



Raquel Catrau de Sousa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Agentes Nervosos: Toxicidade e Terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Manuel Grincho, da Dra. Judite Neves e do Professor Doutor Saul Pereira da Costa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Raquel Catrau de Sousa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Agentes Nervosos: Toxicidade e Terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Manuel Grincho, da Dra. Judite Neves e do Professor Doutor Saul Pereira da Costa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Fonte da imagem da capa: <https://www.chairish.com/product/791192/vintage-glass-pharmacy-bottles-set-of-3>

Declaração de Autor

Eu, Raquel Catrau de Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012147655, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Agentes Nervosos: Toxicidade e Terapêutica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 23 de Junho de 2018.

Raquel Catrau de Sousa

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Saul Pereira da Costa por todos os conselhos, orientação e também por manter a sua porta sempre aberta.

Às equipas da Farmácia Grincho e da Direção de Produtos de Saúde do Infarmed, I.P., pela transmissão de conhecimento e primeira experiência com o mercado de trabalho.

Aos meus amigos, os melhores *cheerleaders* e críticos, por tornarem tudo numa aventura.

Ao Ruben Alves, por ser um exemplo de otimismo.

Devo um agradecimento especial ao Yoshimitsu, por me ensinar o valor de um bom *backup* e da espiritualidade.

Por fim, devo a minha gratidão à minha família e ao esforço de várias gerações que, direta ou indiretamente, permitiram que eu concluísse a derradeira etapa do meu percurso académico.

Ao Afonso, por ser exatamente como é e gostar de mim exatamente como sou.

Ao pai, por me dar sempre espaço para contra-argumentar, mesmo quando não gosta daquilo que tenho a dizer.

À mãe, por ser, desde o início, a minha bússola e companheira.

Índice

PARTE I – Relatórios de Estágio em Farmácia Comunitária e Assuntos Regulamentares

Abreviaturas.....	10
1. Introdução.....	11
2. Parte A – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	13
2.1 Farmácia Grincho – Contextualização	13
2.2 Pontos Fortes	15
2.2.1 Plano de Estágio	15
2.2.2 Integração em equipa altamente qualificada	16
2.2.3 Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	16
2.2.4 Gestão de <i>stocks</i> , receção, devolução e armazenamento de encomendas.....	16
2.2.5 Controlo de prazos de validade.....	18
2.2.6 Aconselhamento farmacêutico e dispensa.....	18
2.2.7 Conferência de receituário e faturação mensal.....	19
2.2.8 Execução de montras e organização de lineares.....	21
2.3 Pontos Fracos	21
2.3.1 Lacunas na formação académica	21
2.3.2 Nomes comerciais.....	22
2.3.3 Preparação de manipulados.....	22
2.3.4 Administração de injetáveis.....	23
2.3.5 Serviços permanentes.....	23
2.4 Oportunidades.....	23
2.4.1 Diversidade de utentes	23
2.4.2 Formação complementar	24
2.4.3 Número de estagiários.....	24
2.5 Ameaças	24

2.5.1	Produtos esgotados/rateados	24
2.5.2	Atendimento não individualizado.....	25
2.5.3	Competição de grandes superfícies comerciais e farmácias adjacentes.....	25
2.5.4	Contexto Socioeconómico	25
2.6	Casos Práticos	26
3.	Parte B – Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares.....	28
3.1	Infarmed – Contextualização	28
3.2	Pontos Fortes	29
3.2.1	Plano de Estágio	29
3.2.2	Equipa	30
3.2.3	Política Kaizen	30
3.2.4	Aprendizagem da legislação vigente	30
3.2.5	Cooperação entre Autoridades Competentes.....	32
3.3	Pontos Fracos	33
3.3.1	Lacunas na formação.....	33
3.3.2	Recursos Humanos	33
3.3.3	Acesso a todas as áreas de intervenção do DPS.....	34
3.4	Oportunidades.....	34
3.4.1	Dinâmica de mercado.....	34
3.4.2	Acesso a documentação de suporte	35
3.5	Ameaças	35
3.5.1	Definição de Dispositivo Médico abrangente.....	35
3.5.2	Organismos Notificados	36
3.5.3	Lobbying.....	36
4.	Conclusão.....	38
	Referências Bibliográficas.....	39

PARTE II – Monografia Agentes Nervosos: Toxicidade e Terapêutica

Abreviaturas.....	43
Resumo	44
Abstract	44
1. Introdução.....	45
2. Caracterização	48
3. Mecanismo de ação.....	51
4. Toxicidade.....	54
5. Manifestações Clínicas.....	55
6. Abordagem Terapêutica	57
7. Conclusão.....	63
Referências Bibliográficas	64
ANEXOS	72

PARTE I
Relatórios de Estágio em Farmácia Comunitária e Assuntos
Regulamentares



Estágios realizados, respetivamente, na Farmácia Grincho, na Parede, de Setembro a Dezembro de 2017, sob orientação da Dr.^a Maria Manuel Grincho e no Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., em Lisboa, de Janeiro a Abril de 2018, sob orientação da Dr.^a Judite Neves

Abreviaturas

ANF - Associação Nacional das Farmácias

CAMD - *Competent Authorities for Medical Devices*

COE - Contraceção Oral de Emergência

COEN - *Compliance and Enforcement Group*

DCI - Denominação Comum Internacional

DIV - Dispositivos de Diagnóstico *In Vitro*

DM - Dispositivos Médicos

DPS - Direção de Produtos de Saúde

EEE - Espaço Económico Europeu

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FG - Farmácia Grincho

IMC - Índice de Massa Corporal

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

ON - Organismos Notificados

SNS - Sistema Nacional de Saúde

I. Introdução

No âmbito da conclusão do ciclo de estudos em Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, segundo o estabelecido na Diretiva 2013/55/EU, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Novembro de 2013 (Artº 44º, nº2), é obrigatória a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária, sob orientação do Diretor Técnico da mesma.⁽¹⁾

O estágio curricular é caracterizado desta forma, como sendo uma etapa fulcral na finalização da transição entre o mundo académico e o profissional, permitindo uma aplicação prática e num contexto real dos conhecimentos teóricos adquiridos durante os primeiros quatro anos de ensino.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permite o desdobramento das horas de estágio nas seguintes modalidades:

- Estágio só em Farmácia Comunitária – mínimo de 810 horas (30 ECTS; 1 ECTS = 27 horas de trabalho);
- Estágio em Farmácia Comunitária e outra área do medicamento como Farmácia Hospitalar – mínimo de 648 horas de Farmácia Comunitária (24 ECTS), desde que o/a Estudante tenha realizado num dos dois anos anteriores pelo menos um Estágio de Verão de duração não inferior a um mês (163 horas) em Farmácia Comunitária.

A que acresce:

- Um mínimo de 270 horas de Farmácia Hospitalar ou de outra área do medicamento (10 ECTS).⁽²⁾

Considerando a definição de Ato Farmacêutico, presente no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, Art.6, as áreas de aplicação do conhecimento farmacêutico não se aplicam somente no contexto de preparação, armazenamento e dispensa de medicamentos de uso humano, veterinário e dispositivos médicos na farmácia comunitária, mas envolvem todas as atividades que decorrem durante o ciclo de vida do medicamento.⁽³⁾ Neste sentido, considereei a segunda modalidade de estágio disponibilizada pela FFUC a mais abrangente e completa, oferecendo uma visão global do mercado de trabalho.

Realizei assim estágio curricular na Farmácia Grincho (FG) entre setembro e dezembro de 2017, sob orientação da Dra. Maria Manuel Grincho e no Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., Direção de Produtos de Saúde (DPS) entre janeiro e abril de 2018, sob orientação da Dra. Judite Neves.

Neste relatório, dividido em duas partes, será feita uma reflexão final acerca da experiência e conhecimentos adquiridos durante os estágios, escrito em formato de duas

análises SWOT.

Este modelo de análise implica a avaliação do ambiente externo e interno de uma entidade ou atividade desenvolvida.

No ambiente interno existem as *Strengths* (forças), características positivas que distinguem o sujeito da competição e *Weaknesses* (fraquezas), características que impedem o sujeito de desempenhar as suas funções na sua plenitude.

No ambiente externo existem as *Opportunities* (oportunidades), que consistem em fatores externos ao sujeito avaliado, que lhe permite obter uma vantagem competitiva e *Threats* (ameaças), fatores que possuem o potencial de prejudicar o sujeito.⁽⁴⁾

Será analisado o estágio na Farmácia Grincho na Parte A e o estágio no Infarmed, I.P. na Parte B, sendo que em ambas as análises, serão analisados primeiro os fatores internos e posteriormente os externos.

Após as análises SWOT, serão tecidas algumas considerações finais sobre os estágios realizados.

2. Parte A – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

2.1 Farmácia Grincho – Contextualização

A Farmácia Grincho situa-se na localidade de Parede, pertencente à freguesia de Carcavelos e Parede, concelho de Cascais, distrito de Lisboa, encontrando-se sob a Direção-Técnica da Dr.^a Maria Manuel Grincho.

Inserida num contexto urbano, é uma farmácia com mais de 40 anos, caracterizada pela decoração tradicional, sendo frequentada pelos habitantes da zona, considerados os utentes frequentes ou fidelizados à farmácia, utentes da Clínica SAMS da Parede, utentes da Clínica Dentária Lusodente, Clínica Dentária Rident, da Clínica de Tratamento Creta, do Lar de idosos “Os Girassóis” e turistas que frequentam a região durante a época balnear.

Encontra-se em funcionamento de segunda-feira a sábado das 9h às 20:00h, sem pausa para almoço. Nos dias estabelecidos pela escala de farmácias de serviço, encerra às 22h e permanece em regime de serviços permanentes até à hora de abertura no dia seguinte.

O quadro de pessoal da FG é composto por quatro farmacêuticos, incluindo a diretora-técnica, um técnico de farmácia e um auxiliar de farmácia. A equipa é caracterizada pelo aconselhamento farmacêutico de excelência, sendo altamente qualificada, dinâmica, multifacetada e experiente, tendo cada membro um papel preponderante para o bom funcionamento da farmácia e satisfação dos utentes, sendo esta a prioridade da unidade.

Exteriormente, a farmácia encontra-se identificada pelo símbolo “Cruz Verde”, letreiro e placa identificativa. Possui também informação acerca do horário de serviço e mapa de escala de serviço das farmácias em regime de serviços permanentes no concelho.

Interiormente, é possível distinguir oito divisões funcionais, distribuídas em três pisos:

Rés-do-chão:

- *Sala de atendimento ao público*: constituída por um balcão com cinco postos de atendimento, armários abertos onde se encontram expostos produtos de Dermocosmética e Puericultura e, por trás do balcão de atendimento, armários abertos com medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e dispositivos médicos. Possui também uma balança para medição de peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC), um esfigmomanómetro e duas montras;
- *Sala de atendimento privado ao público*: zona de atendimento privado, geralmente utilizada para determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e

aconselhamento farmacêutico em casos cujo foro pessoal implique um maior nível de privacidade;

- *Sala de Receção de encomendas e armazenamento de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM*: inclui o local dedicado à receção de encomendas, o frigorífico de armazenagem de compostos termolábeis e os armários com gavetas deslizantes onde estão armazenados os MSRM e a maioria dos MNSRM.

Primeiro piso subterrâneo:

- *Armazém de produtos cosméticos excedentes*: consiste no local de armazenamento de produtos de Dermocosmética e Puericultura, adquiridos em maiores quantidades, que não possuem lugar de exposição na sala de atendimento ao público;
- *Gabinete da diretora-técnica/Gabinete para administração de injetáveis*: local onde se encontra arquivada toda a documentação científica, legal e administrativa da farmácia disponível para consulta. Funciona também como gabinete para administração de injetáveis, dispondo de todo o material necessário, incluindo maca, material de esterilização e contentor para resíduos perfurocortantes ou de origem biológica;
- *Laboratório*: local de preparação de manipulados, possuindo o equipamento laboratorial, matérias-primas e documentação científica necessárias para o efeito;
- *Sala dos funcionários*: trata-se de uma zona de refeições e descanso para os funcionários da farmácia.

Segundo piso subterrâneo:

- *Armazém de produtos médicos excedentes*: consiste no local de armazenamento de MNSRM, MSRM e dispositivos médicos adquiridos em maiores quantidades, que não possuem lugar de exposição na sala de atendimento ao público ou na sala de receção de encomendas e armazenamento.

Considera-se assim que a FG possui todas as condições tanto a nível de pessoal como de instalações consideradas como essenciais para o adequado exercício de funções, de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária.⁽⁵⁾

2.2 Pontos Fortes

2.2.1 Plano de Estágio

Para que o estágio curricular possa decorrer de forma produtiva, este deve ser estruturado sob a forma de um processo de aprendizagem gradual, de maneira a permitir a integração dos conhecimentos teóricos no contexto do ambiente profissional.

Uma das características preponderantes num atendimento ao público eficaz é a rapidez no atendimento. No entanto, sem um conhecimento profundo da organização particular da farmácia onde se trabalha, o processo de localizar os produtos torna-se moroso, pelo que a primeira parte de um estágio curricular deve ser centrado na aprendizagem dos sistemas de armazenamento da mesma.

Assim, as primeiras semanas de estágio foram designadas para a receção e armazenamento de encomendas, o que também permitiu o desenvolvimento da familiarização com as dosagens, formas farmacêuticas e designações comerciais dos MSR e MNSR, bem como aprofundar o conhecimento da disponibilidade, a nível de mercado, de dispositivos médicos e Dermocosmética.

A fase seguinte consistiu na realização das medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos facultados no estabelecimento, bem como acompanhamento dos farmacêuticos ao balcão, possibilitando o primeiro contacto com os utentes e um aprofundamento dos conhecimentos sobre o *software* Sifarma 2000®.

O atendimento ao público foi sendo desenvolvido de uma forma orgânica e gradual, passando da fase de observação, para atendimento com observação e aconselhamento por parte dos farmacêuticos da equipa e, por último, pelo atendimento independente. Esta progressão natural permitiu que o estágio decorresse com o mínimo de ansiedade possível, facilitando o desenvolvimento do exercício profissional de forma autónoma, fomentando simultaneamente um ambiente de confiança e suporte por parte dos membros mais experientes da equipa.

Simultaneamente a todo este processo, foi providenciada uma formação complementar extensiva na área de Dermocosmética, sob a forma de *workshops* específicos para cada marca assegurados pelas empresas produtoras, bem como formação em organização de lineares, Puericultura e Dispositivos Médicos dada pelos colegas da FG.

2.2.2 Integração em equipa altamente qualificada

A equipa da FG é caracterizada pela sua competência técnica, simpatia e paixão pela sua profissão. Todos os elementos contribuíram para a formação lecionada ao longo do estágio, dando não só as bases necessárias para exercer a atividade farmacêutica como também aconselhamento constante acerca da melhor abordagem a ter com os vários tipos de utente, como fazer *cross-selling* e outros pormenores que diferenciam um excelente de um bom farmacêutico.

Por observação da dinâmica da equipa e a conduta de cada elemento da mesma, pude compreender o impacto que uma boa política de trabalho, ética e espírito de entreajuda têm sobre o dia-a-dia e, em última análise, rentabilidade de uma farmácia.

2.2.3 Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A FG oferece uma ampla oferta de cuidados farmacêuticos, entre os quais se encontra a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente a medição de perfil lipídico total, medição de colesterol total, medição da glicémia, da tensão arterial, IMC, teste de gravidez e medição do tempo de protrombina (INR).

No decorrer do estágio, foi possível efetuar todos os testes realizados, com a exceção do teste de gravidez, tendo sido feito aconselhamento acerca da utilização adequada do mesmo durante alguns atendimentos ao balcão.

Foi assim possível o aperfeiçoamento da técnica de medição e das várias técnicas de comunicação necessárias para um diálogo eficaz com o utente, uma vez que o momento de medição permite detetar casos de não adesão à terapêutica, interações medicamentosas ou necessidade de alteração de dose e/ou dosagens.

2.2.4 Gestão de stocks, receção, devolução e armazenamento de encomendas

A FG pertence a uma rede de farmácias, a rede Claro. A pertença a esta rede garante o acesso a compras a preços mais baixos e/ou com bonificações, o que permite uma maior margem de lucro, bem como preços mais competitivos e atrativos para os utentes.⁽⁶⁾ Para além disso, a participação numa rede de farmácias permite o acesso a promoções e campanhas que não existiriam de outra forma e que dinamizam a unidade.

Além das encomendas de grupo, também se realizam encomendas diárias para repor os produtos vendidos ao longo do dia ou encomendas pontuais para satisfazer pedidos de produtos com *stock* esgotado ou que não costumam encontrar-se disponíveis na farmácia.

Estas encomendas são feitas a distribuidores grossistas, no caso da FG as compras são feitas maioritariamente à *Alliance Healthcare*, por ser um distribuidor que apresenta preços razoáveis para a maioria dos produtos.

No entanto, são realizadas compras com outros distribuidores, o que permite comparar preços entre estes, garantindo o melhor lucro para a farmácia.

Todo o processo de encomendas implica uma definição de *stocks*, fulcral para o bom funcionamento do estabelecimento, devendo ser estabelecido um equilíbrio entre as necessidades mais comuns dos utentes, o *stock* de produtos menos procurados mas essenciais para uma farmácia funcional, o orçamento disponível e o espaço de armazenamento da mesma.

Para que o *stock* seja otimizado, deve ser definido no sistema informático o seu valor mínimo e máximo, bem como feita uma avaliação periódica do número de vendas mensais de determinados produtos e ajustado o *stock* mínimo e máximo de acordo com os valores observados.

A receção de encomendas é feita num sistema rotativo informal entre os colegas de equipa, sendo fulcral a atenção ao número de unidades de cada produto, o prazo de validade, preço de faturação, preço de venda e margem de lucro. Caso a margem de lucro não se encontre dentro de certos parâmetros, deve ser alterado o preço de todo o *stock* existente para esse produto.

Por vezes, alguns dos produtos vêm com quantidades incorretas ou não encomendados. Nestes casos, faz-se um pedido de devolução, através do sistema informático e devolve-se o excedente ao distribuidor, no decorrer da entrega da encomenda seguinte.

O armazenamento é a fase final do ciclo de manutenção de *stocks*, sendo vital que esta fase seja realizada de forma adequada, não só para prevenir atrasos não desejados no atendimento ao utente bem como para evitar a venda de unidades com o prazo de validade mais longo por comparação com outras disponíveis. Erros no armazenamento podem levar ao pressuposto de que se trata de um erro de *stock* e a que os funcionários percam tempo no sanar do problema, tempo esse que poderia ser aplicado noutras tarefas.

Deve ser tido em conta dois fatores durante a fase de armazenamento: o prazo de validade e a ordem alfabética na organização das gavetas.

No caso do prazo de validade deve-se avaliar se as unidades do mesmo produto possuem diferentes prazos de validade e caso se verifiquem vários prazos, deve ser seguida a regra *First Expire, First Out* (FEFO). Ou seja, o produto com o prazo de validade mais curto

deve ser o primeiro a sair, devendo ficar na frente da gaveta.

Caso todas as unidades possuam prazos iguais, deve ser seguida a regra *First In, First Out* (FIFO). Ou seja, a unidade mais antiga deve ser a primeira a sair, ficando na frente da gaveta.

Por fim, os produtos devem encontrar-se organizados por ordem alfabética, por nome comercial (aqueles que o possuam) ou por princípio ativo (no caso dos genéricos).

2.2.5 Controlo de prazos de validade

Como foi supramencionado no ponto anterior, durante a receção dos produtos deve ser verificado o prazo de validade de cada unidade. Caso o prazo de validade de uma unidade seja inferior ao prazo de validade introduzido, para o produto, no sistema informático, deve ser feita alteração do prazo de validade nesse mesmo sistema.

Periodicamente, deve ser gerada, através do sistema informático, uma lista dos produtos com prazo de validade a caducar nos próximos três meses. Os produtos mencionados devem ser identificados e localizados, no sentido de verificar se o prazo de validade mencionado se encontra correto, dar prioridade na venda às unidades com o prazo de validade próximo e evitar venda de unidades com prazo de validade expirado.

2.2.6 Aconselhamento farmacêutico e dispensa

O último passo na integração do estagiário no ambiente profissional consiste no desenvolvimento das competências necessárias para um atendimento ao balcão eficaz.

É fundamental uma preparação teórica forte, nomeadamente em áreas como a farmacologia, fitoterapia, acompanhamento farmacoterapêutico e fisiopatologia, bem como em áreas como a dermocosmética, dispositivos médicos e puericultura.

No entanto, as competências pessoais ou *soft skills* permitem tornar um atendimento cientificamente competente, num atendimento com uma maior componente humana permitindo a criação de laços de confiança com o utente, laços esses que por sua vez, permitem acesso mais fácil aos hábitos do utente, nomeadamente como tomam a medicação, qual o nível de adesão à terapêutica e se possuem algum problema de saúde de foro mais pessoal do qual, de outra forma, não teríamos conhecimento.

Estas competências apenas começam a ser aplicadas num contexto prático durante o estágio, pelo que o atendimento e dispensa consistem nas atividades desenvolvidas mais importantes.

Foram desenvolvidas, ao longo de todo o percurso do estágio curricular, as

competências de capacidade de comunicação, rapidez e eficácia na resolução de problemas, atenção ao detalhe e *cross-selling*. Neste sentido, a orientação por parte da equipa foi fulcral para o sucesso desta fase do ensino.

No caso particular da dispensa de MSRM, é vital avaliar as doses prescritas, a forma farmacêutica, a dimensão da embalagem e, para utentes fidelizados e com ficha na farmácia, verificar que a medicação atual coincide e não interage com a medicação antiga. Deve-se perguntar sempre se o utente prefere o medicamento genérico ou o de marca, se prefere a opção mais barata ou/e se tem preferência por algum laboratório específico.

No caso dos produtos de venda livre (dermocosmética, suplementos alimentares, produtos veterinários, dispositivos médicos, produtos de estomatologia, MNSRM e puericultura), estes podem ser vendidos num contexto de *cross-selling*, por solicitação de um produto específico por parte do utente ou por aconselhamento farmacêutico.

É no contexto dos produtos de venda livre que se torna fulcral uma boa análise por parte do farmacêutico, uma comunicação de excelência entre as partes intervenientes e acesso e avaliação do historial clínico e necessidades do utente, de forma a garantir um serviço seguro e satisfatório para a população.

2.2.7 Conferência de receituário e faturação mensal

Atualmente podemos distinguir dois tipos de receitas: a receita eletrónica e a receita manual.

No caso da receita manual, mais antiga, deve ser feito um procedimento de validação da receita, devendo ser verificado:

- Utente;
- Vinheta do médico prescriptor;
- Entidade responsável e número de beneficiário;
- Quantidade de unidades prescritas;
- Exceção para prescrição manual devidamente assinalada;
- Ausência de rasuras ou rasura devidamente datada e assinada pelo médico prescriptor;
- Assinatura do médico prescriptor;
- Validade da receita.

Após a dispensa as receitas devem ser assinadas pelo utente e pelo farmacêutico, devendo estar devidamente identificada a data da dispensa.

Devem-se confirmar os organismos e separar as receitas por organismos e lotes.

No caso da receita eletrónica, existem dois subtipos, a materializada e a não materializada. Estas simplificam o processo do atendimento e dispensa, uma vez que não possuem erros de validação, sendo apenas necessária a verificação da assinatura do médico prescriptor, no caso da receita eletrónica materializada.

Quando os lotes se encontram completos e ordenados, são impressos os verbetes de identificação do lote onde constam:

- Nome da farmácia e código da Associação Nacional das Farmácias (ANF);
- Organismo;
- Mês e ano;
- Código tipo e número sequencial de lote;
- Número de receitas;
- PVP dos medicamentos;
- Encargo da entidade participadora;
- Encargo dos utentes.

O verbete deverá ser carimbado e associado ao seu lote respetivo.

No final do mês realiza-se o fecho informático dos lotes, iniciando-se no mês seguinte uma nova série. Os lotes de cada organismo são agrupados e são emitidos, em quadruplicado, dois documentos: a Fatura Mensal dos Medicamentos e a Relação Resumo de Lotes.

A Fatura Mensal dos Medicamentos consiste no número de lotes e de receitas, os valores totais de Preço de Venda ao Público (PVP), encargos totais das entidades reguladoras e dos utentes.

A Relação Resumo de Lotes possui as mesmas informações do verbete de identificação, mas refere-se à totalidade dos lotes de cada organismo.

O receituário correspondente ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) e toda a documentação respetiva são recolhidos e transportados para uma entidade competente, onde será verificada a documentação e determinado o valor em dívida à farmácia por parte do SNS.

O receituário de todos os outros organismos é enviado à ANF, que reenvia os receituários para os respetivos organismos.

Receitas com erros na validação implicam uma não devolução da participação à farmácia, levando a perdas na margem de lucro final da mesma, pelo que a devida aprendizagem de todo este processo é fundamental.

2.2.8 Execução de montras e organização de lineares

Com a mudança do paradigma profissional, em que as margens de lucro deixaram de ser tão largas e a crise limitou o poder de compra dos utentes, foi necessária uma intervenção nas farmácias, com abordagens centradas no conceito de marketing.

Neste sentido, tornou-se comum o contacto com os utentes através das redes sociais (Ex: *Facebook, Instagram*), a criação de cartões de utente específicos para a farmácia ou adesão ao cartão Saúda, a execução de montras e organização de lineares.

Ao longo do estágio de Verão (realizado na FG) e curricular, foi possível contribuir para a arrumação de lineares e execução de montras sazonais (Ex: produtos solares - no Verão - e imunoestimulantes - no Inverno), bem como participar na decoração natalícia da farmácia.

Estas estratégias atraem o utente à farmácia, tornam as ações promocionais mais evidentes e proporcionam aumento do número de vendas.

As ações de dinamização são executadas de acordo com a época do ano, zonas frias (zonas de menor visibilidade e difícil acesso) e quentes (zonas com maior visibilidade e circulação), posição e altura dos produtos (os que se pretende que tenham maior visibilidade devem estar ao nível dos olhos, devem encontrar-se por marca e, dentro da mesma, por categoria). Dessa forma, é possível promover a visibilidade de produtos mais baratos, inovadores ou produtos/MNSRM considerados “típicos” de época sazonal e que pode facilitar as compras por impulso (Ex: cremes com FPS, repelentes de insetos, vitamina C).

2.3 Pontos Fracos

2.3.1 Lacunas na formação académica

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da FFUC, encontra-se estruturado por áreas curriculares, sendo que a maioria das unidades curriculares se centram nas áreas de Ciências Físico-Químicas e Ciências Farmacêuticas. O MICF é um curso caracterizado por possuir um maior foco na componente teórica de ensino, existindo alguma subvalorização da integração de conceitos teóricos no contexto prático.

Seria interessante desenvolver mais atividades potenciadoras de *soft skills* e atendimento farmacoterapêutico, como por exemplo a criação de uma farmácia piloto que permitisse simular o ambiente real das farmácias comunitárias, bem como análise de mais *case studies* nas múltiplas cadeiras que compõem este curso superior. Desta forma, não só facilitaria a interiorização dos conhecimentos, como também permitiria integrar e associar

conceitos de várias valências diferentes.

Como contraponto, é de valorizar a iniciativa da instituição de ensino na promoção do Estágio de Verão, oportunidade que permite colmatar alguma inexperiência e ter contacto com as várias áreas de intervenção farmacêutica.

Também foi observada algumas lacunas nos conhecimentos acerca de puericultura, dispositivos médicos, dermocosmética, estomatologia e produtos de uso veterinário. No entanto, podemos argumentar que a unidade curricular de Dermocosmética providenciou as bases suficientes para o atendimento ao utente e que as restantes áreas mencionadas podem ser melhoradas através de estudo independente, por parte do profissional de saúde ao longo da sua carreira profissional. Uma melhoria interessante poderia consistir na integração da unidade curricular Dispositivos Médicos no currículo obrigatório, ou permitir que os estudantes realizassem mais do que uma unidade curricular opcional, no 5º ano.

Em conclusão, considero que o MICEF, tal como todos os cursos superiores, possui espaço para algumas reformas curriculares ou dinamização das atividades extracurriculares, não considerando, apesar disso, que quaisquer lacunas detetadas tenham impedido o bom decurso do estágio.

2.3.2 Nomes comerciais

Ao longo do MICEF, os princípios ativos são mencionados pela sua Denominação Comum Internacional (DCI). Esta atitude, correta do ponto de vista científico e pedagógico, produz alguma confusão no contexto real, em que os fármacos são muitas vezes mencionados pelo seu nome comercial (Ex: um utente pedirá Lexotan[®], mas o estagiário estará mais habituado ao Bromazepam).

Esta questão promove alguma insegurança durante o atendimento, mas a estruturação do plano de estágio eliminou em parte o problema, uma vez que antes de iniciar esta fase, existiu a fase de receção e armazenamento de encomendas, que permitiu uma interiorização e associação dos diferentes nomes comerciais aos seus DCI.

2.3.3 Preparação de manipulados

A preparação de manipulados, um serviço cada vez mais em desuso, está a perder preponderância nas farmácias portuguesas, não só por motivos de higiene e controlo de qualidade, como também por serem produtos geralmente mais caros do que produtos de origem industrial equivalentes.

Por estes motivos, é expectável que não só as farmácias invistam menos recursos na

prestação deste tipo de serviço, como o utente não terá tanta tendência para requisitar um produto significativamente mais caro.

No entanto, teria sido uma mais valia para o estágio ter tido maior contacto com esta valência profissional.

2.3.4 Administração de injetáveis

As farmácias portuguesas podem administrar vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e outros produtos injetáveis. Para que esse serviço seja fornecido, é necessário que este seja providenciado por um farmacêutico com formação complementar específica reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos.

A FG disponibiliza durante a duração do seu horário de serviço a administração de injetáveis aos seus utentes, estando sempre um farmacêutico com a formação necessária no turno da manhã e da tarde.

Uma vez que não me encontrava qualificada para exercer esta função, não tive oportunidade de a realizar, o que considero ser um dos meus pontos fracos.

2.3.5 Serviços permanentes

Uma a duas vezes por mês, a FG presta serviço permanente, funcionando das 9h até às 22h com portas abertas ao público e, a partir dessa hora até às 9h do dia seguinte, prestando atendimento através de um postigo.

Não tive oportunidade durante o estágio de realizar serviços permanentes, pelo que considero este um ponto fraco na minha formação.

2.4 Oportunidades

2.4.1 Diversidade de utentes

A população utente da FG é relativamente heterogénea, existindo uma maior percentagem de população idosa, verificando-se equilíbrio entre as várias faixas etárias. Durante a época balnear aumenta a diversidade da população, com utentes de várias classes sociais, faixas etárias e níveis de formação, o que permitiu contacto com uma ampla gama de necessidades, patologias e produtos farmacêuticos.

2.4.2 Formação complementar

Ao longo do estágio surgiram múltiplas oportunidades de formação adicional na área de dermocosmética, nomeadamente das marcas Vichy®, Ducray®, Klorane®, Bioderma® e La Roche Posay®.

Também foi fornecida formação sobre suplementos alimentares, com a marca PharmaNord®.

Estas formações permitiram expandir o conhecimento sobre as áreas mencionadas, melhorando significativamente a capacidade de atendimento e aconselhamento ao utente.

2.4.3 Número de estagiários

Ao estagiar em Lisboa e fora da época com maior número de estagiários (Janeiro-Julho), pude ter o privilégio de ser a única estagiária na FG, durante toda a duração do estágio.

Esta particularidade do estágio permitiu ter acesso a apoio constante por parte da equipa, muitas horas de atendimento e aconselhamento ao utente e oportunidade de assistir a todas as formações disponíveis.

2.5 Ameaças

2.5.1 Produtos esgotados/rateados

Ciclicamente, surgem períodos de carência de medicamentos, tornando-se impossível dar resposta às necessidades da população. Estes períodos surgem na sequência de os produtos se encontrarem esgotados ou rateados, por a produção ter sido temporariamente suspensa, ou por a descida de preço dos medicamentos em Portugal tornar a exportação mais lucrativa, tornando o abastecimento do mercado nacional mais lento.

Para além de prejudicar a margem de lucro da farmácia, esta situação implica uma diminuição na credibilidade da classe profissional, uma vez que a maioria dos utentes não é conhecedora do funcionamento do mercado, assumindo que a situação resulta de uma gestão incompetente por parte da farmácia, em si mesma.

Destaca-se a ausência do MSRM Doce Alívio®, ao longo da duração total do estágio, situação que afligia uma porção significativa dos utentes geriátricos, que queriam esse produto, recusando quaisquer alternativas.

2.5.2 Atendimento não individualizado

A FG possui um espaço de atendimento relativamente pequeno, possuindo apenas um balcão com vários postos de atendimento. Quando se associa a esta característica períodos de grande afluência, torna-se difícil realizar aconselhamento individualizado e cioso da privacidade do utente.

Além disso, o facto de estarem ao lado colegas mais experientes e conhecidos pelos utentes fidelizados, catalisou alguns momentos em que utentes (geralmente mais idosos) pediam opinião e aconselhamento ao colega, não só interrompendo o atendimento de outro utente a ser atendido por este, como também colocando em causa as capacidades da estagiária.

2.5.3 Competição de grandes superfícies comerciais e farmácias adjacentes

A FG encontra-se rodeada por outras entidades que competem e interferem com o volume de vendas da farmácia, nomeadamente a Well's, localizada no Continente Bom Dia de Parede, a loja de produtos naturais Ervalena, o Centro Ortopédico da Parede e as farmácias S.Pedro, Aisir, Artur Brandão, Macau, Madorna, Junqueiro e Sacoor, que se encontram todas entre 0.1 a 1.9 km de distância da FG.

Os locais de venda de MNSRM, produtos naturais e suplementos alimentares constituem uma ameaça, não só em termos económicos, mas também por contribuírem para a banalização da automedicação. Esta atitude, associada ao perigo real de interação entre MSRSM e produtos de venda livre, gera perigos para a saúde do utente e aumento de encargos para o SNS.

Esta concorrência permite que a farmácia seja sujeita a comparações, não só acerca de preços de MNSRM e produtos de venda livre, como também pela não cedência de MSRSM sem receita médica. Estas comparações geram momentos de tensão durante o aconselhamento, podendo levar à perda de oportunidades de venda de utentes pontuais e até ao abandono de utentes fidelizados.

2.5.4 Contexto Socioeconómico

A conjuntura económica e social tem afetado as farmácias, em particular a partir do ano de 2008, em que o poder de compra da população sofreu uma redução drástica.

Ocorreu ao longo da última década uma consistente quebra nas margens de comercialização, obrigando as farmácias portuguesas a explorarem novas fontes de

rendimento (como por exemplo a criação de serviços de nutrição, podologia ou cuidados capilares) ou a criarem um conceito de marketing inovador e apelativo para os utentes. Simultaneamente, surgiu um novo tipo de utente, mais exigente, informado e com pouca confiança na classe farmacêutica. Este tipo de utente entra na farmácia sabendo de antemão exatamente o que deseja levar, pedindo algo a conselho da internet, pessoas conhecidas ou programas televisivos, desconfiando do aconselhamento farmacêutico e considerando uma recusa de dispensa (por exemplo, por ausência de receita médica) como uma afronta pessoal.

A crise também criou grandes dificuldades económicas a muitas famílias, que por vezes não possuem dinheiro suficiente para comprar toda a medicação prescrita pelo médico ou que não querem gastar dinheiro na consulta médica e pretendem levar um MSRM sem receita médica. Pode argumentar-se de que esta mudança de paradigma obriga as farmácias a renovarem o seu leque de serviços, a estreitarem os laços com a comunidade e a modernizarem-se, retirando proveito de uma situação calamitosa. Podemos também argumentar que as novas necessidades e exigências dos utentes permitem que os farmacêuticos melhorem as suas competências comunicativas e a sua empatia. Paralelamente surgiu uma tendência, por parte da gerência das farmácias, para limitar os fatores desestabilizadores, observando-se não só um aumento nos horários de serviço das farmácias, como também aumento da carga horária semanal e diminuição na remuneração salarial dos funcionários das farmácias.

Toda esta conjuntura cria um contexto profissional desafiante, exigindo dos farmacêuticos um atendimento de excelência e personalizado para cada utente, associado a horários mais esgotantes e com remuneração menos aliciante.

2.6 Casos Práticos

Caso I

Utente, de aproximadamente 40 anos, possui receita eletrónica de Omeprazol 20mg, 28 unidades. Questionei se desejava o medicamento de marca ou genérico, ao que surgiu a frequente questão de se o genérico seria “a mesma coisa” e a de que desejava adquirir o “melhor”.

Esclareci que os genéricos são bioequivalentes aos medicamentos de marca, esperando-se por isso o mesmo efeito terapêutico e que a diferença de preço prendia-se não com a qualidade, mas com o investimento feito durante o seu desenvolvimento por

parte da empresa detentora da patente da substância ativa.

Noutro caso similar, a utente tinha aproximadamente 80 anos, necessitando de uma explicação adaptada ao seu grau de educação, pelo que foram utilizadas metáforas de forma a explicar o conceito de bioequivalência.

Em ambos os casos, os utentes decidiram optar pelo medicamento com a melhor relação custo/benefício, que nestes casos eram os genéricos.

Caso II

Utente do sexo feminino, de aproximadamente 30 anos, solicita a “pílula do dia seguinte”.

A contraceção oral de emergência (COE) é um método utilizado para prevenir a gravidez, nas situações em que não foram utilizados métodos contraceptivos ou estes tenham falhado e a sua efetividade encontra-se condicionada pelo tempo decorrido entre a relação sexual e a toma da COE.

Atendendo a estas características, questioneei a utente acerca do tempo que tinha passado desde a relação desprotegida, sendo que esta tinha ocorrido no dia anterior e em que fase do ciclo menstrual se encontrava, encontrando-se a meio do ciclo.

Dado que existia possibilidade de ocorrer uma gravidez, foi cedida a pílula Postinor® (Levonorgestrel). A utente foi alertada para a possível alteração do ciclo menstrual, podendo ocorrer antecipação ou atraso do mesmo e que deveria utilizar métodos de barreira como contraceção durante o resto do ciclo menstrual, bem com realizar um teste de gravidez no próximo mês.

Deveria estar atenta também ao facto de que caso ocorresse emese nas 3 horas seguintes à toma, esta deveria ser repetida.

3. Parte B – Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares

3.1 Infarmed – Contextualização

O Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., vulgarmente mencionado como Infarmed, foi fundado a 15 de Janeiro de 1993, com a missão de cumprir as funções de regulação e supervisão desses setores, assegurando a sua qualidade, segurança e eficácia.

Pertence ao governo português, possuindo jurisdição sobre todo o seu território mas, encontrando-se integrado na administração indireta do Estado, está dotado de alguma autonomia administrativa e financeira.

A sua atividade encontra-se estruturada em doze unidades orgânicas.

O estágio realizado no Infarmed, I.P. decorreu na DPS, sob orientação da diretora da direção do departamento, Dr.^a Judite Neves.

Atualmente podemos considerar que o quadro regulamentar aplicado ao mercado dos dispositivos médicos é adequado, permitindo garantir qualidade, bom desempenho e segurança do mesmo. No entanto, como na generalidade dos assuntos regulamentares, estas normas e diretivas apresentam uma dinâmica evolutiva, existindo uma contínua revisão e melhoria dos processos de regulação.

Neste sentido, foi aprovado em maio de 2017 um novo quadro regulamentar aplicável aos dispositivos médicos, com o reforço dos critérios para a designação e controlo dos Organismos Notificados (ON), a introdução de um novo sistema de classificação para Dispositivos de Diagnóstico *In Vitro* (DIV), reforço dos sistemas de vigilância pós-mercado e a melhoria da coordenação entre os organismos reguladores dos vários Estados Membros. Estas novas medidas deverão começar a ser implementadas até maio de 2020, no caso das medidas referentes aos Dispositivos Médicos (DM) e até maio de 2022, no caso dos DIV.⁽⁷⁾

Estas alterações reconhecem a necessidade de evolução para um sistema que permita a gestão dos recursos económicos e humanos existentes, que exija a participação de todas as partes envolvidas, seja o mais simples possível e flexível às inovações inevitáveis do setor, garantindo sempre níveis de segurança adequados.

Esta renovação do processo legislativo encontra-se associada a um aumento na produtividade do setor dos dispositivos médicos, com uma indústria representada por cerca de vinte cinco mil empresas e volume de vendas na ordem dos cem mil milhões de euros a nível europeu.⁽⁸⁾

Simultaneamente, o panorama regulatório encontra-se em fase de mudança, com a

saída do Reino Unido do espaço europeu e consequente saída da sede da European Medicine Agency (EMA) de Londres e a possibilidade de descentralização do Infarmed.

Com o tempo, será expectável observar um reforço legislativo nas áreas mais problemáticas, como a designação e monitorização dos organismos notificados, a avaliação clínica pré e pós mercado, a avaliação de conformidade, fiscalização do mercado e harmonização e transparência na implementação da legislação à escala europeia.

Foi com este enquadramento económico e legislativo que realizei estágio no DPS, o qual irei examinar de seguida sob o formato de uma análise SWOT.

3.2 Pontos Fortes

3.2.1 Plano de Estágio

O estágio curricular no DPS foi estruturado de forma a integrar totalmente o estagiário nas atividades desenvolvidas pelo departamento no mais curto espaço de tempo possível. Para esse efeito, foi atribuído ao grupo de estagiários um orientador, que fornecia toda a orientação e aconselhamento necessárias para que adquirissem as competências técnicas necessárias para trabalharem de forma autónoma e eficiente.

Inicialmente foi dada formação acerca do Decreto-lei n° 145/2009⁽⁹⁾ e n° 189/2000⁽¹⁰⁾, que tratam da legislação nacional aplicável aos DM e DIV e acesso a documentação complementar, nomeadamente MEDDEV's⁽¹¹⁾, os quais esclarecem e exemplificam a aplicação da legislação europeia.

De seguida, os estagiários foram integrados no trabalho desenvolvido pela equipa de codificação, tendo acompanhamento do orientador de forma a garantir a integridade e qualidade do trabalho produzido.

Pouco depois, integrei uma equipa que se encontrava a desenvolver um projeto de supervisão de mercado associado a um concurso dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), bem como a equipa responsável pelas alterações de registo de DM e DIV.

Todo este processo permitiu fornecer aos estagiários a confiança necessária para desempenhar as funções de forma confiante, sempre com o conhecimento de que qualquer dúvida ou dificuldade poderia ser esclarecida pela equipa, criando um ambiente educativo promotor do desenvolvimento de competências técnicas e analíticas.

3.2.2 Equipa

A equipa da DPS é caracterizada pela resiliência, tanto a elevadas cargas de trabalho como também à incerteza relativamente ao futuro profissional, tendo capacidade de adaptação às mudanças no mercado, às suas necessidades e uma elevada competência técnico-científica.

Pude assim trabalhar e aprender com uma equipa multidisciplinar, apaixonada pela sua profissão e com disponibilidade para transmitir todo o conhecimento, ética de trabalho e espírito de equipa.

3.2.3 Política Kaizen

O sistema Kaizen é uma técnica de gestão que surgiu no Japão, sendo caracterizada pela sua estratégia de melhoria contínua.

Este sistema assenta sobre os princípios basilares de que os processos conduzem aos resultados desejados quando são implementados consistentemente, que se devem tomar decisões administrativas com base em factos e de maneira a conter e corrigir problemas e que o Kaizen deve ser aplicado a todos os colaboradores, com foco no conceito de trabalho de equipa.^(11,12)

Todas as manhãs, a equipa reunia-se durante aproximadamente dez minutos, avaliando o quadro kaizen (com indicadores de presença, produtividade da semana e tabela de objetivos para cada colaborador) e determinando, em equipa, a ordem de trabalhos e prioridades do dia.

3.2.4 Aprendizagem da legislação vigente

O primeiro passo no estágio foi aprender qual a definição de DM e DIV, quais os seus âmbitos de aplicação e de exclusão e quais os critérios aplicados na atribuição de classificação.

Após a aprendizagem dos conceitos de qualificação e classificação, foi transmitido o conceito de demarcação de fronteira, isto é, onde termina o conceito de DM e começa o de medicamento, material de laboratório, cosmético ou outros.

Uma vez que a própria definição de DM não é clara, esta fase de aprendizagem foi gradual, implicando a leitura de documentos MEDDEV e participação ativa nas reuniões Kaizen matinais, em que surgiam com alguma frequência casos de produtos em que não era

claro a sua qualificação ou classificação regulamentar, o que implicava uma tomada de decisão em equipa.

Foram transmitidos os conceitos de requisitos essenciais e normativos, cujo objetivo é proporcionar um nível de segurança adequado para a saúde do utilizador, os recursos e o ambiente.

Os requisitos essenciais consistem nas exigências mínimas que todos os DM devem cumprir para poderem ser colocados no mercado, podendo ser gerais (relativos à segurança do utilizador e terceiros, soluções adotadas para evitar ocorrência de risco, alcance da finalidade prevista, prazo de validade, condições de transporte e armazenamento e avaliação clínica), ou específicos (conceção e fabrico, tratando das propriedades física, químicas ou biológicas, a infeção e contaminação microbiana, entre outros).

Os requisitos definem desta forma os objetivos a alcançar, não especificando soluções para atingir os mesmos.

O sistema legislativo sobre o qual assentam os DM e DIV é inovador, sendo fundamentado na filosofia Nova Abordagem⁽¹³⁾, que atribui responsabilidade a todas as partes envolvidas no circuito dos DM e DIV (Fabricantes, Organismos Notificados, Organismos de Normalização, Autoridades Competentes de Fiscalização, Utilizadores).

Cria-se assim um sistema fundamentado no compromisso dos intervenientes, em que o fraco desempenho de um afeta a credibilidade e funcionamento do sistema na sua globalidade, necessitando de uma política de intervenção consistente e transparente.

Os Organismos de Normalização elaboram especificações técnicas que permitem a presunção da conformidade, essencial para o sucesso desta abordagem legislativa. Existe, desta forma, uma harmonização das normas europeias que permite presumir que, se o fabricante cumprir as mesmas, então os requisitos essenciais relacionados estarão cumpridos, permitindo confiar na qualidade do produto.^(14,15)

A conformidade passa então pela responsabilidade do fabricante, implicando, em situações em que o DM é de médio e elevado risco, o envolvimento de um ON no processo de avaliação.

Um ON é uma entidade privada, com fins lucrativos, que exerce o papel de avaliador externo, podendo o fabricante escolher qualquer ON europeu competente para o tipo de DM ou tecnologia aplicada ao produto.⁽¹⁶⁾

O fabricante deverá, além disso, implementar um sistema de análise sistemática relativamente aos dados de utilização do DM produzido e de outros dispositivos semelhantes disponíveis no mercado, devendo integrar os dados no *Post Market Surveillance*

Plan. A partir da análise dos dados deverá proceder às alterações de produção, controlo de qualidade ou mesmo conceção, de forma a tornar o DM mais seguro e eficaz.^(17,18,19)

A Autoridade Competente não é, desta forma, a garantia de conformidade prévia à introdução do produto no mercado, tendo como responsabilidades a designação e monitorização dos ON sediados no país, avaliação dos requerimentos de investigação clínica com finalidade de colocação de DM no mercado e supervisão do mercado, baseada não só em avaliação documental, como também na avaliação e inspeção laboratorial.

Tendo em conta esta filosofia, os DM e DIV, que cumpram os requisitos essenciais e tenham sido sujeitos à avaliação da conformidade, apresentam aposta a Marcação CE como evidência dessa mesma conformidade.

Assim, apenas podem ser colocados no mercado os dispositivos que cumpram, cumulativamente, os requisitos essenciais, ostentem marcação CE e tenham sido sujeitos a uma avaliação da conformidade.

Através da interação e atividade de todas as partes intervenientes, a legislação de harmonização permite salvaguardar o interesse público, agiliza a adaptação ao progresso científico, uma vez que a avaliação do cumprimento das normas baseia-se no estado da arte atual e cria critérios de conformidade comuns a todos os Estados Membros, permitindo a livre circulação dos produtos no Espaço Económico Europeu (EEE).

3.2.5 Cooperação entre Autoridades Competentes

Uma vez que o objetivo da abordagem legislativa vigente é permitir a livre circulação de dispositivos no EEE, é de esperar que surja a necessidade de esclarecer algumas questões entre as autoridades competentes dos Estados Membros. Por exemplo, podem surgir dúvidas em relação à qualidade do produto e este ser feito noutra Estado Membro, requerendo assim um pedido formal de inspeção à unidade de fabrico.

Para este propósito de cooperação entre autoridades competentes, foi criado o projeto a nível europeu designado por *Competent Authorities for Medical Devices (CAMD)*, com os objetivos de aumentar a colaboração, facilitar o sistema de comunicações e melhorar a supervisão do mercado europeu.⁽²⁰⁾

No contexto do CAMD, existem grupos de trabalho, tendo tido durante o estágio contacto com o modo de funcionamento do *Compliance and Enforcement Group (COEN)*.⁽²¹⁾ O COEN permite uma coordenação da supervisão do mercado, existindo um documento-modelo (COEF), com secções correspondentes para a autoridade requerente e a autoridade requisitada, com secções para discriminar qual o produto, fabricante e distribuidor, qual o

problema associado ao mesmo, quais as respostas dadas pela autoridade requisitada e conclusão final da autoridade requerente. Este documento é trocado sucessivamente entre as autoridades envolvidas, facilitando as comunicações.

Assim, fica em arquivo apenas um ficheiro relativo a cada caso específico, documento esse que ficará acessível a todos os Estados Membros, promovendo a transparência entre estes.

3.3 Pontos Fracos

3.3.1 Lacunas na formação

Como foi mencionado anteriormente no ponto 2.3.1, o MICF oferece um plano de estudos bastante completo, proporcionando uma formação diversificada em diferentes áreas de intervenção farmacêutica.

No entanto, durante o estágio deparei-me inicialmente com algumas dificuldades, em particular com o facto de não ter tido formação aprofundada sobre a área dos dispositivos médicos e legislação associada aos mesmos.

Contudo, considero que o MICF dotou-me de competências analíticas suficientes para conseguir realizar estudo individual, que colmatou algumas falhas sentidas sendo que o local de estágio ofereceu formação que permitiu o desenvolvimento de trabalho autónomo.

3.3.2 Recursos Humanos

Com o contexto pós-crise de 2008, foram aplicadas ao Infarmed políticas de restrição à contratualização, criando uma insuficiência notória de recursos técnicos, particularmente na DPS, em que existe necessidade de expandir a equipa com mais elementos com experiência adquirida profissionalmente e/ou elevados níveis de qualificação académica.

Esta necessidade deve-se a um aumento no volume de trabalho e exigência das atividades desenvolvidas, constrangimento esse potenciado pela heterogeneidade inerente à classe dos dispositivos e pelo desconhecimento por parte dos *stakeholders* das normas e regras do sistema legislativo em vigor.

Ao mesmo tempo, existe uma grande rotatividade dos estagiários no departamento, levando a um processo contínuo de integração e formação destes elementos de curto tempo de permanência na equipa, que se vão embora quando se tornam elementos funcionais e independentes, havendo assim um baixo retorno para o serviço da formação

prestada.

Estas características dos recursos humanos da DPS colocam em causa a eficiência e produtividade da mesma, criando por vezes um ambiente com elevados níveis de *stress* e necessidade de replaneamento de atividades.

3.3.3 Acesso a todas as áreas de intervenção do DPS

Atendendo ao facto de que o período de estágio no DPS foi bastante curto, não foi possível trabalhar e conhecer plenamente todas as áreas de intervenção da direção, não tendo tido qualquer tipo de contacto com a área de cosméticos e pouca experiência com o sistema de registo de DM/DIV pelos fabricantes e mandatários (FABDM). Da mesma forma, teria sido interessante ter tido contacto com os procedimentos da área de vigilância.

No entanto, tendo em conta o tempo disponível, creio ter sido oferecida uma visão global bastante completa dos procedimentos da direção.

3.4 Oportunidades

3.4.1 Dinâmica de mercado

O mercado dos dispositivos médicos é caracterizado pela diversidade e heterogeneidade dos produtos, bem como pela variedade de graus de risco e inovação tecnológica envolvida. Além disso, os dispositivos médicos possuem uma relevância social e económica crescente, não só pelo volume de vendas em si mas pelo seu impacto e abrangência nos cuidados de saúde.

As diretivas existentes dos dispositivos médicos permitem uma aproximação normativa, regulamentar e legislativa entre os Estados-membros. Esta aproximação permite que seja realizada uma análise global ao sistema legislativo em vigor, envolvendo-se nessa análise todas as partes interessadas: fabricantes, ON, associações de doentes, comunidade científica, profissionais de saúde, decisores políticos e a própria Comissão, Conselho e Parlamento Europeus. A cooperação entre todos os elementos permite detetar mais rapidamente necessidade de reformas legislativas^(17,22), avaliar o desempenho dos produtos ou retirar produtos que coloquem em causa o bem-estar e saúde pública, permitindo a manutenção de um mercado estável, com qualidade, segurança e eficácia.

Tendo em conta esta dinâmica e após o Tratado de Lisboa⁽²³⁾, pretende-se com o novo quadro regulamentar uma simplificação legislativa, com incorporação dos requisitos do

Regulamento Europeu sobre Acreditação e Fiscalização do Mercado (RAMS)^(24,25) e harmonização regulamentar entre países, tendo por base a documentação da Global Harmonization Task Force (GHTF)/ International Medical Device Regulators Forum (IMDRF).^(26,27)

Esta simplificação permite uma aplicação mais uniforme da legislação e uma maior transparência entre os países envolvidos, promovendo uma melhoria contínua do sistema.

3.4.2 Acesso a documentação de suporte

Ao longo do estágio, foi fornecido acesso a múltiplas fontes de documentação de suporte, nomeadamente documentos de carácter educativo criados pela direção e documentos de orientação (MEDDEVs) existentes na página Web da Comissão Europeia.

Esta documentação, de elevada qualidade e variedade temática, elaborada por diferentes grupos de trabalho, apesar de não ter carácter vinculativo, auxilia na implementação das regras e requisitos regulamentares, sendo fulcral para a compreensão do panorama legislativo.⁽²⁸⁾

Ao ter acesso à mesma, desenvolvi as competências técnicas mais rapidamente e com menor ansiedade, uma vez que tinha um suporte que me permitiu tirar dúvidas de forma clara e célere e desenvolver a capacidade de trabalhar autonomamente.

3.5 Ameaças

3.5.1 Definição de Dispositivo Médico abrangente

A finalidade médica é essencial para a demarcação de fronteira entre dispositivos médicos e outros produtos de saúde, como por exemplo os biocidas, equipamentos de proteção individual ou cosméticos.

No entanto a ambiguidade na definição de finalidade médica^(9,10) permite a criação de desarmonia na aplicação da legislação, promovendo o uso de recursos económicos e humanos, com o objetivo de discutir e tomar decisões apenas relativamente à qualificação de produtos de saúde.

3.5.2 Organismos Notificados

A avaliação de conformidade dos dispositivos médicos é caracterizada pela inconsistência no seu grau de exigência, que advém, em parte, da deficiente especialização dos ON.

Estes são muitas vezes designados para exercerem atividade em áreas tecnológicas e científicas bastantes diversas, podendo não apresentar a perícia necessária para avaliar os dados científicos providenciados pelo fabricante, ou aplicando requisitos que não são os mais adequados à garantia de conformidade. Além disso, o facto de a atividade desenvolvida pelos ON ser de carácter lucrativo, promove uma avaliação de conformidade apressada e preferencialmente positiva, permitindo por vezes a colocação no EEE de produtos de qualidade inferior.

Este panorama gera descontentamento por parte do público e profissionais de saúde, podendo eventualmente conduzir ao descrédito do sistema de avaliação e, conseqüentemente, regulamentar.

Seria relevante, numa futura alteração da legislação, clarificar os critérios de avaliação para os diferentes tipos de dispositivos e reforçar o controlo por parte das Autoridades de Designação.

3.5.3 Lobbying

O mercado dos dispositivos médicos sofre de influência de interesses económicos, sociais e políticos na introdução de produtos no EEE e avaliação de conformidade, sendo particularmente notório no caso de produtos inovadores nos cuidados de saúde.

Por um lado, temos o fabricante e equipa de investigação que têm interesse em que o produto entre no mercado e os profissionais de saúde e os utentes, que ao terem acesso mais facilmente a informação, pressionam o sistema no sentido de terem acesso aos produtos, que considerem inovadores, o mais rapidamente possível. Por outro lado, temos as entidades regulamentares e organismos avaliadores de conformidade, que pretendem salvaguardar a saúde pública, desejando um controlo cuidadoso dos novos produtos, uma vez que geralmente com a inovação, surgem maiores riscos.

Concomitantemente, temos o interesse político, que por vezes dita uma aplicação menos rígida da legislação, muitas vezes no sentido da defesa da indústria e de facilitar o acesso ao desenvolvimento científico mais recente aos utentes.

Esta conjuntura potencia a colocação de produtos no mercado, que apesar de apresentarem características e propriedades interessantes, poderão ser pouco seguros, com déficit no seu desempenho ou terem uma finalidade médica pouco clara.

4. Conclusão

A possibilidade de realizar um estágio curricular, em mais de uma área de atividade farmacêutica, constitui uma mais-valia para o MICE oferecido pela FFUC, permitindo um contacto enriquecedor com o mercado de trabalho.

O Farmacêutico, como especialista do medicamento, deve ter como parte da sua atividade não só a dispensa e o contacto com o utente, como também ter um conhecimento de tudo aquilo que é intrínseco ao medicamento, acompanhando o desenvolvimento de novas substâncias ativas e produtos, a sua introdução no mercado e posterior avaliação de qualidade e vigilância.

Neste sentido, o estágio realizado no Infarmed, I.P. foi fundamental nesta última fase da minha formação, possibilitando o contacto com a realidade dos dispositivos médicos em Portugal, demonstrando que por vezes os problemas e dilemas à escala governamental não se resolvem da forma linear e célere que o público desejaria, também por uma questão de complexidade.

O estágio realizado na Farmácia Grincho, pelo seu lado, constituiu uma experiência vital, uma vez que a farmácia comunitária é uma atividade basilar da profissão, constituindo muitas vezes o primeiro e/ou último contacto que o utente tem com um estabelecimento de saúde.

Esta é uma posição privilegiada, que permite criar um impacto direto na qualidade de vida do utente, posição essa que impõe responsabilidades acrescidas na promoção e educação para a saúde, tornando-se vital um aconselhamento de qualidade, fundamentado na evidência científica, devendo ser esclarecedor para o utente.

Para o sucesso de ambos os estágios, foi fundamental o contacto com duas equipas experientes e de competência comprovada, com disponibilidade total de transmitir conhecimento para a geração seguinte.

Completo assim o meu percurso académico com um balanço positivo, com uma experiência do contexto real de trabalho diversificada, que contribuiu para aprimorar os conhecimentos científicos e competências pessoais essenciais para ser uma boa profissional.

Referências Bibliográficas

- (1) **Directiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013.** Estrasburgo: Jornal Oficial da União Europeia, 28 de Dezembro de 2013. [Acedido a 15 de dezembro de 2017]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=PT>
- (2) **Normas orientadoras de estágio para o ano letivo 2017/2018.** Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2017. [Acedido a 15 de dezembro de 2017]. Disponível na Internet: Inforestudante.
- (3) **Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** Ordem dos Farmacêuticos. Art.6, p.2. [Acedido a 20 de janeiro de 2018] Disponível na Internet: <http://www.ceic.pt/documents/20727/38736/C%C3%B3digo+Deontol%C3%B3gico+d+a+Ordem+dos+Farmac%C3%A8uticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
- (4) OSITA, C.; ONYEBUCHI, I.; JUSTINA, N. – **Organization’s stability and productivity: the role of SWOT analysis.** International Journal of Innovative and Applied Research, January 2014. Vol.2, nº9 (2014), p.23-32. [Acedido a 20 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: https://www.researchgate.net/publication/292747707_Organization's_stability_and_productivity_the_role_of_SWOT_analysis_an_acronym_for_strength_weakness_opportunities_and_threat
- (5) **Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos.** Ordem dos Farmacêuticos, 29 de Abril de 2015. [Acedido a 20 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_as_infraestruturas_e_equipamentos_20240917255ab147e12498f.pdf
- (6) REDE CLARO – **Sobre Nós.** [Acedido a 24 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.redeclaro.pt/Sobre.aspx>
- (7) COMISSÃO EUROPEIA – **Regulatory Framework.** [Acedido a 11 de março de 2018]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework_pt
- (8) COMISSÃO EUROPEIA – **Medical Devices.** [Acedido a 4 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices_en
- (9) **Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho.** [Acedido a 4 de fevereiro de 2018] Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A_DL_145_2009_2ALT.pdf

- (10) **Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de Agosto.** [Acedido a 4 de fevereiro de 2018] Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/125_DL_189_2000_VP.pdf
- (11) KAIZEN INSTITUTE – **About Us.** [Acedido a 20 de janeiro de 2018] Disponível na Internet: <https://www.kaizen.com/about-us.html>
- (12) KAIZEN INSTITUTE – **Significado de Kaizen.** [Acedido a 20 de janeiro de 2018] Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
- (13) **Guide to the Implementation of Directives Based on New Approach and Global Approach.** . [Acedido a 20 de janeiro de 2018] Disponível em <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4f6721ee-8008-4fd7-acf7-9d03448d49e5/language-en>
- (14) CEN – **Healthcare Sector.** [Acedido a 15 de abril de 2018] Disponível em: <https://www.cenelec.eu/standards/Sectors/healthcare/Pages/default.aspx>
- (15) CENELEC – **Medical Equipment.** [Acedido a 15 de abril de 2018] Disponível em: <https://www.cenelec.eu/aboutcenelec/whatwedo/technologysectors/medicalequipment.html>
- (16) COMISSÃO EUROPEIA – **Notified Bodies - NANDO.** [Acedido a 15 de abril de 2018] Disponível em: <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm>
- (17) COHEN, D.; BILLINSLEY, M. – **Europeans are left to their own devices.** BMJ, 2011. Vol. 342: d2748. [Acedido a 15 de abril de 2018] Disponível em: <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d2748>
- (18) COMISSÃO EUROPEIA – **Medical devices: MEDDEV 2.12-1 rev8 – On a Medical Devices vigilance system.** [Acedido a 24 de abril de 2018]. Disponível em: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/15506?locale=pt>
- (19) COMISSÃO EUROPEIA – **Medical devices: MEDDEV 2.12-2 rev2 – Post Market Clinical Follow-up studies.** [Acedido a 24 de abril de 2018]. Disponível em: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10334/attachments/1/translations>
- (20) COMPETENT AUTHORITIES FOR MEDICAL DEVICES – **CAMD Aims and Objectives.** [Acedido a 11 de março de 2018] Disponível na Internet: <https://www.camd-europe.eu/camd-aims-and-objectives/>

- (21) **COMPETENT AUTHORITIES FOR MEDICAL DEVICES – Working Groups.**
[Acedido a 11 de março de 2018] Disponível na Internet: <https://www.camd-europe.eu/working-groups/>
- (22) **WILMSHURST, P. – The regulation of medical devices.** BMJ, 2011. Vol. 342: d2822 [Acedido a 15 de abril de 2018] Disponível na Internet: <https://www.bmj.com/bmj/section-pdf/186303?path=/bmj/342/7807/Editorials.full.pdf>
- (23) **Versões consolidadas dos Tratados. Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia.** Jornal Oficial da União Europeia. 2010/C 83/01 (30 de Março de 2010). [Acedido a 9 de março de 2018] Disponível em: http://www.euroid.pt/pls/wsd/wsdwcot0.detalhe?p_cot_id=2950
- (24) **Regulamento (CE) n.º 765/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 julho de 2008 , que estabelece os requisitos de acreditação e fiscalização do mercado relativos à comercialização de produtos, e que revoga o Regulamento (CEE) n.º 339/93.** Jornal Oficial da União Europeia. L218/30 (13 de Agosto de 2008). [Acedido a 10 de março de 2018] Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32008R0765>
- (25) **Decisão n.º 768/2008/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 julho de 2008, relativa a um quadro comum para a comercialização de produtos, e que revoga a Decisão 93/465/CEE.** Jornal Oficial da União Europeia. L218/82 [Acedido a 10 de março de 2018] Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32008D0768>
- (26) **INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM – Global Harmonization Task Force.** [Acedido a 10 de março de 2018] Disponível em: <http://www.imdrf.org/ghrf/ghrf-archived-docs.asp>
- (27) **INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM – About IMDRF.**
[Acedido a 10 de março de 2018] Disponível em: <http://www.imdrf.org/about/about.asp>
- (28) **COMISSÃO EUROPEIA – Guidance.** [Acedido a 24 de abril de 2018]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance_en#meddevs

PARTE II
Monografia
Agentes Nervosos: Toxicidade e Terapêutica



Monografia realizada sob a orientação do Prof. Doutor Saul Pereira da Costa

Abreviaturas

ACh - Acetilcolina

AChE - Acetilcolinesterase

ANPAQ - Autoridade Nacional para a Proibição de Armas Químicas

BChE - Butirilcolinesterase

CWC - *Chemical Weapons Convention*

GA - Tabun

GB - Sarin

GD - Soman

OP - Organofosfato

OPCW - *Organization for the Prohibition of Chemical Weapons*

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

WWI - Primeira Guerra Mundial

WWII - Segunda Guerra Mundial

Resumo

O uso de Agentes Nervosos tem estado associado, fundamentalmente, ao terrorismo ou ao uso de armas químicas em contexto bélico. Para além de apresentarem um risco real para a saúde do indivíduo, em circunstâncias mais extremas levar à morte. Por definição, arma química é qualquer químico tóxico, ou precursor, com capacidade de provocar morte, lesão ou incapacitação temporária/permanente, através do seu mecanismo de ação química. Dentro da categoria das armas químicas, os compostos denominados por Agentes Nervosos são considerados dos mais letais.

A presente monografia pretende abordar a história associada aos Agentes Nervosos, bem como caracterizar o seu perfil físico-químico, a sua toxicidade e mecanismo primário associado, manifestações clínicas, abordagens profiláticas e terapêuticas disponíveis.

Palavras-chave: terrorismo, armas químicas, Agentes Nervosos, toxicidade, abordagens terapêuticas.

Abstract

The use of Nerve Agents has been mainly associated to terrorism or to the use of chemical weapons in the context of war. Not only do they present great risk for the health of an individual, it can lead to death in cases of extreme exposure.

By definition, a chemical weapon is any toxic chemical or precursor capable of causing death, injury or temporary/permanent incapacitation, through its mechanism of chemical action.

Within the category of chemical weapons, compounds called Nerve Agents are considered the most lethal.

The present paper intends to address the history associated with Nerve Agents, as well as to characterize its physic-chemical profile, its associated primary mechanism and toxicity, clinical manifestations and the prophylactic and therapeutic treatments available.

Keywords: terrorism, chemical weapons, Nerve Agents, toxicity, treatment.

I. Introdução

O medo de que ocorra um ataque terrorista, tanto em território nacional como estrangeiro, é algo comum na sociedade ocidental e na comunidade europeia e norte-americana em particular, receio com origem não só no aumento aparente de ataques terroristas nestes territórios, como pelo clima de “alarmismo” associado aos *media* e redes sociais.

Dentro dos métodos existentes de agressão, existem as armas químicas. Segundo a *Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons* (OPCW), uma arma química é qualquer químico tóxico, ou precursor, com capacidade de provocar morte, lesão ou incapacitação temporária ou permanente, através do seu mecanismo de ação química.⁽¹⁾

As armas químicas encontram-se classificadas em cinco classes, categorizadas de acordo com o seu mecanismo de ação: *Blister agents*; *Blood agents*; *Nerve agents*; *Choking agents*; *Riot control agents*. Dentro destas, a classe designada por Agentes Nervosos é considerada como a mais letal, existindo vários registos da sua utilização em contexto bélico e terrorista.^(2, 3)

O primeiro composto organofosfato (OP) e agente nervoso - Tabun - foi sintetizado em 1936 pelo químico alemão Gerhard Schrader. O nome deste grupo advém do seu efeito potente e deletério no sistema nervoso, tendo sido desenvolvido inicialmente com o objetivo de ser usado como pesticida.⁽⁴⁾

Com a Segunda Guerra Mundial (WWII), foram desenvolvidos mais agentes, incluindo os famosos Soman e Sarin, com vários países envolvidos na guerra a armazenarem estes compostos para uso hipotético em contexto bélico.

Curiosamente, tendo em conta o elevado uso de agentes químicos durante a Primeira Guerra Mundial (WWI), não existe registo de ataques químicos durante a WWII, existindo teorias de que isto se deveu a medo de retaliações, levando à utilização de agentes igual ou superiormente potentes, por parte do inimigo.⁽⁵⁻⁷⁾

Em 1949, Ranajit Ghosh sintetizou o composto VX durante uma tentativa de desenvolver um novo tipo de inseticida.⁽⁸⁾

Após a WWII, muitas nações, tanto pertencentes aos Aliados como ao Eixo, eliminaram parte do seu armamento químico, enterrando ou afundando este em alto mar. No entanto, os Estados Unidos da América (EUA) e a União Soviética desenvolveram grandes reservas deste tipo de compostos durante as décadas de 50 e 60⁽⁷⁾, uma vez que nenhum deles tinha ratificado a Convenção de Genebra em 1925 que bania o uso de armas químicas.⁽⁸⁾

A Convenção de Genebra, no entanto, não proíbe o desenvolvimento, produção ou posse de armas químicas, permitindo que alguns países assinassem o mesmo com condicionantes, como por exemplo o direito ao uso das armas contra países que não ratificassem o acordo ou implementassem uma política de “*No first use*”.⁽⁶⁾

Um exemplo da política “*No first use*” é o caso dos EUA, que assinaram a convenção quando o Presidente Nixon tomou posse, reservando no entanto o direito de retaliação se algum tipo de agente nervoso fosse utilizado contra o país ou cidadãos.

Na década de 70 e 80 foi criado, no contexto da Conferência de Genebra, um grupo de trabalho *ad hoc* com o objetivo de elaborar um acordo que banisse o uso de armas químicas.

Em Março de 1988 foram publicadas fotografias de um ataque terrorista no Iraque, aumentando a vontade da população, em geral, para que este tipo de armas fosse abolido.⁽⁹⁾

Em Junho de 1994, na cidade de Matsumoto, morreram 8 pessoas, com cerca de 600 feridos registados, no seguimento de envenenamento com Sarin. Particularmente neste ataque, cerca de 95 profissionais de saúde e de segurança pública desenvolveram sintomas associados à exposição ao Sarin, demonstrando a necessidade de uma educação formal e apropriada acerca deste tipo de compostos, nomeadamente para estas classes profissionais.⁽¹⁰⁾

Em Março de 1995, ocorreu um novo ataque no Japão, numa estação de metro de Tóquio, com 12 mortos, 50 feridos graves e aproximadamente 1000 pessoas afetadas com sintomas ligeiros a moderados.^(10, 11)

A 29 de Abril de 1997, a *Chemical Weapons Convention* (CWC) entrou em vigor, permitindo, em 17 anos, a destruição de aproximadamente 80% do arsenal declarado.^(6,12-14)

Portugal assinou a CWC a 13 de Janeiro de 1993, ratificando-a a 10 de Setembro de 1996. No entanto, o país já assinara o “Protocolo Relativo à Proibição do seu Emprego na Guerra de Gases Asfixiantes, Tóxicos ou similares e de Meios Bacteriológicos”, conhecido como Protocolo de Genebra, em 1925. No sentido de garantir a implementação da CWC, foi criada a Autoridade Nacional para a Proibição de Armas Químicas (ANPAQ), constituindo o órgão de ligação do Estado Português à OPCW.⁽¹⁵⁾

Apesar de, na maioria dos países, a CWC ter sido aplicada, existe registo do seu uso ilegal como instrumento terrorista.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Um bom exemplo tem sido o seu uso recorrente na Guerra Civil Síria e o desenvolvimento de programas de armamento químico e sua utilização por parte de um país que assinou a CWC.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Considerarei relevante, pelo papel das armas químicas no contexto atual, realizar o

presente trabalho, que irá analisar o mecanismo de toxicidade, as suas manifestações clínicas e abordagem terapêutica dos Agentes Nervosos.

2. Caracterização

Os organofosfatos fazem parte do grupo dos inibidores da acetilcolinesterase (AChE). O denominador comum entre os vários organofosfatos existentes consiste na presença de uma estrutura básica derivada do ácido fosfórico. As reações químicas mais relevantes ocorrem diretamente no átomo de fósforo, sendo que a ligação P-X é facilmente quebrada por reagentes nucleofílicos, como a água ou íões hidroxilo.⁽²²⁾

Dentro do grupo dos organofosfatos, existem os Agentes Nervosos, caracterizados estruturalmente pela ligação P-X, dois grupos alquilo (R e R') e por um grupo abandonante, como se pode observar na fig. I.

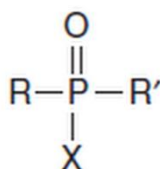


Fig. I - Estrutura química geral dos Agentes Nervosos.⁽¹⁾

Os Agentes Nervosos encontram-se divididos em duas categorias: compostos G e compostos V, em que o “G” é simbólico de *German*, ou alemão, e “V” é simbólico de *Venom*, ou veneno.

No caso dos G (Fig.2), o grupo abandonante é, na maioria dos casos, um átomo de flúor, enquanto nos V (Fig.3), estes consistem em tiofosfonatos em que na maioria dos casos, um átomo de enxofre se encontra ligado ao fósforo.^(23,24)

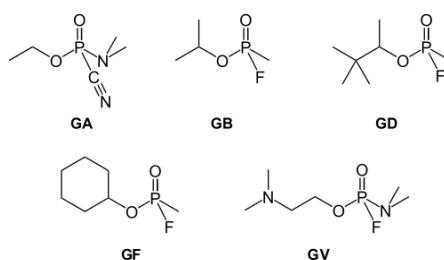


Fig.2 - Compostos da série G dos agentes Nervosos.⁽¹¹⁾

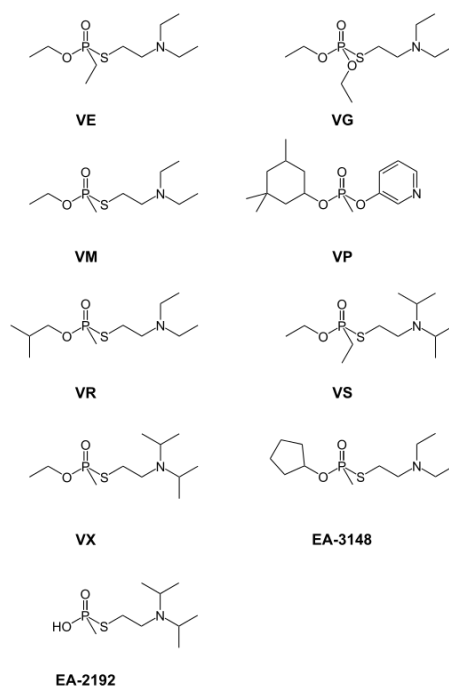


Fig.3 - Compostos da série V dos agentes Nervosos.⁽¹¹⁾

Dentro dos compostos G, existem o GA (Tabun), GB (Sarin), GD (Soman), e GF (não possui nome comum) e dentro dos compostos V existem o VE, VG, VM, VX e outros.

Existem também os compostos binários, que não sendo uma classe nova, são o resultado de uma inovação tecnológica que permite transportar de forma segmentada dois precursores inócuos, sendo combinados posteriormente num projétil, que irá transportar o composto tóxico para o alvo. Este método reduz a probabilidade de intoxicações acidentais durante a produção ou administração do produto final, sendo o caso mais conhecido de composto binário os compostos russos Novichok.

As propriedades físico-químicas são determinantes para o impacto do agente, sendo alvo de análise durante a escolha do modo de administração, uma vez que uma disseminação eficiente determina o número de indivíduos afetados e a dimensão dos danos para a saúde dos mesmos.⁽⁷⁾

À temperatura ambiente e pressão atmosférica normal, são líquidos de aparência incolor⁽²⁵⁾, podendo apresentar coloração amarelada ou acastanhada quando na presença de impurezas, com odor pouco notório (os únicos com algum odor são o GA e GD, que possuem aroma frutado).⁽²⁶⁾

No entanto, as duas categorias, G e V, diferem nas suas propriedades físicas, particularmente na volatilidade e persistência.

A volatilidade é definida como a concentração máxima de vapor em equilíbrio com o

agente no estado líquido, num espaço confinado a uma temperatura definida. A volatilidade será diretamente proporcional à temperatura.⁽⁷⁾

Apesar dos compostos V serem menos voláteis do que os G (Tabela I), a volatilidade dos Agentes Nervosos é baixa no geral, com o composto mais volátil (GB) apresentando uma pressão de vapor aproximadamente igual à da água.

Tabela I - Pontos de ebulição e volatilidade a 25°C para vários Agentes Nervosos e compostos utilizados em guerra química.⁽⁸⁾

Agent	bp ^a (°C)	Volatility at 25 °C (mg m ⁻³)
Phosgene	7.8	7.46 × 10 ⁶
HCN	25.5	1.10 × 10 ⁶
Sarin	150	18 700
Lewisite	196	3860
Soman	198	3930
Sulfur mustard, HD	218	906
Cyclosarin, GF	228, 239 ^b	898
Tabun	248	497
HN-3	257	120
VX	292	12.6

^aMost of the higher boiling agents decompose, bp values are extrapolated.

^bQuoted by Marrs *et al.*³¹

Ou seja, a expressão normalmente associada a estes produtos – gases nervosos – trata-se de um erro, visto que estes são líquidos, sendo aplicada no contexto da utilização habitual destes compostos a forma de aerossol.⁽²³⁾

A persistência demonstra a capacidade de um produto manter a sua atividade após libertação no alvo proposto. Os fatores que afetam a mesma são a densidade, foto estabilidade, exposição à água e volatilidade. Podemos deduzir desta forma que os compostos menos voláteis e com maior densidade possuem maior grau de persistência.

Os agentes considerados como não-persistentes (Ex: GB), dada a sua maior volatilidade e menor densidade, possuem como via de administração habitual a inalação, sob a forma de vapor ou aerossol. A maioria dos G são não-persistentes.

Este tipo de produtos, pelas suas características supramencionadas, dispersa rapidamente, raramente sendo necessária descontaminação do terreno (é necessária em condições climáticas extremamente frias), sendo aplicados em ataques rápidos e diretos.

Os agentes persistentes, lipofílicos e de baixa volatilidade, não produzem um elevado número de vítimas pela via inalatória, sendo administrados maioritariamente pela via percutânea, em aerossol ou líquido impregnado no meio ambiente (Ex: roupa). Podem ser

disseminados a partir de altitudes moderadas, em particular quando associados a espessantes. Os compostos V são considerados persistentes.^(7,25)

3. Mecanismo de ação

Os Agentes Nervosos possuem uma ação inibidora da AChE, enzima responsável pela catalisação do processo de degradação da acetilcolina (ACh).

A AChE pertence ao grupo enzimático das esterases e é o neurotransmissor da porção colinérgica do sistema nervoso, hidrolisando a ACh rapidamente.

Outras enzimas com afinidade para a ACh são a colinesterases dos eritrócitos (RBC-ChE) e a butirilcolinesterase (BuChE, também conhecida como pseudocolinesterase), que se encontram presentes nos eritrócitos e no plasma respetivamente. Estas não terão expressão nos efeitos adversos, mas serão utilizadas para o diagnóstico e monitorização terapêutica.⁽²²⁾

A acetilcolinesterase possui dois locais ativos, o aniónico e o esteárico, ambos essenciais para o funcionamento enzimático. O local esteárico é caracterizado pela presença de resíduos de serina (Ser220), histidina (His440) e glutamato (Glu327).⁽²⁷⁾ O local aniónico cria uma interação eletrostática com o azoto da acetilcolina, enquanto a serina, do local esteárico, liga-se covalentemente ao éster presente na porção acetil da acetilcolina. Forma-se um intermediário tetraédrico instável, que rapidamente se decompõe, libertando colina e deixando o acetato ligado covalentemente à enzima. Uma molécula de água hidrolisa a ligação covalente, permitindo a regeneração da enzima, com libertação de ácido acético (Anexo I).⁽²²⁾

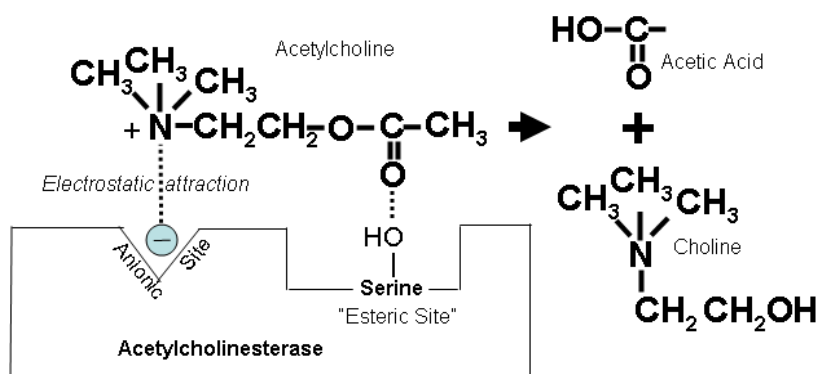


Fig. 4 - Interação entre acetilcolinesterase e a acetilcolina.^(III)

O mecanismo de toxicidade dos Agentes Nervosos ocorre primariamente pela inibição irreversível da enzima AChE e dependendo do método de exposição e dose

recebida pode inibir colinesterases (ChEs) no sistema nervoso central (SNC) e/ou no sistema nervoso periférico (SNP), provocando um excesso do neurotransmissor acetilcolina na fenda sináptica.^(25,28)

Considerando a equação seguinte:

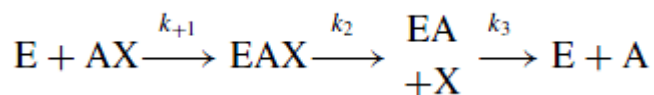


Fig. 5 - Equação geral para reação entre AChE e OP.^(IV)

Em que AX é o Agente Nervoso, EAX é o complexo reversível Enzima-Agente Nervoso, EA é o complexo após o processo de envelhecimento, X é o grupo abandonante e o A é o composto tóxico sem o seu grupo abandonante.

Observamos que o mecanismo dos Agentes Nervosos se inicia com um ataque nucleofílico pelo oxigénio, presente no local ativo da acetilcolinesterase, ao grupo abandonante do composto tóxico, surgindo assim uma ligação entre o composto e a serina, formando um intermediário inibidor-enzima e enfraquecendo a ligação entre o fósforo e o grupo abandonante (Fig. 6).⁽²⁴⁾

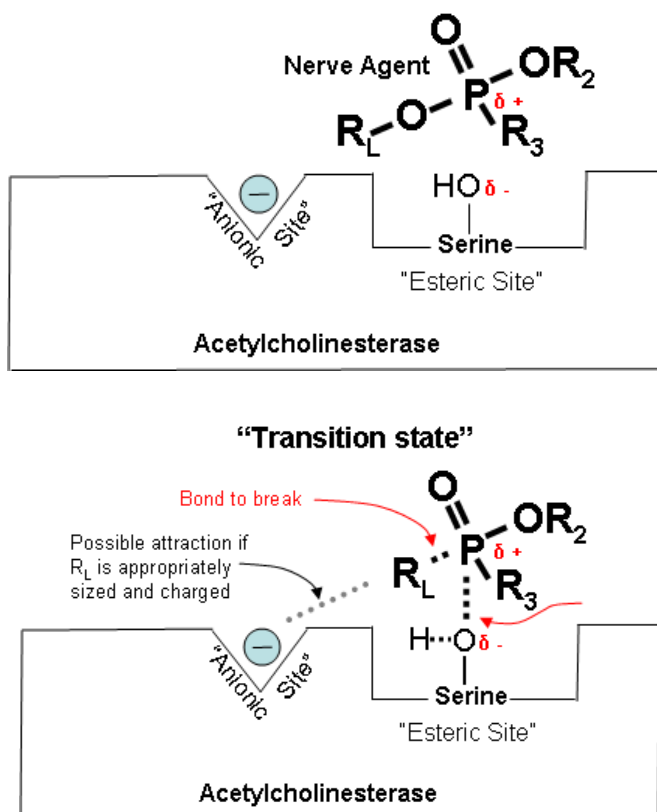


Fig. 6 - Ligação do Agente Nervoso ao grupo esteárico, com formação de composto intermediário.^(V)

O grupo abandonante desocupa a estrutura, permanecendo o complexo do agente nervoso e acetilcolinesterase (Fig.7).

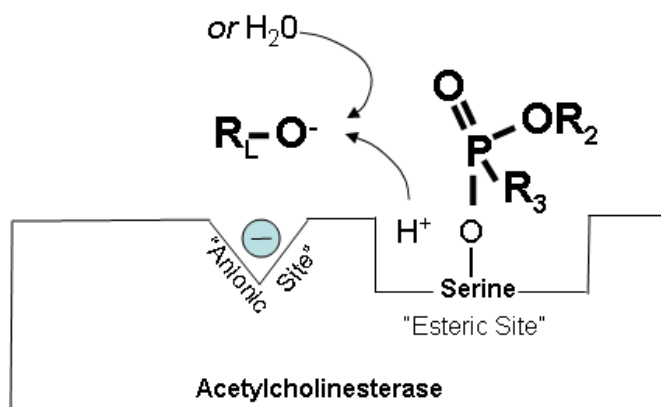


Fig. 7 - Complexo Agente Nervoso-Acetilcolinesterase.^(v)

Pode então ocorrer uma de duas reações: uma clivagem hidrolítica, que quebra a ligação fósforo-ChE, com restauração da função enzimática, ou a manutenção da fosforilação, também designada por envelhecimento (Anexo 2).⁽²²⁾

A reativação ocorre por hidrólise, resultando na desfosforilação.

A afinidade do substrato (acetilcolina) ou inibidor (Agente Nervoso) para se ligar à AChE é descrito pela constante de dissociação para o complexo EAX, k_{-1}/k_{+1} . No caso dos Agentes Nervosos, em que a reativação ocorre lentamente, podemos ignorar a constante k_3 , resultando na seguinte equação:

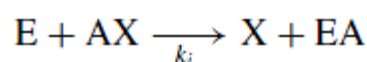


Fig. 8 - Equação geral para Agentes Nervosos.^(iv)

No caso do envelhecimento, ocorre clivagem da ligação entre o grupo abandonante e o fósforo, produzindo uma alteração conformacional, formando um aducto estável (Fig.9).

Após a formação do aducto, a função enzimática normal apenas poderá ser reposta após síntese de nova enzima AChE, ou seja, este processo de inibição é irreversível.⁽²³⁾

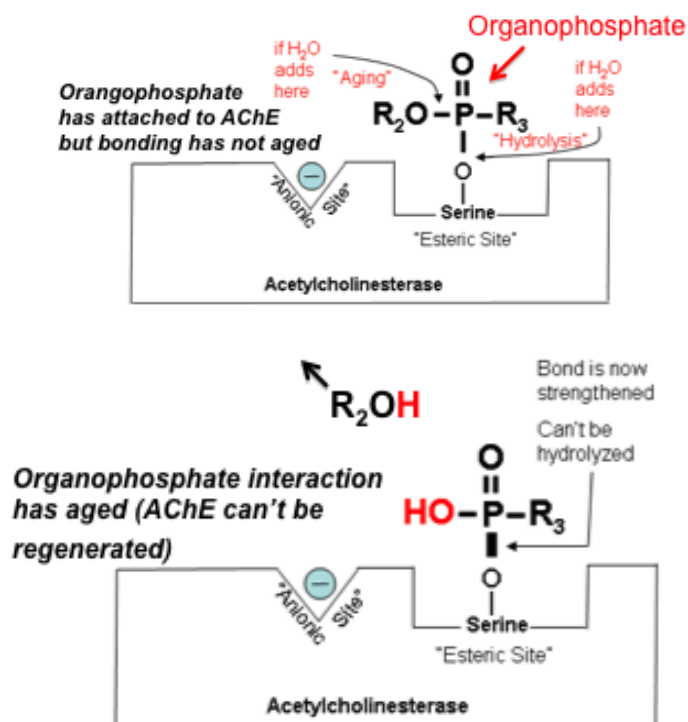


Fig. 9 – Envelhecimento.^(VI)

A rapidez deste processo encontra-se dependente do tipo de composto utilizado, podendo demorar 2 minutos (GD), 5 horas (GB) ou até 40 horas (VX) para que metade das colinesterases envolvidas envelheçam.⁽²⁶⁾

4. Toxicidade

Uma vez que a identidade do composto e a dose administrada na maioria dos ataques não são conhecidas, torna-se complexa a determinação da toxicidade dos vários agentes nervosos para o ser humano.

Assim foram criadas estimativas, por extrapolação de dados obtidos por experimentação animal e de dados obtidos na análise de ataques reais.

Estas estimativas pretendem avaliar os efeitos graves, moderados e o potencial para a letalidade, tendo sido desenvolvidas no contexto de aplicação militar, pelo que estão geralmente calculadas para indivíduos adultos do sexo masculino.

Será de esperar que a idade e o género afetem a resposta do organismo ao composto nocivo, pelo que as informações disponíveis acerca da toxicidade devem ter em conta esta falta de informação relativa a outras frações da população.⁽²⁵⁾

Para efeitos comparativos, utiliza-se o termo LC_{t50} para expressar a quantidade de

composto a que o organismo foi exposto por inalação de aerossóis, mais especificamente a quantidade necessária para que 50% da população exposta faleça. O termo LD₅₀ é utilizado para explicar qual a dose letal para 50% da população exposta a outras vias de administração.⁽²²⁾

Por observação da tabela, sabemos que o LC_{t50} do Sarin é de 35 mg.min/m³, o do VX é de 15 mg.min/m³, enquanto a LD₅₀ percutânea é de 12000 mg.min/m³ para o Sarin e 150 mg.min/m³ para o VX, confirmando o conceito teórico de que uma baixa volatilidade e elevada persistência aumentam a *performance* dos OP. Além disso, podemos concluir que a toxicidade se encontra dependente da via de administração.^(25,29)

Tabela 2 - Relação da letalidade de alguns Agentes Nervosos com a sua via de administração.⁽ⁱⁱ⁾

Agent	Lethality (LD ₅₀ or LCt ₅₀)			Severe effects (ED ₅₀ or ECt ₅₀)		
	Liquid (mg/70 kg individual)	Inhalation (mg min m ⁻³)	Percutaneous vapour (mg min m ⁻³)	Liquid (mg/70 kg indi- vidual)	Inhalation (mg min m ⁻³)	Percuta- neous vapour mg min m ⁻³
GA	1500	70	15 000	900	50	12 000
GB	1700	35	12 000	1000	25	8000
GD	350	35	3000	200	25	2000
VX	5	15	150	2	10	25

^aLD₅₀ or ED₅₀: the dose at which 50% of the exposed population will show a particular effect [death or severe intoxication (prostration, convulsions or vomiting)], LCt₅₀ or ECt₅₀: dose expressed as a product of the concentration (C) and the exposure duration (t) required to produce the effect in 50% of the exposed population. Estimates depend on exposure duration. Durations: 2–360 min for inhalation and 30–360 min for percutaneous vapour. Estimates are based on data from a range of animal and human experiments. Data from ref. 1 and 12.

Globalmente observa-se maior toxicidade quando a via utilizada é IV, uma vez que se elimina o efeito de primeira passagem. Dentro das vias mais comuns, a ordem crescente de toxicidade será intramuscular, subcutânea, oral, inalatória e percutânea.⁽²⁴⁾

5. Manifestações Clínicas

Como foi mencionado anteriormente, a administração dos Agentes Nervosos pode ocorrer por via inalatória, percutânea, oral ou intravenosa, podendo encontrar-se sob a forma de gás, aerossol ou líquido.

Após a administração do composto, existe um período de latência, isto é, um interregno entre a exposição ao agente tóxico e a apresentação de manifestações clínicas. Este período de tempo encontra-se dependente da absorção e distribuição específicas para cada composto, bem como da via de administração, da dose e comorbidades que a pessoa

exposta possa ter, podendo ser entre 30 segundos a 2 minutos para aerossóis e de 1 minuto a 18 horas para líquidos.^(29,30)

A absorção e distribuição são geralmente mais rápidas no caso dos agentes G, observando-se um *onset* dos sinais e sintomas mais célere.

No caso dos agentes V, principalmente quando administrado por via percutânea, os níveis plasmáticos aumentam mais lentamente. Inicialmente a distribuição ocorre no sistema circulatório em associação com várias proteínas, diminuindo progressivamente a atividade da AChE e da BChE.

A transferência tardia para os tecidos irá atrasar o *onset* para várias horas após a contaminação.^(24, 28) Os efeitos observados, no entanto, serão iguais independentemente da via de exposição ou do composto em si.⁽³¹⁾

O mecanismo de ação dos Agentes Nervosos permite prever, até certo ponto, as manifestações clínicas observadas.

Os OP, ao criarem aumento da ACh na fenda sináptica, aumentam a estimulação dos recetores muscarínicos e nicotínicos.

Os recetores nicotínicos são ionotrópicos, estando presentes nas junções neuromusculares (recetores N1), no cérebro, sistema nervoso autónomo e parassimpático (recetores N2). Os recetores muscarínicos utilizam a proteína G para o seu funcionamento, possuindo cinco tipos de recetores diferentes, que se encontram localizados no coração, cérebro, músculo liso e no sistema nervoso parassimpático.

A estimulação excessiva destes recetores irá promover as manifestações clínicas, designadas como síndrome colinérgico (Anexo 3).^(25, 32-34)

O síndrome colinérgico será assim caracterizado por excesso de secreções orais, respiratórias e cutâneas, dispneia, diarreia, emese, diaforese, miose, cefaleias, convulsões (podendo evoluir para coma), bradicardia e fraqueza muscular generalizada, que pode progredir para paralisia, paragem respiratória (que poderá estar associada a depressão do SNC⁽³⁵⁾ e morte.⁽³⁰⁾ Caso ocorra estimulação excessiva dos recetores nicotínicos, pode ser observada atividade autonómica excessiva, expressa na forma de fasciculação, hipertensão, midríase e taquicardia.⁽³²⁾

A severidade do síndrome será determinada pelos sintomas e sinais apresentados e pela gravidade dos mesmos (Anexo 4).

Na apresentação aguda do síndrome, desenvolvida minutos após exposição, é comum observar-se broncorreia e broncoespasmo, com progressão para apneia e paralisia do diafragma que é, na maioria dos casos, a causa de morte. É comum toxicidade associada ao

SNC, apresentada na forma de convulsões, letargia e coma.^(22,36)

Na apresentação tardia podem surgir, um a três dias após exposição, sintomas de fraqueza muscular respiratória, perturbações visuais, insónia, fadiga, alterações de memória e neuropatia que provoca fraqueza muscular nas mãos e pés, com níveis de incapacitação sensorial variável (*Organophosphate Induced Delayed Neuropathy – OPIDN*), podendo persistir até seis semanas após recuperação dos efeitos agudos.^(23,25,31)

Apesar de existirem evidências de que o envenenamento por OP pode originar défice cognitivo ou/e doença de Parkinson⁽³⁷⁾, outros efeitos adversos, como alterações de memória, serão difíceis de categorizar, podendo ter origem psicossomática.⁽³⁸⁾

No seguimento do ataque terrorista em Tóquio e da Guerra do Golfo, surgiu a necessidade de determinar o potencial carcinogénico e teratogénico, a doses ditas normais e os efeitos nocivos após exposição a doses pequenas.

Em relação à exposição a doses pequenas, esta dose baixa é definida como uma exposição a doses que produzam efeitos assintomáticos. A confirmação de que ocorreu exposição a organofosfatos é complexa quando os sinais e sintomas se encontram ausentes.

Foram realizados estudos em animais que demonstraram redução na capacidade de execução de tarefas, alterações comportamentais e aumento do défice de atenção. No caso particular da Guerra do Golfo (1991-1992), poderá existir uma ligação entre exposição a GB ou Ciclosarin e efeitos neurológicos. No entanto, a maioria dos ensaios com animais foram realizados com administração IV, uma via muito incomum no contexto real, pelo que os resultados obtidos são questionáveis.^(25,39,40)

Atualmente, não foi detetada atividade carcinogénica ou teratogénica, existindo, no entanto, falta de estudos devidamente executados, pelo que os dados existentes não excluem na totalidade a possibilidade deste tipo de ação por parte dos OP.^(25,31)

6. Abordagem Terapêutica

Existem algumas opções para a profilaxia, apenas utilizadas no contexto militar. Estas opções, como por exemplo o Brometo de Piridostigmina, provocam a descarboxilação da AChE, permitindo que aproximadamente 20-40% da mesma permaneça ativa na fenda sináptica. Esta opção deve ser tomada com alguns dias de antecedência ao ataque previsto, recomendando-se a toma de 30 mg, três vezes por dia, durante 14 dias seguidos, no máximo. Esta profilaxia não será totalmente eficaz, uma vez que o fármaco não atravessa a barreira hematoencefálica, não protegendo o SNC dos efeitos adversos dos OP.^(24,36,39)

A profilaxia, no entanto, apenas é útil caso se espere um ataque, pelo que é inútil para a população geral, uma vez que se houver algum ataque terrorista este será, por definição, um ato imprevisto. Assim, caso ocorra algum ataque dirigido a civis, o primeiro passo para uma abordagem terapêutica correta consiste na descontaminação.

A descontaminação é definida como a redução ou remoção de agentes químicos por métodos físicos ou neutralização química, em que a eficácia é cronodependente, devendo ser executada assim que a contaminação é detetada. Não se sabendo, na maioria dos casos, se ocorreu contaminação em todo o corpo, deve ser removida a roupa e descontaminado o corpo na sua totalidade, uma vez que caso o agente se encontre em contacto com a pele, a absorção sistémica continuará a ocorrer. Os líquidos presentes nas redondezas e o solo devem ser removidos o mais rapidamente possível.

A roupa e o solo podem ser tratados com descontaminantes químicos com ação corrosiva (Ex: lixívia), a pele pode ser descontaminada com loção contendo *Reactive Skin Decontamination* (RSD), não se aconselhando o uso do produto em pele lesada, nos olhos ou mucosas.

A irrigação cutânea poderá ser realizada com solução salina ou água e sabão, caso não esteja disponível RSD. Para pele com feridas abertas, olhos ou mucosas, aconselha-se lavagem com soro fisiológico.⁽³⁶⁾

Caso se suspeite que ocorreu ingestão, deve-se utilizar carvão ativado (1g/kg) por via oral ou com um tubo nasogástrico.⁽³⁷⁾

De seguida, deve ser feita a intervenção farmacológica. Esta é bastante desafiante e complexa, não só porque o envelhecimento reduz significativamente a oferta terapêutica, existe um risco real de contaminação secundária dos profissionais de saúde ou porque cada composto possui uma atividade toxicodinâmica e cinética específicas, mas principalmente porque as recomendações terapêuticas são pouco fundamentadas em casos reais observados em humanos, sendo baseadas fundamentalmente em ensaios animais ou *in vitro*.

Existe um plano terapêutico padrão, aplicado imediatamente após a descontaminação, plano esse caracterizado por três tipos de fármacos:

1. Antagonista dos recetores muscarínicos;
2. Reativador da AChE inibida;
3. Anticonvulsivante.

A utilização de um antagonista dos recetores muscarínicos é a pedra basilar da intervenção farmacológica, uma vez que os sintomas de origem muscarínica serão responsáveis, em grande parte, pela letalidade dos organofosfatos.⁽³³⁾

O antagonista mais utilizado é a atropina, de ação competitiva e não seletiva para o tipo de recetor. A via deve ser intramuscular ou intravenosa, com doses que irão desde 2 mg (casos ligeiros), 2-10 mg (casos moderados), até acima de 10 mg (casos graves).

A administração deve continuar até ser eliminada a broncorreia e a dispneia, não sendo necessário mais do que 20-30 mg de atropina quando usada concomitantemente com oximas.⁽³⁶⁾

Apesar da eficácia e segurança da atropina e restantes anticolinérgicos muscarínicos, estes não possuem capacidade de neutralizar os efeitos nicotínicos, pelo que para o efeito são utilizados reativadores enzimáticos.⁽³³⁾

O reativador da AChE inibida irá restaurar a função da mesma, sendo geralmente utilizadas para o efeito oximas. A eficácia deste tratamento depende da relação entre a estrutura química do agente tóxico e da oxima.

As oximas, em especial as derivadas da piridina, por ex. a pralidoxima, quebram a ligação covalente entre o organofosfato e a AChE, por ataque nucleofílico, restaurando a função enzimática (Fig. 10).

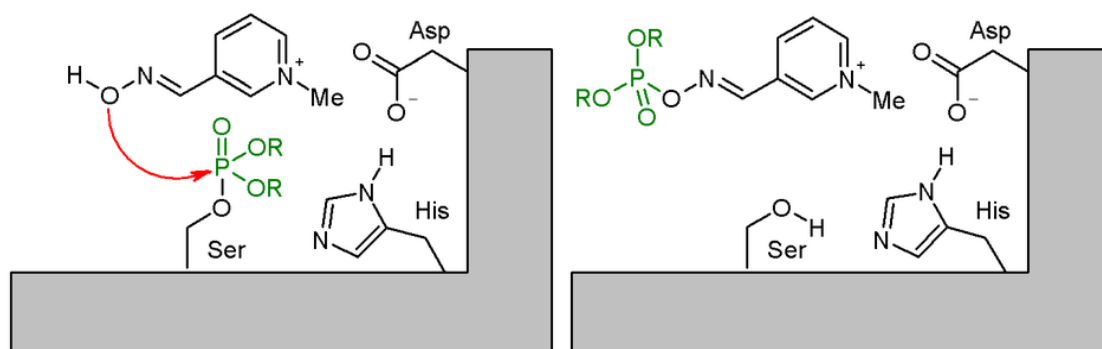


Fig. 10 - Mecanismo de ação da pralidoxima - desfosforilação da serina no sítio ativo da enzima.^(VII)

A localização do centro ativo da enzima cria constrangimentos, uma vez que a profundidade relativa do mesmo impede que oximas mais “volumosas” encaixem geometricamente com o centro ativo. No entanto, a relação estrutura-atividade entre oximas e Agentes Nervosos não é clara.^(41,42)

Analisando o tempo de reativação (tempo necessário para que 50% da AChE inibida seja reativada) das três oximas mais estudadas, verifica-se que nas situações em que a identidade do composto tóxico seja desconhecida, uma combinação de Obidoxima e HI-6 será ideal para reativar a AChE eficazmente.

Tabela 3 - Concentração de oxima necessária para atingir um tempo de semivida de reativação da AChE inibida.⁽ⁱⁱⁱ⁾

Reactivation half time (min)	Obidoxime			Pralidoxime			HI-6		
	5	10	50	5	10	50	5	10	50
Sarin	5.4	2.5	0.5	34.4	10.6	1.6	12.9	5.7	1.0
Cylosarin	512	201	34.4	10 097	1943	261	5.6	2.7	0.5
Tabun	—	—	51.6	—	—	—	—	—	—
VX	5.0	2.3	0.4	50.7	13.3	1.93	15.5	4.6	0.7
VR	29.9	13.1	2.28	—	—	9.2	2.2	1	0.2
Paraoxon	6.7	3.0	0.6	828	129	41	1239	291	41

Esta abordagem é bem-sucedida quando o sucesso da reativação, à escala global, não é ultrapassado pelo envelhecimento ou pelo processo de reinibição.

O sucesso terapêutico é dependente da avaliação de vários parâmetros, que respondem às seguintes questões: Qual a dose de organofosfato que entrou em contacto com o doente? Qual é a duração do contacto com o agente nervoso? Qual a extensão do envelhecimento?

Por medição da atividade inibitória (adiciona-se AChE ao plasma do doente e após um determinado período de tempo mede-se a atividade da AChE) calcula-se, aproximadamente, a dose de organofosfato absorvida. A medição da atividade da AChE nos eritrócitos ou da BChE plasmática determina o tempo decorrido desde o contacto com o agente. Por incubação do sangue do doente com uma oxima durante um determinado período de tempo e medição da atividade enzimática, será possível determinar se a reativação é possível ou se o processo de envelhecimento se encontra demasiado avançado.
(22,25)

A informação adquirida com estas análises permite detetar qual a dose mais adequada de oxima, qual a duração terapêutica ideal e qual a eficácia que pode ser esperada com esta abordagem.

Recentemente foi detetada atividade antagonista dos recetores muscarínicos nos compostos HI-6, K203 e K027 (Anexo 5), compostos estes caracterizados por possuírem um tempo de semivida superior à da obidoxima e maior capacidade de ligação à albumina sérica humana.⁽⁴³⁾ Pode-se concluir, deste modo, que no futuro poderão existir oximas altamente funcionais e que permitam eliminar a maioria dos efeitos adversos associados aos agentes nervosos.⁽⁴⁴⁾

A última abordagem farmacológica do tratamento padrão consiste na administração de anticonvulsivante com o objetivo de evitar sequelas neurocognitivas após exposições moderadas a graves.⁽³⁷⁾

Dentro desta classe é comum a utilização de benzodiazepinas, particularmente o Diazepam. Este fármaco foi utilizado durante os ataques de Matsumoto e Tóquio, aconselhando-se administração de 5-10 mg por via IV na ausência de convulsões e 10-20 mg em bolus quando existe sobre-estimulação do SNC. Alternativamente o Midazolam atua mais rapidamente, mas pode induzir depressão respiratória, pelo que a opção entre os dois fármacos deve ser feita caso a caso.⁽⁴⁵⁾

Na eventualidade do fármaco escolhido ser ineficaz, devem-se utilizar barbitúricos.

Apesar da eficácia do tratamento padrão, a ausência de ensaios clínicos implica uma incapacidade de previsão dos efeitos adversos ou da extensão da eficácia, não só em grupos não estudados, como crianças, idosos e grávidas, mas também em grupos portadores de lesões ou comorbilidades. Assim, apesar de existirem doses-padrão recomendadas para cada faixa etária (Anexo 6), deve-se avaliar a dose específica caso-a-caso, particularmente para os grupos anteriormente mencionados.

Para intervenções pediátricas, deve-se tomar nota das características fisiológicas que distinguem este grupo, nomeadamente os níveis basais mais baixos de AChE, o que irá afetar os resultados das medições de reativação, atividade inibitória e enzimática, a pele mais permeável e a respiração mais rápida, que afetam a velocidade a que ocorre absorção dos agentes nervosos. A dose de atropina não deve exceder 1 mg/kg.

No caso do grupo gestante, a principal preocupação é o potencial teratogénico dos fármacos utilizados. Atualmente não existe evidência de potencial teratogénico da atropina (categoria C). Relativamente ao grupo das oximas, a única oxima com utilização reportada em grávidas é a pralidoxima, não existindo evidência de potencial teratogénico (categoria C). As benzodiazepinas, por outro lado, possuem capacidade teratogénica (categoria D). Assim recomenda-se em caso de exposição ligeira a moderada a organofosforados, a administração de atropina e pralidoxima, reservando-se a administração de benzodiazepinas para os casos graves.⁽³⁶⁾

Encontram-se em desenvolvimento métodos terapêuticos alternativos, com o propósito de complementar a terapêutica padrão ou quando esta não resulta numa resposta satisfatória.⁽⁴⁶⁾ Neste sentido a alternativa mais estudada é o uso de *scavengers*.

Os *scavengers* são químicos ou biomoléculas que sequestram e inativam os OP antes que estes atinjam os alvos. Ao diminuírem a quantidade de moléculas de agente disponível para interagir com a AChE, presente nos recetores muscarínicos e nicotínicos, ocorre diminuição dos efeitos adversos. Apesar da atividade promissora destes compostos, a sua eficácia apenas é garantida antes que o indivíduo afetado apresente sinais de envenenamento.

⁽⁴⁷⁾ Os compostos podem ser estequiométricos, pseudocatalíticos ou catalíticos (Anexo 7).

Os estequiométricos consistem em moléculas específicas que se ligam irreversivelmente aos OP numa proporção mole-por-mole.

Os pseudocatalíticos são *scavengers* estequiométricos associados a um reativador que irá regenerar o *scavenger* associado ao OP.

Os catalíticos são enzimas que degradam OP, aumentando o seu *turnover*, permitindo que uma pequena dose deste tipo de *scavenger* seja mais eficaz do que doses mais elevadas de estequiométricos.⁽⁴⁶⁾

O *scavenger* estequiométrico mais desenvolvido e estudado é a BChE humana (hBChE), em que uma dose de 200 mg de hBChE pode proteger contra aproximadamente duas vezes a dose LD₅₀ de Soman. Alternativamente, pode ser usada AChE humana.⁽⁴⁸⁾ Porém, a terapia com *scavengers* estequiométricos implica o uso de doses elevadas para que os efeitos sejam apreciáveis, sendo essencial assegurar a pureza dos compostos utilizados, uma vez que a presença de impurezas (Ex: endotoxinas, fatores de coagulação) pode induzir efeitos iatrogênicos fatais.

Uma forma de solucionar a questão do custo da terapia enzimática consiste na reativação *in vivo* da enzima administrada, convertendo o estequiométrico em pseudocatalítico. Este processo requer síntese de oximas com maior afinidade para colinesterases, constantes de reativação superiores e maior tempo de permanência na corrente sanguínea. Atualmente, a reativação de hBChE com oximas ainda é um processo demasiado moroso, sendo uma alternativa terapêutica ineficaz.⁽⁴²⁾

No contexto do desenvolvimento de *scavengers* catalíticos, o composto mais promissor é a Paraoxonase Humana I (hPON-I), estando em investigação medidas que melhorem a sua eficiência catalítica contra os agentes nervosos mais tóxicos.

O pré-requisito essencial para o sucesso de qualquer *scavenger* é um tempo de permanência na circulação sanguínea prolongado (tempo de semivida), associado a ausência de anticorpos antienzimáticos após múltiplas administrações do produto.⁽⁴⁹⁾

Devem desenvolver-se, adicionalmente, estudos que avaliem os efeitos imunológicos adversos associados ao uso de enzimas de origem não-humana (recentemente foram desenvolvidas enzimas quiméricas) e terapia genética para produção ou entrega de *scavengers in situ*. Assumindo que os *scavengers* se tornarão parte da terapêutica padrão, será necessário desenvolver um novo protocolo clínico, sendo necessários estudos que determinem a ausência de interações farmacológicas *major* entre os fármacos utilizados e quais as doses ideais de cada componente.⁽⁴⁷⁾

7. Conclusão

Os Agentes Nervosos, como o próprio nome indica, são compostos químicos orgânicos que interrompem o funcionamento normal dos impulsos nervosos, particularmente aqueles controlados pela presença do neurotransmissor acetilcolina.

Esta interrupção é provocada pelo bloqueio da acetilcolinesterase, enzima responsável por inibir a acetilcolina, promovendo acumulação da mesma na fenda sináptica. Este acontecimento é visível através do síndrome colinérgico, conhecido pelos seus efeitos devastadores no organismo humano, podendo ter, como consequência final, a morte do indivíduo.

Apesar de se conhecer o mecanismo principal de ação dos Agentes Nervosos e de existir uma abordagem terapêutica padrão relativamente eficaz, destaca-se, globalmente, a urgência na obtenção de mais conhecimento.

Recentemente, foram desenvolvidos estudos científicos com o objetivo de conhecer outros mecanismos de ação, determinar os seus efeitos em faixas da população pouco estudadas e desenvolver alternativas terapêuticas. Uma das inovações mais recentes e fascinantes são os compostos *scavenger*, podendo ser, num futuro próximo, um tratamento promissor, limitando a interação com os recetores e impedindo que se desenvolvam danos a longo prazo, especialmente no sistema nervoso. No entanto, a maioria dos estudos científicos não conseguiram, por enquanto, desenvolver um meio de entrega totalmente eficaz e tempos de semivida satisfatórios, bem como, garantir a segurança e qualidade desta terapêutica para o utente.

Juntamente com estas lacunas no conhecimento científico, existem países e indivíduos que rejeitam a ilegalização do uso de armas químicas, argumentando que estas possuem um efeito mais rápido e sem efeitos de longo prazo sobre o meio ambiente, sendo um tipo de armamento menos penalizador do que o explosivo ou nuclear.^(50,51)

Apesar destes argumentos serem contestáveis, não se deve rejeitar a hipótese de que ocorra a utilização deste tipo de produtos, particularmente no contexto de conflitos em países em vias de desenvolvimento ou ataques terroristas. Este tipo de ameaça, percebido ou real, cria a necessidade de desenvolver novas estratégias de segurança e tratamento por parte dos países ocidentais.

Neste sentido a classe farmacêutica será fundamental, não só pelo papel do farmacêutico comunitário e hospitalar na intervenção farmacológica, devendo encontrar-se preparada para educar e auxiliar a população geral, mas também pela sua participação na procura científica de soluções e respostas para as problemáticas supramencionadas.

Referências Bibliográficas

A) Monografia

- (1) OPCW – **What is a chemical weapon.** [Acedido a 2 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://www.opcw.org/about-chemical-weapons/what-is-a-chemical-weapon/>
- (2) OPCW – **Types of chemical agents.** [Acedido a 2 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://www.opcw.org/about-chemical-weapons/types-of-chemical-agent/>
- (3) OPCW – **Nerve agents.** [Acedido a 2 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://www.opcw.org/about-chemical-weapons/types-of-chemical-agent/nerve-agents/>
- (4) GARRETT, B.; HART, J. – **Historical Dictionary of nuclear, biological and chemical warfare.** 1ª Edição. Maryland, USA: The Scarecrow Press, 2007. 978-0-8108-5484-0
- (5) KOLEMAN, K. – **The Second World War.** In: KOLEMAN, K. – A History in chemical warfare. 1ª Edição. New York, USA: Palgrave Macmillan, 2005. 978-1-4039-3459, p.59-79.
- (6) OPCW – **Genesis and historical development.** [Acedido a 2 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://www.opcw.org/chemical-weapons-convention/genesis-and-historical-development/>
- (7) BLACK, R. – **Development, Historical Use and Properties of Chemical Warfare Agents.** In: WOREK, F.; JENNER, J.; THIERMANN, H. - Chemical Warfare Toxicology Volume I: Fundamental Aspects. 1ª Edição. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2016. 978-1-78262-241-3, p.1-12;16-19.
- (8) KOLEMAN, K. – **The Soviet Threat, Korea and Vietnam, 1945-1975.** In: KOLEMAN, K. – A History in chemical warfare. 1ª Edição. New York, USA: Palgrave Macmillan, 2005. 978-1-4039-3459, p.80-87.
- (9) KOLEMAN, K. – **The Middle East, Afghanistan, Bosnia and the Gulf.** In: KOLEMAN, K. – A History in chemical warfare. 1ª Edição. New York, USA: Palgrave Macmillan, 2005. 978-1-4039-3459, p.103-130.
- (10) OKUMURA, T.; NOMURA, T.; SUZUKI, T; et al. – **Dark Morning: The Experiences and Lessons Learned from the Tokyo Subway Sarin Attack.** In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. – Chemical Warfare Agents: Toxicology

- and Treatment. 2ª Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5, p.277-286.
- (11) KOLEMAN, K. – **Chemical Terrorism**. In: KOLEMAN, K. – A History in chemical warfare. 1ª Edição. New York, USA: Palgrave Macmillan, 2005. 978-1-4039-3459, p.132-138.
- (12) ARMS CONTROL ASSOCIATION – **Fact Sheets: The Chemical Weapons Convention at a Glance**. [Acedido a 17 de Abril de 2018] Disponível na Internet: <https://www.armscontrol.org/factsheets/cwcglance>
- (13) ANPAQ – **Convenção para a proibição de armas químicas**. [Acedido a 23 de abril de 2018] Disponível na Internet: <https://www.anpaq.mne.pt/pt/convencao/convencao-para-a-proibicao-de-armas-quimicas-cpac>
- (14) KOLEMAN, K. – **Controlling Chemical Weapons**. KOLEMAN, K. – A History in Chemical Warfare. 1ª Edição. New York, USA: Palgrave Macmillan, 2005. 978-1-4039-3459, p.150-160
- (15) ANPAQ – **Quem Somos**. [Acedido a 23 de abril de 2018] Disponível na Internet: <https://www.anpaq.mne.pt/pt/quem-somos>
- (16) HUMAN RIGHTS WATCH – **Attacks on Ghouta: Analysis of Alleged Use of Chemical Weapons in Syria**. . [Acedido a 19 de abril de 2018] Disponível na Internet: <https://www.hrw.org/report/2013/09/10/attacks-ghouta/analysis-alleged-use-chemical-weapons-syria>
- (17) REUTERS – **Syrian Government to blame for April sarin attack** [Acedido a 10 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://uk.reuters.com/article/uk-mideast-crisis-syria-un/syrian-government-to-blame-for-april-sarin-attack-u-n-report-idUKKBN1CV3GF>
- (18) REUTERS – **U.N. inspectors arrive at military hospital in Damascus**. [Acedido a 2 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://www.reuters.com/article/us-syria-crisis-hospital-idUSBRE97T0AL20130830>
- (19) ARMS CONTROL ASSOCIATION – **Chemical and Biological Weapons Status at a Glance** Acedido a 17 de abril de 2018] Disponível na Internet: <https://www.armscontrol.org/factsheets/cbwprolif>
- (20) THE INDEPENDENT – **Novichok: the deadly story behind the nerve agent in Sergei Skripal spy attack**. [Acedido a 2 de maio de 2018] Disponível na Internet: https://www.independent.co.uk/news/long_reads/deadly-story-behind-the-nerve-agent-in-sergei-skripal-spy-attack-russia-uk-salisbury-a8266856.html

- (21) THE VERGE – **The nerve agent poisoning in England was a message to the resto f the world.** [Acedido a 2 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://www.theverge.com/2018/3/19/17139338/sergei-skripal-poison-russian-spy-uk>
- (22) SIDELL, F. – **Nerve Agents.** In: SIDELL, F.; TAKAFUJI, E.; FRANZ, D. - Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. 1ª Edição. Washington, USA: Office of The Surgeon General Department of the Army, 1997. 978-9997320919, p.129-170
- (23) MARRS, T. - **Toxicology of Organophosphate Nerve Agents.** In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. – Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2ª Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5, p.191-222.
- (24) BAJGAR, J. – **Nerve Agents Poisoning and its Treatment in Schematic Figures and Tables** 1ª Edição. Massachusetts, USA: Elsevier, 2012. 978-0-12-416047-7.
- (25) RICE, H. – **Toxicology of Organophosphorus Nerve Agents.** In: WOREK, F.; JENNER, J.; THIERMANN, H. - Chemical Warfare Toxicology Volume 1: Fundamental Aspects. 1ª Edição. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2016. 978-1-78262-241-3, p.81-93; 100-106
- (26) KOLEMAN, K. – **Historical Precedents?** In: KOLEMAN, K. – A History in chemical warfare. 1ª Edição. New York, USA: Palgrave Macmillan, 2005. 978-1-4039-3459, p.2-4.
- (27) TRIPATHI, A.; SRIVASTAVA, U. – **Acetylcholinesterase: A Versatile Enzyme of the Nervous System.** Annals of Neurosciences. Vol.15 (2008). [Acedido a 10 de abril de 2018] Disponível na Internet: <http://annalsofneurosciences.org/journal/index.php/annal/rt/printerFriendly/95/200>
- (28) THIERMANN, H.; AURBEK, N.; WOREK, F. – **Treatment of Nerve Agent Poisoning.** In: WOREK, F.; JENNER, J.; THIERMANN, H. - Chemical Warfare Toxicology Volume 2: Management of Poisoning. 1ª Edição. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2016. 978-1-78262-807.
- (29) ELLISON, H. – **Emergency Action for Chemical and Biological Warfare Agents.** 1ª Edição. Florida, USA: CRC Press LLC, 2000. 0-8493-0613-2, p.14-24.
- (30) CDC – **Nerve Agents.** [Acedido a 10 de fevereiro de 2018] Disponível na Internet: https://emergency.cdc.gov/agent/nerve/tsd.asp_
- (31) CDC – **Nerve Agents.** [Acedido a 10 de fevereiro de 2018] Disponível na Internet: <https://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=523&tid=93>

- (32) CDC – **Nerve Agents**. [Acedido a 10 de fevereiro de 2018] Disponível na Internet: <https://emergency.cdc.gov/agent/nerve/casedef.asp>
- (33) MCDONOUGH, J.; TSUNG-MING, S. – **Atropine and Other Anticholinergic Drugs**. In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. - Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2ª Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5, p. 287-304.
- (34) NICOLL, R.A. – **Section V: Drugs that act in the Central Nervous System**. In: KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. - Basic and Clinical Pharmacology. 12ª Edição. New York, USA: McGraw-Hill Medical, 978-0071764018.
- (35) STEWART, W.C.; ANDERSON, E.A. – **Effect of a cholinesterase inhibitor when injected into the medulla of the rabbit**. J Pharmacol Exp Ther. Vol. 162 (1968), p.309-318.
- (36) DAVIS, D.; MARCOZZI, D. – **Nerve Agent Attack**. In: CIOTTONE, G. - Disaster Medicine. 3ª Edição. Philadelphia, USA: Mosby Elsevier, 2006. 978-0-323--03253-7, p.563-567.
- (37) MERCK MANUALS – **Organophosphate and Carbamate poisoning**. [Acedido a 7 de abril de 2018] Disponível na Internet: <https://www.merckmanuals.com/professional/injuriespoisoning/poisoning/organophosphate-poisoning-and-carbamate-poisoning>
- (38) WIMBUSH, T.E.; COURBAN, C.C. – **Psychological Impact of Disaster**. In: CIOTTONE, G. - Disaster Medicine. 3ª Edição. Philadelphia, USA: Mosby Elsevier, 2006. 978-0-323--03253-7, p.59-62.
- (39) SCOTT, L. – **Nerve Agents: Low-Dose Effects**. In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. - Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2ª Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5, p. 241-248.
- (40) ROMANO, J.A.; MCDONOUGH, J.H.; SHERIDAN, R.; SIDELL, F.R. – **Health Effects of Low-Level Exposure to Nerve Agents**. In: SOMANI, S.M.; ROMANO, J.A. - Chemical Warfare Agents: Toxicity at Low Levels. 1ª Edição. New York, USA: CRC Press, 2000. 978-6611244040.
- (41) EYER, P.; WOREK, F. – **Oximes**. In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. - Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2ª Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5, p. 305-330.
- (42) MASSON, P. – **Evolution of and Perspectives on Therapeutic Approaches to Nerve Agent Poisoning**. Toxicology Letters. Vol. 206 (2011), 5-13.

- (43) ZEMEK, F.; ZDAROVA, J.K.; SEPSOVA, V.; KUCA, K. – **Acetylcholinesterase Reactivators (HI-6, Obidoxime, Trimedoxime, K027, K075, K127, K203, K282): Structural Evaluation of Human Serum Albumin Binding and Absorption Kinetics.** International Journal of Molecular Sciences. Vol. 14, Issue 8 (2013), p. 16076-16086.
- (44) SOUKUP, O.; KUMAR, U.K.; PROSKA, J.; BRATOVA, L.; ADEM, A.; JUN, D.; FUSEK, J.; KUCA, K.; TOIN, G. – **The Effect of Oxime Reactivators on Muscarinic Receptors: Functional and Binding Examinations.** Environmental Toxicology and Pharmacology. Vol.31 (2011), p.364-370.
- (45) MARRS, T.; SELLSTROM, A. – **The Use of Benzodiazepines in Organophosphorus Nerve Agent Intoxication.** In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. - Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2^a Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5, p. 331-342.
- (46) IYER, R.; IKEN, B.; LEON, A. – **Developments in Alternative Treatments for Organophosphate Poisoning.** Toxicology Letters. Vol.233 (2015), p.200-206.
- (47) WOREK, F.; THIERMANN, H.; WILLE, T. – **Catalytic bioscavengers in nerve agent poisoning: A promising approach?** Toxicology Letters. Vol.244 (2016), p.143-148.
- (48) NACHON, F.; BRAZZOLOTTO, X.; TROVASLET, M.; MASSON, P. – **Progress in the development of enzyme-based nerve agent bioscavengers.** Chemical-Biological Interactions. Vol. 206 (2013), p.536-544.
- (49) DOCTOR, B.P.; SAXENA, A. – **Bioscavengers for the protection of humans against organophosphate toxicity.** Chemical-Biological Interactions. Vol. 157-158 (2005), p.167-171.
- (50) MAYNARD, R. – **Opinions of Chemical Warfare.** In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. - Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2^a Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5, p.1-20.
- (51) PEARSON, G. – **The Total Prohibition of Chemical Weapons.** In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. - Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2^a Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5, p.633-662.

B) Figuras

- (I) MARRS, T. – **Toxicology of Organophosphate Nerve Agents**. In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. - Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2ª Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5. p.193.
- (II) SIDELL, F. – **Nerve Agents**. In: SIDELL, F.; TAKAFUJI, E.; FRANZ, D. - Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. 1ª Edição. Washington, USA: Office of The Surgeon General Department of the Army, 1997. 978-9997320919, p.129-170.
- (III) AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY – **Cholinesterase Inhibitors: Including Insecticides and Chemical Warfare Nerve Agents Part 2: What are cholinesterase inhibitors?** [Acedido a 12 de junho de 2018] Disponível na Internet: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=11&po=5>
- (IV) MARRS, T. – **Toxicology of Organophosphate Nerve Agents**. In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. - Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2ª Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5. p.198-199.
- (V) AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY – **Cholinesterase Inhibitors: Including Insecticides and Chemical Warfare Nerve Agents Part 2: What are cholinesterase inhibitors?** [Acedido a 12 de junho de 2018] Disponível na Internet: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=11&po=5>
- (VI) AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY – **Cholinesterase Inhibitors: Including Insecticides and Chemical Warfare Nerve Agents Part 4 - Section 11 Management Strategy 3: Medications 2-PAM (2-Pyridine Aldoxime Methylchloride) (Pralidoxime)**. [Acedido a 12 de junho de 2018] Disponível na Internet: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=11&po=23>
- (VII) WIKIMEDIA COMMONS – **Pralidoxime Mechanism**. [Acedido a 12 de junho de 2018] Disponível na Internet: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pralidoxime_Mechanism.png

C) Tabelas

- (i) BLACK, R. – **Development, Historical Use and Properties of Chemical Warfare Agents.** In: WOREK, F.; JENNER, J.; THIERMANN, H. - Chemical Warfare Toxicology Volume 1: Fundamental Aspects. 1ª Edição. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2016. 978-1-78262-241-3. p. 11.
- (ii) RICE, H. – **Toxicology of Organophosphorus Nerve Agents.** In: WOREK, F.; JENNER, J.; THIERMANN, H. - Chemical Warfare Toxicology Volume 1: Fundamental Aspects. 1ª Edição. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2016. 978-1-78262-241-3. p. 102.
- (iii) THIERMANN, H.; AURBEK, N.; WOREK, F. – **Treatment of Nerve Agent Poisoning.** In: WOREK, F.; JENNER, J.; THIERMANN, H. - Chemical Warfare Toxicology Volume 2: Management of Poisoning. 1ª Edição. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2016. 978-1-78262-807. p. 20.

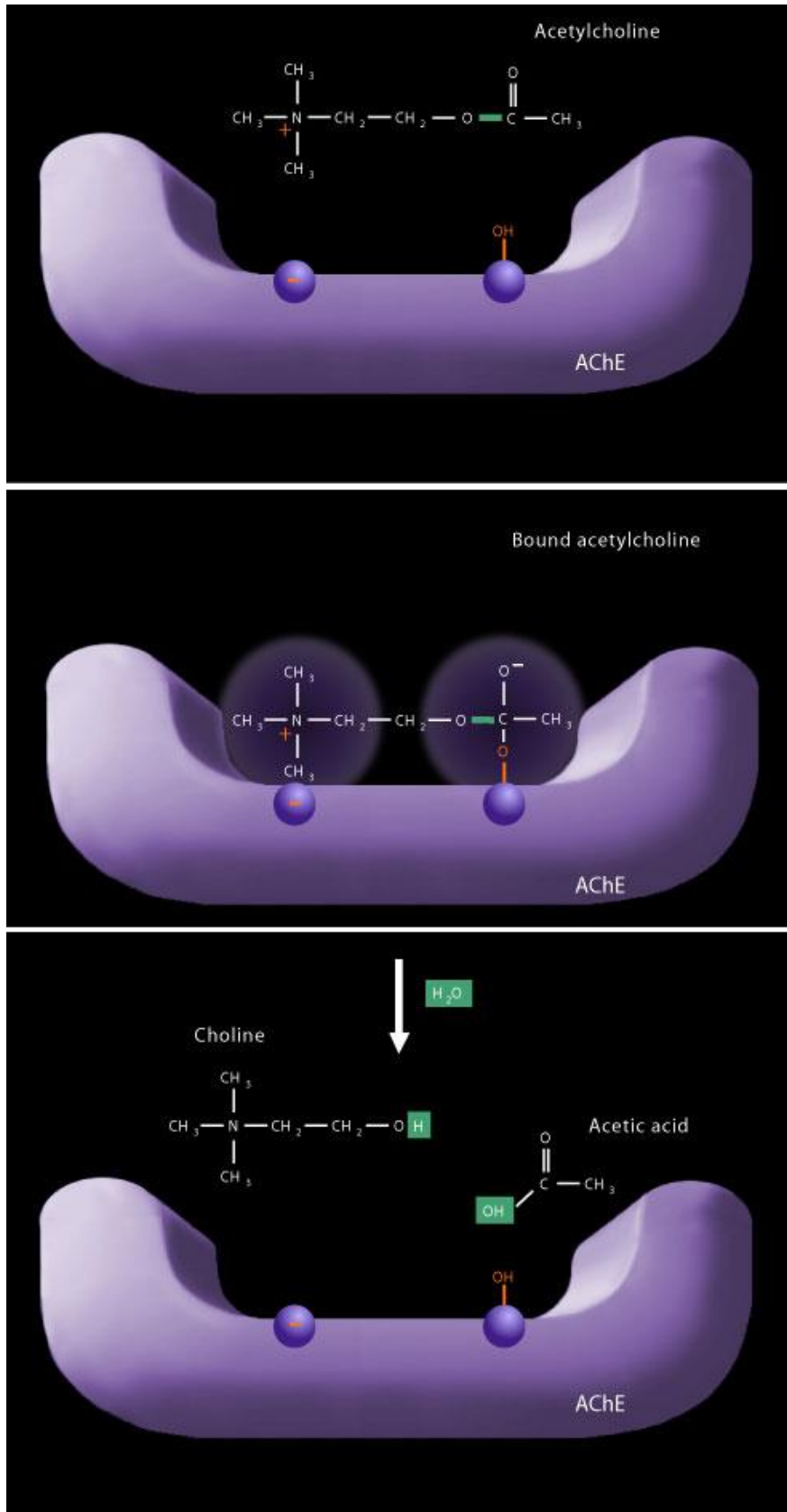
D) ANEXOS

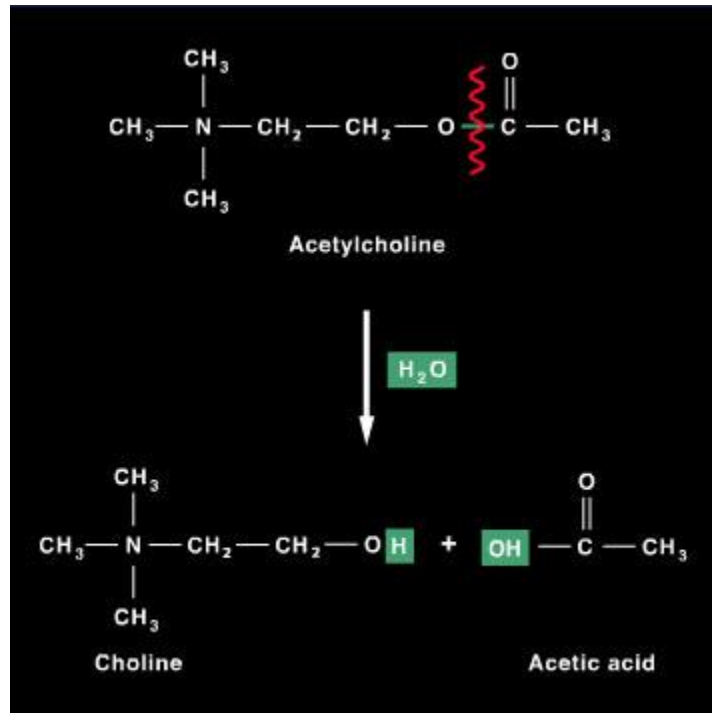
- (a) DUKE UNIVERSITY – **Module 4: Military Pharmacology: It Takes Nerves! - Content Background: Hydrolysis of Acetylcholine.** [Acedido a 11 de junho de 2018] Disponível na Internet: <https://sites.duke.edu/thepepproject/module-4-military-pharmacology-it-takes-nerves/content-background-hydrolysis-of-acetylcholine/>
- (b) THOMPSON, C.M.; PRINS, J.M.; GEORGE, K.M. – **Mass Spectrometric Analyses of Organophosphate Insecticide Oxon Protein Adducts.** Environmental Health Perspectives. Vol. 118 (2010). p. 11-19. [Acedido a 11 de junho de 2018] Disponível na Internet: <https://ehp.niehs.nih.gov/0900824/>
- (c) MARRS, T. – **Toxicology of Organophosphate Nerve Agents.** In: MARRS, T.; MAYNARD, R.; SIDELL, F. - Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. 2ª Edição. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 978-0-470-01359-5. p. 202.

- (d) BAJGAR, J. – **Nerve Agents Poisoning and its Treatment in Schematic Figures and Tables** 1ªEdição. Massachusetts, USA: Elsevier, 2012. 978-0-12-416047-7. p. 31-33.
- (e) ZEMEK, F.; ZDAROVA, J.K.; SEPSOVA, V.; KUCA, K. – **Acetylcholinesterase Reactivators (HI-6, Obidoxime, Trimedoxime, K027, K075, K127, K203, K282): Structural Evaluation of Human Serum Albumin Binding and Absorption Kinetics**. International Journal of Molecular Sciences. Vol. 14, Issue 8 (2013), p. 16076-16086.
- (f) DAVIS, D.; MARCOZZI, D. – **Nerve Agent Attack**. In: CIOTTONE, G. - Disaster Medicine. 3ªEdição. Philadelphia, USA: Mosby Elsevier, 2006. 978-0-323--03253-7. p. 566.
- (g) NACHON, F.; BRAZZOLOTTO, X.; TROVASLET, M.; MASSON, P. – **Progress in the development of enzyme-based nerve agent bioscavengers**. Chemical-Biological Interactions. Vol. 206 (2013), p.536-544.

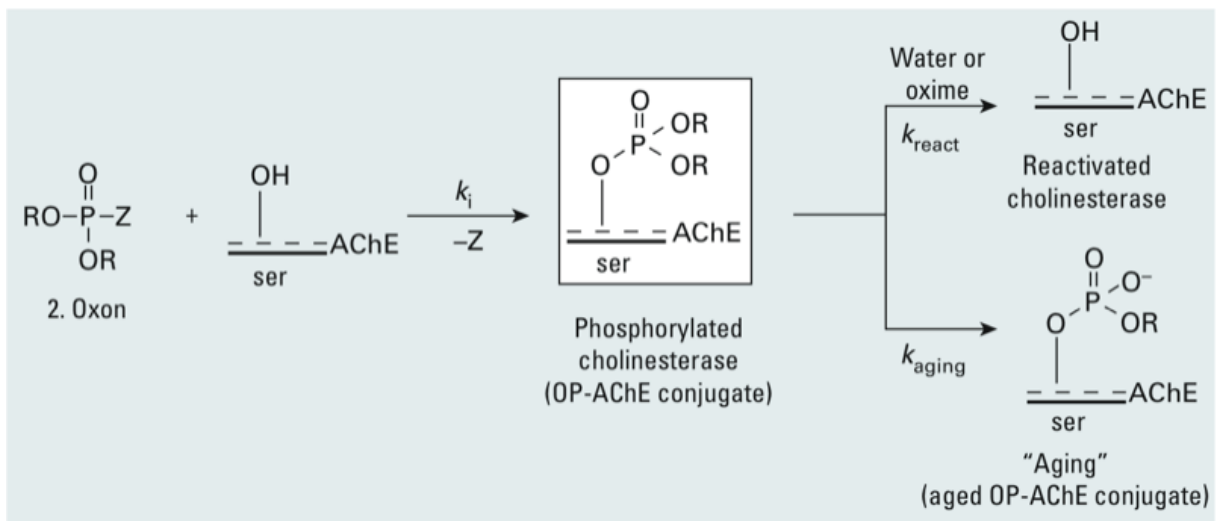
ANEXOS

(a) Mecanismo de Hidrólise da Acetilcolina pela ação da Acetilcolinesterase





(b) AChE fosforilada = Envenenamento por OP



(c) Toxicidade resultante da estimulação dos diferentes recetores

Table 7. Main effects of nerve agents at various sites in the body

Receptor	Target organ	Symptoms and signs
Central	Central nervous system	Giddiness, anxiety, restlessness, headache, tremor, confusion, failure to concentrate, convulsions, respiratory depression, respiratory arrest
Muscarinic	<i>Glands</i>	
	Nasal mucosa	Rhinorrhoea
	Bronchial mucosa	Bronchorrhoea
	Sweat	Sweating
	Lachrymal	Lachrymation
	Salivary	Salivation
	<i>Smooth muscle</i>	
	Iris	Miosis
	Ciliary muscle	Failure of accommodation
	Gut	Abdominal cramp, diarrhoea, involuntary defecation
	Bladder	Frequency, involuntary micturition
	Heart	Bradycardia
Nicotinic	Autonomic ganglia	Sympathetic effects, including pallor, tachycardia, hypertension
	Skeletal muscle	Weakness, fasciculation

(d) Escala de gravidade e avaliação do síndrome colinérgico

Table 5.5 List of Behavioral Characteristics and Scores Given According to the Extent of Severity of the Symptoms Observed

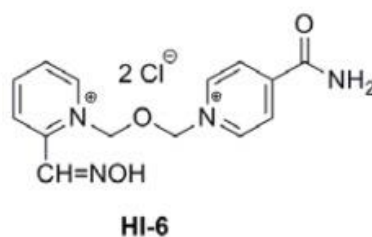
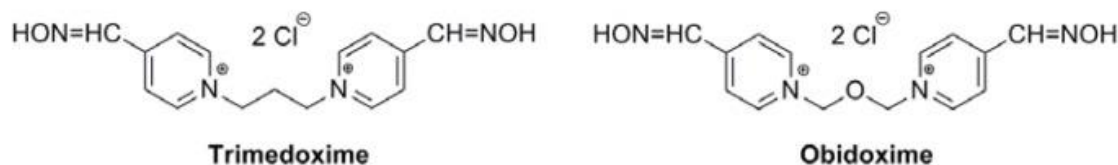
Characteristics	Severity of Symptoms and Corresponding Scores									
	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
Posture				<i>Sitting or standing</i>	<i>Rearing</i>	<i>Asleep</i>	Flattened	Lying on side	Crouched over	Head bobbing
Catch difficulty				Passive	<i>Normal</i>	Defense	Flight	Escape	Aggression	
Ease of handling				Very easy	<i>Normal</i>	Moderately difficult	Difficult			
Muscular tonus	Atonia	Hypotonia	<i>Normal</i>	Hypertonia	Rigidity	Fasciculations				
Lacrimation			<i>None</i>	Slight	Severe	Crusta	Colored crusta			
Palpebral closure				<i>Open</i>	Slightly drooping	Halfway drooping	Completely shut	Ptosis		
Endo- or exophthalmus		Endo	<i>Normal</i>	Exo						
Fur abnormalities			<i>None</i>	Colored	Tousled	Colored + tousled	Blaze	Injury	Other changes	Pilo-erection
Skin abnormalities			<i>Normal</i>	Pale	Erythema	Cyanosis	Pigmented	Cold	Injury	
Salivation			<i>None</i>	Slight	Severe					
Nose secretion			<i>None</i>	Slight	Severe	Colored				
Clonic movements			<i>Normal</i>	Repetitive movements of mouth and jaws	Nonrhythmic quivers	Mild tremors	Severe tremors	Myoclonic jerks	Clonic convulsions	
Tonic movements			<i>Normal</i>	Contraction of extensors	Opisthotonus	Emprostho tonus	Explosive jumps	Tonic convulsions		

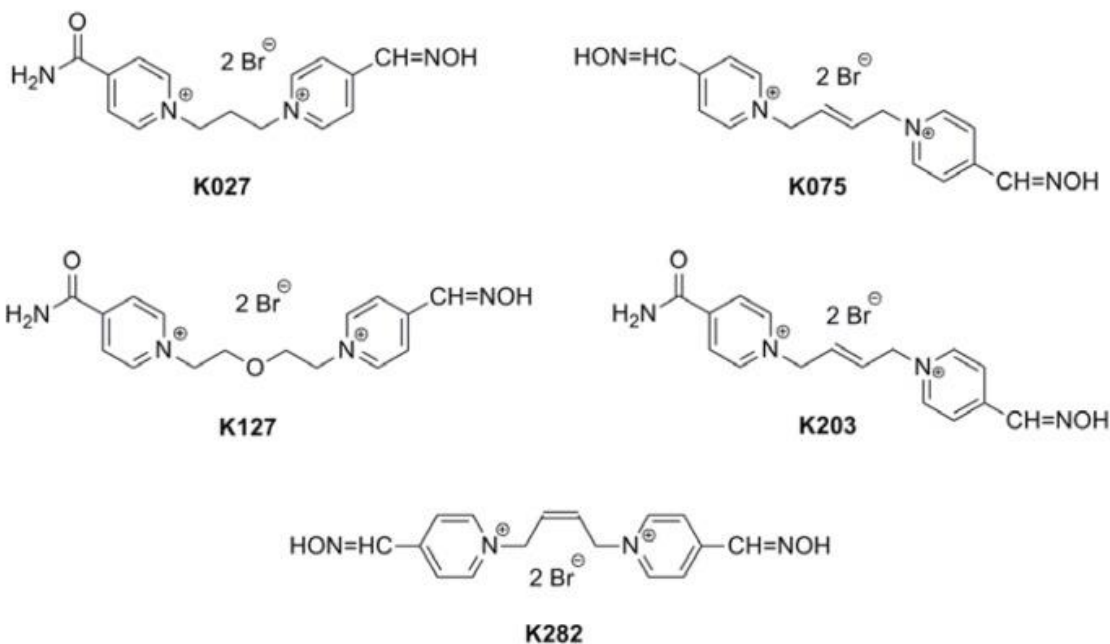
(Continued)

Table 5.5 (Continued)

Characteristics	Severity of Symptoms and Corresponding Scores									
	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
Gait			<i>Normal</i>	Ataxia	Overcompensation of hind limb movements	Feet point outward from body	Forelimbs are extended	Walks on tiptoes	Hunched body	Body is flattened against surface
Gait score				<i>Normal</i>	Slightly impaired	Somewhat impaired	Totally impaired			
Mobility score				<i>Normal</i>	Slightly impaired	Somewhat impaired	Totally impaired			
Arousal ^a				Very low	Sporadic	Reduced	<i>Normal</i>	Enhanced	Permanent	
Tension			<i>None</i>	Partial (ears)	Stupor					
Vocalism			<i>None</i>	Induced	Spontaneous	Excessive				
Stereotypy			<i>None</i>	Head weaving	Body weaving	Grooming	Circling	Others		
Bizarre behavior			<i>None</i>	Head	Body	Self-mutilation	Abnormal movements	Others		
Approach response				No reaction	<i>Normal</i>	Freeze	Energetic reaction	Exaggerated reaction		
Touch response				No reaction	<i>Normal</i>	Freeze	Energetic reaction	Exaggerated reaction		
Click response				No reaction	<i>Normal</i>	Freeze	Energetic reaction	Exaggerated reaction		
Tail-pinch response				No reaction	<i>Normal</i>	Freeze	Energetic reaction	Exaggerated reaction		
Pupil size	Miosis considerable	Miosis slight	<i>Normal</i>	Mydriasis slight	Mydriasis considerable					
Pupil response			No reaction	<i>Normal reaction</i>						
Righting reflex				<i>Normal</i>	Slightly uncoordinated	Lands on side	Lands on back	Rise from back spontaneously	Rise from back with stimulus	No reaction
Landing foot splay (mm)	Measured in mm									
Food receiving (%)	Measured in percentage with respect to control animals									
Vertical activity	Number of activities per 10 min									
Horizontal activity	Number of activities per 10 min									
Total motor activity	Number of activities per 10 min									

(e) Estruturas moleculares dos compostos indicados no texto





(f) Doses terapêuticas recomendadas, discriminadas por faixa etária e gravidade dos sintomas/sinais

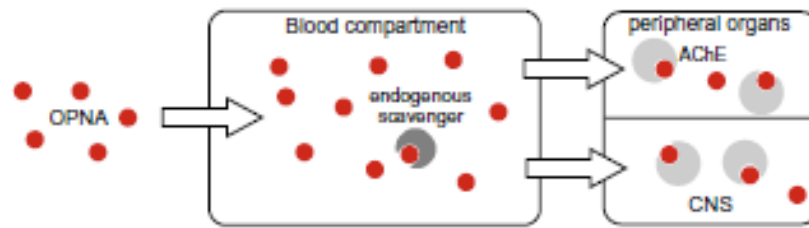
TABLE 91-2 RECOMMENDED INITIAL DOSING OF ANTIDOTES

	INFANTS (0-2 YEARS)	CHILDREN (<10 YEARS)	ADOLESCENTS	ADULTS	ELDERLY
Mild/Moderate Symptoms	Atropine, 0.05 mg/kg; pralidoxime, 15 mg/kg	Atropine, 1 mg; pralidoxime, 15 mg/kg	Atropine, 2 mg; pralidoxime 15 mg/kg	Atropine, 2-4 mg; pralidoxime, 600 mg	Atropine, 1 mg; pralidoxime, 10 mg/kg
Severe Symptoms	Atropine, 0.1 mg/kg; pralidoxime, 25 mg/kg; diazepam, 0.2-0.5 mg/kg	Atropine, 1 mg; pralidoxime, 25 mg/ kg; diazepam, 0.2- 0.5 mg/kg	Atropine, 4 mg; pralidoxime, 25 mg/ kg; diazepam, 0.2- 0.5 mg/kg	Atropine, 6 mg; pralidoxime, 1800 mg; diazepam, 10 mg	Atropine, 2-4 mg; pralidoxime, 25 mg/kg; diazepam, 0.5 mg/kg

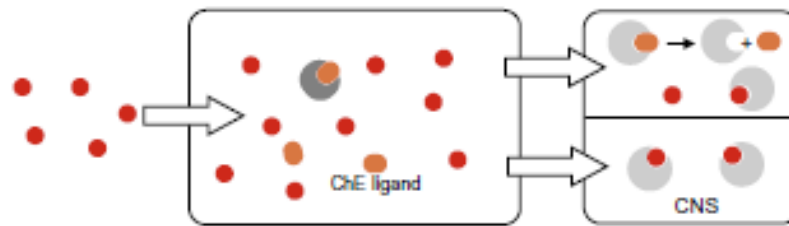
Atropine and diazepam may be given intramuscularly (IM) or intravenously (IV). Pralidoxime may be given IM as a single dose or infused IV over 30 minutes.^{8,9,21}

(g) Tipos de scavengers e os seus modos de ação

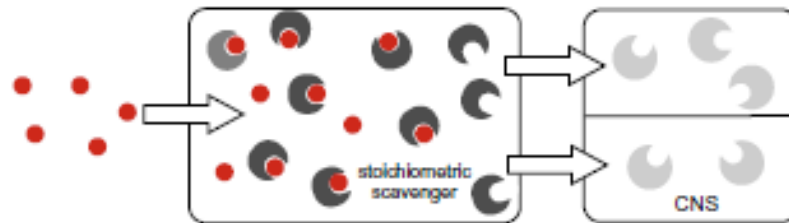
A - No pretreatment



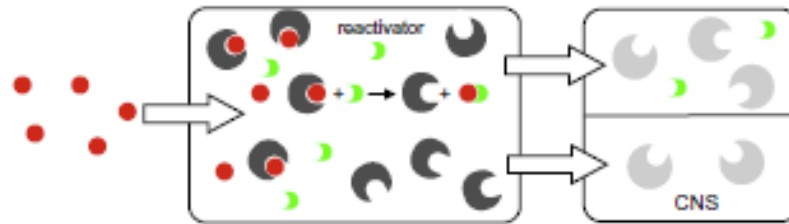
B - Ligand-based pretreatment



C - Stoichiometric scavenging



D - Pseudocatalytic scavenging



E - Catalytic scavenging

