



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cátia Daniela Pereira Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “SARS-CoV-2, da China para o Mundo” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação da Dra. Dina Cordeiro Lopes, do Dr. José Gomes Ezequiel e da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cátia Daniela Pereira Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “SARS-CoV-2, da China para o Mundo” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação da Dra. Dina Cordeiro Lopes, do Dr. José Gomes Ezequiel e da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020

Eu, Cátia Daniela Pereira Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013156781, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “SARS-CoV-2, da China para o Mundo” apresentadas 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, 4 de setembro de 2020.

Cátia Daniela Santos

(Cátia Daniela Pereira Santos)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por acreditarem mais em mim do que eu própria, por me apoiarem em tudo, pelo apoio e motivação. Obrigada por todos os “se tu achas, avança”, por todas as pedras que taparam no meu caminho para que eu não tropeçasse. Obrigada por me deixarem ser feliz.

Aos meus avós, por estarem sempre no meu pensamento. Sei que se estivessem cá estariam orgulhosos da vossa neta preferida.

Ao João, pelo carinho e apoio constante, por regares a planta “relação” quando eu não tinha tempo de a regar, por seres o meu escape e conforto sempre que algo não corre bem e por ficares tão feliz quanto eu nas vitórias. Sem dúvida que as próximas conquistas serão a dois.

À Dani, por ser a amiga para a vida, por ser a mais desastrada, por ser aquela que imenso tempo depois continua a ter a mesma importância. Obrigada por seres a irmã que nunca tive.

À Mergulhão, pela peculiar amizade, pela paciência, por nunca acreditar na minha orientação geográfica, pelos “eu bem te avisei”, mas sobretudo por estar sempre lá.

À Carol e à Joana, por serem “as” colega de casa e pelo apoio constante.

À Inês, por ser a madrinha de todos os cursos e por estar sempre perto, apesar da distância.

À Ana Sara, pela graça, pela animação, por todas as palavras e por se tornar o meu ombro amigo e o meu maior apoio durante 3 meses.

À Catarina e à Craveiro, por serem quem eu não esperava que fossem, por se tornarem especiais para mim e por serem uma lufada de ar fresco em tempos complicados.

À Catarina e à Mendes, pois são das que ficam para sempre, até ficarmos velhinhas.

À APEF, por tudo o que me ofereceu ao longo de um mandato atípico e por me mostrar que as coisas que mais nos assustam são também as que nos fazem crescer mais.

À Professora Doutora Ana Miguel Silva, o meu sincero agradecimento, pelo espírito resiliente que sempre me transmitiu, pelo profissionalismo, por ser uma referência para mim, pela oportunidade de investigar consigo e por toda a exigência, pois só com exigência se atinge o sucesso.

A toda a equipa da Farmácia Senhora da Ajuda, obrigada pelo companheirismo, pela paciência, por rirem com as minhas piadas e por me tornarem parte da família.

Ao INFARMED, I.P., em especial à Dra. Sónia Chambel, pelo apoio incondicional, por me ajudar a reforçar a paixão pelos assuntos regulamentares, e pelas barritas kinder motivadoras.

A todos aqueles que permanecem apesar da distância e aos que fizeram parte destes 5 anos de altos e baixos, que passaram, sem dúvida, rápido demais.

A ti Coimbra, por me teres dado amigos p’ra vida, por me veres crescer. Contigo fica a capa negra de saudade e a esperança de um dia aqui voltar.

PARTE I – Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.

1. ABREVIATURAS	7
2. INTRODUÇÃO	8
3. ENQUADRAMENTO DO INFARMED, I.P.	9
4. UNIDADE DE MANUTENÇÃO DO MERCADO, NA DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS	9
5. ANÁLISE SWOT	11
5.1. PONTOS FORTES (STRENGTHS)	12
5.1.1. Formações variadas e acompanhamento contínuo	12
5.1.2. Aplicação de conhecimentos aprendidos no MICF	12
5.1.3. Promoção do trabalho autónomo	13
5.1.4. Interação com Requerentes, TAIM, Avaliadores e Autoridades Nacionais de outros países	14
5.1.5. Utilização da língua inglesa	14
5.2. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)	14
5.2.1. Duração do estágio	14
5.2.2. Falhas nos programas informáticos	15
5.2.3. Falta de recursos humanos	15
5.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)	16
5.3.1. Contacto com uma vertente diferente do MICF	16
5.3.2. Auditoria externa ao INFARMED, I.P.	16
5.3.3. Comissão de Avaliação de Medicamentos	17
5.4. AMEAÇAS (THREATS)	17
5.4.1. Cancelamento do estágio devido à COVID-19	17
5.4.2. Submissão de pedidos de alterações aos termos de AIM incompletos ou morosos	18
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. ABREVIATURAS	22
2. NOTA INTRODUTÓRIA	23
3. ANÁLISE SWOT	24
3.1. PONTOS FORTES (STRENGTHS)	24
3.1.1. Plano de estágio estruturado	24
3.1.2. Localização da Farmácia	25
3.1.3. Duração do estágio	26
3.1.4. Conhecimento do funcionamento do programa SIFARMA 2000®	26
3.1.5. Preparação Individualizada da Medicação (PIM) num lar de idosos	26
3.1.6. Prestação de serviços farmacêuticos	27
3.1.7. Ambiente de trabalho e acompanhamento contínuo	27
3.2. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)	28
3.2.1. Dimensão da Farmácia	28
3.2.2. Receitas manuais	28
3.2.3. Associação do nome comercial à DCI	29

3.2.4.	Inexistência de formações presenciais devido à COVID-19	29
3.3.	OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)	29
3.3.1.	Inexistência de outros estagiários	29
3.3.2.	Estratégias de divulgação e de <i>Marketing</i>	30
3.3.3.	Desenvolvimento de conhecimentos	30
3.3.4.	Medicamentos esgotados	30
3.4.	AMEAÇAS (THREATS)	31
3.4.1.	Obtenção de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e outros produtos de saúde fora da farmácia	31
3.4.2.	Incoerências nos valores apresentados no receituário eletrónico	32
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

PARTE III – Monografia Intitulada de "SARS-CoV-2, da China para o Mundo"

1.	ABREVIATURAS	36
2.	RESUMO	37
3.	ABSTRACT	38
4.	NOTA INTRODUTÓRIA	39
5.	NOVO CORONAVÍRUS – SARS-CoV-2	40
5.1.	CLASSIFICAÇÃO, ESTRUTURA E GENOMA	40
5.1.1.	Comparação com SARS-CoV	41
5.2.	INFEÇÃO CELULAR	42
5.3.	ORIGEM E RESERVATÓRIO	44
5.4.	EPIDEMIOLOGIA	45
5.5.	TRANSMISSÃO DO VÍRUS	46
5.6.	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	47
5.6.1.	Período de incubação	47
5.6.2.	Principais Sinais e Sintomas	47
5.6.3.	Principais complicações e fatores de risco associados	48
5.7.	FATORES DE RISCO	49
5.8.	DIAGNÓSTICO	50
5.9.	TRATAMENTO	51
5.9.1.	Tratamento atual	51
5.9.2.	Possíveis Estratégias de tratamento	53
5.10.	PREVENÇÃO E CONTROLO	55
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPETIVAS FUTURAS	56
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

PARTE I

Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.



I. ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ARM – Assuntos Regulamentares do Medicamento

CAM – Comissão de Avaliação de Medicamentos

CEP – *Certificate of the European Pharmacopeia / Certificate of suitability* - Certificado de conformidade com a Farmacopeia Europeia

CESP – *Common European Submission Portal*

CTD – *Common Technical Document*

CTS – *Communication and Tracking System*

DAM – Direção de Avaliação de Medicamentos

DAM-UMM – Direção de Avaliação de Medicamentos-Unidade de Manutenção no Mercado

DATS – Direção de Avaliação das tecnologias de saúde

DCQ – Direção de comprovação da qualidade

DGIC – Direção de gestão de informação e comunicação

DGRM – Direção de Gestão de risco de Medicamentos

DIL – Direção de inspeção e licenciamentos

DIPE – Direção de informação e planeamento estratégico

DPS – Direção de produtos de Saúde

DRHFP – Direção de recursos humanos, financeiros e patrimoniais.

DSTI – Direção de sistemas e tecnologias de informação

EC – Estágio Curricular

EDQM – *European Directorate of the Quality of Medicines*

EMA – *European Medicines Agency* - Agência Europeia do Medicamento

SMUH-ALTER – Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano

GIMED – Base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos

GPQ – Gabinete de planeamento e qualidade

GPRen – Base de dados de Gestão de Processos de Renovação

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PT-EMR – Portugal - Estado Membro de Referência

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* / Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças

TAIM – Titulares da Autorização de Introdução no Mercado

UEC – Unidade de Ensaio Clínicos

UMM – Unidade de Manutenção no Mercado

2. INTRODUÇÃO

Yin e Yang, duas forças opostas, mas complementares ao mesmo tempo. Todos temos ambos os lados, um mais desenvolvido que outro, ou equitativamente desenvolvido. Sem dúvida que o meu lado *Yang* são os Assuntos Regulamentares do Medicamento, uma área completamente diferente, desafiante, e sem dúvida o oposto de Farmácia Comunitária, área que gosto igualmente, designando-a de *Yin*. No entanto, o *Yang* prevalece na minha mente.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra é a única no país que possibilita aos seus estudantes a realização de um Estágio Curricular (EC) em áreas para além de Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar. A possibilidade de realizar um EC na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) concede sem dúvida alguma uma vantagem a nível curricular. Tal como esperado, este estágio, para além da sua valorização no mercado de trabalho, ofereceu-me uma experiência única com uma formação acima da média, devido ao carácter de responsabilidade que nos impõem desde início e ao sentido crítico com que nos fazem olhar para cada processo regulamentar.

Sempre ciente da importância desta escolha para o meu futuro, quer profissional, quer pessoal, a decisão da área pretendida no INFARMED, I.P. caiu sobre a Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), cuja diretora atual é a Dra. Marta Marcelino, mais propriamente na Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), cujo diretor é o Dr. Rui Vilar ¹.

Ao longo do estágio desempenhei diferentes funções. Inicialmente desempenhei a função de gestor de alterações aos termos de Autorização de Introdução do Mercado (AIM), mais concretamente, alterações do tipo IA, IB e II (alterações decorrentes de procedimento de arbitragem comunitária), com supervisão da técnica superior, a Dra. Sónia Chambel, peça fundamental para este percurso. Posteriormente surgiu a função de gestor de renovações de AIM na equipa de Portugal – Estado Membro de Referência (PT-EMR), com supervisão do técnico superior, o Dr. Pedro Pereira. Apesar de existirem orientadores diretos, o orientador responsável na Direção de Avaliação de Medicamentos – Unidade de Manutenção no Mercado (DAM-UMM), a Dra. Dina Lopes, foi crucial para a aprendizagem inicial de conhecimentos extra sobre Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM) e pela elucidação das tarefas e responsabilidade exigida para executar este estágio de forma exemplar.

Este relatório descreve todas as competências adquiridas, através de uma análise SWOT, frisando pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), durante o estágio realizado na DAM-UMM de janeiro a março, sob orientação da Dra. Dina Cordeiro Lopes.

3. ENQUADRAMENTO DO INFARMED, I.P.

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. abreviadamente designado por INFARMED, I.P., é um instituto público português integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia financeira, administrativa e património próprio. É a autoridade competente do Ministério da Saúde com jurisdição sobre todo o território nacional. O INFARMED, I.P. é responsável pela regulação, supervisão e fiscalização dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública que garantem a qualidade, eficácia e segurança dos mesmos ².

A nível organizacional o INFARMED, I.P. está dividido em cinco órgãos e em diversas unidades orgânicas com funções de suporte ou de negócio. São órgãos do INFARMED, I.P. o conselho diretivo, o fiscal único, o conselho consultivo, as comissões técnicas especializadas e o conselho nacional de publicidade de medicamentos e produtos de saúde. São funções de negócio a Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), Direção de Gestão de risco de Medicamentos (DGRM), Direção de produtos de Saúde (DPS), Direção de inspeção e licenciamentos (DIL), Direção de Avaliação das tecnologias de saúde (DATS), Direção de gestão de informação e comunicação (DGIC), direção de informação e planeamento estratégico (DIPE) e Direção de comprovação da qualidade (DCQ). São funções de suporte a Direção de sistemas e tecnologias de informação (DSTI), o Gabinete de planeamento e qualidade (GPQ) e a Direção de recursos humanos, financeiros e patrimoniais (DRHFP) ^{3,4}.

4. UNIDADE DE MANUTENÇÃO DO MERCADO, NA DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Todos os medicamentos autorizados e comercializados ao longo do seu ciclo de vida necessitam de uma atualização constante, devido à necessidade de evolução e de adaptação ao mercado. As atualizações aos termos de AIM ocorrem normalmente através de processos de alterações. Estas necessitam de uma avaliação e posterior autorização por parte da autoridade regulamentar. No INFARMED, I.P., a Direção responsável por avaliar e autorizar as atualizações aos processos de medicamentos é a Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) ¹.

A DAM, atualmente dirigida pela Dra. Marta Marcelino, é constituída por três unidades: a Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), a Unidade de Ensaios Clínicos (UEC) e a Unidade de Avaliação Científica (UAC) ¹.

O meu EC incidiu sobre a UMM, dirigida pelo Dr. Rui Vilar. Esta unidade atua após ter sido concedida uma AIM e é responsável pela gestão de processos de arbitragem comunitária, alterações, renovações, revogações e caducidades de AIM, de modo a assegurar a manutenção dos medicamentos já aprovados ¹.

Dentro da UMM existem várias equipas, que estão divididas consoante o tipo de procedimento. No meu caso, inicialmente fui colocada na equipa que tratava dos processos nacionais, onde estava encarregue de gerir as alterações de AIM nacionais submetidas, com vista à implementação nacional do resultado do procedimento de arbitragem comunitária, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo aos medicamentos de uso humano que contêm na sua constituição substâncias ativas antagonistas dos recetores da angiotensina II – SARTANS (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan e valsartan) ⁵. Este procedimento de arbitragem avaliou a presença de contaminações de nitrosaminas. Inicialmente a documentação destes processos, inserida na Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano (SMUH-ALTER), é avaliada por gestores de alterações, com base em *Guidelines* emitidas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). De seguida e em caso de necessidade os titulares de AIM são contactados com o objetivo de realizar pedidos de elementos em falta. Estes processos são posteriormente avaliados pelos avaliadores científicos que aprovam ou reprovam as respostas dos titulares de AIM aos pedidos de elementos.

Nos processos de alterações ao *Certificate of the European Pharmacopeia* (CEP), emitido pela *European Directorate of the Quality of Medicines* (EDQM), existe a necessidade de atualizar esta informação na base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos (GIMED). Esta atualização foi realizada com a supervisão do técnico superior, o Dr. Luís Marinho, que se mostrou sempre muito prestável para ajudar em qualquer dúvida.

Por fim, em março, a minha última tarefa passou por analisar e gerir processos de renovações de AIM na equipa PT-EMR, com a supervisão do técnico superior, o Dr. Pedro Pereira. A minha missão consistia em avaliar e confirmar a documentação enviada pelos titulares de AIM em processos de renovação reduzidos e completos. Consistia igualmente em iniciar o calendário de renovação e posteriormente autorizar a renovação, através do encaminhamento do processo para outros gestores.

A gestão das renovações de AIM tinha como objetivo manter tanto a plataforma GIMED como a plataforma *Communication and Tracking System* (CTS) atualizada, de modo a que, quer o titular de AIM, quer os restantes estados membros envolvidos se mantivessem constantemente informados sobre todos os passos do processo. Tive ainda a oportunidade

de aprender todo o procedimento para a revogação de uma AIM e os passos específicos desta tarefa.

Deixar a nota que, graças à constante consulta, atualização e operacionalização de *softwares* internos (GIMED), de plataformas de gestão nacionais (SMUH-ALTER, Base de dados de Gestão de Processos de Renovação (GPRen)) e europeias (CTS) e de plataformas para a submissão de documentos (CESP e Eudralink), consegui adquirir valências gradualmente ⁶. Realço ainda a aquisição de conhecimento relativo a legislações do medicamento graças à consulta e leitura de *Guidelines* fornecidas pela Comissão Europeia e EMA.

5. ANÁLISE SWOT

Tabela I: Quadro resumo da análise SWOT relativa ao estágio no INFARMED, I.P.

Análise SWOT	
Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none">- Formações variadas e acompanhamento contínuo- Aplicação de conhecimentos aprendidos no MICF- Promoção do trabalho autónomo- Interação com Requerentes, TAIM, Avaliadores e Autoridades Nacionais de outros países- Utilização da língua inglesa	<ul style="list-style-type: none">- Duração do estágio- Falhas nos programas informáticos- Falta de recursos humanos
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Contato com uma vertente diferente do MICF- Auditoria externa ao INFARMED, I.P.- Comissão de Avaliação de Medicamentos	<ul style="list-style-type: none">- Cancelamento do estágio devido à COVID-19- Submissão de pedidos de alterações aos termos de AIM incompletos ou morosos

5.1. PONTOS FORTES (STRENGTHS)

5.1.1. Formações variadas e acompanhamento contínuo

Desde o primeiro dia de estágio que me senti extramente acompanhada por todos os que se cruzaram comigo, desde a receção de boas vindas aos orientadores.

Inicialmente foram realizadas formações variadas e gerais, que incluíam informação sobre as unidades da DAM onde poderíamos vir a estagiar. Os Assuntos Regulamentares foram o tema presente na grande maioria destas formações, de forma a rever conceitos já conhecidos e aprender pormenores desconhecidos.

Mais tarde, com os locais de estágio já definidos, no meu caso a DAM-UMM, foi nos dada a introdução às ferramentas informáticas disponíveis e que certamente iríamos usar no futuro. Essas ferramentas são, GIMED, base de dados do INFARMED, I.P que posteriormente fornece dados para o Infomed, SMUH-ALTER, plataforma utilizada pelos requerentes e pela autoridade para submissão de pedidos de alteração do sistema de gestão dos medicamentos de uso humano, e CTS, plataforma de comunicação, onde as informações sobre os processos são atualizadas.

Posteriormente tive a oportunidade de ter uma formação específica, com os orientadores diretos, sobre as funções que iria desempenhar. Aqui foi cedida toda a documentação de suporte necessária para que estas funções fossem desempenhadas com qualidade. Estas formações individuais espelhavam não só o espírito de entreaajuda vivido dentro da DAM-UMM, bem como a competência extrema destes profissionais.

Sem dúvida que as formações contínuas e o acompanhamento por parte dos orientadores foram um ponto forte do estágio, pois fomentou a confiança, a motivação, a responsabilidade e a curiosidade de saber mais e de me tornar melhor nas tarefas do dia-a-dia.

5.1.2. Aplicação de conhecimentos aprendidos no MICF

Um dos pontos que considero fulcrais para o estágio realizado foi o facto de ter Assuntos Regulamentares do Medicamento como Unidade Curricular (UC) obrigatória no 4º ano. Esta UC foi lecionada pelo professor Doutor João José Sousa, que foi, sem dúvida alguma, o impulsionador do meu gosto especial pelos ARM. Os conhecimentos ao longo desta UC, relacionados com todos os tipos de procedimento (Nacional, Centralizado, Descentralizado e Reconhecimento Mútuo), todos os tipos de alteração, bem como o formato do *Common Technical Document* (CTD) e do formulário do pedido de AIM, foram transmitidos da melhor forma. Por isso tiveram um papel chave no meu desempenho, pois em todas as tarefas

realizadas, principalmente nas alterações e na forma como estas se desenrolavam, eu sentia-me perfeitamente capaz e familiarizada com os termos usados diariamente.

O facto de no 5º ano ter escolhido Gestão de Processos Regulamentares como UC opcional foi sem dúvida uma experiência adicional muito útil. Esta UC foi lecionada pela professora Dra. Catarina Cardoso, Diretora de Assuntos Regulamentares nos Laboratórios Basi e na Phagecon, que nos deu a oportunidade de conhecer o mundo real dos ARM devido à sua experiência profissional. Nesta UC tive a oportunidade de realizar casos práticos e reais que posteriormente se adequaram totalmente ao que encontrei no INFARMED, I.P..

Em ambas as funções a meu cargo, foi possível aplicar todo o conhecimento adquirido ao longo do plano de estudos, permitindo que estas tarefas fossem realizadas com responsabilidade, brio e sobretudo com sentido crítico.

5.1.3. Promoção do trabalho autónomo

Considero que um dos pontos fortes do estágio foi realmente a promoção de um trabalho autónomo e responsável, de forma a que este fosse executado da melhor forma. Na UMM, enquanto estagiária fui reconhecida e valorizada, fruto das competências habituais que os estudantes de Coimbra apresentavam, mas também fruto da minha dedicação e resiliência perante os processos mais complexos.

Desde o primeiro dia de estágio, os orientadores clarificaram-me no sentido de que para aprender e para desempenhar determinada função com sucesso era necessário experimentar, experimentar novamente e voltar a experimentar, sempre com a consciência de que antes de errar estariam lá para me esclarecer e ajudar.

Em tarefas mais complexas e que exigiam uma sabedoria superior relativamente ao assunto, como o contacto com os Titulares da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) ou requerentes de forma a resolver questões pontuais, os orientadores estimulavam sempre a nossa comunicação, pois faziam questão que fosse o estagiário a fazer tudo o que estivesse relacionado com o processo, do início ou fim, independentemente do processo ser simples ou complexo.

O estabelecimento de objetivos, a flexibilidade de horários e a responsabilização por cada processo promoveram sem dúvida o trabalho autónomo. Para além disso revelou-se enriquecedor na resolução de problemas, pois permitiu-me ganhar confiança e motivação, mudando a forma de analisar certos processos.

5.1.4. Interação com Requerentes, TAIM, Avaliadores e Autoridades Nacionais de outros países

O INFARMED, I.P. como pioneiro na legislação do medicamento na Europa, é considerado uma autoridade regulamentar de referência e de excelência. Por isso, todos os requerentes, TAIM, avaliadores e outras Autoridades esperam do estagiário a mesma qualidade de trabalho, o que para um estagiário é muito estimulante e motivador.

O estágio na UMM, permitiu-me interagir com Autoridades Regulamentares de outros países, TAIM e requerentes quer por *e-mail* ou chamada telefónica. Considero esta interação um ponto forte, pois estimulou a minha capacidade de comunicação formal e a visão da postura exigida enquanto gestor de alterações de uma Autoridade Regulamentar.

A cooperação, a aprendizagem e a partilha de conhecimentos entre Autoridades e entre diferentes profissionais levou ao aperfeiçoamento dos processos e contribuiu ainda para o meu crescimento a nível pessoal e profissional.

5.1.5. Utilização da língua inglesa

Um dos pontos fortes deste estágio foi a utilização contínua da língua inglesa, fator que apesar de me preocupar inicialmente, por não estar muito à vontade para falar fluentemente, rapidamente se tornou uma coisa habitual. Todos os dias me deparava com situações em que comunicar na língua inglesa era crucial. Apesar de inicialmente estar encarregue de processos nacionais, a comunicação com a grande maioria dos requerentes era em inglês, mesmo que o requerente fosse português. O contacto diário com documentação na língua inglesa permitiu-me ganhar confiança na comunicação com os requerentes.

Sem dúvida que enriqueci o meu vocabulário técnico na área dos ARM e penso que me será muito útil num futuro próximo. Outro ponto forte é o facto do INFARMED, I.P. realizar cursos de inglês técnico para os funcionários, o que facilita muitas tarefas propostas considerando que no futuro esta oportunidade poderia ser estendida aos estagiários.

5.2. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)

5.2.1. Duração do estágio

Considero a duração do estágio um ponto fraco, pois acho que para se executar todas as tarefas propostas é preciso tempo e treino. Para mim enquanto estudante foi crucial executar todas as funções de forma exímia e aprender de forma contínua, para que essa aprendizagem

fosse duradoura e uma mais-valia no futuro. Devido a isto, acho que o estágio no INFARMED, I.P. devia de se estender no tempo, pois só senti que estava perfeitamente apta a realizar determinada função no final do estágio. Sinto que se o estágio se prolongasse iríamos ser brilhantes a executar as tarefas que nos são exigidas e iríamos ser muito úteis para o INFARMED, I.P..

Durante o estágio contatei com variadíssimos programas informáticos que requerem uma integração e prática ao longo do tempo, para que sejam interiorizados facilmente. Para isto, e para que fosse possível experimentar diversas unidades dentro da DAM era necessário a extensão do tempo de estágio. No entanto, tenho a consciência de que apesar de considerar um ponto fraco, o facto de poder estagiar no INFARMED, I.P. é uma excelente oportunidade, visto que que a única Faculdade de Farmácia do país com esta parceria para estágios curriculares é a Faculdade de Farmácia de Coimbra.

5.2.2. Falhas nos programas informáticos

Considero as falhas informáticas um ponto fraco, pois as mesmas tornaram-se uma dificuldade permanente. O facto de programas informáticos nacionais e internacionais fecharem ao fim de algum tempo, levou a que, por vezes, tivesse de reiniciar todo o trabalho que estava a fazer. Se isto se torna problemático em processos simples, em processos complexos torna-se crítico e pode levar a erros. Nestas situações era indispensável verificar tudo antes de concluir e gravar constantemente as alterações efetuadas, para que se o sistema bloqueasse não perdesse o trabalho realizado até ao momento.

Para além dos bloqueios do sistema, a abertura de documentos no programa SMUH-ALTER era bastante lenta e morosa. Sendo estes programas essenciais para o desenvolvimento das tarefas propostas, penso que se estes fossem mais eficientes, o trabalho seria finalizado muito mais rapidamente e tanto a autoridade como o requerente beneficiariam.

5.2.3. Falta de recursos humanos

Ao longo deste estágio na DAM-UMM apercebi-me de algumas falhas a nível dos recursos humanos, pois os objetivos e tarefas quando comparados com outras autoridades regulamentares são demasiados para a quantidade de profissionais existentes, apesar de que estes dão o melhor de si todos os dias para manter a exigência habitual.

Alguns processos, devido à falta de recursos humanos, estão pendentes há algum tempo sem uma razão visivelmente aparente. Estes processos, na grande maioria, passam pelas mãos

dos estagiários e daí acresce a dificuldade em perceber o rumo dos mesmos e em perceber o porquê de estarem estagnados no tempo.

Os processos pendentes a nível de alterações foram todos concluídos com sucesso. Porém, isto tornou-se para mim uma dificuldade inicial, pois não tinha qualquer indicação do motivo pelo qual o processo não avançou e por isso toda a informação disponível teve de ser revista. Quando estes processos são reiniciados, em alguns casos, a informação enviada pelo requerente encontra-se desatualizada, levando a um atraso ainda mais acentuado. Isto faz com que o gestor de alterações tenha de voltar a pedir informação atualizada, podendo descredibilizar um pouco o gestor. Por vezes sucede o contrário, ou seja, a demora na resposta por parte do requerente. Ambos os aspetos impedem que a resolução dos processos seja feita em tempo útil.

5.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)

5.3.1. Contacto com uma vertente diferente do MICE

Os Assuntos Regulamentares do Medicamento são uma área ainda em expansão no mundo dos farmacêuticos. No entanto, é cada vez mais uma das áreas preferenciais por recéns mestres, ao contrário do que aconteceria há uns anos, onde a Farmácia Comunitária era considerada a saída profissional mais segura. Os ARM elevam a profissão, permite-nos ir mais longe e agarrar desafios. O estágio no INFARMED, I.P. ofereceu-me essa oportunidade, de me desafiar, de me ultrapassar e de experimentar uma área com múltiplas vertentes onde a opinião do farmacêutico é valorizada.

Este estágio é uma oportunidade para nós enquanto estudantes de experimentarmos áreas profissionais diferentes, de perceber o lado da autoridade regulamentar e de adquirir conhecimentos suficientes para ser um profissional exemplar nesta área. Com o estágio no INFARMED, I.P. consegui distinguir-me de outros futuros profissionais.

Para além disto, o contato com esta vertente profissional levou-me a adquirir diferentes conhecimentos e a melhorar algumas competências. Permitiu-me desenvolver espírito de equipa, a ouvir uma segunda opinião com sentido crítico, a cooperar e a partilhar informação. Permitiu ainda ganhar competências organizacionais e de gestão de tempo.

5.3.2. Auditoria externa ao INFARMED, I.P.

Um dos maiores desafios deste estágio curricular foi sem dúvida a auditoria externa ao INFARMED, I.P..

Enquanto estagiária considero que foi uma oportunidade diferente, que se veio a destacar, em primeiro lugar por nunca termos assistido a algo semelhante enquanto estudantes, em segundo pela pressão que colocámos sobre nós próprios, onde todos os processos teriam de estar conformes e eximamente concluídos, e em terceiro lugar porque crescemos profissionalmente e pessoalmente durante estes dias.

Durantes os dias que antecederam a auditoria tive de enfrentar os meus medos e cumprir os objetivos em tempo record, pois não queria de todo desiludir os meus tutores. Nestes dias senti que não eramos três estudantes na DAM-UMM, eramos apenas um, trabalhamos em equipa de modo a atualizar as bases de dados com tudo o que tínhamos modificado até ali.

Foi sem dúvida uma oportunidade para crescer, para aprender a lidar com a pressão, para melhorar o espírito de equipa, e para me superar.

5.3.3. Comissão de Avaliação de Medicamentos

A Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM) é um órgão do conselho consultivo do INFARMED, I.P.. Fazem parte desta comissão, profissionais de saúde de diferentes áreas, extremamente qualificados para tal. Têm como objetivo avaliar os processos através dos três grandes pilares do medicamento, a qualidade, a eficácia e a segurança ⁷. Posteriormente, a CAM emite um parecer negativo ou positivo relativamente às questões abordadas. Esta reúne quinzenalmente e é fundamental para perceber a razão risco/benefício dos medicamentos.

Apesar de nos terem dado a oportunidade de assistir a um plenário da CAM, este realizar-se-ia dias depois de o estágio ter sido cancelado, devido à COVID-19, e por isso, não foi possível assistir ao plenário. Contudo, apesar das circunstâncias considero que a possibilidade de assistir a este plenário da CAM é sem dúvida uma oportunidade e seria uma mais-valia se se tivesse concretizado.

5.4. AMEAÇAS (THREATS)

5.4.1. Cancelamento do estágio devido à COVID-19

Como o estágio terminou antes do tempo, existiram alguns processos, dos quais estava responsável e que ficaram por terminar. Considero que o cancelamento do estágio devido à COVID-19 foi realmente uma ameaça, pois senti dificuldade em passar a mensagem do que faltaria fazer para finalizar os processos ativos, uma vez que este tipo de atividade deve de ser levada a cabo pela mesma pessoa do início ao fim.

Como o estágio terminou antes do previsto, levou a que certos conhecimentos sobre as renovações não fossem totalmente aprendidos ou ficassem incompletos, pois os processos das renovações era uma tarefa recente.

Frisar que este cancelamento limitou o meu conhecimento em determinadas áreas e criou lacunas nos processos ativos da minha responsabilidade. Para além disto, considero uma ameaça o tempo dispensado pela pessoa que ficou responsável por esses processos, pois foi necessário rever toda a documentação novamente para os poder finalizar, apesar destes já terem sido revistos.

5.4.2. Submissão de pedidos de alterações aos termos de AIM incompletos ou morosos

Ao longo do estágio contactamos com imensos requerentes e titulares de AIM que pretendiam realizar alguma alteração aos termos de AIM. No entanto, por vezes, sucedem atrasos por parte dos mesmos em enviar a documentação necessária, ou em responder às questões que colocámos.

Julgo que esta situação é uma ameaça para o estágio, sendo um fator que nós enquanto estagiários não podemos de todo controlar. Notar que determinados objetivos que temos podem ficar por cumprir em tempo útil devido a estes atrasos. Ocasionalmente ocorrem enganos no preenchimento de documentos submetidos por estas entidades. Tal leva a um maior tempo despendido pela autoridade, nomeadamente quando revê a documentação e se apercebe do erro. Após esta perceção, o gestor tem de iniciar processos de pedidos de elementos e esperar que esses pedidos sejam respondidos para posteriormente serem avaliados. Estes tipos de enganos podem levar a possíveis erros no futuro, caso o gestor de alterações não consiga detetar essas inconformidades imediatamente.

A função de gestor de alterações e renovações exige uma cooperação extrema com as entidades regulamentares, requerentes e titulares de AIM. Se a cooperação for aprimorada, as dificuldades e obstáculos burocráticos serão diminuídos e os processos avançam rapidamente. Caso contrário, se a cooperação for difícil, isto pode tornar-se um grande obstáculo e uma grande ameaça quer para a autoridade regulamentar, o INFARMED, I.P., quer para o requerente ou titular de AIM.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde cedo, estar em contacto com a realidade das grandes decisões relacionadas com o medicamento e explorar esta área das Ciências Farmacêuticas, a área regulamentar, sempre despertou o meu interesse. Isto foi sem dúvida o ponto de partida para a escolha deste estágio, que tão importante se revelou no meu percurso.

Tendo em conta que o farmacêutico é um profissional extremamente versátil e que as atividades por si desempenhadas se estendem a todo o ciclo de vida do medicamento, é um desafio muito grande para a Faculdade de Farmácia conseguir explorar todas as vertentes. Assim, a realização de um estágio adicional permite aos alunos ter contacto com áreas de interesse pessoal, de modo a desenvolver os seus conhecimentos, mas também de forma a conhecer outras áreas em que o papel do farmacêutico é crucial.

Desde sempre que somos estimulados a tentar arranjar soluções para os problemas, neste estágio no INFARMED, I.P. aprendemos o contrário, a encontrar os problemas, pois é essencial perceber se há alguma coisa que não está em concordância e ter sentido crítico para olhar para a mesma.

Agradecer a todos os que contribuíram para o meu desempenho e superação neste estágio e por tudo o que aprendi convosco. Considero que há determinadas oportunidades que surgem apenas uma vez, esta experiência foi sem qualquer dúvida, uma dessas oportunidades, tornando-se uma etapa fundamental do meu percurso enquanto futura farmacêutica. Posso dizer que foi realmente um privilégio ter conhecido o quotidiano de uma Autoridade Regulamentar tão reconhecida e tão prestigiada.

Termino com a nota de que o INFARMED, I.P. deve de continuar a apostar na qualidade de trabalho, na qualidade dos funcionários e mostrar a todos os estagiários que uma atitude crítica e proactiva é fundamental para avaliar e analisar os processos. Só assim se mantêm o prestígio, o rigor e a excelência, adjetivos tão conhecidos deste instituto.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INFARMED, I.P. - **Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)** [Consultado a 22 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>
2. INFARMED, I.P. **Apresentação** - [Consultado a 22 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
3. INFARMED, I.P. - **Estrutura e Organização** [Consultado a 22 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>
4. INFARMED, I.P. - **Organograma** [Consultado a 23 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma+2020/c8343cd0-df7f-490c-84ef-15db7d43dfc2>
5. Europeia, C. - **Decisão de Execução da Comissão, de 2 de abril de 2019, relativa às autorizações de introdução no mercado, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de medicamentos para uso humano que contêm as substâncias ativas ≤candesartan≥, ≤irbesartan≥, ≤losartan≥, ≤olmesartan≥, ≤valsartan≥.** (2019):2-4 [Consultado a 22 de maio de 2020]. Disponível na internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2323424/Decisão_Candesartan_irbesartan_losartan_olmesartan_valsartan/bcc8e631-90e2-4599-b928-c6c1988575d5
6. INFARMED, I.P. - **Serviços Online** [Consultado a 25 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line>
7. INFARMED, I.P. - **Comissão de Avaliação de Medicamentos** [Consultado a 25 de maio de 2020]. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Propriedade e Direcção Técnica
Dr. José Gomes Ezequiel

Consigo, pela sua saúde

I. ABREVIATURAS

DCI – Denominação Comum Internacional

DT – Diretor Técnico

FC – Farmácia Comunitária

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PA – Princípios Ativos

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* / Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças

2. NOTA INTRODUTÓRIA

O estágio em Farmácia Comunitária é essencial para um estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) ter a plena noção do dia-a-dia destes profissionais. Com este estágio consegui perceber e entender todo o esforço feito diariamente por estes profissionais que tanto contribuem para a saúde e bem-estar da população.

A farmácia comunitária, para além de ser o primeiro local onde a população se dirige sempre que surge algum problema primário de saúde é também o local onde os utentes se dirigem quando precisam apenas de um conselho do seu profissional de saúde de maior confiança.

Atualmente o papel do farmacêutico na sociedade é sobretudo um papel de proximidade, de confiança com o utente e de aconselhamento personalizado de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), produtos de Dermofarmácia e cosmética, suplementos alimentares e outros produtos. Sem dúvida que estes valores são alicerces que diferenciam os farmacêuticos de outros profissionais de saúde.

Este estágio foi sem dúvida uma mais-valia, uma vez que com ele adquiri competências a nível pessoal e profissional e sobretudo adquiri experiência inerente ao papel importantíssimo do farmacêutico na sociedade, que me permitiu desenvolver a vertente humana a um nível superior. Assim tive a oportunidade de me colocar à prova e de aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos de uma excelente e variada formação.

O meu estágio curricular foi realizado na Farmácia Senhora da Ajuda em Gaeiras. A localização privilegiada entre dois concelhos, a excelente equipa, o ambiente entre os colegas e a oportunidade de realizar estágios de verão nesta farmácia foram fatores que influenciaram a minha escolha. O estágio foi orientado pelo Dr. José Gomes Ezequiel, Diretor Técnico (DT) da Farmácia, e decorreu de maio a agosto de 2020, perfazendo um total de 670 horas de estágio.

Este relatório descreve todas as competências adquiridas durante o estágio, através de uma análise SWOT, frisando pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

3. ANÁLISE SWOT

Tabela II: Quadro resumo da análise SWOT relativa ao estágio em Farmácia Comunitária.

Análise SWOT	
Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none">- Plano de estágio estruturado- Localização da Farmácia- Duração do estágio- Conhecimento do funcionamento do programa SIFARMA 2000®- Preparação Individualizada da Medicação (PIM) num lar de idosos- Prestação de serviços farmacêuticos- Ambiente de trabalho e acompanhamento contínuo	<ul style="list-style-type: none">- Dimensão da Farmácia- Receitas manuais- Associação do nome comercial à DCI- Inexistência de formações presenciais devido à COVID-19
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Inexistência de outros estagiários- Estratégias de divulgação e <i>Marketing</i>- Desenvolvimento de conhecimentos- Medicamentos esgotados	<ul style="list-style-type: none">- Obtenção de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e outros produtos de saúde fora da Farmácia- Incoerências nos valores apresentados no receituário eletrónico

3.1. PONTOS FORTES (STRENGTHS)

3.1.1. Plano de estágio estruturado

Desde o primeiro dia de estágio que me foi dado total conhecimento das tarefas que iria realizar, das quais a grande maioria já me era conhecida, através da realização de estágios de verão nesta mesma farmácia. Foram várias as tarefas que fizeram parte do meu dia-a-dia durante o estágio, tais como a gestão e reserva de encomendas de utentes, *BackOffice* (receção e armazenamento de produtos), leitura de temperaturas e humidade em pontos chave da Farmácia, entrega de encomendas e o atendimento ao utente. As tarefas iniciais de *BackOffice*,

que considero imprescindíveis, possibilitaram-me o contacto com os medicamentos, associar o nome comercial à Denominação Comum Internacional (DCI), conhecer os diferentes laboratórios e distribuidores e também perceber quais as vantagens para a farmácia, sempre com a saúde do utente em primeiro plano. Ao longo do estágio senti que estava cada vez mais apta a realizar tarefas mais complexas e isso gerou uma maior autonomia e confiança, de forma a que posteriormente conseguisse realizar atendimentos de forma responsável.

Não obstante, de um plano inicial muito bem estruturado, a necessidade de passar rapidamente para o atendimento ao público surgiu logo após o início do estágio, pois em maio a afluência à farmácia foi de tal modo elevada que implicou que fossem realizadas alterações na gestão dos profissionais da farmácia.

3.1.2. Localização da Farmácia

Embora a farmácia se encontre numa localidade pequena, esta está estrategicamente localizada entre dois concelhos, pelo que não é de todo um impeditivo para a existência de uma grande heterogeneidade de utentes.

Em relação aos utentes não habituais, considero que estes se tornaram desafios para mim enquanto estagiária, porque era necessário adaptar a comunicação de modo a causar uma primeira boa impressão, com o objetivo de nos visitarem uma segunda vez. Apesar de uma grande parte dos utentes serem habituais, o desafio de fazer atendimentos diferentes era constante. Cada utente tem de ser visto como único e nunca visto apenas como um cliente que vem a uma loja comprar algo. A abordagem e as perguntas realizadas durante o atendimento têm de diferir entre cada atendimento, trate-se de um utente habitual ou não. É esta postura e forma de comunicação que vai distinguir uma Farmácia de outra e fazer com que os utentes habituais continuem a frequentar a farmácia e sobretudo que os novos utentes se tornem frequentes.

Possivelmente muitos considerariam que uma Farmácia Comunitária (FC) que não esteja localizada numa grande cidade seria um ponto fraco. No entanto, eu considero um ponto forte, dado que isto oferece a possibilidade de aproximação, de confiança e a possibilidade de conhecermos muito bem, enquanto profissionais de saúde, os nossos utentes. Oferece igualmente a vantagem de prestar um serviço personalizado e de gerir os *stocks* conforme as suas preferências, sempre sem descurar utentes não habituais.

3.1.3. Duração do estágio

Apesar de ter realizado dois estágios de verão em farmácia comunitária, acredito que a duração destes não foi suficiente para perceber todo o conhecimento indispensável por detrás de um simples atendimento, uma vez que um atendimento é muito mais do que uma simples venda ou uma mera dispensa de medicamentos.

Considero que, sem dúvida, a duração deste estágio curricular é um ponto forte. No meu caso as 670 horas realizadas, equivalentes a vários meses, foram suficientes e bastante consistentes, levando-me a aprender novos conhecimentos, relembrar os já aprendidos e tirar o máximo partido desta experiência. Estes meses foram o tempo ideal para que fosse integrada e para que começasse pelas tarefas mais simples e conseqüentemente avançasse gradualmente para as de maior complexidade. Este avanço gradual das tarefas foi realizado com o intuito de chegar ao apogeu desta experiência como estagiária, ou seja, ganhar autonomia necessária para realizar o atendimento ao público com brio e responsabilidade.

3.1.4. Conhecimento do funcionamento do programa SIFARMA 2000®

Creio que o meu conhecimento sobre o programa SIFARMA 2000® foi um dos pontos fortes do meu estágio. Para além da formação que temos sobre este programa no MICEF, o facto de ter realizado estágios de verão permitiu que no estágio curricular manuseasse o programa com um traquejo diferente, não só a nível de criação e receção de encomendas, mas também a nível do atendimento, na realização de encomendas instantâneas, gestão de stock de produtos e visualização de margem de lucro.

Elucido que saber manusear este programa é deveras importante, já que neste consta muita informação científica que podemos eventualmente precisar. Todavia, frisar que em caso de dúvida, o nosso conhecimento e o nosso instinto farmacêutico devem prevalecer e que enquanto estagiários devemos privilegiar o espírito crítico e utilizar apenas se necessário a informação científica contida neste programa.

3.1.5. Preparação Individualizada da Medicação (PIM) num lar de idosos

A FC onde estagiei realiza semanalmente a preparação individualizada da medicação (PIM) em lares de idosos nos arredores da Farmácia. Apesar da situação pandémica que vivemos esta atividade manteve-se, sendo possível, com todas as precauções, continuar a realizar a mesma no próprio lar, pois mudar o local desta atividade implicava uma logística complexa.

Esta atividade foi sem dúvida um ponto forte no meu estágio, visto que para além da PIM ser uma tarefa nova para mim enquanto estagiária, permitiu certos desafios e a discussão de questões farmacoterapêuticas com outros profissionais de saúde, como médicos e enfermeiros. Durante a nossa formação no MICF, ao longo de diversas unidades curriculares, fomos treinados com casos práticos de polimedicação que no fundo acabaram por ser os casos que encontrei na realidade de um lar de idosos.

3.1.6. Prestação de serviços farmacêuticos

Com a criação de gabinetes farmacêuticos existe a possibilidade de realizar serviços farmacêuticos, tais como a medição e registo da tensão arterial, determinação da glicémia, triglicéridos e colesterol total. O objetivo destes serviços consiste em promover a saúde e qualidade de vida do utente e na maioria das vezes, perceber se a terapêutica está ou não a ser eficaz, promovendo uma adesão à mesma de forma mais profícua.

Durante o MICF tive a oportunidade de ter uma formação com o Instituto de Cardiologia em Coimbra, no âmbito dos rastreios cardiovasculares, tornando-se uma mais-valia para mim na realização destes serviços.

Para além destes serviços são realizados testes de gravidez, consultas de podologia e ainda a administração de vacinas e injetáveis aos utentes por farmacêuticos habilitados para o fazer.

Todos estes serviços ajudam certamente na fidelização do utente, mas principalmente na aquisição de novos conhecimentos por parte do estagiário e na aprendizagem de uma comunicação correta dos resultados destes serviços.

3.1.7. Ambiente de trabalho e acompanhamento contínuo

Sem dúvida que o ambiente de trabalho, o acompanhamento contínuo e o facto de a equipa estimular sempre que possível a minha autonomia, responsabilidade e de forma construtiva corrigir e explicar os erros cometidos, foram fatores para considerar isto como um ponto forte do meu estágio.

A equipa de profissionais transmitiu-me todo o conhecimento que tinham, mas sobretudo ensinaram-me a valorizar todos os utentes e a aprender com os mesmos. Para mim estas pessoas não foram apenas tutores, foram mais do que isso, pois consideravam-me uma colega e não uma estagiária. Isto foi extremamente importante na minha integração na farmácia e na confiança que tinha ao realizar as tarefas.

O excelente ambiente que se sente na Farmácia Senhora da Ajuda, apesar de vivermos tempos complexos e de extrema preocupação, foi o ponto de partida para um estágio de sucesso.

3.2. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)

3.2.1. Dimensão da Farmácia

Numa situação de pandemia considero que a dimensão da Farmácia foi um ponto fraco do meu estágio. O facto de não conseguirmos expor todos os produtos armazenados, com o receio de que estes ficassem contaminados, foi um impeditivo para o aconselhamento dos mesmos. Para além disso, os utentes gostam de ver os produtos que aconselhamos e gostam de perceber que aquela é a marca que vendemos frequentemente e por isso de confiança. Para um estagiário é difícil ter a ideia exata do *stock* existente na Farmácia. Se para além disto, não for possível a visualização de todos os produtos, isto pode torna-se um obstáculo no aconselhamento.

Para além disto, devido à dimensão e ao reduzido espaço de exposição, a quantidade de marcas de cosméticos expostas e vendidas é muito inferior a uma farmácia de maior dimensão. Por isso, penso que o conhecimento ganho sobre toda a oferta existente ao nível dos cosméticos foi um pouco limitado.

3.2.2. Receitas manuais

A frequência da prescrição através de receitas manuais é reduzida. No entanto, estas continuam a ser utilizadas em caso de falência informática, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição no domicílio ou porque faz parte das 40 prescrições manuais autorizadas por mês¹. Estas prescrições para além de difíceis de interpretar e de originarem erros, por vezes não é colocado o número de embalagens ou a data da prescrição. Para além disto, como a receita tem de ser levantada de uma só vez, pode carecer de uma adaptação logística para o utente, pois o fator monetário é cada vez mais preocupante.

Creio que este foi um dos pontos fracos, pois na maioria, senão em todos os atendimentos com receitas manuais, existia uma dificuldade em perceber o nome do princípio ativo ou nome comercial, a dose e a posologia adaptada ao utente. Nos atendimentos deste tipo recorri sempre à opinião dos colegas mais experientes, de forma a tentar minimizar ao máximo os erros de dispensa.

3.2.3. Associação do nome comercial à DCI

Durante o curso é nos inculcido que devemos conhecer os fármacos pelos princípios ativos (PA) e não pelos nomes comerciais dos fármacos inovadores. Contudo, a realidade no local, ou seja, na Farmácia Comunitária é muito diferente, pois é necessário conhecer tanto os nomes comerciais como as DCI dos medicamentos.

Apesar das receitas eletrônicas serem prescritas através de DCI, muitas vezes os utentes durante o atendimento, referem que só necessitam de determinado medicamento e pedem-no pelo nome comercial. Estas situações, no início do estágio, são um desafio, devido aos nomes comerciais serem totalmente desconhecidos e de não os associarmos à DCI.

É por estes motivos que considero este fator um ponto fraco no meu estágio, uma vez que na realidade senti esta dificuldade inicialmente. No entanto, esta dificuldade foi colmatada ao longo do estágio com a aprendizagem constante, mas também com auxílio e acompanhamento da restante equipa.

3.2.4. Inexistência de formações presenciais devido à COVID-19

Numa época normal, as Farmácias Comunitárias são frequentemente visitadas por Delegados de Informação Médica e por Formadores das marcas de cosméticos, de forma a dar a conhecer os produtos novos e a relembrar os já existentes. Estas visitas servem não só para apresentar as características dos produtos, mas também para esclarecer o mecanismo de ação e mostrar possíveis aconselhamentos, muito úteis para nós farmacêuticos.

Coloquei este aspeto nos pontos fracos do estágio dado que, em plena pandemia de COVID-19, tanto os Delegados de Informação Médica como os Formadores enviaram a informação dos produtos por *e-mail* para o DT da Farmácia. Esta situação levou a que alguns conhecimentos que pudesse adquirir e que iriam certamente colmatar algumas lacunas, principalmente a nível de Dermofarmácia e cosméticos, não fossem adquiridos.

3.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)

3.3.1. Inexistência de outros estagiários

Apesar de ser a única estagiária nesta Farmácia, não considero que isso seja negativo, considero que para mim foi uma oportunidade. Em grandes Farmácias sabemos que muitas das vezes não existe trabalho para todos os estagiários, ou que por vezes realizam certas tarefas com uma duração muito menor porque, de certa maneira, todos têm de realizar aquelas

funções. No meu caso senti que nunca houve tempos mortos. Os colegas de equipa arranjavam sempre tarefas para fazer, algo para mostrar ou para ensinar. Por isso, considero que ser a única estagiária me permitiu ter o meu tempo para aprender tudo de forma profícua, sem pressas e sobretudo com muita responsabilidade.

3.3.2. Estratégias de divulgação e de Marketing

Durante o estágio tive a possibilidade de realizar *posters* de informação e de estabelecer com o DT um novo método de encomendas. Realizei um formulário capaz de receber dados de receitas eletrónicas, dados para fatura e fornecer dados para o pagamento. O mesmo facilitou e agilizou todo o processo de encomendas e diminuiu a quantidade de chamadas recebidas para realizar encomendas telefónicas. Após a receção da encomenda no formulário, os utentes eram contactados por ordem de receção das encomendas para fazer alguma questão ou aconselhamento, para agendar a hora de levantamento da encomenda e a forma de pagamento.

Este ponto foi sem qualquer dúvida uma oportunidade para mim, enquanto estagiária, de desenvolver competências de comunicação e *Marketing*, de auxiliar no desenvolvimento do projeto “digitalizar a farmácia” e de conseguir uma aproximação do utente à Farmácia.

3.3.3. Desenvolvimento de conhecimentos

O facto de estagiar em plena pandemia de COVID-19 veio trazer uma oportunidade. Muitos utentes procuravam suplementos para aumentar as suas defesas e diminuir o cansaço, queixando-se igualmente de ansiedade e insónia. Enquanto estagiária foi gratificante ajudar estes utentes a resolver algumas das suas preocupações, mas também prestar um conselho farmacêutico para que estes desenvolvessem hábitos saudáveis, que vão para além da toma de suplementos alimentares.

Sem dúvida que esta oportunidade me permitiu obter conhecimento sobre os mais variados suplementos alimentares e produtos à base de plantas. O esclarecimento de dúvidas com fornecedores e a existência de Lineares foi uma mais-valia para que este aconselhamento fosse realizado da melhor forma.

3.3.4. Medicamentos esgotados

Quando penso nos medicamentos esgotados comparo-os a uma moeda, em que de um lado observamos uma perspetiva positiva, mas no reverso da moeda observamos uma perspetiva negativa.

Enquanto estagiária senti que a perspetiva positiva se sobrepunha à negativa, visto que num atendimento em que os medicamentos, na grande maioria inovadores, estão esgotados, abre a possibilidade de sugerir o genérico, de explicar no que este consiste e de explicar a razão para os preços entre um e outro serem tão discrepantes. Para além disto, é essencial desmistificar que um preço superior não garante maior eficácia, segurança e qualidade, pois estas características são exigidas a todos os medicamentos, sejam eles genéricos ou inovadores. Este tipo de abordagem ao utente permite uma aproximação do farmacêutico e a geração de confiança.

São estes fatores que fazem com que considere os medicamentos esgotados uma oportunidade. No entanto, tenho a consciência de que, por vezes, estes medicamentos são medicamentos sem alternativa e aí sim, esta situação trata-se de uma ameaça para a farmácia, se a mesma já não possuir *stock*, mas não uma ameaça para o estágio.

3.4. AMEAÇAS (THREATS)

3.4.1. Obtenção de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e outros produtos de saúde fora da farmácia

Penso que uma das maiores ameaças ao estágio é o facto de os utentes poderem adquirir MNSRM e outros produtos fora da farmácia, pois isto leva a uma compra sem aconselhamento. Estas situações são uma ameaça para nós estagiários, uma vez que, perdemos a oportunidade de fazer atendimentos diferentes e de aconselhar produtos dos quais estamos muito mais classificados para isso do que profissionais com uma formação reduzida.

Estabelecimentos com venda de MNSRM e outros produtos de saúde surgiram desde a aprovação do Decreto-Lei 134/2005, de 16 de Agosto². Estes realizam compras em massa, oferecendo preços mais convidativos, uma vez que, ao contrário das farmácias estes podem estipular o próprio preço.

Considero este facto uma ameaça, pois diversos utentes durante o atendimento, após lhe ser dado um aconselhamento de algum produto e após estar quase completa a venda, reclamam referindo que num espaço, do tipo parafarmácia conseguem comprar o mesmo produto por um preço menor. Por vezes, a culpa do sucedido é colocada no estagiário, que em nada consegue controlar este tipo de situação. Para além disto, esta diferença de preço e o facto de o local prestar um aconselhamento muitas vezes diferente da FC provoca um sentimento de desconfiança por parte do utente.

3.4.2. Incoerências nos valores apresentados no receituário eletrónico

A situação de incoerências no preço apresentado nas receitas eletrónicas, indicando sempre o preço do genérico mais económico foi sem dúvida uma ameaça ao meu estágio.

Os valores apresentados na descrição “o máximo a pagar por esta prescrição é ...” correspondem ao quinto preço mais elevado dentro dos medicamentos mais baratos. Porém, estes valores nem sempre correspondem à realidade, uma vez que estes, por vezes, encontram-se desatualizados. Isto leva à criação de desconfiança por parte dos utentes. Por mais que expliquemos que a farmácia apenas tem a obrigatoriedade de ter em *stock* três dos cinco medicamentos mais baratos de cada grupo homogéneo³, o utente exige comprar aquele medicamento por aquele preço.

Quando surge esta situação num atendimento, a tendência é a não conclusão da venda, pois ao fim ao cabo, no *stock* da farmácia pode não estar disponível aquele medicamento genérico com preço igual à receita. Por isso, alguns utentes acham que o medicamento não é o mesmo, referindo que se irão dirigir a outra farmácia.

Na maioria das vezes estas situações conseguem ser contornadas através de encomendas instantâneas, possíveis de realizar no SIFARMA 2000®. No entanto, o sentimento de desconfiança ameaça a imagem e a postura que mostramos e que tentamos manter idônea.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio em Farmácia Comunitária foi um enorme desafio para mim enquanto estagiária, mas também enquanto pessoa, por todas as adaptações que o estágio sofreu ao longo do tempo. Vivemos numa situação temporal diferente e as expectativas que por vezes tecemos durante o curso podem não se concretizar. Contudo, há que arranjar soluções e mudar a nossa forma de pensar sobre muitos temas. Sem dúvida que este estágio me permitiu olhar para as adversidades com outra perspetiva.

Acabei o estágio com um sentimento de gratidão enorme, por me ter permitido ajudar, aconselhar e sobretudo por permitir uma maior aproximação aos utentes, de modo a perceber melhor as suas realidades. Nestes meses fui confrontada com diferentes situações que exigiam a aplicação de conhecimentos e a tomada de decisões conscientes que me permitiram crescer e melhorar enquanto profissional de saúde.

Toda a organização e gestão da Farmácia Senhora Da Ajuda realizada pelo Dr. José Ezequiel foi determinante para a sensação de segurança que sentia todos os dias de estágio e para que tudo funcionasse com a maior normalidade possível.

Atualmente, muitos utentes olham para a Farmácia Comunitária apenas como um local de dispensa ou venda de medicamentos e é essencial estabelecer estratégias de aproximação como a entrega de encomendas, onde é possível falar com o utente com mais calma sem a azáfama da farmácia, mas também o aconselhamento através de uma videochamada. Ambas as estratégias são sem dúvida o futuro da Farmácia Comunitária e sinto que durante este estágio me senti muito próxima desse futuro.

Deixar o meu agradecimento ao Dr. José Ezequiel por toda a sabedoria, por todo o conhecimento e perspetivas futuras de Farmácia Comunitária, que desde o primeiro dia me incutiu. E agradecer também às restantes profissionais, com especial atenção à Dra. Cristina Pereira, que foi sem dúvida uma tutora em variadíssimas funções e que se mostrou sempre disponível para esclarecer as minhas dúvidas, mesmo durante o ato do atendimento.

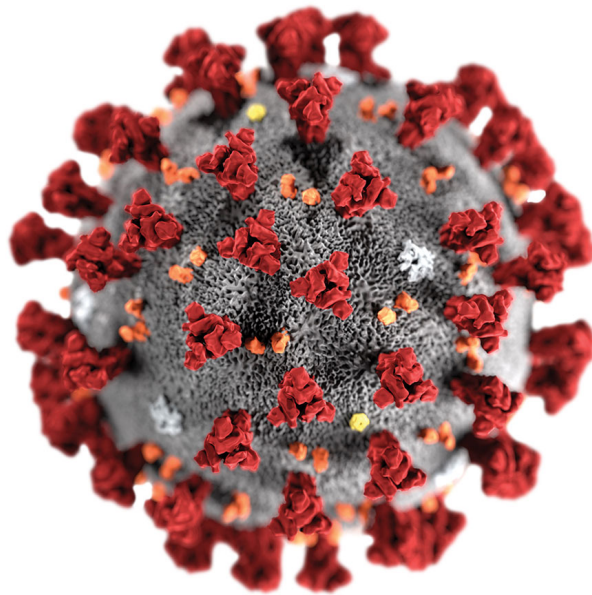
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INFARMED I.P. - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde.** :1-38 [Consultado a 20 de julho 2020]. Disponível na internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=
2. Ministério da Saúde. - **Decreto-Lei n.º 134/2005. 2005:4763-4765** [Consultado a 20 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/243692/details/maximized>
3. INFARMED IP. - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** :1-42 [Consultado a 22 de julho 2020]. Disponível na internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790

PARTE III

Monografia

“SARS-CoV-2, da China para o Mundo”



I. ABREVIATURAS

ACE2 – *Angiotensin converting enzyme II*
/Enzima de conversão da Angiotensina II

CG – Complexo de Golgi

COVID-19 – *New Coronavirus Disease*

DAMPs – *Damage Associated Molecular Pattern*

E – Proteína do Envelope Viral

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

HE – Hemaglutinina-esterase

M – Proteína da Membrana

MERS-CoV – *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*

N – Proteína da Nucleocápside

nsps – Proteínas Não Estruturais

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORF – *Open Reading Frames*

ppI – Poliproteína I

RER – Reticulo Endoplasmático Rugoso

RNA – *Ribonucleic Acid/ Ácido*
Ribonucleico

RT-PCR – *Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction/* Transcrição Reversa seguida da Reação em Cadeia da Polimerase

S – Proteína *Spike*

S1 – Subunidade 1 da proteína S

S2 – Subunidade 2 da proteína S

SARS – *Severe Acute Respiratory Syndrome*
/ Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV/SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*

SDRA – Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNS – Sistema Nacional de Saúde

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VLPs – Partículas semelhantes a vírus

2. RESUMO

O *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2)* é um vírus da família *Coronaviridae* do género *Betacoronavirus* e do subgénero *Sarbecovirus*. Tal como todos os coronavírus conhecidos, este é um vírus envelopado com uma única cadeia de ácido ribonucleico (RNA) e apresenta uma estrutura esférica e um diâmetro médio de 125 nm. O genoma do SARS-CoV-2 tem 80,26 % de homologia com o genoma do SARS-CoV, daí a sua designação ter origem no último. Até à data de 19 de julho de 2020 já foram relatados mais de 14 milhões de casos positivos para a infeção por SARS-CoV e mais de 600 mil mortes, distribuídos por 228 países e territórios.

Algumas proteínas estruturais são consideradas determinantes, como a proteína transmembranar, designada de proteína M, a proteína da nucleocápside, designada de proteína N, a proteína do envelope viral, designada de proteína E e a proteína *Spike*, designada de proteína S. A proteína S apresenta-se na forma de saliência à superfície do vírus e é responsável pela interação do vírus com o seu recetor, a Enzima de Conversão da Angiotensina II (ACE2). Esta encontra-se à superfície de algumas células, tais como células pulmonares AT2, células epiteliais estratificadas do esófago superior, enterócitos do íleo e cólon.

O morcego é o reservatório e o hospedeiro principal do SARS-CoV-2, contudo existem diferentes estudos que sugerem a existência de hospedeiros intermediários, como o pangolim de Guandong e a civeta.

As complicações mais comuns são ao nível pulmonar podendo progredir rapidamente e originar a Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). Esta implica lesão pulmonar e disfunção no sistema de oxigenação. Todavia, a infeção pode levar a complicações ao nível de outros órgãos, tais como o coração, vasos sanguíneos, cérebro, olhos, nariz, fígado, rins e intestinos.

Até à data não existe tratamento específico para a infeção por SARS-CoV-2 e esta ainda não se encontra totalmente controlada. É essencial prevenir novas infeções e para isso, é crucial o controlo das fontes de infeção, identificação e bloqueio das rotas de transmissão e por último testar primeiramente a população mais suscetível e posteriormente a restante população.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Proteína *Spike*; Morcego; Enzima de conversão da angiotensina II; Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda; SDRA; China.

3. ABSTRACT

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) is a virus of the *Coronaviridae* family of the genus *Betacoronavirus* and of the subgenus *Sarbecovirus*. Like all known coronaviruses, this is an enveloped virus with a single ribonucleic acid (RNA) strand, has a spherical structure and an average diameter of 125 nm. The SARS-CoV-2 genome has 80.26% homology with the SARS-CoV genome, hence its designation originated from the latter. As of July 19, 2020, more than 14 million positive cases have been reported for SARS-CoV infection and more than 600,000 deaths, spread across 228 countries and territories.

Some structural proteins are considered determinants, such as the transmembrane protein, called the M protein, the nucleocapsid protein, called the N protein, the viral envelope protein, called the E protein and the Spike protein, called the S protein. The S protein presents itself as a protrusion on the surface of the virus and is responsible for the interaction of the virus with its receptor, the angiotensin converting enzyme II (ACE2). This is found on the surface of some cells, such as AT2 lung cells, stratified epithelial cells of the upper esophagus, enterocytes of the ileum and colon.

The bat is a reservoir and the main host of SARS-CoV-2, however, there are different studies that suggest the existence of intermediate hosts, such as the Guangdong pangolin and the civet.

The most common complications are at the pulmonary level and can progress rapidly and lead to Acute Respiratory Difficulty Syndrome (ARDS). This implies lung injury and dysfunction in the oxygenation system. However, the infection can lead to complications at the level of other organs, such as the heart, blood vessels, brain, eyes, nose, liver, kidneys, and intestines.

To date, there is no specific treatment for SARS-CoV-2 infection, and it is not yet fully controlled. It is essential to prevent new infections and for that it is crucial to control the sources of infection, identify and block transmission routes and, finally, test the most susceptible population first and then the rest of the population.

Keywords: SARS-CoV-2; Spike Protein; Bat; Angiotensin converting enzyme II; Acute Respiratory Distress Syndrome; SDRA; China.

4. NOTA INTRODUTÓRIA

As infeções respiratórias são conhecidas pela população como infeções que podem causar a morte, pois são consideradas doenças transmissíveis e com alguma facilidade de transmissão. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as infeções respiratórias inferiores são consideradas a quarta causa principal de morte no mundo ¹.

As infeções respiratórias podem ter origem viral ou bacteriana, mas independentemente da sua origem a taxa de mortalidade é sempre elevada ^{2,3}. Os vírus respiratórios mais associados a estas infeções são Adenovírus, vírus Influenza, Rinovírus e Coronavírus ⁴.

Os Coronavírus, até ao ano de 2003, não eram considerados como agentes patogénicos graves para os humanos, pois a infeção respiratória causada pelos mesmos tratava-se apenas de infeções do trato respiratório superior. No entanto, em 2003 esta perspetiva do vírus mudou, pois surgiu na Ásia um novo Coronavírus (SARS-CoV) capaz de causar Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Este vírus afetou, aproximadamente, 8000 pessoas e causou cerca de 700 mortes ⁴.

Na Arábia Saudita, em 2012, ocorreu um surto devido a um coronavírus, designado de *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), que culminava na Síndrome Respiratória do Médio Oriente e que ultrapassou novamente a barreira das espécies, resultando na infeção de aproximadamente 2000 pessoas e causando a morte a cerca de 609 pessoas ⁵.

Em 2019 surge uma nova estirpe de coronavírus, oriundo dos morcegos, que conseguiu ultrapassar novamente a barreira das espécies. Foi designado SARS-CoV-2, pois é uma estirpe filogeneticamente semelhante ao SARS-CoV ⁶. À data de 19 de julho, já há mais de 14 milhões de pessoas infetadas e mais de 600 mil mortes em todo mundo. ⁷ A China, mais precisamente em Wuhan, local onde se observaram os primeiros casos, conta com mais de 4 mil mortos e mais de 85 mil infetados (À data de 19 de julho)⁸. O SARS-CoV-2 foi o terceiro coronavírus a surgir nas últimas duas décadas, responsável por surtos multinacionais, originando uma morbidade e mortalidade substancial ⁹.

5. NOVO CORONAVÍRUS – SARS-CoV-2

5.1. CLASSIFICAÇÃO, ESTRUTURA E GENOMA

Sete coronavírus conseguiram, até à data atravessar a barreira das espécies e infetar humanos, sendo o último o SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, com uma única cadeia de RNA e apresenta uma estrutura esférica, com um diâmetro médio de 125 nm. De todos os coronavírus anteriores, o genoma do vírus MERS-CoV é considerado um dos mais extensos genomas de cadeia de RNA, contendo cerca de 30 kilobases ^{10,11}.

O SARS-CoV-2 é um vírus da família *Coronaviridae* do género *Betacoronavirus* e do subgénero *Sarbecovirus* ^{10,11}. O seu genoma apresenta cerca de 80,26 % de homologia com o genoma do SARS-CoV ¹² e com o coronavírus encontrado no pangolim de Guandong ¹¹. Apresenta ainda 50% de semelhança quando comparado com o MERS-CoV ⁸. Os vírus da família *Coronaviridae* têm pouca resistência a temperaturas mais altas do que a temperatura corporal humana, não resistindo a 56 °C durante 30 minutos ¹¹. Estes podem ainda ser inativados quando entram em contacto com álcool etílico a 75 %, desinfetantes à base de cloro, ou ácido per-acético ¹¹.

O genoma do SARS-CoV-2 encontra-se dentro de uma cápside helicoidal, constituída por uma proteína, a proteína da nucleocápside designada de proteína N. Através do seu N-terminal, a proteína N desempenha um papel essencial na replicação e na transcrição do vírus, pois envolve o ácido nucleico, RNA viral ¹³. A cápside helicoidal está envolta por um envelope viral, constituído por fosfolípidos e algumas proteínas. Algumas proteínas são consideradas principais e determinantes, como a proteína transmembranar, designada de proteína M, a proteína do envelope viral propriamente dito, designada de proteína E e a proteína *Spike*, designada de proteína S ^{11,14,15}. A proteína M, a que se encontra em maior abundância, é uma proteína estrutural, com três domínios transmembranares que define a estrutura e o formato do envelope viral ^{14,15}. Esta pode apresentar várias conformações para promover a sua ligação à nucleocápside e modelar a curvatura do envelope viral ^{14,15}. A proteína E é uma proteína crucial para a estrutura do vírus, pois influencia a entrada do vírus na célula hospedeira, devido à sua atividade como canal iónico, e a interação entre o vírus e a célula hospedeira ¹⁵. Existe a possibilidade de alguns coronavírus possuírem uma quinta proteína associada ao envelope, a Hemaglutinina-esterase, designada de proteína HE. Esta é importante na estrutura viral e na interação do vírus com a célula hospedeira. A proteína HE pode ainda influenciar a patogenicidade do vírus ¹⁴.

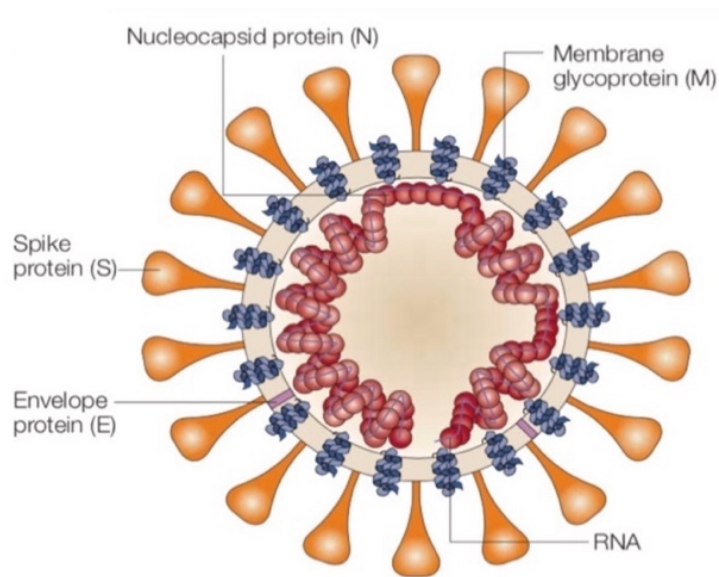


Figura 1 – Estrutura do SARS-CoV-2 (Imagem adaptada de Sadler, K *et al.* (2003), SARS-Beginning to understand a new virus, Nature Reviews Microbiology) ¹⁶

A proteína S, apresenta-se na forma de saliência à superfície do vírus e medeia a interação entre este e a célula hospedeira, através da sua ligação à Enzima de Conversão da Angiotensina II (ACE2), recetor da célula hospedeira ¹¹. A proteína S é determinante, pois influencia o tropismo e induz a resposta imune do hospedeiro ^{14,13}. A proteína S possui três segmentos, um *ectodomain*, uma âncora transmembranar e uma porção intracelular. O *ectodomain* consiste em duas subunidades, S1 e S2, com funções distintas. A subunidade S1 liga-se à célula hospedeira e a subunidade S2 é determinante na fusão entre o envelope viral e a membrana da célula hospedeira. Quando a S1 se liga ao recetor de superfície da célula hospedeira, a subunidade S2 funde o envelope viral com a membrana da célula hospedeira, permitindo que o genoma do vírus penetre a célula hospedeira. Estes dois processos são etapas cruciais no mecanismo de infeção, e por isso ambas as subunidades estão a ser estudadas, de modo a que futuramente sejam consideradas alvos na terapêutica ¹⁴.

5.1.1. Comparação com SARS-CoV

Num estudo foi possível comparar as energias livres da proteína S dos dois vírus (SARS-CoV e SARS-CoV-2), e observou-se que a energia total livre da proteína S no SARS-CoV-2 ($G_{total} = -67.303,28$ kcal/mol) era menor do que no SARS-CoV ($G_{total} = -63.139,96$ kcal / mol). Este resultado significa que a proteína S do SARS-CoV-2 tem mais estabilidade, e por isso a capacidade de ficar ativo a temperaturas mais altas é maior do que a do SARS-CoV. A

diminuição da energia livre pode ter origem nas mutações que a proteína S sofre, para se conseguir adaptar ao recetor na célula hospedeira. Quanto menor for a energia livre, melhor o vírus se irá adaptar a temperaturas mais elevadas, o que explica o facto de o reservatório natural destes dois vírus ser os morcegos, pois estes possuem uma temperatura corporal superior ao humano ¹⁷. Neste estudo também foi realizada uma comparação da ligação da proteína S ao seu recetor preferencial, a ACE2, para ambos os vírus. Apesar da conservação do recetor e do mecanismo de ligação ainda não ser totalmente conhecido, foi possível perceber que o SARS-CoV-2 é mais infeccioso do que o SARS-CoV, não só por causar globalmente mais casos positivos do que o SARS-CoV ¹⁸, mas também porque a ligação estabelecida entre a proteína S e o recetor na célula hospedeira, apresenta maior afinidade e maior flexibilidade da ligação do que o SARS-CoV ^{17,19}. Em suma, este estudo revela que o SARS-CoV-2 apresenta uma capacidade de transmissão e de resistência superior ao SARS-CoV, pois tem uma maior capacidade para resistir a temperaturas elevadas, ficando ativo no ar ou num solvente mais tempo do que o SARS-CoV. No entanto, este tempo de sobrevivência é limitado e pode ser menor se a temperatura for muito elevada. Esta capacidade de resistência superior ao SARS-CoV, deve-se à flexibilidade da ligação ao recetor e a uma maior capacidade de adaptação do SARS-CoV-2 ¹⁷. Apesar de ser considerado mais infeccioso, o SARS-CoV-2 é considerado menos virulento, pois a maioria dos casos positivos não apresenta sintomas severos ¹⁸.

Atendendo que a proteína *Spike*, influencia de forma direta a estabilidade e a função do vírus, é importante comparar a mesma no SARS-CoV e SARS-CoV-2. A proteína S de ambos os vírus apresenta 50 aminoácidos conservados no domínio SI ao contrário de outros coronavírus, em que os genes que os codificam sofreram mutações ¹⁰.

5.2. INFEÇÃO CELULAR

Embora o mecanismo de replicação e transcrição do SARS-CoV-2 não esteja completamente esclarecido ²⁰, estudos mostram que é possível perceber que o recetor ao qual o SARS-CoV-2 se liga é a ACE2, uma enzima do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, responsável pela conversão de angiotensina II em angiotensina I e que influencia a patogénese da hipertensão ¹⁰.

A proteína S é responsável pelo mecanismo de entrada do vírus na célula hospedeira. Esta liga-se através de 8 resíduos de ligação ^{8,21} que interagem com a ACE2, na superfície de algumas células ¹³, tais como células pulmonares AT2, células epiteliais estratificadas do esófago superior e enterócitos do íleo e cólon ^{22,23}.

A elevada expressão da ACE2 à superfície das células, no sistema digestivo e respiratório, indica que estes locais têm maior probabilidade de sofrerem algum tipo de dano causado pela interação vírus-recetor. No entanto, estas interações acontecem com mais frequência no sistema respiratório, pois as células pulmonares AT2 são o alvo principal do SARS-CoV-2 ^{18,24}. Devido às semelhanças a nível genómico entre SARS-CoV e SARS-CoV-2, as respostas inflamatórias causadas por estes são semelhantes. A infeção por SARS-CoV-2 pode levar a pneumonias graves, tal como acontecia com o SARS-CoV ^{21,25}.

Num estudo com 1099 infetados por SARS-CoV-2, verificou-se que a expressão de ACE2 é maior nos homens. Este estudo, permitiu concluir que algumas hormonas sexuais podem afetar o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Apesar da atividade da ACE2 não ser diferente para ambos os sexos, os homens apresentam uma expressão maior de ACE2 a nível pulmonar do que as mulheres, pois esta enzima está presente em cinco tipos de células diferentes nos homens e em dois a quatro tipos de células diferentes nas mulheres ^{23,26}. Apesar da expressão de ACE2 ser maior na população asiática em detrimento da europeia e americana, o que indicava um maior número de casos positivos na Ásia, este facto não se comprovou, pois a população americana e a europeia encontram-se mais afetadas que a população asiática ^{27,28}.

Quando em contacto com os recetores à superfície da célula hospedeira, a proteína S é clivada por protéases (tripsina e furina) em dois locais entre os domínios S1 e S2, permitindo a ocorrência de alterações conformacionais. Posteriormente, o domínio S2 é clivado para que o peptídeo responsável pela fusão entre o envelope viral e a membrana da célula hospedeira seja exposto. É através da exposição do peptídeo que ocorre a entrada do vírus na célula hospedeira ¹³. O genoma é então libertado no citoplasma da célula hospedeira e o RNA genómico vai ser traduzido em proteínas não estruturais designadas de nsps, a partir de 2 regiões de leitura (*Open Reading Frames (ORF)*), ORF1a e ORF1b. A ORF1a vai produzir o polipeptídeo 1a (pp1a) que é posteriormente clivado por protéases virais em 11 nsps e a ORF1b vai produzir o polipeptídeo 1b (pp1b) posteriormente clivado também por protéases virais em 15 nsps. Para além disto, o genoma viral é utilizado para a replicação e transcrição, sendo estas etapas mediadas pela RNA polimerase dependente de RNA, onde irão ser sintetizados intermediários de RNA subgenómico de polaridade negativa para servirem de modelo para a síntese de RNA genómico com polaridade positiva. O RNA subgenómico vai ser traduzido nas proteínas estruturais conservadas, as proteínas S, M, E, N e em várias proteínas acessórias ^{14,16,29}. As proteínas S, M e E são inseridas no Reticulo Endoplasmático Rugoso (RER) e posteriormente transportadas para uma região entre o RER e o Complexo

de Golgi (CG). É nesta região que o RNA genómico e a proteína N se juntam para formar a nucleocápside. A proteína M vai ligar-se à proteína N com o intuito de estabilizar a nucleocápside e de finalizar a montagem viral. Posteriormente, a interação da proteína M com a proteína E irá formar o envelope viral, obtendo partículas semelhantes a vírus (VLPs), que após maturação no CG, serão transportadas para a superfície da célula e serão libertadas (Figura 2) ^{13,14,16,28,29}.

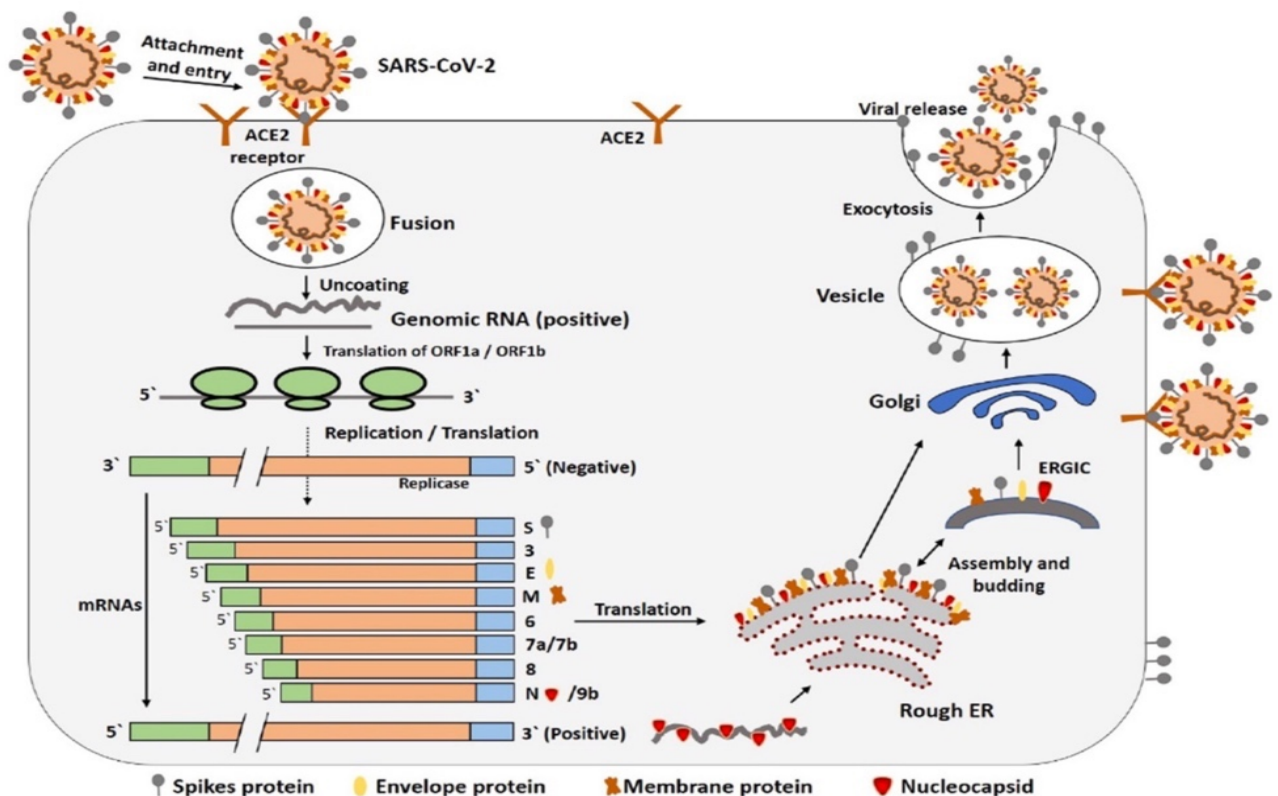


Figura II – Mecanismo de infecção celular do SARS-CoV-2 (Imagem adaptada de Adnan, M *et al.* (2020), COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses, Elsevier) ³⁰

5.3. ORIGEM E RESERVATÓRIO

As infecções por SARS-CoV, MERS-CoV e agora SARS-CoV-2 têm origem zoonótica, e estão diretamente relacionadas com a exposição, contacto e o consumo de carne de caça, animais selvagens e exóticos, expostos e vendidos em mercados não regulamentados e com poucas condições de higiene. A venda destes animais aumenta o potencial de infecções virais que ultrapassam a barreira das espécies e acabam por infetar humanos ³¹.

Um estudo com 9 pessoas positivas para a infecção por SARS-CoV-2 mostrou uma maior semelhança genómica com dois coronavírus, que normalmente se encontram em morcegos,

o bat-SL-CoVZC45 e o bat-SL-CoVZXC21. Através deste estudo e de investigações anteriores com SARS-CoV e MERS-CoV, é possível concluir que o morcego é o reservatório e o hospedeiro principal do SARS-CoV-2, pois um grande número de amostras vindas de morcegos-ferradura chineses, continham sequências de coronavírus semelhantes ao SARS-CoV-2^{15,31}. Para além disto, existe a possibilidade de outro animal selvagem ser um hospedeiro intermediário que estabelece a ligação entre os morcegos e a população humana^{31,19}, uma vez que, durante os primeiros casos registados de infeção na China, os morcegos estariam em hibernação e não estariam a ser comercializados nestes mercados. A semelhança das sequências genómicas do SARS-CoV-2 com os coronavírus encontrados em morcegos é de aproximadamente 90 %¹⁰. Contudo, existem outros animais, com sequências genómicas com uma maior percentagem de semelhança relativamente ao SARS-CoV-2. É o exemplo da civeta, um animal selvagem vendido nestes mercados (epicentros da pandemia), aquando o aparecimento desta nova infeção^{31,19}. Além da semelhança com o coronavírus encontrado na civeta, a sequência do genoma do SARS-CoV-2 tem uma semelhança de aproximadamente 80,26 % com o coronavírus encontrado no pangolim de Guandong¹². As semelhanças genómicas entre SARS-CoV-2 e o coronavírus encontrado no pangolim de Guandong, podem sugerir que os ambos usam o mesmo recetor para se ligar ao hospedeiro, indicando assim que este animal (pangolim de Guandong) também pode ser um hospedeiro intermediário^{19,32}.

5.4. EPIDEMIOLOGIA

O primeiro caso de infeção em humanos por SARS-CoV-2 surgiu a 9 de dezembro de 2019 em Whuan. Na europa, os primeiros casos surgiram a 24 de janeiro de 2020 na França, tratando-se de 5 pessoas, 3 homens e 2 mulheres, com idades compreendidas entre 30 e 80 anos, todos com origem chinesa. Estes tinham viajado da China para França no dia 15 de janeiro de 2020. O homem de 80 anos deparou-se com uma evolução rápida da infeção levando à falência de múltiplos órgãos, com disseminação sistémica do vírus, sendo que este morreu 14 dias depois. Os restantes recuperaram e o último doente teve alta no dia 19 de fevereiro de 2020³³.

Num estudo com os primeiros infetados de Wuhan, com cerca de 425 pessoas com diagnóstico confirmado, com uma média de idades de 59 anos e com 56 % da população do estudo a pertencer ao sexo masculino, foi possível concluir que, 55 % dos casos confirmados tiveram origem no consumo de algum animal do mercado de frutos do mar em Wuhan. O período de incubação destes doentes foi de cerca de 5,2 dias³⁴.

Na China foram estudados 72315 indivíduos com diagnóstico confirmado de infeção por SARS-CoV-2 ou identificados como casos suspeitos ou assintomáticos. As idades estavam compreendidas entre os 30 e os 79 anos (86,6 %), onde a faixa etária dos 80 anos apresentava a maior taxa de mortalidade com cerca de 20,3 %. O sexo masculino foi o mais afetado, com uma escala de 1:06, ou seja, 1 homem infetado para 0,6 mulheres. A maioria dos casos positivos apresentava sintomas leves e nestes casos não se registou nenhum óbito, já nos casos críticos a taxa de mortalidade foi de aproximadamente 49 % ^{34,35,36,37}.

A média de idades da infeção por SARS-CoV-2 em casos pediátricos varia entre os 1,5 meses a 17 anos, sendo que estes casos ocorreram devido ao contacto próximo com indivíduos infetados e normalmente em seio familiar ³⁸.

Até à data de 19 de julho de 2020 já foram relatados mais de 14 milhões de casos positivos para a infeção por SARS-CoV, distribuídos por 228 países e territórios, com uma taxa de letalidade de aproximadamente 4,2 % (602.757/14.311.886)². A taxa de letalidade do SARS-CoV-2 depende do país em questão. Este valor mantém-se inferior à taxa de letalidade do MERS-CoV, que é aproximadamente 34,4 % ²¹. Apesar da taxa de letalidade do SARS-CoV-2 apresentar um valor mais baixo quando comparado com o MERS-CoV, o número de pessoas infetadas pelo SARS-CoV-2 é muito superior.

5.5. TRANSMISSÃO DO VÍRUS

A transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer de pessoa para pessoa, através de portadores pré-sintomáticos, sintomáticos e assintomáticos. A transmissão sintomática, ou seja, quando o indivíduo transmissor apresenta sintomas é a via de transmissão mais comum. Esta ocorre através do contacto com gotículas respiratórias expelidas por indivíduos infetados ou do contacto com objetos e superfícies contaminadas por gotículas ou aerossóis. A transmissão pré-sintomática parece ocorrer entre um e três dias antes do aparecimento dos sintomas. Por fim, e não tão comum, a transmissão assintomática, ou seja, quando a infeção é transmitida por indivíduos que não desenvolvem sintomas. Estes indivíduos apesar de possuírem uma carga viral menor, podem transmitir o vírus de igual modo, no entanto a probabilidade disto ocorrer é mais reduzida ^{10,15,21}.

A via fecal-oral pode ser uma via de transmissão plausível, todavia ainda não existem estudos suficientes para se apresentar como tal. Nos Estados Unidos foi possível analisar amostras fecais através da Reação em Cadeia da Polimerase precedida de Transcrição Reversa (RT-PCR) em tempo real. Nestas amostras foi detetado RNA viral, apresentando um resultado positivo para SARS-CoV-2 ^{11,39}. Na China foi relatado o isolamento do vírus ativo em amostras

fecais e retais após testes com resultado negativo em amostras nasofaríngeas. Estas duas evidências podem levar à hipótese de que a via fecal-oral pode ser uma via de transmissão ³⁶. Tendo em conta que a ACE2 se encontra em células do trato gastrointestinal, nomeadamente nos enterócitos do íleo e do colon, e baseado no número crescente de evidências em que o sistema gastrointestinal pode ser uma rota alternativa de infeção ³⁹, é necessário que haja o cuidado de explorar esta possível via de transmissão e excreção, pois leva à possibilidade de contaminação de águas de redes públicas ². Contudo, é crucial frisar que a deteção extrapulmonar de RNA viral sem uma análise por RT-PCR em tempo real, não implica que o vírus esteja ativo e por consequência infeccioso ^{11,39}.

Outra possível via de transmissão, a via vertical intrauterina ¹¹, ainda está por demonstrar, pois os dados descritos na literatura ainda são muito limitados ^{2,40}.

5.6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

5.6.1. Período de incubação

Através de alguns dados epidemiológicos é possível estabelecer o período de incubação da infeção por SARS-CoV-2. Este pode variar entre 1 a 14 dias, sendo que o período de incubação médio é de 5,5 dias ²¹.

Normalmente os sintomas surgem entre os 5-7 dias após a infeção, mas existe a possibilidade de existirem pessoas assintomáticas, que não apresentam qualquer sintoma, mas que possuem carga viral suficiente para infetar outros à sua volta ³⁷.

5.6.2. Principais Sinais e Sintomas

As manifestações clínicas mais comuns são febre (83-98 %), tosse (59-82 %), dificuldades respiratórias e falta de ar (19-55 %) e fadiga ou dores musculares (11-44 %) ^{36,38}. Alguns casos podem ainda apresentar dor de garganta, dor de cabeça e rinorreia, sendo que estes sintomas são normalmente precedentes ao aparecimento de febre ³⁶.

Em dois estudos, cerca de 20% dos doentes apresentaram sintomas gastrointestinais leves, nomeadamente, diarreia ^{41,36}. Isto acontece devido à existência de células no intestino que apresentam o recetor ACE2 à superfície, desse modo o vírus consegue chegar ao trato gastrointestinal inferior e ligar-se ao seu recetor ⁴².

Nos casos confirmados existem várias classificações clínicas, tais como infeção assintomática, infeção aguda do trato respiratório superior (febre, tosse, dor de garganta, congestão nasal, fadiga, cefaleia e até mialgias) ³⁷, pneumonia leve (febre, sintomas

respiratórios, associadas a uma tomografia computadorizada que indica pneumonia), e pneumonia grave (aumento da frequência respiratória, saturação de oxigênio com valores inferiores a 92 %, hipoxia, apneia intermitente, cianose, sonolência, coma ou convulsão, perda de apetite e dificuldade na deglutição) ³⁸.

Cerca de 80 % das manifestações comuns em casos confirmados apresentam apenas infecção aguda do trato respiratório superior. Apenas 15 % apresenta quadros clínicos mais graves, como pneumonia e dificuldades respiratórias graves, com necessidade de internamento. Uma pequena percentagem, cerca de 5 % pode necessitar de ventilação e internamento nos cuidados intensivos ².

Os casos pediátricos positivos, nomeadamente entre as idades 1,5 meses e 17 anos são normalmente assintomáticos, ou em caso sintomático apresentam febre, tosse seca e fadiga. Poucos são os casos pediátricos que apresentam sintomas a nível do sistema respiratório superior, como congestão nasal e inflamação da mucosa nasal. Alguns casos podem ainda apresentar sintomas a nível do sistema gastrointestinal, como diarreia, dor ou desconforto abdominal, náuseas e vômitos. Em suma, a maioria das crianças infetadas apresenta sintomatologia leve, sendo que a maioria recupera rapidamente, num período de 1 a 2 semanas ³⁸.

5.6.3. Principais complicações e fatores de risco associados

Existem vários estudos, dos quais se podem retirar algumas conclusões à cerca das diferentes complicações causadas pela infeção por SARS-CoV-2. Quando estas manifestações levam a doenças do foro respiratório, como infeções respiratórias mais graves, passa a denominar-se *New Coronavirus Disease (COVID-19)*, ou seja, a doença causada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2 ⁴¹, que pode culminar em pneumonia fatal, mas que normalmente apresenta sintomas leves, tais como febre, tosse, dor de garganta, rinorreia ²⁹.

A maioria dos casos positivos apresenta uma sintomatologia ligeira, com inflamação pulmonar irregular, contudo uma percentagem destes casos pode apresentar Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Quando ocorre morte celular, determinadas proteínas do citoplasma, designadas de *Damage Associated Molecular Pattern (DAMPs)*, são libertadas para o exterior da célula e são capazes de causar reações inflamatórias. A SARS é causada por essa resposta inflamatória desregulada, que pode progredir para uma “tempestade de citocinas”, levando à infeção de outros órgãos para além do pulmão e culminar na falha de múltiplos órgãos ⁴³.

Ao contrário dos casos pediátricos, os casos de infecção em idade adulta apresentam manifestações mais severas ³⁸, que podem progredir rapidamente e originar Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), esta implica lesão pulmonar e disfunção no sistema de oxigenação. A principal manifestação clínica da SDRA é a apresentação de infiltrados pulmonares bilaterais visíveis nas radiografias ao tórax e agitação, confusão mental, taquicardia e hipotensão arterial derivadas da hipoxemia (baixa concentração de oxigênio no sangue arterial) ^{36,37,44,45}. A SDRA é uma das complicações mais graves nos doentes com COVID-19 ¹⁸, culminando na morte de 2,3-3 % dos casos ⁴⁶.

As complicações mais comuns são a nível pulmonar, todavia a infecção pode levar a complicações noutros órgãos, tais como no coração, vasos sanguíneos, cérebro, olhos, nariz, fígado, rins e intestinos. No coração e nos vasos sanguíneos pode ocorrer a formação de coágulos, enfarte do miocárdio e endocardite. As complicações a nível cerebral podem ser acidentes vasculares cerebrais, convulsões e inflamação cerebral, contudo estas ainda são incertas e precisam de mais estudos. Os danos renais são normalmente os casos mais graves, pois na sua maioria levam à morte. As complicações menos graves e mais frequentes são a nível ocular, como conjuntivites e inflamação na pálpebra, já a nível nasal, nos casos mais graves, os doentes podem perder o olfato⁴².

Diferentes estudos mostram que doentes com idade superior a 60 anos apresentam, na maioria das vezes doenças crónicas associadas, como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, doenças do foro respiratório e também do sistema endócrino. Assim, uma grande percentagem desta população apresenta necessidade de internamento nos cuidados intensivos. Estes estudos mostram igualmente que quanto mais avançada for a idade, maior a probabilidade de que a infecção tome proporções mais graves, podendo mesmo chegar a estados críticos e consequentemente à falência de órgãos e morte. A probabilidade de desenvolver diversas patologias, como arritmias, lesões a nível renal e hepático, durante o internamento também é elevada. A dificuldade progressiva em combater a infecção, por parte dos idosos, é consequência da sua resposta pró-inflamatória mais prolongada, ao contrário do que acontece nos doentes mais jovens. Isto ocorre devido a falhas no sistema imune, pois a função imune humoral está diminuída, potenciando os baixos resultados a nível da recuperação da infecção e o aumento de óbitos em ambiente hospitalar ^{41,47-50}.

5.7. FATORES DE RISCO

Pessoas idosas com doenças crónicas do tipo cardíaca, pulmonar, neoplasias, hipertensão, ou pessoas com comprometimento do sistema imune (pessoas com doenças autoimunes, com

Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (VIH/SIDA), ou doentes transplantados) fazem parte de diversos grupos de risco, que quando expostos à infecção têm maior probabilidade de desenvolver manifestações mais graves da COVID-19 ².

Existem outros fatores de risco associados ao estilo de vida, como o tabagismo e a dieta, no entanto os estudos existentes são limitados ². O tabagismo compromete o sistema imunitário, aumentando o risco de possíveis infecções virais. Outro aspeto associado ao tabagismo é que durante o ato de fumar, os dedos ou os objetos associados, como os cigarros de aquecimento ou eletrónicos, podem estar contaminados, levando à possibilidade de transmissão do vírus. Fumadores correm mais risco de desenvolverem patologias graves associadas à infecção e demoram mais tempo a resolver a infecção ¹⁸.

Apesar de existir pouca informação relativamente a grávidas e COVID-19, estas apresentam alterações imunológicas durante a gravidez. Devido a isto, as grávidas são mais suscetíveis a determinado tipo de infecções virais, que incluem a infecção por SARS-CoV-2. Durante o período de gestação, a mulher corre mais risco de desenvolver comorbilidades associadas à infecção, do que a população em geral ².

5.8. DIAGNÓSTICO

A maioria do diagnóstico efetuado para o novo coronavírus encontra-se baseado na história clínica do indivíduo, nas radiografias ao tórax e principalmente na identificação do ácido nucleico do vírus, da qual depende a confirmação do diagnóstico. Com o constante aumento de casos suspeitos, é extremamente necessário a realização de testes de diagnóstico a todos os possíveis infetados. Contudo, os testes de diagnóstico apenas são usados em casos suspeitos, levando ao atraso do diagnóstico e à incompletude na atualização de novos casos.

O diagnóstico específico do SARS-CoV-2 é realizado através da amplificação de ácidos nucleicos, pela Transcrição Reversa seguida da Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) em tempo real. Atualmente é possível obter o resultado do diagnóstico rapidamente, através de testes moleculares desenvolvidos por algumas indústrias farmacêuticas ³⁶. Para além dos testes de diagnóstico através de RT-PCR em tempo real, estão a ser realizados testes serológicos com testes convencionais de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), para averiguar a presença de anticorpos específicos e aferir a imunização do doente ao SARS-CoV-2. No entanto, apesar do último método primar pelo elevado rendimento e pela rapidez na identificação da imunização, a análise por RT-PCR deve ser efetuada em detrimento dos ensaios de ELISA, pois estes só devem ser utilizados apenas se o RT-PCR não estiver disponível

Para a realização do diagnóstico é necessário a colheita de amostras biológicas respiratórias, normalmente do trato respiratório superior (exsudado da nasofaringe e orofaringe e/ou expectoração), no entanto é possível colher amostras do trato respiratório inferior (aspirado endotraqueal ou lavado bronco-alveolar). A recolha de apenas uma amostra do trato respiratório superior pode não ser suficiente para confirmar a infeção, assim sendo, é preferível que se realize a colheita de duas amostras do trato respiratório superior ⁵¹.

Para além do diagnóstico frequente através de reação de RT-PCR e da realização de testes serológicos através dos testes convencionais de ELISA, podem ser executadas outras determinações laboratoriais que poderão auxiliar o diagnóstico. Numa fase precoce da infeção, a contagem de glóbulos brancos (linfócitos) poderá estar diminuída, já os níveis de algumas enzimas hepáticas e musculares poderão estar aumentados. A maioria dos indivíduos infetados apresenta o nível de proteína C-reativa aumentado, bem como as taxas de sedimentação de eritrócitos. Para além destes testes laboratoriais é possível realizar exames tomográficos ou radiológicos ao tórax, pois aquando da infeção estes mostram algumas alterações a nível intersticial e uma maior deterioração em casos mais graves, podendo ainda ser visível um derrame pleural nestas imagens ³⁸.

5.9. TRATAMENTO

5.9.1. Tratamento atual

Até à data não existe tratamento específico para a infeção por SARS-CoV-2. Por isso, diversas opções de tratamento estão neste momento em estudo, existindo no momento mais de 160 estudos randomizados e não randomizados ⁸. Todavia, é necessário que no imediato ocorra a extinção ou a diminuição dos sinais e sintomas apresentados pelos indivíduos infetados. O tratamento dos sintomas depende sempre da gravidade dos mesmos e das condições locais onde estes indivíduos se encontram.

Quando possível, a principal estratégia para estes indivíduos será repouso e tratamento de suporte. O tratamento de suporte pode incluir a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e homeostasia, desobstrução do trato respiratório e instalação de um sistema de oxigenação, se necessário. Em simultâneo devem ser realizadas análises bioquímicas de forma a monitorizar todas as alterações e perceber a evolução da infeção ³⁸. No caso de sintomas mais acentuados, ou seja, febre alta (>38,5 °C), desconforto corporal e/ou respiratório, deve recorrer-se a banhos tépidos de forma a diminuir a temperatura corporal. Concomitantemente deve recorrer-se à administração de antipiréticos, tais como ibuprofeno ou paracetamol, apesar do

paracetamol ser atualmente a primeira linha de tratamento. Eventualmente a administração de sedativos em casos de convulsão e com objetivo de acalmar o indivíduo em questão poderá ser necessário ³⁸. Para além da terapêutica de suporte e caso se justifique, o tratamento pode passar ainda pelo uso de terapêutica antiviral e pelo uso de oxigênio-terapia (cateter nasal, máscara de oxigênio e ventilação mecânica invasiva ou não invasiva) ^{38,46}.

A terapêutica antiviral usada atualmente na infeção por SARS-CoV-2 tem por base a combinação de dois fármacos, Lopinavir e Ritonavir, ou o uso de apenas um fármaco, o Remdesivir, sendo que estes fármacos são normalmente usados no tratamento do HIV ⁵². O Lopinavir e Ritonavir são ambos inibidores de proteases e foram usados na terapêutica da infeção por MERS-CoV e SARS-CoV. O Remdesivir é um inibidor da transcriptase reversa que atua após a entrada do vírus na célula hospedeira, e através de ensaios *in vitro* já demonstrou ter alguma eficácia no tratamento da infeção por SARS-CoV-2 ⁵³. Atualmente o Remdesivir é usado em doentes com ventilação mecânica invasiva ⁵⁴. A hidroxicloroquina, um análogo da cloroquina, apesar de ter a sua principal indicação no tratamento da malária, foi usada inicialmente no tratamento da infeção, uma vez que demonstrou alguma eficácia antiviral na diminuição da replicação viral ⁵⁴. A hidroxicloroquina leva ao aumento do pH endossomal impedindo a fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira ²⁶. No entanto, atualmente, a hidroxicloroquina não está a ser utilizada devido aos seus potenciais efeitos secundários a nível hepático ^{26,54}.

O fármaco designado de KALETRA, consistindo na combinação de Lopinavir e Ritonavir, foi aprovado. Contudo, apesar do objetivo principal do Ritonavir ser inibidor de proteases, este é usado normalmente para inibir o citocromo P450, que conseqüentemente leva ao aumento da concentração plasmática de outros inibidores de proteases. Tal facto gera dúvidas se esta combinação é realmente efetiva no tratamento da infeção por SARS-CoV-2 e se atinge a protease do tipo 3C, designada de 3CLpro. Os resultados de um estudo molecular mostram que o Ritonavir pode ter uma eficácia inibitória de 1,4 a 2,0 vezes superior ao Lopinavir no alvo pretendido. Porém, é necessário ter em conta que o Ritonavir pode aumentar clinicamente a eficácia do Lopinavir no tratamento da infeção por SARS-CoV-2, daí a viabilidade desta combinação ²⁹.

Num estudo realizado por *Cao et al. (2020)* com uma população em estudo de 199 adultos infetados por SARS-CoV-2, com sintomatologia leve, moderada e grave, não foi encontrada diferença relevante no valor da taxa de mortalidade entre o grupo a fazer o tratamento com Lopinavir-Ritonavir e o grupo controlo, a fazer o tratamento padrão, que incluía, conforme necessário, oxigênio-terapia, antibióticos e reposição hidroelectrolítica. Os efeitos secundários

desta combinação fizeram com que o tratamento de 13 pessoas fosse interrompido, pois a relação risco-benefício não era compensatória. Em suma, concluiu-se que a escassez de vantagens desta terapêutica, assim como a elevada frequência de efeitos secundários causados, não justificam a utilização desta combinação na terapêutica contra SARS-CoV-2 ^{54,55}.

Os corticoides usados no tratamento de MERS-CoV e SARS-CoV com o objetivo de impedir a lesão pulmonar e, por isso, usados inicialmente na terapêutica da infecção por SARS-CoV-2, não demonstraram eficácia, levando a Organização Mundial de Saúde a aconselhar e recomendar que estes não fossem utilizados no tratamento do SARS-CoV-2 ³.

Existem outros agentes adjuvantes que podem ser usados, tais como os antibióticos, que têm o intuito de prevenir infecções bacterianas associadas, devido à fragilidade momentânea do sistema imune perante uma infecção por SARS-CoV-2. Outras terapêuticas estão a ser igualmente usadas como segunda linha, é exemplo o interferão- α , que numa fase inicial da infecção pode reduzir a carga viral presente, diminuindo a sintomatologia apresentada. Contudo, a terapêutica com interferão- α apenas pode ser utilizada durante um período limitado, cerca de 5 a 7 dias, podendo não ser suficiente para a extinção dos sintomas ³⁸.

5.9.2. Possíveis Estratégias de tratamento

Para além da terapêutica utilizada atualmente, muitas estratégias estão a ser avaliadas e estudadas através de ensaios clínicos e não clínicos, de modo a obter um tratamento específico, eficaz e rápido a atuar na infecção por SARS-CoV-2 até que a vacina esteja disponível. O desenvolvimento de uma vacina específica para SARS-CoV-2 tem diversas limitações, como as possíveis mutações do vírus no futuro, a duração da imunização e a dose eficaz que posteriormente será administrada. Outra limitação é o facto de que a vacina não pode ser administrada a pessoas que tenham presente a infecção por SARS-CoV-2 e, por isso, é imprescindível o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas específicas para tratar a infecção ⁵³.

Duas estratégias que possivelmente irão fazer parte de um futuro próximo no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 encontram-se em ensaios clínicos. Essas estratégias são o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para o SARS-CoV-2 e a transferência passiva de anticorpos do soro de indivíduos convalescentes (ou seja, que já estiveram infetados e já estão curados) para indivíduos infetados. Existem outras terapêuticas promissoras, tais como o uso de oligonucleótidos contra o SARS-CoV-2 e agentes que se ligam ao recetor viral impedindo a ligação do vírus ao hospedeiro, no entanto estas ainda apresentam algumas limitações ⁵³.

A abordagem mais simples para controlar a infecção por SARS-CoV-2 seria neutralizar o vírus quando este entra na célula hospedeira, ou seja, uma estratégia que atuasse tal como o nosso sistema imune, através de anticorpos, criando uma barreira à entrada do corpo estranho. Essa estratégia passa pelo desenvolvimento de um anticorpo neutralizante, que atua na proteína S do vírus, através da conhecida sequência genómica do vírus e de bibliotecas de fagos ou leveduras, que podem vir a expressar anticorpos deste tipo, úteis para a neutralização da entrada do vírus. Este método já está em fase de ensaios clínicos, de modo a avaliar o seu nível de proteção e a necessidade da junção de outros anticorpos neutralizantes, caso apenas um tipo não seja suficiente. Este adjuvante à terapêutica iria levar a um processo de fabrico mais complexo e mais dispendioso. Uma alternativa à produção em grande escala destes anticorpos seria imunizar animais de grande porte através da introdução da proteína viral e de seguida purificar esses anticorpos e usá-los em humanos. Tal método traria algumas implicações, tais como a variação do título de anticorpos de animal para animal e a resposta imune do hospedeiro humano reagir contra os anticorpos estranhos, uma vez que a espécie não seria a mesma. Porém, como o vírus está em constante mutação, o processo de desenvolvimento de um anticorpo amplamente neutralizante ainda é bastante complexo ^{53,56}.

A transferência passiva de anticorpos do soro de um indivíduo convalescente para um indivíduo infetado apresenta algumas vantagens, tais como a simplicidade, eficácia e os baixos custos. Devido a isto, este método já está a ser utilizado num número limitado de pacientes e pode vir a ser considerado um dos tratamentos do futuro. Esta terapêutica passa pelo desenvolvimento da resposta imune, ou seja, pelo desenvolvimento de anticorpos contra diferentes antígenos do SARS-CoV-2, com o objetivo de neutralizar o vírus. Alguns anticorpos irão ser transferidos através do soro da pessoa em convalescença para o indivíduo infetado, de modo a ocorrer a imunização do último. Esta estratégia já foi usada noutros vírus, como o Ébola, sendo por isso fácil de utilizar novamente, uma vez que já se encontra regulamentada. É imprescindível averiguar a eficácia deste tratamento, e neste momento, essa avaliação está a decorrer através de ensaios clínicos. A Indústria Farmacêutica Takeda está a desenvolver um soro com anticorpos específicos para SARS-CoV-2. Através de ensaios clínicos realizados por esta Indústria Farmacêutica, os resultados mostram que este soro reduz a carga viral a nível respiratório, a resposta das citocinas e reduz ainda a mortalidade dos doentes em cuidados intensivos ^{11,53,54}.

Um estudo realizado por *Hoffmann et al. (2020)* reconheceu que o soro convalescente de uma infecção por SARS-CoV era constituído por um anticorpo que neutralizava a proteína S. Este anticorpo impede a ligação da proteína S à ACE2, que se encontra à superfície da célula

hospedeira e por consequência bloqueia a entrada do vírus na célula. Isto sugere que as respostas de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV podem igualmente ser eficazes contra o SARS-CoV-2. Contudo, apesar de resultados positivos evidentes, a terapêutica com soro convalescente apresenta limitações, como o número de novos infetados ultrapassar o número de recuperados neste momento. Consequentemente, este tratamento seria aplicado apenas a uma parte da população. Outras limitações são a elevada probabilidade de reação alérgica pelo doente que recebe o soro, a transmissão de outras doenças, a possibilidade de que a exposição aos anticorpos deixe o sistema imune atenuado e vulnerável a subseqüentes reinfeções. Por fim, mas não menos importante, o facto de a variabilidade genética dos anticorpos poder influenciar a capacidade de neutralizar o vírus. Por esta razão este tratamento poderá não ser 100% eficaz ^{11,53,54}.

5.10. PREVENÇÃO E CONTROLO

A infeção pelo SARS-CoV-2 ainda não se encontra totalmente controlada e é essencial prevenir novas infeções. Para isso, é fundamental o controlo das fontes de infeção, identificação e bloqueio das rotas de transmissão e por último testar e isolar a população mais suscetível ^{38,46}.

A etiqueta respiratória é essencial para controlar e bloquear as rotas de transmissão, pois impede a transmissão de gotículas e o contacto com as mesmas. A constante lavagem das mãos e a desinfeção das superfícies com produtos apropriados é igualmente essencial para a prevenção da infeção. Evitar espaços públicos, contacto com pessoas infetadas e a permanência em locais com pouca ventilação é importante para bloquear algumas rotas de transmissão. Uma forma eficaz de controlar as fontes de infeção é testar precocemente toda a população e isolar os casos positivos ^{11,57}, uma vez que estes são as principais fontes de infeção. Em todo o caso é crucial a utilização de equipamento de proteção individual, quer para a pessoa infetada, quer para as pessoas que rodeiam a mesma ^{21,22}.

A prevenção da infeção e o aumento das defesas do sistema imunitário pode ser determinante. Para isso é essencial uma alimentação equilibrada e variada, a prática regular de exercício físico e por fim a vacinação, contudo a vacina para o SARS-CoV-2 ainda não está disponível, e neste momento encontra-se em fases pré-clínicas por diferentes indústrias Farmacêuticas ^{38,58}.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPETIVAS FUTURAS

A rápida sequenciação do genoma e todos os dados epidemiológicos já conhecidos sobre os coronavírus que infetaram humanos até à época, foi um dos primeiros passos para entender todo o mecanismo de infeção por SARS-CoV-2. Porém, ainda muitas questões se encontram sem resposta. Estas irão certamente ficar esclarecidas com a evolução e desenvolvimento de estudos sobre o vírus.

Se o diagnóstico for efetuado precocemente será possível diminuir a transmissão e reduzir o risco de estados clínicos mais graves. Para isto, é necessário que o Sistema Nacional de Saúde (SNS) possa rastrear, testar e isolar inicialmente a população com problemas respiratórios associados, em diversos pontos do país, e posteriormente rastrear a restante população. Além disto, também existe a necessidade de mais apoio aos laboratórios que realizam os testes de diagnósticos da infeção por SARS-CoV-2, de modo a que o equipamento de diagnóstico seja mais rápido e mais efetivo, para que os resultados surjam cada vez mais sensíveis e específicos para este vírus.

É essencial evitar que as infeções zoonóticas se tornem infeções comuns, e para isso é relevante perceber as culturas relacionadas com o comércio e consumo de animais selvagens. Diversas mudanças culturais e sociais devem ser implementadas, e é determinante que a exposição humana a estes animais se altere e que mercados de venda destes produtos sejam regulamentados e inspecionados regularmente por autoridades competentes. Enquanto a carne de caça selvagem for considerada, por alguns povos, medicinal e oferecida aos mais poderosos como símbolo de poder, riqueza e de *status* social, a probabilidade de determinados vírus ultrapassarem a barreira das espécies e infetar humanos é elevada. Isto leva a uma elevada dificuldade em controlar este tipo de infeção, pois normalmente são vírus pouco conhecidos. Por este motivo, a compreensão destes fatores sociais e culturais é crucial para a contenção de novas ameaças à saúde pública.

Por fim, é importante salientar que a sequenciação do genoma orientada para a caracterização genética de agentes patogénicos, como os vírus, é extremamente importante para melhorar os testes de diagnóstico e torna-los mais específicos, aumentar a capacidade de identificar e resolver surtos, identificar e monitorizar fontes de contaminação e cadeias de transmissão e prever o potencial patogénico e o potencial de transmissão através do perfil genético do agente. A caracterização genética vai promover igualmente o conhecimento dos mecanismos de adaptação e de resistência a fármacos e o desenvolvimento de novas e melhores medidas terapêuticas, sobretudo medidas profiláticas como as vacinas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sheffield ERS. **The Global Impact of Respiratory Disease** – Second Edition Forum of International Respiratory Societies.
2. Direção Geral de Saúde - **COVID-19** - Página Inicial [Consultado a 20 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://covid19.min-saude.pt>
3. Mirae Park, Ryan S. Thwaites PJMO. **COVID-19: Lessons from SARS and MERS.** (2020):308-311.
4. Gao H, Yao H, Yang S, Li L. **From SARS to MERS: evidence and speculation.** (2016);10(4):377-382. doi:10.1007/s11684-016-0466-7
5. Osterhaus ADME, Ph D, Fouchier RAM, Ph D. **Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia.** (2012). doi:10.1056/NEJMoal211721
6. Munster VJ, Ph D, Koopmans M, et al. **A Novel Coronavirus Emerging in China- Key Questions for Impact Assessment.** (2020):692-694.
7. Velavan TP, Meyer CG. **The COVID-19 epidemic.** (2020);25(3):278-280. doi:10.1111/tmi.13383
8. Arabi YM, Murthy S, Webb S. **COVID - 19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care. Intensive Care Med.** (2020). doi:10.1007/s00134-020-05955-1
9. Th J, Ha S, Asia S, et al. **Another Decade, Another Coronavirus.** (2020):760-762. doi:10.1056/NEJMe1917479
10. Lu R, Zhao X, Li J, et al. **Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding.** Lancet. (2020);6736(20):1-10. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
11. Lu Q, Shi Y. **Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know.** (2020);(January):0-2. doi:10.1002/jmv.25740.This
12. Ceraolo C, Giorgi FM. **Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus.** (2020).
13. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. **Novel 2019 Coronavirus Structure, Mechanism of Action, Antiviral drug promises and rule out against its treatment.** (2020);1102. doi:10.1080/07391102.2020.1758788
14. Li F. **Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins.** (2016):237-264. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301
15. Malik YA. **Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2.** (2020);42(1):3-11.
16. Stadler K, Masignani V, Eickmann M, Becker S. **SARS — BEGINNING TO UNDERSTAND A NEW VIRUS.** (2003). doi:10.1038/nrmicro775
17. He J, Tao H, Yan Y, Huang S-Y, Xiao Y. **Molecular Mechanism of Evolution and Human Infection with SARS-CoV-2.** (2020);(December 2019). doi:10.3390/v12040428
18. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. **Physiological and Pathological Regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor;** (2020).
19. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H. **Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. :0-2.** doi:10.1002/jmv.25726.

20. Kim D, Lee J-Y, Yang J-S, Kim JW, Kim VN, Chang H. **The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome.** (2020);(January).
21. Sohrabi C, Alsafi Z, Neill NO, et al. **World Health Organization declares Global Emergency: A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19).** (2020).
22. Hoffmann M, Kleine-weber H, Krüger N, Müller M. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** (2020).
23. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. **Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2.** (2020).
24. Hao Zhang , Zijian Kang, Haiyi Gong, Da Xu, Jing Wang, Zifu Li, Xingang Cui, Jianru Xiao, Tong Meng, Wang Zhou, Jianmin Liu HX. **The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes.** (2020).
25. Fehr AR, Perlman S. **Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis.** (2015);1282(1). doi:10.1007/978-1-4939-2438-7
26. Izagirre A, Kortajarena M, Larrinaga G. **Sex differences in the aging pattern of renin – angiotensin system serum peptidases.** (2017):1-8. doi:10.1186/s13293-017-0128-8
27. Zhang Q, Cong M, Wang N, et al. **Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender.**
28. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. **Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov.** (2020).
29. Nutho B, Mahalaputr P, Hengphasatporn K, et al. **Why are lopinavir and ritonavir effective against the newly emerged Coronavirus 2019?: Atomistic insights into the inhibitory mechanisms.** (2020). doi:10.1021/acs.biochem.0c00160
30. Adnan M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. **COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses.** (2020);(January).
31. Chen Y, Harypursat V. **Six weeks into the 2019 coronavirus disease (COVID-19) outbreak - it is time to consider strategies to impede the emergence of new zoonotic infections.** (2019);0. doi:10.1097/CM9.0000000000000760
32. Lam TT, Shum MH, Zhu H, Tong Y. **Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China.** (2020).
33. Lescure F, Bouadma L, Nguyen D, et al. **Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series.** (2020);(January).
34. Zhou L, Med M, Tong Y, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia.** (2020):1-9. doi:10.1056/NEJMoa2001316
35. Wu JT, Leung K, Leung GM. **Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study.** (2020);6736(20).
36. Tu Y, Chien C, Yarmishyn AA, Lin Y. **A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials.** (2020).
37. Su S, Wong G, Shi W, et al. **Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses.** (2020);(January).

38. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment , and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts consensus statement.** *World J Pediatr.* (2020);(0123456789). doi:10.1007/s12519-020-00343-7
39. Gu J, Han B, Wang J. **COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission.** (2020);(January).
40. Author T, Society ID. **A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery Xiaotong Wang.** (2019).
41. Zhang J, Wang X, Jia X, et al. **Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China.** (2020);26(December 2019). doi:10.1016/j.cmi.2020.04.012
42. Wadman M, Couzin-frankel J, Kaiser J, Maticic C. **A Rampage Through the body.** 2020.
43. Pawelec G, Weng N. **Can an effective SARS-CoV-2 vaccine be developed for the older population?** (2020):2-4.
44. Jih TK. **Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): Are We Speaking Different Languages? J Chinese Med Assoc.** (2005);68(1):1-3. doi:10.1016/S1726-4901(09)70123-6
45. Zhang W. **Imaging changes in severe COVID-19 pneumonia.** *Intensive Care Med.* (2020). doi:10.1007/s00134-020-05976-w
46. Xiao S. **Evolving status of the 2019 novel coronavirus Infection: proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring [Commentary/Review].** (2019):0-3. doi:10.1002/jmv.25702
47. Huang Y, Tu M, Wang S, et al. **Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV- 2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis.** (2020);(February):7-9.
48. Opal SM, Girard TD, Ely EW. **The Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients.** (2005);02860(Suppl 7).
49. Guo T, Shen Q, Guo W, et al. **Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China : A Multicenter, Retrospective Study.** (2020);410011(139):1-9. doi:10.1159/000508734
50. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. **Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study.** (2020);2600(20):1-7.
51. DGS(2020). **Orientação no 002/2020 de 25/01/2020 atualizada a 10/02/2020.** (2020):1-21.[Consultado a 20 de março de 2020]. Disponível na internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0022020-de-25012020-pdf.aspx>
52. Huh K, Shin H, Peck KR. **Emergent Strategies for the Next Phase of COVID-19.** (2020);52(1).
53. Kruse RL. **Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China [version 1 ; peer review: awaiting peer review].** (2020):1-11.
54. Brown C, Noble J, Coralic Z. **Brief Summary of Potential SARS-CoV-2 Prophylactic and Treatment Drugs in the Emergency Department.** (2020):0-4. doi:10.5811/westjem.2020.3.47328

55. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** :1-13. doi:10.1056/NEJMoa2001282
56. Schmidt R, Beltzig LC, Sawatsky B, Becker S, Messling V Von. **Generation of therapeutic antisera for emerging viral infections.** *npj Vaccines.* (2018);(May):1-10. doi:10.1038/s41541-018-0082-4
57. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, et al. **Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts.** (2020);(20):1-9.
58. Watkins J. **Preventing a covid-19 pandemic We need to think beyond containment.** (2020);810(February):1-2. doi:10.1136/bmj.m810