainda por clarificar, havendo a sugestão de um aumento do tónus simpático para os casos de hipertensão imediata, ou seja, após a administração da vacina ou a interação com o sistema RAA com a hipertensão tardia. Também pode ser discutida a possibilidade dos excipientes das vacinas estarem envolvidos nesta reação adversa (Bouhanick *et al.*, 2021).

As autoridades de saúde continuam a avaliar os dados obtidos através dos sistemas de farmacovigilância e a estabelecer relações entre os eventuais efeitos adversos e os mecanismos possíveis de os causar, sendo extremamente importante esta vigilância utilizada, uma vez que as vacinas se encontram aprovadas, contudo, sempre sujeitas a monitorização adicional com a avaliação do seu risco-benefício.

É importante que haja uma educação dos profissionais de saúde e da restante população para a importância da notificação de reações adversas da globalidade dos medicamentos, uma vez que estas podem levar questões sobre a segurança de um medicamento e avaliar a sua permanência no mercado. Dada à ausência de conhecimento das pessoas, os profissionais de saúde têm um papel fundamental na deteção e comunicação destas reações adversas.

17. Bibliografia

BOUHANICK, Beatrice *et al.* - Hypertension and Covid-19 vaccines: are there any differences between the different vaccines? A safety signal. **European Journal of Clinical Pharmacology**. . ISSN 14321041. 77:12 (2021) 1937–1938. doi: 10.1007/s00228-021-03197-8.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)- CHADOX-S, Vaxzevria Covid-Vaccine - Vaxzevria, 2021b. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en>.

CHUNG, Young Hun *et al.* - Covid-19 vaccine frontrunners and their nanotechnology design. **ACS Nano**. . ISSN 1936086X. 14:10 (2020) 12522–12537. doi: 10.1021/acsnano.0c07197.

CLEMENTS, C. John - After Vaccination. 26:9 (2003) 599–604.

COSTA, Maria João Baldaia Enes Da - Caracterização de reacções adversas a medicamentos notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Norte pelo Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de São João do Porto. 2012). [Acedido a 29 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://repositorio-aberto.up.pt/>.

DGS - **Norma DGS Hipertensão Arterial: definição e classificação**, Portugal, 2011, 2013. [Acedido a 4 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/>.

DGS - **NORMA 002/2021**, Portugal, 2021, 2022. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines, 2020. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)- COVID-19 Vaccine Janssen, 2021e. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines, 2021a. [Acedido a 2 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - **SpikevaxI (COVID-19 mRNA vaccine [nucleoside modified], 2021c**. [Acedido a 3 de fevereiro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - **Nuvaxovid (COVID-19 vaccine**

(recombinant, adjuvanted)), 2021d. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en>.

HE, Feng; DENG, Yu; LI, Weina - Coronavirus disease 2019: What we know? **Journal of Medical Virology**. . ISSN 10969071. 92:7 (2020) 719–725. doi: 10.1002/jmv.25766.

INFARMED - **Relatório de Farmacovigilância. Monitorização da segurança das vacinas contra a COVID-19 em Portugal, 2022**. [Acedido a 3 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/>.

LAMB, Yvette N. - BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval. **Drugs**. . ISSN 11791950. 81:4 (2021) 495–501. doi: 10.1007/s40265-021-01480-7.

LU, Roujian *et al.* - Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**. . ISSN 1474547X. 395:10224 (2020) 565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

MENDES, Diogo; ALVES, Carlos; MARQUES, Francisco Batel - Iatrogenia grave desconhecida, notificações e notificadores: Resultados da actividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. 28:1 (2012) 34–40. doi: 10.32385/rpmgf.v28i1.10915.

PÊGO, Alexandra *et al.* - **Farmacovigilância em Portugal: 25 anos**. ISBN 9789898369178.

SANTOS, Wagner Gouvea DOS - Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. . ISSN 19506007. 129:June (2020) 110493. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110493.

SHEREEN, Muhammad Adnan *et al.* - COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Journal of Advanced Research**. . ISSN 20901232. 24:2020) 91–98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.

TAYLOR, Steven; ASMUNDSON, Gordon J. G. - Immunization stress-related responses: Implications for vaccination hesitancy and vaccination processes during the COVID-19 pandemic. **Journal of Anxiety Disorders**. . ISSN 18737897. 84:2021). doi: 10.1016/j.janxdis.2021.102489.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Introductory Guide MedDRA, 2011, 2022. [Acedido a 17 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.meddra.org/>.

WILLIAMS, Bryan *et al.* - 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). **European**

Heart Journal. . ISSN 0195-668X. 39:33 (2018) 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Immunization stress-related response. A manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress- related responses following immunization.** ISBN 9789241515948.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael - COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**. . ISSN 14390973. 49:2 (2021) 199–213. doi: 10.1007/s15010-020-01516-2.

ZAPPA, Martina *et al.* - Blood pressure increase after Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccine. **European Journal of Internal Medicine**. . ISSN 18790828. 90:June (2021) 111–113. doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.013.

MENDES, Diogo; ALVES, Carlos; MARQUES, Francisco Batel - Iatrogenia grave desconhecida, notificações e notificadores: Resultados da actividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. 28:1 (2012) 34–40. doi: 10.32385/rpmgf.v28i1.10915.

UPPSALA MONITORING CENTRE, Umc - Safety Monitoring Centre Safety. 2000). ISSN 14390973. 49:2 (2021) 199–213. doi: 10.1007/s15010-020-01516-2.