



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Miguel Raposo Félix

Relatórios de Estágios sob a orientação da Dra. Isabel Maria Fresco Costa Folhas e do Dra. Carla Gonçalves de Carvalho e Monografia intitulada “Compostos organofosforados: da química ao tratamento” sob a orientação do Professor Doutor Alcino Leitão referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Miguel Raposo Félix

Relatórios de Estágios sob a orientação da Dra. Isabel Maria Fresco Costa Folhas e do Dra. Carla Gonçalves de Carvalho e Monografia intitulada “Compostos organofosforados: da química ao tratamento” sob a orientação do Professor Doutor Alcino Leitão referentes à Unidade Curricular "Estágio", apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Ana Miguel Raposo Félix, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º. 2018277363, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Compostos organofosforados: da química ao tratamento” apresentado 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, 8 de setembro de 2023

Ana Miguel Raposo Félix
(Ana Miguel Raposo Félix)

Agradecimentos

À minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão por todo o amor, pelo apoio incondicional, pela motivação e por acreditarem sempre em mim. Por serem o meu porto de abrigo e exemplo de resiliência, sem eles não teria chegado aqui.

À minha tia Filipa que me ajuda sempre e é como uma segunda mãe para mim.

À minha avó pelas palavras de carinho e apoio, por ser um exemplo de força.

Às minhas Yonis e Melhores Caloiras: Vanessa, Rita, Joana Conde, Joana Amado, Leonor, Catarina e Paula, por terem tornado estes cinco anos numa experiência inesquecível, sem vocês não teria sido tão memorável. Guardarei comigo para sempre os nossos momentos, conversas, risos e jantares. Têm um lugar muito especial no meu coração.

À minha madrinha Inês, pela amizade e pelos conselhos que me ajudam sempre nos momentos mais difíceis.

À caixa TDT por estes dois últimos anos de amizade, risos e momentos na varanda que jamais esquecerei.

À equipa da Farmácia Isabel Folhas, por todo o apoio e ensinamentos.

À Dra. Carla Carvalho e a toda a equipa do departamento da Garantia de Qualidade da Bluepharma, por todo o carinho e dedicação.

Ao Professor Doutor Alcino Leitão, por toda a ajuda e disponibilidade durante a elaboração da minha Monografia.

A Coimbra, por ter sido casa e por me ter dado cinco anos de memórias e pessoas incríveis. Que bom foi viver aqui os melhores anos.

A todos, o meu mais sincero obrigada! Este trabalho é dedicado a vocês.

Índice

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT	9
2.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	9
2.1.1 Localização	9
2.1.2 Automatização	9
2.1.3 Plano de estágio e aprendizagem gradual.....	10
2.1.4 Produtos cosméticos e conselheiras.....	10
2.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	11
2.2.1 Dificuldade em associar o Nome Comercial ao Princípio Ativo.....	11
2.2.2 Insegurança no atendimento	11
2.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	12
2.3.1 Formações.....	12
2.3.2 Farmacêutico enquanto profissional na promoção da saúde	12
2.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	12
2.4.1 Medicamentos esgotados.....	12
3. Casos Práticos.....	13
4. Considerações Finais	15
5. Bibliografia.....	16

Capítulo II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

1. Introdução.....	19
1.1 Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A e Departamento da Garantia de Qualidade ...	20
2. Análise SWOT	20
2.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	21
2.1.1 Sessão de acolhimento e integração na empresa.....	21
2.1.2 Cedência de um computador portátil pessoal.....	21
2.1.3 Visão global sobre o processo do medicamento	21
2.1.4 Metodologia <i>Kaizen</i>	21
2.1.5 Subsídio de Alimentação.....	22
2.2 Pontos Fracos (<i>Weaknessess</i>).....	22
2.2.1 Teletrabalho inicial	22
2.2.2 Conhecimento limitado	23
2.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	23
2.3.1 Processo de seleção dos estagiários	23
2.3.2 Oportunidade de trabalhar com diferentes softwares e aprofundamento de soft skills	24
2.3.3 Visita Guiada à Fabricação e Embalagem.....	24
2.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	24
2.4.1 Duração do estágio e percepção do funcionamento da empresa	24
3. Considerações Finais.....	25
4. Bibliografia.....	25

Capítulo III - Monografia "Compostos organofosforados: da química ao tratamento"

1. Introdução.....	31
2. Compostos Organofosforados	32
2.1 Química dos compostos OFs.....	33
2.2 Agentes Nervosos versus Compostos OFs.....	33
2.3 Classificação de agentes nervosos	34
3. Usos dos compostos OFs	35
3.1 Pesticidas OFs.....	36
3.2 Inseticidas OFs.....	36
4. Mecanismo de ação dos compostos OFs (ação na AChE)	37
4.1 Aging	39
5. Toxicocinética e toxicodinâmica	39
5.1 Diferenças entre intoxicação por agentes nervosos e pesticidas OFs	40
6. Sintomas e sinais clínicos	40
7. Toxicidade aguda causa pelos compostos OFs.....	41
7.1 Efeitos parassimpáticos.....	41
7.2 Efeitos Cardíacos e Respiratórios.....	42
7.3 Efeitos neuromusculares	42
7.4 Efeitos no SNC.....	42
8. Diagnóstico.....	43
8.1 Manuseamento do doente contaminado	44
9. Terapêutica.....	45
9.1 Tratamento farmacológico aprovado pela FDA	46
9.1.1 Atropina.....	46
9.1.2 Oximas.....	46
9.1.3 Benzodiazepinas.....	48
9.2 Outras abordagens	48
10. Estudo " <i>Oxime Therapy for Brain AChE Reactivation and Neuroprotection after Organophosphate Poisoning</i> "	49
10.1 Resultados do estudo	50
10.2 Discussão e Conclusão do estudo.....	53
11. Perspetivas futuras.....	54
11.1 Novas terapêuticas.....	54
11.2 Fármacos Neuroprotetores.....	54
12. Conclusão	55
13. Bibliografia	58

CAPÍTULO I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Isabel Folhas

Sob a orientação da Dra. Isabel Maria Fresco Costa Folhas

Abreviaturas

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

A atividade farmacêutica engloba diferentes setores profissionais, sendo que a área mais notória devido à sua proximidade com o público é a farmácia de oficina comumente designada por farmácia comunitária.

Enquanto profissional de saúde, o farmacêutico é um especialista do medicamento e cada vez mais reúne funções e responsabilidades, desempenhando um papel importantíssimo na comunidade envolvente visto que se relaciona diretamente com o público, acompanhando os utentes, estabelecendo uma relação de confiança e cumplicidade para com estes.¹

A qualidade da atividade farmacêutica deve-se a uma formação técnica e científica que permite ao farmacêutico ter um variado leque de capacidades como a preparação e dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), aconselhamento e acompanhamento personalizado do utente, medição de parâmetros bioquímicos e administração de injetáveis.² Portanto, o farmacêutico tem um papel crucial na educação e promoção para a saúde por ser um profissional que transmite valores como transparência, empatia e empenho com o objetivo primordial de promover a saúde e o bem-estar do cidadão.

O farmacêutico comunitário representa a face mais exposta da farmácia e é o local onde o utente recorre quando tem questões relativas à saúde e, em muitas zonas em Portugal, este é o único local onde a população recebe cuidados, através da dispensa e aconselhamento por parte do farmacêutico. Adicionalmente, o farmacêutico possui um papel crucial na literacia em saúde, na promoção do correto uso do medicamento e uso dos recursos disponíveis.³

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) inclui um Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, onde tive a oportunidade de complementar a minha aprendizagem de cinco anos com o exercício profissional, permitindo a aplicação de conhecimentos prévios e aquisição de novos, o que permite a solidificação da experiência que um futuro farmacêutico necessita.

O meu estágio curricular foi realizado na Farmácia Isabel Folhas, localizada na Rua Carolina Michaellis, sendo que o horário de funcionamento do estabelecimento decorre entre as 9h e as 20h nos dias úteis e ao sábado, entre as 9h e as 13h. As instalações da farmácia dividem-se em dois pisos, no piso 0 encontramos a zona de atendimento com cinco balcões, um gabinete de atendimento ao utente, a zona de receção de encomendas com o robot e casa de banho para o utente. No piso 1 existe o gabinete da direção, o laboratório, uma sala usada

para reuniões e outras necessidades e o armazém onde são guardados medicamentos e produtos que existem em maior quantidade.

Durante quatro meses fui orientada pela Dra. Isabel Folhas, Diretora Técnica da farmácia, sendo que o estágio se realizou entre abril e julho de 2023. A minha escolha por esta farmácia baseou-se na sua localização e afluência de utentes.

2. Análise SWOT

Este relatório foi elaborado através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), com vista a uma análise crítica do processo de aprendizagem e capacidade de aplicação dos conhecimentos na prática, bem como a conformidade do plano de estudos de MICE com a atividade farmacêutica.

2.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1 Localização

Como supramencionado, a Farmácia Isabel Folhas localiza-se na Rua Carolina Michaelis no bairro da Solum, sendo um local favorecido de Coimbra, a farmácia encontra-se numa zona habitacional rodeada por grandes superfícies comerciais, restauração, escolas primárias e secundárias bem como uma variedade outros serviços. Para além destes fatores, a farmácia tem bastantes clientes fidelizados pois acompanhou o desenvolvimento de uma zona central da cidade.

2.1.2 Automação

A Farmácia Isabel Folhas possui duas tecnologias, um sistema *CashGuard*[®] e o *robot modular Gollman*[®], que são uma mais-valia para a farmácia pois auxiliam e facilitam as tarefas diárias dos farmacêuticos.

O *robot* está associado ao Sifarma e é uma ferramenta crucial para rececionar e armazenar os medicamentos e é usado também na entrega dos produtos junto aos balcões, permitindo um atendimento ao público mais eficiente. Adicionalmente, este equipamento permite rentabilizar o espaço da farmácia pois tem capacidade de armazenar cerca de 18000 produtos e acima de tudo, controlar temperatura, humidade e luminosidade.

O *CashGuard*[®] é um equipamento da farmácia que tem como objetivo guardar o dinheiro das vendas, registando todos os movimentos ali efetuados e facilitar as vendas, pois

calcula o troco do pagamento minimizando assim o erro humano, o que torna o atendimento mais célere.

2.1.3 Plano de estágio e aprendizagem gradual

O dia-a-dia do farmacêutico na farmácia vai muito para além do atendimento ao público, no entanto, apesar de esta ser uma atividade crucial, existem muitas outras tarefas que necessitam de ser realizadas para que haja um bom funcionamento da farmácia. Em quatro meses de estágio tive oportunidade de realizar várias tarefas o que contribuiu sem dúvida para a minha aprendizagem e me fez ter outra visão do que realmente faz um farmacêutico comunitário. Numa fase mais inicial fiz trabalho de *backoffice*, onde rececionava e arrumava encomendas, etiquetava produtos e fazia devoluções. Uma das tarefas também consistia em verificar os prazos de validade dos produtos e ajudar na arrumação de produtos na zona de atendimento, ou arrumar produtos em gôndolas. No meio destas tarefas, observava atendimentos dos meus colegas, receituários, aprendi como funcionava o *Pharmashop24* e medi a tensão arterial aos utentes. Acompanhei também o funcionamento do laboratório, na arrumação, registo das entradas e saídas e observação de alguns manipulados. Relativamente ao atendimento ao público, este surgiu depois de um mês do início do meu estágio, sempre com o devido acompanhamento dos outros farmacêuticos e da minha orientadora.

Considero que esta introdução progressiva foi fundamental pois permitiu que inicialmente eu pudesse solidificar os meus conhecimentos relativamente aos medicamentos e produtos disponibilizados pela farmácia e mais tarde conhecer a oferta diversificada que a farmácia Isabel Folhas oferece aos utentes.

2.1.4 Produtos cosméticos e conselheiras

Os produtos cosméticos são uma mais-valia e uma área cada vez mais procurada pelos utentes, tanto para fins estéticos como para terapêutica. É uma área que está em constante inovação sendo fundamental que a farmácia e o farmacêutico estejam informados sobre os novos produtos no mercado. Na farmácia Isabel Folhas encontramos marcas como *Avène*[®], *La Roche Posay*[®], *Skinceuticals*[®], *Uriage*[®], *Vichy*[®] e *René Furterer*[®], sendo esta variedade um benefício para o consumidor, assim como as conselheiras que visitam a farmácia para aconselhar os produtos de determinada marca. Com estes recursos o utente vai a farmácia e devido ao leque variado de opções pode escolher a marca que prefere e ainda beneficia de aconselhamento por parte do farmacêutico e de uma conselheira.

O facto de a farmácia apresentar várias opções nesta área também me permitiu aprofundar conhecimentos, contactar com vários tipos de peles, necessidades, afeções e em conjunto com os meus colegas, avaliar qual a opção mais viável para cada utente. Aliando o aconselhamento dos farmacêuticos às várias marcas disponibilizadas pela farmácia, aprimorei imenso o meu sentido crítico nesta vertente, conhecendo mais cosméticos e melhorando o meu próprio aconselhamento.

2.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1 Dificuldade em associar o Nome Comercial ao Princípio Ativo

O plano de estudos de MICF encontra-se fortemente centrado nas áreas de farmacologia, destacando-se a sua robusta preparação teórica. Contudo, um dos aspetos que senti mais dificuldade durante o meu estágio relativamente ao atendimento ao público foi interligar o nome dos princípios ativos aos nomes comerciais.

Muitos doentes já optam por medicamentos genéricos, no entanto, devido ao paradigma sociocultural, uma grande maioria prefere levar os medicamentos de denominação comercial por sempre terem tomado esse ou pela crença de que o "original" é o melhor.

Na faculdade, em várias unidades curriculares contactamos com casos práticos onde se mencionava a denominação comercial, contudo na prática, senti dificuldade em fazer esta associação, o que fez com que os meus atendimentos iniciais fossem mais demorados.

2.2.2 Insegurança no atendimento

Como supramencionado, o plano de estudos de MICF centra-se mais em certas áreas como farmacologia e no uso racional do medicamento e embora seja extremamente importante aprofundar esta vertente, existem outras áreas que depois na prática farmacêutica ficam negligenciadas. Questões como dispositivos médicos, cosmética, medicamentos de uso veterinário e ortopedia, foram dos pontos que mais senti dificuldade nos atendimentos.

Inicialmente senti insegurança pois os utentes pretendiam aconselhamentos sobre áreas nas quais eu não tinha formação suficiente para os esclarecer, tendo de recorrer frequentemente aos outros farmacêuticos por ajuda. Apesar de reconhecer que o nervosismo inicial é normal por estar a fazer uma atividade que nunca fiz, penso que o plano de estudo de MICF podia abranger mais estas áreas.

2.3 Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1 Formações

As ciências farmacêuticas estão em constante evolução e por isso todos os dias surgem novos dispositivos, produtos, novas moléculas sendo fundamental que o farmacêutico enquanto profissional de saúde esteja a par das inovações do mercado de maneira a dar um aconselhamento baseado nas melhores opções.

Durante o meu estágio na farmácia Isabel Folhas tive a oportunidade de semanalmente assistir a diversas formações por parte dos delegados, relativamente a informações da área da cosmética, suplementos e dispositivos médicos, sendo que as formações pela sua rapidez e dinâmica, foram uma mais-valia para esclarecer dúvidas sobre os produtos ou aprender em que situações aconselhar.

Enquanto estagiária, considero estas formações fulcrais pois para além de contribuir para o meu conhecimento sobre determinados produtos, melhorou a minha capacidade de atendimentos, segurança e autonomia.

2.3.2 Farmacêutico enquanto profissional na promoção da saúde

Durante o meu estágio deparei-me com a regularidade que vários utentes vinham à farmácia em busca de aconselhamentos e esclarecimentos, tornando o farmacêutico um profissional de saúde responsável e habilitado no que toca à promoção da saúde, impactando naturalmente a vida da população.

Atualmente, a facilidade de acesso a informação muitas vezes incorreta através de internet ou outros meios de comunicação, causa confusão no utente e passa informações incorretas. Assim, cabe aos farmacêuticos, devido ao seu papel de contacto próximo com a população, providenciar informação fidedigna e de fácil compreensão para que o utente possa estar corretamente informado.

2.4 Ameaças (*Threats*)

2.4.1 Medicamentos esgotados

Um dos desafios que enfrentei durante o meu estágio foi a quantidade de medicamentos que se encontravam esgotados. Inicialmente enquanto estava na parte da receção de encomendas, deparei-me com listas de medicamentos esgotados e com pessoas a ligar diariamente para a farmácia a perguntar se tínhamos essa medicação. Quando iniciei a fase de atendimento, pude ter realmente noção do problema e do transtorno que causa nas

peessoas sendo que por vezes era difícil explicar o porquê de estarem esgotados visto que a causa é totalmente alheia a farmácia e o utente tem dificuldade em perceber o porquê de estar esgotado.

Durante os quatro meses de estágio esta situação aconteceu com o Ozempic®, Saxenda®, Ovestin®, Concerta®, Inderal®, entre outros. Esta situação acarreta problemas para os utentes, por não poderem fazer a medicação que desejam ou por terem de interromper terapêuticas e também para a farmácia que não consegue corresponder às necessidades dos utentes.

3. Casos Práticos

Caso Prático 1

Uma jovem dirige-se a farmácia para pedir aconselhamento e solicitar algo para as "borbulhas pequeninas" que tem espalhadas pelo corpo. Diz que não se lembra de ter sido picada por nenhum bicho mas tem comichão e que esta piora durante o período da noite. Acrescenta ainda que trabalha numa loja de roupa e que recentemente esteve no armazém da loja a tirar roupa de caixas que estavam cheias de pó, sendo que as borbulhas pequeninas apareceram depois.

Comecei por perguntar à utente se para além de comichão tinha mais algum sintoma ou alguma alergia que conheça, pelo que a resposta foi negativa a ambas as perguntas. Optei por aconselhar *Telfast 180*®, um comprimido por dia antes da refeição até melhoria dos sintomas e para aliviar e prurido, umas saquetas de pó *Aveeno*® para por na água do banho e deixar atuar.⁴ Para complementar também recomendei usar um creme anti-prurido para aliviar a comichão que persiste durante a noite.

Caso Prático 2

Um utente do sexo masculino com cerca de 60 anos desloca-se à farmácia com uma mancha roxa no braço, aparentemente um hematoma mas não tem dor nem se lembra de ter batido com o braço em lado nenhum. Perguntei se tomava algum anticoagulante oral ao qual o senhor respondeu que não. Posto isto, aconselhei a toma de *Bromilase*®, um suplemento alimentar com bromelaína, selénio e vitaminas que devido à presença de bromelaína atua como anti-inflamatório enzimático e reduz o edema nos tecidos moles, diminuindo a sua intensidade e duração. Aconselhei a toma de dois comprimidos por dia antes das refeições.⁵ Adicionalmente aconselhei também a aplicação de *Thrombocid*® Gel devido à sua ação anti-

inflamatória e anti-coagulante.⁶ Por fim, indiquei ao utente para estar atento e observar a evolução do hematoma e caso persistir consultar um médico.

Caso Prático 3

Uma senhora, com cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia por estar com uma sensação estranha na zona da bexiga à qual associa ser um sintoma semelhante quando tem infeções urinárias. Informa-me que vai de férias na semana seguinte e que gostava de tomar algo para prevenir uma possível infeção urinária sem recorrer a antibiótico. Perguntei se tinha mais algum sintoma ou se sentia ardor ao urinar ao qual a resposta foi negativa.

Primeiramente recomendei a ingestão de bastante água de maneira a promover a diurese para eliminar algum organismo patogénico que se possa estar a alojar, manter uma dieta equilibrada e urinar sempre que tenha vontade. De seguida recomendei um produto para promover uma higiene genital adequada, por exemplo, um gel íntimo *Lactacyd*[®] Antissético e por fim aconselhei a toma de um suplemento alimentar, *Symbiosys*[®] *Cystalia* que devido à sua composição em arando vermelho e *lactobacillus*, ajuda a prevenir as infeções urinárias e reequilibra a flora do trato urinário. Recomendei a toma de uma saqueta por dia.⁷

Caso Prático 4

Uma senhora dirige-se à farmácia preocupada pois encontrou piolhos no cabelo da filha de 8 anos e tem medo que passe para o irmão mais novo ou mesmo para os pais.

Aconselhei *Stop Piolhos*[®] Loção, um dispositivo médico de aplicação tópica que reivindica uma ação anti lêndeas e anti piolhos e contém um pente anti piolhos. A loção é para aplicar uniformemente no cabelo seco e de seguida deve-se massajar bem até que o cabelo e o couro cabeludo fiquem impregnados na loção. Deixar atuar durante pelo menos dez minutos e depois passar o pente pelo cabelo. Por fim, lavar o cabelo normalmente e de seguida passar novamente o pente. Nesta primeira fase, o dimeticone irá formar uma película que envolve os piolhos e asfixia-os, numa segunda fase, é aconselhável fazer uma nova aplicação sete dias depois da primeira, de maneira a garantir que o ciclo de vida do piolho é interrompido e que as lêndeas que nasceram neste período de tempo são eliminadas, prevenindo assim uma nova infestação.⁸ Sugeri ainda que após a etapa do tratamento, a menina usa-se um champô extra suave para minimizar a agressividade da loção de tratamento.

Por fim, recomendei ainda uso do *spray Stop Repeel*[®] da mesma gama para proteger a filha de uma nova reinfestação ou mesmo o irmão mais velho de apanhar piolhos, pois é um

spray com ação protetora e que higieniza o cabelo e couro cabeludo. Pode ser utilizado no cabelo seco ou molhado, uma a duas vezes por dia, não sendo necessário enxaguar depois.⁹

Caso Prático 5

Uma senhora com cerca de 50 anos dirige-se à farmácia e afirma que está com diarreia e pede um *Imodium® Rapid*, acrescentando que não se lembra de ter comido nada fora do normal. Questionei desde quando persistia a diarreia ao qual a senhora responde um dia. Perguntei ainda se utente padecia de alguma patologia ou se tinha febre ou outro sintoma associado, sendo a resposta negativa a todas as perguntas.

Primeiramente aconselhei a toma de *UL-250®* em cápsulas que contém células liofilizadas de *Saccharomyces boulardii*, um probiótico que ajuda a regular a flora intestinal. Aconselhei a toma de uma cápsula três vezes por dia, juntamente com água.¹⁰ Relativamente ao *Imodium® Rapid* recomendei a toma de dois comprimidos após a primeira dejeção líquida e um comprimido após as seguintes, não ultrapassando os oito comprimidos em 24 horas. Contudo se não houver melhoria dos sintomas dentro de 48 horas pode ser necessário consultar um médico para identificar a causa da diarreia.¹¹ Aconselhei ainda a ingestão de muitos líquidos devido às perdas de fluídos causados pela diarreia.

4. Considerações Finais

O meu estágio na Farmácia Isabel Folhas foi sem dúvida crucial para a consolidação das minhas aprendizagens ao longo de cinco anos de curso e foi uma experiência que me fez reavaliar todas as ideias que tinha sobre o trabalho de um farmacêutico em farmácia comunitária, pois tive a perceção de quão importante e único é o papel do farmacêutico para com a comunidade envolvente.

Foram quatro meses intensos onde desenvolvi novas capacidades tanto a nível pessoal como a nível profissional, que aliadas há minha experiência anterior serão sem dúvida um benefício na minha vida futura. Aprendi que ser farmacêutico não se resume apenas a vender produtos e medicamentos mas sim à capacidade em melhorar a vida do utente, promover saúde e literacia na área da saúde e sentir que no final do dia, ajudamos pessoas. Deixo o meu obrigado a toda a equipa da Farmácia Isabel Folhas pela ajuda e confiança ao longo destes meses e por contribuírem para a minha formação.

Termino este capítulo com grande ambição e motivação para o futuro e para os desafios que aí vêm, desejando sempre ser melhor e dar o meu melhor enquanto pessoa e profissional de saúde.

5. Bibliografia

1. PITA, João Rui; BELL, Victoria - A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos. Algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. **Debater a Europa**. ISSN 1647-6336. 15 (2016) 197–215.
2. INFARMED, I. P. - **Farmacêuticos** [Consultado a 14 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmaceuticos>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consultado a 14 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
4. **Resumo das características do medicamento** – Telfast 180, [Consultado a 14 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
5. **BROMILASE** - [Consultado a 14 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: <https://silfarmaplus.pt/produto/bromilase/>
6. **Thrombocid gel** – [Consultado a 14 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: <https://thrombocid.pt>
7. **Symbiosys Cystalia** - [Consultado a 14 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.biocodex.pt/pt/os-nossos-produtos/probioticos/symbiosys/symbiosys-cystalia/>
8. **Stop Piolhos Loção** - [Consultado a 14 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/stop-piolhosr-locao>
9. **Stop Repel** - [Consultado a 14 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/stop-repel>
10. **Resumo das características do medicamento** – UL-250, [Consultado a 14 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
11. **Resumo das características do medicamento** – Imodium Rapid, [Consultado a 14 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

CAPÍTULO II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.

Sob orientação da Dra. Carla Gonçalves de Carvalho

Abreviaturas

CAPAs - *Corrective and preventive actions*

CV - *Curriculum Vitae*

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GQ - Garantia de Qualidade

MICF - Mestrado integrado em ciências farmacêuticas

PQRs - *Product Quality Review*

QA - *Quality Assurance*

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threat*

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é constituído por um plano curricular multidisciplinar que abarca várias áreas relativas ao setor da atividade farmacêutica, o que possibilita que ao fim dos cinco anos de curso, um estudante seja considerado um profissional de saúde capaz de atuar nas diferentes áreas do medicamento, podendo desempenhar diversas funções relacionadas com o ciclo de vida do medicamento.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) faculta aos seus estudantes de MICF a possibilidade de realizar um Estágio Curricular, no decorrer do 5.º ano, em farmácia comunitária (carácter obrigatório), farmácia hospitalar ou indústria farmacêutica. Esta oportunidade oferecida aos discentes aprimora a perceção das possíveis saídas profissionais que a formação superior dispõe e permite assimilar várias competências.

A Indústria Farmacêutica tem tido um crescimento notável em avanços tecnológicos e científicos, o que conduz à descoberta e produção de novos medicamentos e desenvolvimento de novas tecnologias que se estendem desde a pesquisa a nível microscópico até à produção industrial. ¹

Desta forma, optei por realizar um estágio em indústria farmacêutica, por forma a ter um primeiro contacto com esta vertente profissional, que tem cada vez mais uma presença relevante e é uma área em constante atualização.

O presente relatório de estágio diz respeito à componente realizada em Indústria Farmacêutica que teve como objetivo proporcionar um contacto mais próximo com a mesma, complementando tudo o que foi aprendido ao longo do trajeto académico. Após um processo de candidatura e posterior seleção por entrevista, integrei o Departamento da Garantia de Qualidade (GQ) da Bluepharma – Indústria Farmacêutica, SA. O estágio teve a duração de três meses, de janeiro a março de 2023, e fui orientada pela Dra. Carla Gonçalves.

A minha escolha pela Bluepharma deveu-se ao contacto que temos com a Indústria Farmacêutica ao longo do curso e por ser uma indústria localizada em Coimbra. Nos seguintes pontos deste relatório, darei uma contextualização sobre a Bluepharma, mais propriamente o Departamento da GQ, apresentando uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) finalizando com balanço global e apreciativo do estágio.

1.1 Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A e Departamento da Garantia de Qualidade

Bluepharma é uma Indústria Farmacêutica portuguesa, sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra, que iniciou a sua atividade no início do ano de 2001, contando com um conjunto de profissionais que decidiu adquirir a unidade industrial pertencente à multinacional alemã Bayer.² A evolução desta empresa deve-se ao seu rigor, inovação e internacionalização através de parcerias que se regem por altos padrões de qualidade.³

A atividade da Bluepharma desenvolve-se em três grandes áreas: produção de medicamentos próprios e para terceiros, investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos e por último, comercialização de medicamentos genéricos.⁴

No que toca ao departamento de GQ, a sua função foca-se em assegurar o cumprimento dos pressupostos das boas práticas de fabrico, garantindo a implementação e manutenção de um sistema de gestão integrado. O departamento encontra-se dividido em grupos de trabalho, focados em diferentes áreas, o que permite um melhor funcionamento do departamento. Os grupos são Produto (*QA Products*), Auditorias (*QA Audits*), Projetos (*QA Projects*) e Fornecedores (*QA Suppliers*).

No meu estágio integrei o grupo do *QA Products*, onde fiquei responsável por elaborar documentos denominados *Product Quality Reviews* (PQRs). Os PQRs são um requisito das boas práticas de fabrico e incluem todos os dados de um determinado produto. Na Bluepharma, os PQRs dividem-se por PQRs *Bulk* e PQRs *Finished Product*, sendo que durante os três meses apenas realizei PQRs de *Finished Product*. A finalidade destes documentos consiste na análise de toda a informação acerca de um produto, permitindo identificar tendências, avaliar pontos menos positivos como desvios e queixas e avalia também a necessidade de implementar ações preventivas e corretivas, CAPAs (*corrective and preventive actions*), tudo isto com a finalidade de obter uma melhoria contínua dos processos.

2. Análise SWOT

A análise SWOT tem como objetivo avaliar componentes internos, em que são analisados os pontos fortes, pontos fracos e componentes a nível externo como oportunidades e ameaças. Este relatório inclui uma análise SWOT do estágio curricular que realizei no departamento de GQ da Bluepharma.

2.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1 Sessão de acolhimento e integração na empresa

O primeiro dia de estágio na Bluepharma iniciou-se com uma sessão de acolhimento com os Recursos Humanos, onde se dinamizou uma apresentação sobre a empresa e a história da mesma, a maneira como se organizam os diferentes departamentos, referindo os seus valores e objetivos futuros enquanto empresa farmacêutica. Esta sessão inicial revelou-se crucial para a integração dos estagiários e para melhor perceber a visão global da Bluepharma.

Após a apresentação, fomos entregues ao nosso orientador, pessoa que irá ser responsável por nos acompanhar e ensinar ao longo dos três meses. Fui graciosamente recebida pela minha orientadora, que me explicou o funcionamento do departamento, a sua organização e o trabalho que iria realizar no decorrer do estágio.

2.1.2 Cedência de um computador portátil pessoal

No primeiro dia, os estagiários receberam computadores portáteis pessoais, e como no departamento da GQ todo o trabalho é feito no computador, este equipamento foi uma mais-valia pois já tinha instalado todos os programas necessários no decorrer do meu estágio e permitiu-me fazer teletrabalho.

Deste modo, o meu estágio realizou-se em modo híbrido, dando-me a oportunidade de realizar as minhas tarefas presencialmente na Bluepharma e também em teletrabalho.

2.1.3 Visão global sobre o processo do medicamento

Durante os três meses que fiz parte da equipa da GQ, tive a oportunidade de realizar PQRs, um documento que nos permite contactar com várias etapas da produção de medicamentos, pois é necessário recolher dados relacionados com o produto, desvios, reclamações, analisar medidas de ação corretivas e preventivas, o que aprimorou a minha capacidade de análise crítica.

Para além do meu trabalho, também tive a oportunidade de fazer visitas guiadas à parte da produção e da embalagem da Bluepharma, o que me familiarizou ainda mais com todo o processo do medicamento.

2.1.4 Metodologia Kaizen

A Bluepharma adotou a metodologia *Kaizen*, um modelo de gestão de origem japonesa, que visa a melhoria contínua dos processos e integração da equipa.

No departamento da GQ, a metodologia *Kaizen* evidencia-se através de reuniões todas as segundas feiras com duração de mais ou menos uma hora e nestas reuniões cada membro da equipa tem oportunidade de explicar o seu plano semanal: atividades planeadas, em realização ou terminadas, dando a oportunidade aos outros integrantes do departamento de também colocar as suas dúvidas e interligar informações cruciais para o bom funcionamento do departamento. Considero estas reuniões de extrema importância pois permitem que toda a equipa conheça os planos de trabalho a ser desenvolvidos dentro do próprio departamento para além de ser um hora onde se discutiam ideias e opiniões entre todos os trabalhadores.

Paralelamente, como na GQ fiz bastante teletrabalho, o *Kaizen* era o bom momento para conhecer melhor a tarefa de cada membro e estar a par das tarefas diárias da equipa.

2.1.5 Subsídio de Alimentação

Durante o estágio curricular na Bluepharma, a empresa disponibilizou aos estagiários, tal como disponibiliza aos outros trabalhadores, um cartão refeição com um determinado valor mensal de subsídio de alimentação. Enquanto estagiária, acredito que este foi um fator bastante relevante, pois como a realização do estágio acarreta despesas associadas a transporte, alimentação e alojamento, receber o subsídio de alimentação é sempre uma ajuda extra.

2.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1 Teletrabalho inicial

A equipa de GQ da Bluepharma trabalha de forma híbrida e por isso, os trabalhadores deste departamento organizam-se semanalmente entre si de maneira a decidir quem irá presencialmente e quem ficará de forma remota nesses dias.

A minha primeira semana foi 100% presencial, no entanto, as semanas que se seguiram fiz maioritariamente teletrabalho e portanto só ia presencialmente quinta-feira e sexta-feira por ser o dia em que os integrantes do *QA Products* reuniam na Bluepharma. A meu ver, este aspeto foi um ponto fraco pois no início do estágio foi quando senti mais dificuldade nas tarefas que me foram atribuídas e, como estava de forma remota, não tinha tanta facilidade em tirar dúvidas como gostaria e por isso, houve inicialmente alguma dificuldade da minha parte em desempenhar o trabalho que me foi atribuído.

Apesar de compreender que a equipa funciona desta maneira, sinto que o período inicial do estágio requer mais proximidade do estagiário ao orientador e trabalhar de forma remota pode tornar-se numa barreira.

2.2.2 Conhecimento limitado

Durante o meu estágio na Bluepharma fiquei responsável por elaborar PQRs, sendo que durante os três meses elaborei maioritariamente PQRs de *Finished Product* e extraí dados necessários à realização de PQRs de *Bulk*.

Apesar de três meses de estágio não ser muito tempo e de este fator ser completamente alheio aos orientadores e às equipas dos departamentos, penso que um ponto fraco do estágio foi realizar apenas uma determinada tarefa. A elaboração dos PQRs é crucial para o departamento e é uma tarefa que requer o conhecimento do processo de vida do medicamento e a utilização de vários *softwares*, contudo gostaria de ter compreendido melhor o que os outros grupos fazem dentro do departamento de GQ e quais as suas tarefas, de maneira a perceber melhor no que consiste cada trabalho de cada elemento da equipa.

Compreendo que a complexidade e o funcionamento do departamento complique que o estagiário consiga compreender a 100% o seu funcionamento em apenas três meses, ainda assim gostaria de conhecer melhor as tarefas que os meus colegas elaboravam de modo a compreender um pouco mais como funciona o departamento dentro da empresa.

2.3 Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1 Processo de seleção dos estagiários

No 5º ano de MICE, os alunos têm de realizar um estágio curricular em farmácia comunitária e a seleção das farmácias decorre por médias. No entanto, o processo de seleção da Bluepharma é diferente.

Inicialmente os alunos que se pretendem candidatar enviam o seu *Curriculum Vitae* (CV), para os recursos humanos, onde indicam a preferência pelos 3 departamentos, onde gostariam de estagiar. Posteriormente, um colaborador dos Recursos Humanos analisa a candidatura e fazem uma entrevista ao candidato, focando as perguntas em diversos assuntos, desde formação académica e perspetivas futuras até interesses pessoais. Por fim, após uns dias, os alunos são informados se foram selecionados ou não e para que departamento, através de uma chamada telefónica.

Do meu ponto de vista, este processo de candidatura é uma boa oportunidade, pois a empresa não se guia apenas pela média curricular, mas sim nas características individuais de

cada aluno, nas suas capacidades demonstradas, associativismo e personalidade. A meu ver, permite ainda experienciar uma entrevista de emprego, uma ferramenta que será bastante útil no futuro.

2.3.2 Oportunidade de trabalhar com diferentes softwares e aprofundamento de soft skills

A Bluepharma possui diversos *softwares* que são utilizados a nível nacional e internacional pelas mais variadas empresas, nomeadamente SAP (Sistema de Gestão), Veeva Vault (Sistema Documental), dois sistemas com os quais tive de trabalhar diariamente o que contribuiu para adquirir e aprimorar competências úteis no futuro.

Durante o meu estágio também usei diariamente o Microsoft Word e o Microsoft Excel, onde consolidei conhecimentos e adquiri novas competências na sua utilização, aprendendo a organizar a informação e a sistematizá-la.

2.3.3 Visita Guiada à Fabricação e Embalagem

Nas minhas primeiras semanas de estágio, foi-me dada a oportunidade de fazer uma visita guiada às instalações da Bluepharma, onde se realiza a fabricação e embalagem.

Considerarei estas visitas extremamente vantajosas visto que foi a primeira vez que visitei as instalações de uma indústria farmacêutica. Devido às tarefas que me foram atribuídas, esta visita elucidou-me sobre bastantes aspetos que integram os documentos PQR como os materiais de embalagem, a razão de serem abertos desvios e de serem implementados CAPAs, sendo que tudo isto possibilitou a melhoria da minha compreensão dos dados que constituem os documentos que estava a elaborar pois tinha a oportunidade de ver o percurso do medicamento e acima de tudo, conhecer a realidade por trás de uma indústria farmacêutica.

2.4 Ameaças (*Threats*)

2.4.1 Duração do estágio e perceção do funcionamento da empresa

Para que haja um bom funcionamento e coordenação entre os vários setores dentro de uma empresa, é necessário haver bastante organização dentro da mesma, sendo indispensável a existência de documentação que abrange todos os procedimentos de forma a defini-los ao máximo para minimizar erros e corrigir falhas.

O primeiro contacto que tive com o setor da indústria farmacêutica foi através deste estágio curricular e apesar de todas as formações iniciais que tive de forma a melhorar a minha adaptação ao funcionamento da empresa, como a dimensão e complexidade de uma empresa

farmacêutica são uma realidade à qual o estudante não está habituado, torna-se difícil em três meses ganhar autonomia e noção de como realmente se processam as coisas.

Apesar de todo o conhecimento que adquiri, considero a duração do estágio um aspecto limitante à nossa aprendizagem nesta área, na medida em que não foi possível a realização e conhecimento de mais tarefas que o departamento de GQ engloba, o que torna o conhecimento nesta área reduzido devido à falta de tempo para aprender mais sobre outros temas.

3. Considerações Finais

A Indústria Farmacêutica é uma área que é fundamental na profissão farmacêutica e funciona como veículo promotor da saúde pública.

Ao longo destes três meses experienciei o dia-a-dia de um membro integrante da equipa da GQ, o que me permitiu desenvolver e aprofundar capacidades e conhecimentos nesta área da indústria. Concluído o meu estágio, considero-o uma experiência enriquecedora e uma mais-valia para o meu percurso académico, que sem dúvida contribuirá para o meu futuro enquanto profissional de saúde. Após estes três meses, levo uma nova visão sobre o que consiste um departamento de GQ e o quão desafiante é trabalhar nesta área, devido às competências e conhecimento que é necessário sobre todo o processo do medicamento.

Findo o meu relatório, quero deixar uma palavra de apreço a toda a equipa Bluepharma, à equipa da GQ e principalmente à minha orientadora por me acolherem tão bem e por me ensinarem que o trabalho em equipa é o que conduz ao sucesso profissional.

4. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Indústria Farmacêutica [Consultado a 8 de abril de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>
2. BLUEPHARMA - História [Consultado a 8 de abril de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-history.php>
3. BLUEPHARMA - Missão, Visão e Valores [Consultado a 8 de abril de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-mvv.php>
4. BLUEPHARMA - Sobre nós [Consultado a 8 de abril de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/sobre-nos/empresa>

CAPÍTULO III

Monografia

"Compostos organofosforados: da química ao tratamento"

Sob orientação do Professor Doutor Alcino Leitão

Resumo

Os compostos organofosforados são usados a nível global para vários fins, nomeadamente em pesticidas devido ao seu baixo custo e elevada eficácia, contudo, representam um risco para o ambiente e para a saúde humana. Para além de estarem presentes em pesticidas, estes compostos podem ser usados como armas de guerra química, aumentando assim a preocupação do uso. São maioritariamente usados em países em desenvolvimento, onde a população possui menos capacidades económicas e por isso o uso não é tão controlado.

A exposição a estes químicos representa uma ameaça à saúde humana, pois são compostos neurotóxicos que levam à acumulação do neurotransmissor acetilcolina devido à inibição da enzima acetilcolinesterase, desencadeando sinais e sintomas no doente que podem em último caso levar à morte. A intoxicação pode ocorrer por inalação, ingestão ou através da derme e são compostos facilmente bioacumuláveis devido à sua lipofilia.

A terapêutica atual consiste na administração de oximas que reativam a acetilcolinesterase, atropina como anticolinérgico e benzodiazepinas como anticonvulsivantes e proteção de danos neuronais. Contudo, as terapêuticas existentes e aprovadas apresentam muitos desafios e por isso é necessário haver investigação em nova medicação.

A presente monografia tem como objetivo elucidar sobre compostos organofosforados existentes, o seu uso no dia-a-dia das populações e o perigo que representam para a sociedade e ainda, esclarecer o seu principal mecanismo de ação, os seus efeitos tóxicos, explorar as terapêuticas que existem e as adversidades que estas enfrentam, olhando também para novas perspetivas que possam ser úteis no futuro para melhorar o uso destes compostos, haver mais regulamentação e se possível banir o seu uso.

Palavras-chave: compostos organofosforados, pesticidas, acetilcolina, acetilcolinesterase, oximas.

Abstract

Organophosphorus compounds are used worldwide for various purposes, especially in pesticides due to their low cost and high effectiveness, however, they are a risk to the environment and human health. In addition to being present in pesticides, these compounds can be used as chemical warfare agents, further increasing concerns about their use. They are predominantly used in developing countries, where the population has fewer economic resources, and therefore, their use is not well regulated.

Exposure to these chemicals represents a threat to human health because they are neurotoxic compounds that lead to the accumulation of the neurotransmitter acetylcholine due to the inhibition of the enzyme acetylcholinesterase, triggering signs and symptoms in the affected individual that can ultimately lead to death. Intoxication can occur through inhalation, ingestion, or dermal contact, and these compounds are easily bioaccumulated due to their lipophilic nature.

Current therapy includes the administration of oximes to reactivate acetylcholinesterase, atropine as an anticholinergic agent and benzodiazepines as anticonvulsants and for protection of neuronal damage. However, currently approved therapies face many challenges, highlighting the need for research into new medications.

This review aims to enlight about organophosphorus compounds, their daily use by populations, the dangers they bring to society and to clarify their main mechanism of action, toxic effects, explore the actual therapies and the challenges they face, while also looking at new perspectives that may be useful in the future to improve the use of these compounds, establishing more regulation, and if possible, ban their use.

Keywords: organophosphorus compounds, pesticides, acetylcholine, acetylcholinesterase, oximes.

Abreviaturas

2-PAM - Pralidoxima

ACh - Acetilcolina

AChE - Acetilcolinesterase

BChE - Butirilcolinesterase

BHE - Barreira Hematoencefálica

ChE - Colinesterase

DL₅₀ - Dose Letal a 50%

FDA - *Food and Drug Administration*

GABA - Ácido gama-aminobutírico

HI-6 - *Asoxime chloride*

HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*

IM - Intramuscular

IV - Intravenosa

NMDA - N-metil-D-aspartato

OFs - Organofosforados

OMS - Organização Mundial da Saúde

POX - *Paraoxon*

RSDL - *Reactive Skin Decontamination Lotion*

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

S.C. - Subcutâneo

TGI - Trato Gastrointestinal

TMB-4 - *Trimedoxime bromide*

I. Introdução

O desenvolvimento e uso de armas químicas representa atualmente um dos maiores perigos para a humanidade. Estas substâncias são altamente tóxicas pelo que são capazes de provocar destruição em massa, causar morte deixando danos e marcas irreversíveis. Um dos compostos que podem ser usados como armas químicas são os compostos organofosforados (OFs), que devido à sua elevada toxicidade podem desencadear convulsões e até mesmo levar à morte. Em meados dos anos 40, foram inicialmente sintetizados pelo cientista alemão Gerhard Schrader, armas químicas como o gás tabun (GA) ou sarin (GB) que foram descartados para uso de pesticidas devido à elevada toxicidade, contudo eram compostos de interesse para o exército alemão na altura da segunda guerra mundial.¹

A presente monografia visa abordar os compostos OFs, que são compostos químicos amplamente utilizados em atividades agrícolas como pesticidas e inseticidas para controlo de pragas de insetos e, apesar de parecerem inofensivos, são compostos altamente tóxicos e a exposição ocupacional ou acidental a estes químicos pode levar ao desenvolvimento de patologias crónicas degenerativas ou mesmo levar à morte.¹

Nos últimos anos houve um aumento exponencial no uso de pesticidas devido ao seu papel essencial no controlo de pragas e doenças, tanto na agricultura como na pecuária, reduzindo assim as perdas na produção de alimentos. Em 2020 aproximadamente 3,5 milhões de toneladas de pesticidas foram utilizados sendo que um terço eram OFs. O seu uso tem-se tornado preferencial comparativamente a outros pesticidas, no entanto o manuseamento inadequado destes químicos, pode resultar em efeitos tóxicos graves, tanto em seres humanos como animais, sendo que anualmente a nível global, são reportados mais de 3 milhões de casos de intoxicação e cerca de 250 000 mortes relacionadas com o seu mau uso e manuseamento. Para além do seu uso na agricultura, estes compostos também podem ser usados como agentes nervosos, o que representa um perigo para a saúde pública.²

Os compostos OFs são facilmente absorvidos através da pele e do trato respiratório, e por isso, a suscetibilidade de intoxicação de forma acidental ou intencional torna-se mais provável. O mecanismo de ação principal destes compostos consiste em inibir a acetilcolinesterase (AChE), uma enzima que é crucial para controlar os níveis de acetilcolina (ACh) na fenda sináptica, e portanto, quando há inibição desta enzima, há acumulação do neurotransmissor ACh, surgindo sintomas e sinais clínicos que podem ser fatais. A hiperestimulação dos recetores colinérgicos, que ocorre devido à aglomeração de ACh, leva

à ocorrência de sinais como, miose, êmese, confusão mental, broncoconstrição, entres outros, o que pode resultar em depressão respiratória e conseqüentemente morte.³

No que toca à terapêutica, a atropina é um antídoto comumente utilizado visto que é um antagonista da acetilcolina, isto é, liga-se aos recetores muscarínicos e inibe a exacerbação dos sintomas. As oximas também são uma opção terapêutica pois reativam a AChE, ao hidrolisar a ligação que esta formou com o composto OF. Tanto a atropina como as oximas, para além do uso em meio hospitalar, também existem no formato de autoinjetores para situações de emergência.⁴ Apesar de não existirem muitas opções terapêuticas inovadoras, recentemente têm sido desenvolvidas novas técnicas para colmatar os inúmeros desafios associados ao tratamento destas intoxicações.³

Neste trabalho, irei apresentar sumariamente o que são compostos OFs, onde se enquadram os agentes nervosos, os problemas que estes químicos representam na saúde pública, possíveis tratamentos e perspectivas futuras.

2. Compostos Organofosforados

Os compostos OFs são compostos orgânicos derivados do fósforo e são geralmente ésteres, amidas, derivados de tióis e de ácidos fosfóricos (H_3PO_4), fosforoso (H_3PO_3) ou fosfínicos (H_3PO_2). São compostos amplamente usados como pesticidas devido ao seu baixo custo-eficácia, no entanto, representam um risco significativo para a saúde pública em casos de exposição ocupacional ou acidental devido à sua elevada toxicidade. Em países em desenvolvimento, é frequente haver intoxicação por estes compostos, estimando-se que entre 2002 e 2005 tenha havido 3 milhões de casos registados de envenenamento em humanos e cerca de 300 000 mortes reportadas pois são compostos altamente permeáveis a nível da derme e podem ser inalados ou ingeridos.^{3; 4}

A descoberta das potenciais propriedades dos compostos OFs como inseticidas foi em meados de 1930, pelo químico alemão Gerhard Schrader e foi uma descoberta essencial para combater a escassez de comida na altura vivenciada. Estes compostos são biodegradáveis, fáceis de manusear, eficazes num largo espectro de ação e económicos, por isso foram usados como uma solução para combater a escassez de alimentos, sendo os seus efeitos tóxicos apenas reconhecidos nos anos 40. Schrader também sintetizou um dos compostos mais tóxicos alguma vez feitos pelo homem, o ácido dimetilfosforamidocianídrico (também conhecido como tabun).⁴

O efeito dos compostos OFs ocorre devido à inibição da AChE, enzima que hidrolisa o neurotransmissor ACh no sistema nervoso (útil nos inseticidas para matar os insetos).

Contudo, estes compostos OFs também têm efeitos indesejados nos mamíferos, sendo a sua letalidade e morbidade resultante da exposição ocupacional, intencional ou acidental, uma preocupação devido aos seus efeitos adversos na saúde humana visto que, níveis base destes compostos podem levar a sinais clínicos de toxicidade aguda.⁴

2.1 Química dos compostos OFs

O fósforo é um elemento químico muito versátil, com elevada estabilidade em vários estados de oxidação, através dos quais forma ligações com compostos orgânicos e inorgânicos. Paralelamente, o fósforo também forma ligações com o oxigénio, sulfatos nitrogénio e halogénios. O fósforo consegue fosforilar várias macromoléculas bem como formar complexos com as mesmas.⁵

Quando falamos de um composto OF, falamos de um grupo de compostos orgânicos que possui ligações entre átomos de carbono e fósforo. Estes compostos são amplamente utilizados em várias aplicações industriais, agrícolas e domésticas. São utilizados em herbicidas, pesticidas, inseticidas e alguns compostos são usados como agentes nervosos. Relativamente à estrutura, os elementos químicos que se ligam ao fósforo podem variar, sendo que a estrutura básica destes compostos é um átomo de fósforo, P, ligado a três grupos R_1 , R_2 e X e também a um átomo de oxigénio ($P=O$) ou enxofre ($P=S$). O fósforo pode ainda ligar-se a outros grupos funcionais que conferem características específicas, sendo importante ressaltar que a estrutura destes compostos pode variar amplamente (Figura 1).⁶

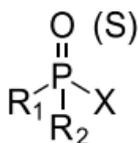


Figura 1 - Estrutura geral de um composto organofosforado onde R_1 e R_2 representam grupos alcoxilo e o X é o *leaving group*. (Adaptado de ⁶)

No entanto, o uso destas substâncias químicas acarreta problemas ambientais e riscos potencialmente graves para a saúde, tanto em humanos como animais e há evidências de que estes compostos são usados em tentativas de suicídio. A exposição contínua a estes compostos é mais prevalente em pessoas que têm contacto com eles devido às suas ocupações profissionais, ou pessoas que possam estar expostas por, por exemplo, residir próximas de locais onde se usem estes químicos. No entanto a exposição também pode ocorrer através de alimentos contaminados sendo intencional ou não intencional.⁷

2.2 Agentes Nervosos versus Compostos OFs

Um agente nervoso é uma substância química extremamente tóxica que afeta o sistema nervoso, interferindo com a transmissão dos sinais nervosos, causando efeitos nocivos ou até fatais. Foram inicialmente produzidos nos anos 40 e usados como armas de guerra química. Os agentes nervosos são quimicamente semelhantes aos pesticidas OFs mas são mais tóxicos e conseqüentemente mais fatais, sendo o seu uso maioritariamente como armas químicas, por exemplo o gás sarin e o gás tabun. Em contrapartida, os compostos OFs são substâncias químicas que podem ser usadas em pesticidas, herbicidas, agentes de limpeza e em produtos industriais e, apesar de afetarem o sistema nervoso em caso de intoxicação, não são produzidos para esse fim. Portanto, muitos agentes nervosos fazem parte dos compostos OFs mas nem todos os compostos OFs são agentes nervosos ou podem ser usados como tal e por isso, estas duas classes de compostos diferem não só na composição química mas também no fim para que são produzidas; todavia, ambos são perigosos e requerem medidas de segurança rigorosas no que toca ao seu manuseamento.⁸

2.3 Classificação de agentes nervosos

Os agentes nervosos podem ser classificados em duas categorias, *G agents*, como tabun, sarin ou somam e *V agents*, que são um grupo de compostos menos voláteis e por isso persistem mais a nível ambiental, sendo mais tóxicos. O tabun ou GA foi dos primeiros agentes nervosos a ser sintetizado acidentalmente por Schrader e esta descoberta levou à produção de armas químicas para a segunda guerra mundial e durante a guerra fria. Estima-se que mais de 50 000 compostos OFs tenham sido sintetizados e mais de 200 pesticidas OFs foram lançados no mercado até 1970. Atualmente já existem pesticidas mais seguros, no entanto ainda se usam frequentemente pesticidas com compostos OFs (Figura 2).⁶

Uma nova geração de agentes nervosos foi desenvolvida pela União Soviética após a guerra fria, denominada “*Novichoks*”, e receia-se que alguns destes agentes sejam ainda mais tóxicos que os anteriores e que os antídotos convencionais não sejam suficientemente eficazes para tratar uma intoxicação causada pelos mesmos. Devido às mais variadas aplicações que estes compostos têm, os compostos OFs são um grupo químico muito importante, e o seu uso e manuseamento deve ser feito de forma cautelosa.⁹

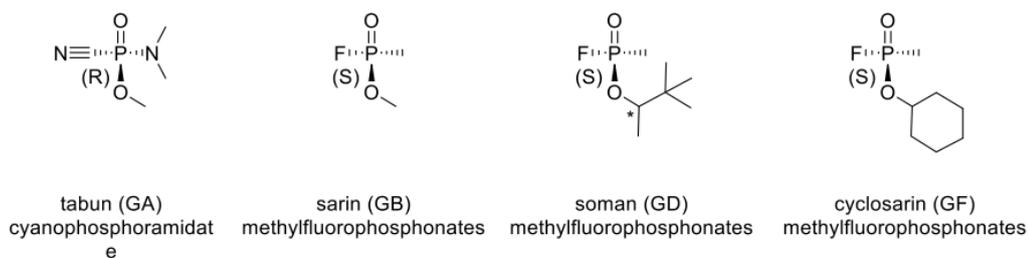


Figura 2 - Estruturas químicas dos agentes nervosos organofosforados mais comuns. (Adaptado de ⁶)

3. Usos dos compostos OFs

Os compostos OFs são extremamente versáteis e são muito utilizados a nível industrial e na agricultura. São usados como substâncias estabilizadoras em materiais plásticos, antioxidantes, aditivos de petróleo e na agricultura como inseticidas, fungicidas e herbicidas. Apesar dos mais variados usos, estes têm sido maioritariamente usados como pesticidas e para fins menos nobres, como químicos para guerra (agentes nervosos).¹⁰ Relativamente aos pesticidas, estes são substâncias cuja função é prevenir, destruir ou controlar pragas e apesar dos seus benefícios também poder trazer problemas para o ser humano e meio ambiente devido à sua capacidade de bioacumulação e toxicidade.¹¹

Existem mais de 100 tipos de compostos OFs que podem ser usados na agricultura nos mais variados pontos do mundo, mais comumente em países em desenvolvimento. O uso de compostos OFs nos pesticidas e inseticidas depende das práticas de cada país bem como das suas capacidades socioeconómicas. Alguns compostos OFs mais antigos podem ser economicamente mais rentáveis, mas a sua toxicidade também é maior e conseqüentemente o risco de envenenamento está mais presente. Um dos pesticidas com compostos OFs mais tóxicos, é o paratião, cujo uso foi banido pela Organização Mundial da Saúde (OMS); no entanto ainda é utilizado em alguns países em desenvolvimento pois é barato ao contrário dos novos pesticidas com compostos OFs como os piretroides e compostos inorgânicos, que são menos tóxicos para os humanos.⁴

A OMS estima que os pesticidas com compostos OFs tóxicos, são responsáveis pelo envenenamento de 3 milhões de pessoas anualmente em todo mundo, entre as quais 220 000-250 000 resultam em morte e 99% destas ocorre em países em desenvolvimento.

Atualmente existem mais de 200 compostos OFs no mercado, sendo que o estudo e investigação destes compostos químicos tem como objetivo a sua melhoria contínua, desenvolvendo inseticidas cada vez mais eficazes e que não sejam tóxicos para humanos e outros animais.⁴

3.1 Pesticidas OFs

Os pesticidas dizem respeito a um grupo de substâncias químicas que desempenham um papel importante nas produções agrícolas na medida em que reduzem a perda das plantações e aumentam o rendimento destas tornando também os produtos agrícolas mais acessíveis economicamente às populações. A produção e desenvolvimento dos pesticidas aumentou durante a segunda guerra mundial, assim como o uso de produtos químicos sintéticos. Anualmente, três bilhões de quilos de pesticidas são usados mundialmente, sendo que apenas 1% é realmente usado para prevenir a disseminação de pragas pois a maior parte destes pesticidas acaba por não ficar nas plantações desejadas ou fica no ambiente e nos solos o que vai ter uma ação nefasta causando efeitos nocivos tanto no meio como na saúde humana.¹²

Os pesticidas podem ser classificados de acordo com a classe química, os grupos funcionais, o seu modo de ação, mas mais comumente são classificados de acordo com o seu alvo.¹² Podem ser herbicidas para ervas daninhas, bactericidas para bactérias, inseticidas para insetos e fungicidas para fungos. Relativamente à sua origem podem ser compostos orgânicos, compostos inorgânicos ou compostos naturais e quanto à estrutura química podem ser classificados como organofosforados, carbamatos, piretroides, organoclorados, compostos heterocíclicos ou fenóis.¹³

A utilização de pesticidas na agricultura é vantajosa no sentido em que melhora a produção das colheitas ao controlar as espécies invasoras, mas a disseminação e acumulação de pesticidas, com contaminação de ar, água e solos, apresenta um risco para outras espécies e um risco de saúde pública. Em Portugal, os pesticidas organofosforados não são os mais comercializados, no entanto, são agentes neurotóxicos para os humanos, sendo os mais utilizados como meio de intoxicação voluntária.¹³

3.2 Inseticidas OFs

Os inseticidas organofosforados são compostos orgânicos constituídos por átomos de fósforo e são maioritariamente triésteres de ácido fosfórico e ácido tiofosfórico. A sua estrutura geral é composta por dois grupos alquilo ou alcóxido, ou resíduos de aminoácidos e o fósforo pentavalente está ligado a um átomo de enxofre ou oxigénio. Possuem também um grupo X que pode ser removido ou substituído. As variações na estrutura química destes compostos permitem uma elevada variabilidade de propriedades físicas e químicas (Figura 3).¹³

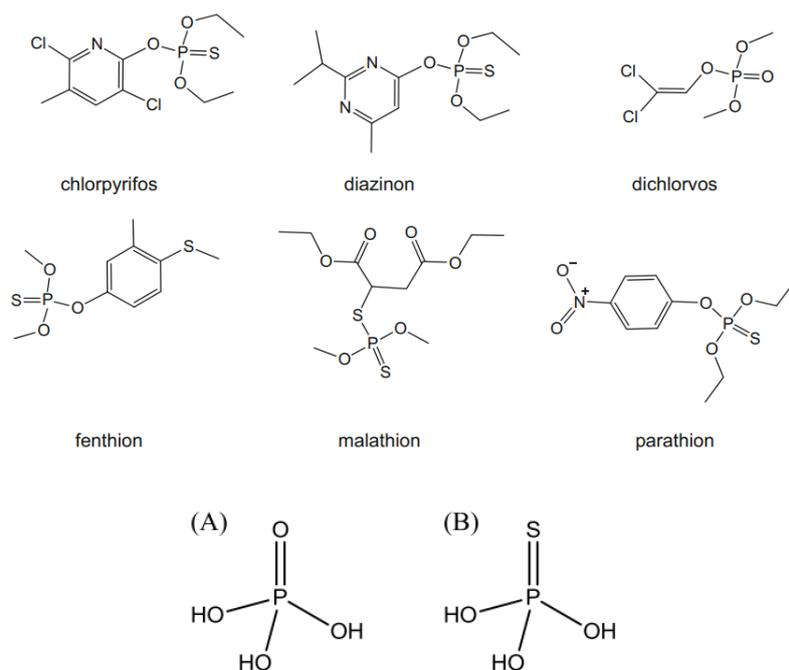


Figura 3 - Exemplos de inseticidas organofosforados; estrutura do ácido fosfórico (A) e do ácido tiofosfórico (B). (Adaptado de ^{4:13})

A maioria destes compostos apresenta-se na forma líquida e possuem diferentes pressões de vapor a 20°C, e por isso podem ser comercializados como *sprays* ou grânulos para fins agrícolas. Estes produtos são bastantes tóxicos sendo que a dose letal (DL₅₀) em humanos está entre 0,5 e 5 g/kg. Em países em desenvolvimento a exposição a este tipo de compostos ocorre através do consumo de comida contaminada ou por contacto direto com os mesmos. A intoxicação pode ocorrer por ingestão, inalação ou contacto dérmico e como estes compostos são metabolizados por diferentes processos como oxidação, hidrólise ou glucoronidação, são rapidamente degradados e eliminados na urina ou fezes, contudo devido à sua lipofilia, alguns compostos OFs podem depositar-se nos tecidos adiposos e ligar-se à AChE no plasma ou nos eritrócitos, originando toxicidade a nível do sistema nervoso.¹⁴

A maioria dos sintomas que surge após uma intoxicação por compostos OFs é devido à hiperestimulação de recetores muscarínicos e nicotínicos com o aparecimento de sinais clínicos. Estudos comprovam que o sistema cardiovascular, nervoso e respiratório são os mais afetados nestas situações e estes compostos conseguem também inibir outras esterases.¹⁴

4. Mecanismo de ação dos compostos OFs (ação na AChE)

A ACh é um neurotransmissor que é libertado do nervo pré-sináptico para a fenda sináptica com o objetivo de se ligar ao seu recetor, a AChE, que estará na membrana pós-sináptica, pronta para decompor a ACh. A enzima AChE encontra-se maioritariamente no

Sistema Nervoso Periférico (SNP) e Sistema Nervoso Central (SNC) e a sua função é catalisar a hidrólise da ACh nas sinapses neuronais e junções neuromusculares. Após ocorrer a ligação, a AChE vai catalisar a hidrólise da ACh em ácido acético e colina, indicando o fim do impulso nervoso. A AChE possui dois centros ativos: um centro esterático, com resíduos de aminoácidos serina e histidina, e um centro aniônico que tem carga negativa e interage com os grupos quaternários da ACh. A AChE não é uma enzima seletiva e por isso a sua atividade catalítica não é limitada à hidrólise da ACh, sendo que interage também com outros compostos. É estimado que a AChE consiga hidrolisar mais de 10^4 moléculas de ACh por segundo.^{15;16}

Inicialmente, a parte com carga positiva da ACh interage com o centro aniônico da AChE enquanto um par de elétrons não-ligantes do resíduo de serina faz um ataque nucleófilo à acetilcolina. Forma-se então uma ligação éster que é acompanhada pela libertação de uma molécula de colina. Posteriormente esta ligação será alvo de hidrólise formando ácido acético e a AChE é regenerada. Quando ocorre intoxicação, os compostos OFs mimetizam a ACh, ligam-se ao centro esterático da AChE e sofrem uma reação idêntica à descrita anteriormente. Após o ataque nucleofílico ao átomo de fósforo do composto OFs, a AChE fica fosforilada no resíduo de serina, o que vai impedir a sua utilização para se ligar e degradar a ACh, fazendo com que este neurotransmissor se acumule, causando uma hiperestimulação dos nervos colinérgicos, clinicamente denominado como choque colinérgico (Figura 4).¹³

A capacidade fosforilativa dos compostos OFs pode ser atenuada pela presença de certos grupos ligados ao fósforo, como grupos alcóxido de cadeia curta (metóxido ou etóxido), portanto a sua reatividade depende da eletrofilicidade do átomo de fósforo central que é influenciada pela eletronegatividade dos átomos vizinhos. Assim, como o átomo de oxigênio é mais eletronegativo do que o átomo de enxofre, um fosfato (P=O) é mais tóxico do que um tiofosfato (P=S). Compostos OFs que sejam inibidores indiretos das AChE, não são capazes de fosforilar o resíduo de serina sem passarem inicialmente pelo fígado, onde a ligação P=S é oxidada a P=O. Esta é uma reação de dessulfuração oxidativa da Fase I catalisada pelo Citocromo P450.¹³

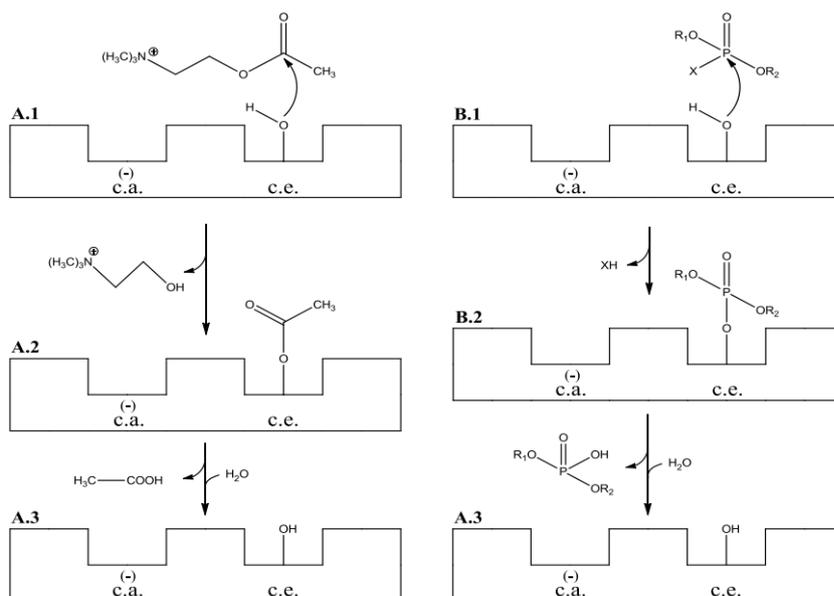


Figura 4 - Mecanismo de ação da AChE com (A) ACh e com (B) composto OF. (Adaptado de ¹³)

4.1 Aging

Os compostos OFs sofrem um ataque nucleofílico pelo grupo OH livre do resíduo de serina no centro esterático, ligando-se e bloqueando este centro ativo, não permitindo a ligação da ACh e conseqüentemente a sua hidrólise. Se um dos grupos R da molécula do composto tóxico abandona depois de ser estabelecida a ligação com a AChE, diz-se que a enzima envelheceu (sofreu *aging*) e a sua inativação torna-se permanente. Quando este grupo funcional R abandona o composto OF, a força da ligação entre o composto OF e AChE aumenta e fica permanente (Figura 5). ³

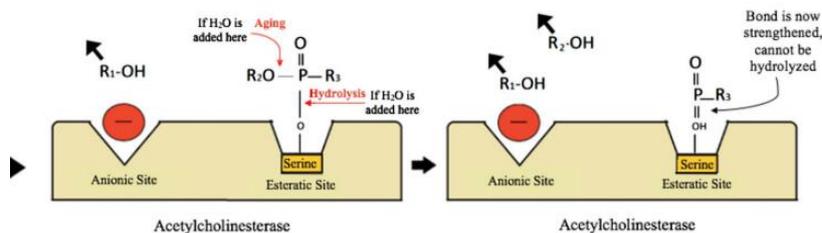


Figura 5. Processo de *aging*. (Adaptado de ³)

5. Toxicocinética e toxicodinâmica

A toxicidade causada por um agente químico vai depender da dose, tempo de exposição, e vai depender também das características do organismo alvo, como idade, sexo, espécie, via de exposição e capacidade de eliminação. A toxicocinética consiste em conhecer os processos que envolvem o composto tóxico em toda a sua extensão, possibilitando a

compreensão da sua ação e engloba as seguintes etapas: absorção, distribuição, biotransformação e eliminação.¹³

Os compostos OFs podem ser absorvidos através da superfície corporal, inalação ou ingestão, sendo que a rapidez dos efeitos está relacionada com a quantidade de agente que entra em contacto com o organismo. Quando ingeridos, a taxa de absorção ronda os 70% e, alguns inseticidas OFs já foram encontrados em fluídos como soro, esperma e leite materno. Visto que apresentam uma rápida distribuição pelo organismo, os primeiros sintomas de intoxicação surgem rapidamente, sendo que por via inalatória os sintomas surgem em minutos enquanto por contacto dérmico demora duas a três horas.¹³

Os compostos OFs interagem com a hidrólise da ACh, causando uma acumulação desta nas sinapses e junções neuromusculares. A acumulação de ACh nas terminações nervosas do músculo liso da íris, brônquios, trato gastrointestinal (TGI), bexiga, vasos sanguíneos, nas glândulas salivares, no músculo cardíaco e glândulas sudoríferas vai desencadear um leque de sinais e sintomas clínicos.¹⁶

5.1 Diferenças entre intoxicação por agentes nervosos e pesticidas OFs

Em ambos os casos de intoxicação com agentes nervosos ou pesticidas OFs, após contacto com estes compostos resultará a inibição da ação da AChE. Contudo, existem diferenças pois agentes nervosos são compostos que são considerados agentes de guerra devido à sua elevada toxicidade para os seres humanos, o que se reflete em compostos com uma baixa dose letal, isto é, a quantidade do agente nervoso necessária para causar toxicidade é muito mais baixa comparativamente a um composto pesticida OF. Enquanto a intoxicação por agentes nervosos é usualmente por inalação ou absorção cutânea, no caso dos pesticidas, os casos mais comuns são em tentativas de suicídio onde se ingerem elevadas doses do composto. Estes fatores vão influenciar as estratégias terapêuticas destes compostos.¹⁷

6. Sintomas e sinais clínicos

A gravidade e duração dos efeitos clínicos causados pela exposição a estes compostos depende do agente, da via e do tempo de exposição e da quantidade absorvida, ingerida ou inalada. Estes compostos afetam vários órgãos e os sintomas podem variar bastante.¹⁵

Devido à inibição da AChE, não há hidrólise da ACh e por isso há hiperestimulação dos recetores muscarínicos e nicotínicos devido à acumulação deste neurotransmissor. A localização das sinapses muscarínicas e nicotínicas no sistema nervoso leva a diferentes sinais e sintomas. No SNC, a acumulação de ACh nos recetores muscarínicos e nicotínicos

desencadeia enxaquecas, confusão mental, psicose e ataxia (perda de coordenação dos movimentos musculares voluntários¹⁸), podendo também resultar em depressão respiratória e por fim levar à morte.¹⁵ Adicionalmente, o aumento da atividade colinérgica a nível cerebral conduz a uma hiperestimulação dos recetores nicotínicos e muscarínicos pós-sinápticos, o que pode levar à ocorrência de crises epilépticas que se não foram tratadas, pode resultar num aumento da libertação de aminoácidos, aumento do influxo de cálcio e consequentemente hiperestimulação dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), podendo causar neuropatologias.¹⁹

Os efeitos a nível ocular aparecem rapidamente, minutos ou mesmo segundos após exposição a vapores ou líquidos que entrem em contacto com a zona ocular. Os efeitos na musculatura lisa do olho resultam na contração da pupila (miose), dor devido a espasmos ciliares, visão turva e dores de cabeça. As pálpebras também podem sofrer espasmos e pode haver um aumento da pressão intraocular resultando em hiperemia conjuntival (aumento do fluxo sanguíneo no olho que dá um aspeto avermelhado) e devido a estes sintomas podem seguir-se outros efeitos secundários como náuseas e vómitos.¹⁵

A nível respiratório, um dos primeiros sinais após uma exposição é a ocorrência de corrimento nasal aquoso seguido de sintomas como sensação de aperto no peito, pieira, broncoconstrição e aumento das secreções brônquicas, sendo que estes sintomas variam de indivíduo para indivíduo e podem durar vários dias.¹⁵

Se a via de intoxicação for por ingestão dos compostos OFs que geralmente são insípidos, os primeiros sintomas no TGI são contrações abdominais, vómitos, náuseas e diarreia.¹⁵

Sistemicamente após intoxicação, os sintomas respiratórios são geralmente os primeiros a aparecer e os mais acentuados após ação de compostos OFs, assim como, após ingestão, os sintomas TGI são o que aparecem primeiro. Os efeitos sistémicos são semelhantes após qualquer via de exposição.¹⁵

7.Toxicidade aguda causa pelos compostos OFs

7.1 Efeitos parassimpáticos

Os efeitos parassimpáticos que surgem após uma intoxicação por compostos OFs devem-se à hiperestimulação dos recetores muscarínicos e resultam em sintomas como rinorreia, lacrimejo, enxaquecas, salivação excessiva, náuseas e diarreia. A nível ocular, ocorre miose, constrição das pupilas devido a constrição dos músculos ciliares presente nos olhos. Pode haver broncorreia devido à produção excessiva de secreções, o que pode levar a um

edema pulmonar, pois alguns estudos demonstram que a permeabilidade dos capilares a água fica alterada quando um indivíduo é intoxicado com estes compostos.⁴

7.2 Efeitos Cardíacos e Respiratórios

A nível cardíaco e respiratório, a inibição da AChE causa bradicardia, um efeito que pode causar a morte, pois há aumento do período refratário nos nódulos atrioventricular e sinoatrial. Mais de 80% dos indivíduos intoxicados com compostos OFs apresentam alterações cardíacas, o que se revela um fator problemático e de difícil resolução que pode resultar em morte. A nível respiratório, após inalação destes químicos, há indução de apneia, associada a uma baixa rápida da pressão arterial e arritmias cardíacas devido à estimulação de recetores muscarínicos no tecido cardíaco.⁴

7.3 Efeitos neuromusculares

Os efeitos neuromusculares são mais comuns quando os níveis de AChE no sangue estão abaixo dos 30%. Decorrente de uma intoxicação pode ocorrer fasciculação e hipercontração muscular que pode levar a uma lesão, com consequente miopatia e rabdomiólise. Estudos demonstraram que após uma intoxicação, a nível muscular, o retículo sarcoplasmático expande e as mitocôndrias ganham uma morfologia anormal. Apesar de em muitos casos de intoxicação, haver recuperação a nível muscular, em alguns casos há danos permanentes como neuropatia sensorial que afeta os membros inferiores, afetando os movimentos e a condução nervosa.⁴

7.4 Efeitos no SNC

Devido à sua lipofilia, os compostos OFs conseguem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e entrar no SNC, inibindo aí a AChE, originando baixa concentração, falha de memória, confusão mental e mau processamento de informação. Inicialmente, há perda de consciência devido à hiperestimulação de recetores muscarínicos e nicotínicos. Resultante da perda de acuidade visual e audição, estes efeitos conjugados causam desorientação no doente, e em doses mais elevadas, pode ocorrer falência respiratória culminando em morte. Quando a exposição à toxina é suficientemente alta podem ocorrer convulsões, acompanhadas de falha respiratória e cardíaca causando hipoxia e oligemia. As zonas cerebrais que podem sofrer mais danos numa situação destas é o hipocampo, amígdala e córtex cingulado anterior, áreas que ficam afetada em situações de convulsão ou anoxia.⁴

Tabela I - Sintomas e sinais decorrentes de uma intoxicação por compostos OFs (Adaptado de ⁴)

Parassimpáticos muscarínicos	Hipersalivação Diarreia Perda de controlo na musculatura da bexiga Broncorreia Rinorreia Lacrimação Miose Bradicardia Hipotensão Broncospasmos
Simpáticos muscarínicos	Sudorese
Neuromusculares nicotínicos	Fasciculação Fraqueza Paralisia
Efeitos colinérgicos SNC	Confusão Agitação Êmese Coma Convulsões Apneia e paragem cardíaca

8. Diagnóstico

A maioria das técnicas desenvolvidas para detetar uma intoxicação por compostos OFs são dispendiosas e de difícil manuseamento. O *Organophosphate skin disclosure kit* foi desenvolvido para facilitar o diagnóstico após intoxicação por exposição cutânea. Este *kit* usa AChE humana para detetar estes compostos tóxicos: agentes nervosos, pesticidas OFs e carbamatos. O *kit* contém um cotonete, um recipiente transparente com uma tampa branca com tampão fosfato, AChE humana liofilizada numa tampa amarela e outra tampa vermelha com dois reagentes liofilizados: ACh e DTNB (*5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid)*). Se anteriormente tiver havido uma intoxicação por um composto OF, o líquido não muda cor (permanece transparente), se não houver presença de composto OF, isto é, a AChE está ativa, o líquido no recipiente fica amarelo. O teste tem uma escala que permite comparar visualmente a presença de intoxicação ou não na pele do paciente, pela comparação de cores da solução. Este teste é crucial para fazer uma deteção inicial de intoxicação e a aplicação de um antídoto (Figura 6).²⁰

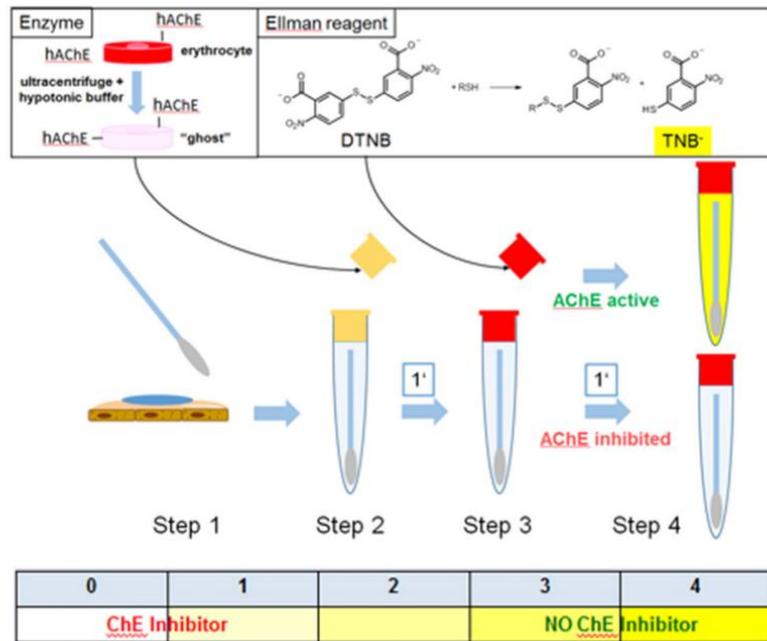


Figura 6 - Organophosphate skin disclosure kit. Passo 1: Retirar a amostra da pele com um cotonete. Passo 2: Aplicar o cotonete dentro do tubo com tampão fosfato. Passo 3: Substituir a tampa branca pela tampa amarela, misturando durante 10s e depois repousar 1 minuto. Passo 4: Substituir a tampa amarela pela tampa vermelha, repetir o processo anterior e depois comparar a cor obtida com a tabela de referência. (Adaptado de ²⁰)

Adicionalmente existe uma técnica denominada *Onsite determination of ChE activity*, onde se faz a determinação local da atividade da ChE. O diagnóstico de uma intoxicação deste calibre e a administração de antídotos depende de vários parâmetros clínicos, sendo que o diagnóstico pode ser difícil devido à semelhança da sintomatologia com outras patologias, por exemplo uma overdose de opióides.²⁰

Foram então desenvolvidos dispositivos (*ChE check mobile* e *the Test-mate ChE*) para determinar localmente a ação da ChE, de maneira a confirmar se houve ou não intoxicação por compostos OFs pois estes detetam a atividade da ChE que nestas situações está diminuída. Como uma intoxicação resulta na inibição da AChE e da butirilcolinesterase (BChE), conhecida por colinesterase plasmática e que também desempenha a função de degradar a ACh, estes dispositivos conseguem detetar a diminuição da sua atividade nestes casos.²⁰

8.1 Manuseamento do doente contaminado

Devido à elevada toxicidade destes compostos, a equipa médica também se encontra em risco ao contactar com o doente infetado e por isso é necessário o uso de equipamentos próprios e adequados. É essencial haver proteção do pessoal médico e de outros pacientes e por isso, pessoas expostas a estes tóxicos tem de ser corretamente descontaminadas.¹⁷

A descontaminação é definida como a remoção ou redução do composto tóxico por meios químicos ou físicos, sendo que a sua eficácia depende do tempo após a contaminação e deve ser feita o mais rapidamente possível. A absorção cutânea destes compostos tóxicos depende da integridade do estrato córneo, espessura e folículos pilosos sendo que os resíduos do solo e os pós contaminados do doente devem ser removidos o mais rápido possível.¹⁴

Após exposição este passo é considerado crucial de maneira a evitar que o agente tóxico penetre na pele e alcance a corrente sanguínea. Primeiramente remover a roupa contaminada o mais rápido possível para diminuir a probabilidade de absorção cutânea. A descontaminação da pele pode ser seca ou húmida, sendo que a descontaminação seca da pele inclui o uso de pós adsorventes (*fuller's earth*) que removem o composto tóxico na sua forma líquida, sempre com cuidado de maneira a não formar poeiras tóxicas que possam ser inaladas. A descontaminação húmida da pele inclui o uso de água pura ou de água com aditivos, por exemplo detergentes, para aumentar a solubilidades destes compostos tóxicos. Recentemente foi aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)*, a *Reactive Skin Decontamination Lotion (RSDL)*, que contém *2,3-butadiene monooxime (diacetylmonoxime)*, polietilenoglicol e solventes que facilitam a remoção do composto tóxico da pele e conseguem degradá-lo através de uma reação nucleofílica. Esta loção combina a descontaminação e destoxificação num único passo sendo apropriada para descontaminações localizadas menos nos olhos ou feridas.²⁰

Se houver suspeita de contaminação ocular, deve ser feita uma lavagem com soro fisiológico estéril a 0,9% visto que não existe nenhuma técnica de descontaminação específica. Igualmente nas feridas, esta técnica também pode ser aplicada.¹⁴

Em suma, o primeiro passo para descontaminação deve ser feito pela remoção de roupas e objetos contaminados, usando RSDL e lavagens com água e detergentes.

9. Terapêutica

A acumulação de ACh nas junções neuromusculares vai desencadear uma crise colinérgica (hiperestimulação de recetores pós-sinápticos muscarínicos e nicotínicos), e por isso, em casos de intoxicação é necessário agir rapidamente e iniciar a terapêutica. Inicialmente, quando a identidade do composto que causou intoxicação é desconhecida, é necessário uma terapia padrão para combater a crise colinérgica e posteriormente, após a identificação do composto, pode seguir-se um regime terapêutico individualizado.³

A terapêutica atual inclui como primeira linha um antagonista da ACh que se liga aos recetores muscarínicos como a atropina, reativadores da AChE como as oximas (quebram a

ligação entre o composto OF e a AChE) e benzodiazepinas, como o diazepam ou midazolam, que são usadas como anticonvulsivantes.²¹

Inicialmente, quando ocorre intoxicação por um composto OF, deve-se avaliar que antídoto administrar e se necessário usar ventilação como tratamento de suporte devido à possibilidade de ocorrer falência respiratória, visto que é uma consequência fatal nestes casos.³

9.1 Tratamento farmacológico aprovado pela FDA

9.1.1 Atropina

A atropina é uma mistura racêmica de (D-hiosciamina/L-hiosciamina), um alcalóide tropano extraído de plantas como *Atropa belladonna*, *Datura stramonium*, *Mandragora officinarum*, entre outras, da família das *Solanaceae*.¹⁷

Farmacologicamente é um antagonista competitivo dos recetores muscarínicos, e por isso, compete com a ACh pela ligação a estes recetores, revertendo assim os sintomas e sinais de toxicidade induzida por OFs. É um antídoto usado em meio hospitalar em casos de emergência por administração intravenosa (IV), enquanto auto-injetores intramusculares (IM) são mais usados em contexto de autoadministração, por exemplo, em campos de guerra.³

Os critérios necessários para se administrar atropina são a um paciente com *clear chest on auscultation*, batimentos cardíacos superiores a 80 por minuto, pressão arterial sistólica superior a 80mmHg, axilas secas e ausência de miose. Adicionalmente e dependendo da severidade da intoxicação é sugeridos que em casos ligeiros se comece com 2mg de atropina, casos moderados com 2-10mg e em casos mais severos, administrar 10mg.²²

Em suma, em casos de intoxicação, o tratamento com atropina pode ser crucial para a sobrevivência do doente e deve ser iniciado o mais rápido possível, no entanto, ter em conta que a atropina pode ter vários efeitos indesejados devido à suscetibilidade destes doentes.²²

9.1.2 Oximas

Uma oxima é um composto orgânico com o grupo funcional C=N-OH, com diversas aplicações na área da química, como agentes quelantes, inibidores de enzimas e reagentes em sínteses orgânicas, além de serem importantes na identificação e qualificação de aldeídos e cetonas. Oximas como a pralidoxima (2-PAM), obidoxima, *Trimedoxime bromide* (TMB-4) e *asoxime chloride* (HI-6) são atualmente usadas na terapêutica para intoxicação por compostos OFs, sendo que a 2-PAM é mais utilizada e aprovada pela FDA.²³

As oximas, através de um ataque nucleofílico, conseguem quebrar a ligação covalente entre os compostos OF e AChE, restabelecendo assim a atividade desta enzima. A reativação da AChE pelas oximas compreende dois passos. Primeiramente há uma associação da oxima ao complexo OF-AChE onde se forma um conjugado entre a enzima que está inibida e a oxima, num segundo passo, ocorre outra reação onde a AChE é reativada e libertada. A velocidade desta reação irá depender da reatividade da oxima e é independente da concentração da mesma, sendo que concentrações de oxima que resultem numa saturação de 50-70% de ligação, é suficiente para reverter este processo de ligação do composto OF à AChE e, concentrações superiores de oxima às necessárias podem potenciar efeitos adversos.¹⁷

Quando temos baixas concentrações de oxima, o tempo de reativação da AChE é elevado, mas se a concentração de oxima for muito elevada, ao ponto de ocorrer saturação, não há uma melhoria no tempo de reativação, o que indica que a concentração de oxima administrada é um ponto crucial e não pode ser nem muito baixa nem muito elevada. Para além da concentração da oxima, o tempo de reativação também é dependente do tipo de oxima e do tipo de agente nervoso/composto OF. Contudo, não se pode concluir que uma única oxima seja capaz de reativar a AChE que foi inibida.¹⁷

A terapêutica com oximas apresenta algumas limitações como a falta de uniformização de uma terapêutica base, pois nenhuma das oximas existentes é um antídoto eficaz contra todos os tipos de compostos OFs, devido às diferenças das estruturas químicas das mesmas, sendo que a efetividade da oxima irá depender da sua capacidade de ligação ao complexo OF-AChE. Uma sugestão de melhoria deste problema consiste em associar várias oximas com diferentes espectros de ação ou então encapsulá-las em nanopartículas biocompatíveis. Outra limitação é a incapacidade de ativação da AChE que sofreu *aging*, pois as oximas comumente usadas não conseguem reativar. Por fim, um dos desafios nesta terapêutica é atravessar a BHE, visto que é uma barreira que limita o acesso do SNC a várias macromoléculas como as oximas, o que impede um tratamento eficaz.¹⁴

Apesar da sua eficácia, as oximas isoladamente conferem um tratamento insuficiente em caso de intoxicação e por isso é recomendado o uso de concentrações maiores ou o uso combinado de várias oximas para aumentar a probabilidade de reativação.²⁰

Ao monitorizar a terapêutica com oximas, deve-se assegurar que esta é administrada numa dose que assegure resultados eficazes e deve ser mantida a terapêutica por um período de tempo suficiente. Fazer a determinação da ChE através de parâmetros laboratoriais (AChE nos glóbulos vermelhos ou da BChE no plasma) é útil para determinar se houve realmente intoxicação por um composto OF e conseqüentemente determinar a melhor forma de

tratamento.¹⁷

Para determinar se é possível reativar a AChE após intoxicação ou se já ocorreu *aging*, avaliamos se ocorre reativação através de uma amostra de sangue do paciente, onde diluímos essa amostra com uma determinada concentração de uma oxima específica durante um certo período de tempo e por fim determinamos a atividade da AChE. Também se pode determinar a *poison load* no paciente através da medição da atividade inibitória, recolhendo uma amostra de plasma e determinando a atividade da AChE.¹⁷

Estes parâmetros vão ajudar a determinar o tempo durante a qual a oxima deve ser administrada, sendo que a terapia com estes compostos deve ser mantida enquanto for possível haver reativação da AChE.¹⁷

9.1.3 Benzodiazepinas

As intoxicações por compostos OFs podem levar à ocorrência de convulsões e se estas não forem devidamente controladas pode desenvolver-se outras complicações e haver danos cerebrais permanentes.³

As benzodiazepinas são fármacos que se ligam aos recetores do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) no SNC e aumentam a sua afinidade para o mesmo, exercendo assim um efeito sedativo e hipnótico devido à diminuição da excitação neuronal mas também um efeito anticonvulsivante. Benzodiazepinas como diazepam e midazolam são fármacos de primeira linha em caso de convulsão.²⁴

O diazepam até agora era o fármaco de eleição para controlar estas situações, contudo, estudos recentes feitos *in vivo*, demonstram que o midazolam tem melhores propriedades farmacocinéticas relativamente ao diazepam, como um início de ação mais rápido. O midazolam tanto pode ser administrado por via IV ou IM, sendo a dose sugerida de 2,2mg/kg, o que pode variar conforme o tipo de composto OF.³

9.2 Outras abordagens

No SNC, aplicar a terapêutica correta e efetiva torna-se um verdadeiro desafio com a probabilidade de haver convulsões, sendo que o tempo é um dado crucial. Para tratar este problema, inicialmente o diazepam, era a primeira linha de tratamento, no entanto causava toxicidade local e tinha uma absorção instável quando administrada por via intramuscular. A fim de combater estas dificuldades, foi desenvolvido o *Avizafone* no Reino Unido, um pró-fármaco do diazepam num dispositivo autoinjável denominado *ComboPen*[®].²⁰

Desenvolver meios terapêuticos eficazes para tratar as intoxicações por compostos

OFs, tornou-se essencial pois nos últimos anos o mau uso destes compostos intensificou-se. No que concerne à medicação direcionada para atuar a nível cerebral, a dificuldade é maior comparativamente a outros tecidos devido à existência da BHE, que devido à sua natureza lipofílica, dificulta a passagem de compostos hidrofílicos, como é o caso de muitos fármacos, enquanto, compostos OFs, devido às suas propriedades lipofílicas conseguem facilmente aceder ao SNC.²⁵

10. Estudo "Oxime Therapy for Brain AChE Reactivation and Neuroprotection after Organophosphate Poisoning"²⁶

Um dos desafios do tratamento após intoxicação por compostos OFs resulta da baixa capacidade das oximas que reativam a AChE em passarem a BHE, que devido à sua natureza lipofílica não é permeável a fármacos hidrofílicos e assim, a AChE mantém-se fosforilada no SNC. Para combater este problema foi realizado um estudo onde foram usadas nanopartículas (lipossomas) incorporadas com oximas que são capazes de atravessar a BHE. A BHE é uma barreira permeável e seletiva, cuja função é proteger o SNC e manter a sua função metabólica normal. Consiste numa barreira capilar com células endoteliais e *tight junctions* entre elas, que impedem a passagem de macromoléculas e por conseguinte, alguns fármacos. A sua capacidade de selecionar os compostos que passam do sangue para os tecidos cerebrais é crucial e por isso, apenas algumas moléculas passam esta barreira, sendo que existem canais específicos que selecionam o que passa.²¹

Os lipossomas são vesículas formadas por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas que contém uma solução aquosa no seu interior, possibilitando a incorporação de fármacos hidrofílicos (no núcleo) ou hidrofóbicos (na bicamada fosfolipídica), cujo objetivo é transportar o fármaco para um determinado local de ação. Relativamente ao seu tamanho, pode variar entre 20nm e 1000nm.²⁷ São comumente usados como transportadores de vários fármacos e podem ser usados como veículo para atingir o SNC, visto que são biocompatíveis, biodegradáveis e não são tóxicos. Como as células endoteliais da BHE são maioritariamente aniónicas, foram desenvolvidos lipossomas catiónicos de maneira a encapsular neles as oximas para que estas atravessem a BHE através de *absorption-mediated transcytosis*, reativem a AChE e prolonguem o tempo de circulação destes nanotransportadores na circulação sanguínea.²⁶

Devido à baixa capacidade desta oxima isoladamente em passar a BHE e a sua rápida *clearance*, tem sido estudada a sua incorporação num lipossoma, o que permite também aumentar o tempo de libertação e a adição de polímeros ou surfactantes pode modificar a libertação controlada da oxima no lipossoma (Figura 7).²¹

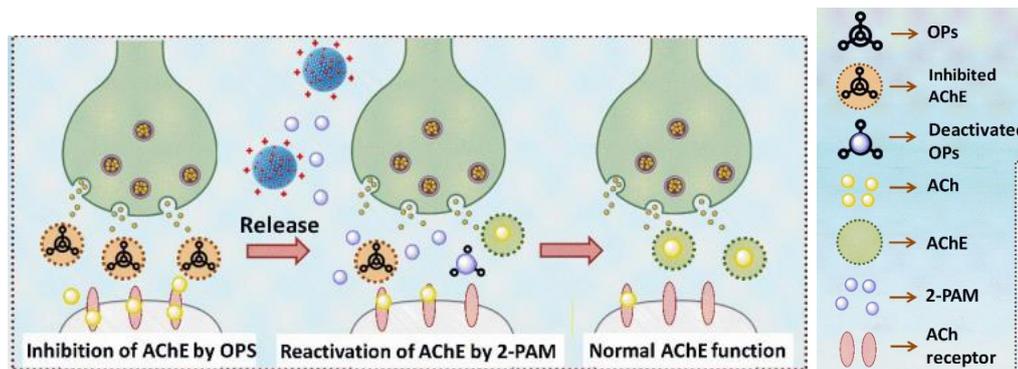


Figura 7 - Lipossoma IA-I6/PC a atravessar a BHE e a reativar a AChE. (Adaptado de ²⁶)

Foram usados lipossomas compostos por L- α -fosfatidilcolina e *dihexadecylmethylhydroxyethylammonium bromide* modificados com surfactantes imidazólicos e cadeias hidrofóbicas para atravessar a BHE e, foi estudado *in vivo* a passagem dos lipossomas através desta barreira, a reativação da AChE e análise farmacocinética da ação da 2-PAM. Foi feita uma avaliação da capacidade destes lipossomas incorporados com 2-PAM de reduzir a morte de neurónios cerebrais em ratos contaminados com *paraoxon* (POX). Para testar esta hipótese, foi usado um grupo de ratos onde administrou POX a 0,6mg/kg e um grupo controlo onde se administrou uma solução salina. Após uma hora da administração da POX, estes foram divididos em dois grupos onde um grupo foi tratado apenas com 2-PAM e outro grupo foi tratado com 2-PAM incorporada num lipossoma IA-I6/PC, ambos numa dose de 25mg/kg. Após três horas desta última administração, os ratos foram anestesiados por inalação com isoflurano e foram colhidas amostras cerebrais, congeladas em nitrogénio líquido e guardadas a uma temperatura de 80 graus negativos. Foram homogeneizadas estas amostras e foi medida a atividade da AChE. ²⁶

10.1 Resultados do estudo

O uso de lipossomas catiónicos é um passo promissor para que os fármacos possam atravessar a BHE e atuar a nível cerebral e neste estudo, foram utilizados lipossomas com carga positiva devido à sua modificação com surfactantes catiónicos, que aumentou também o potencial zeta do sistema e consequentemente a estabilidade do sistema. De maneira a visualizar os lipossomas obtidos, usou-se o método *Transmission Electron Microscopy (TEM)*, onde se observou os sistemas lipossomais monodispersos, com uma morfologia esférica e uniforme entre todos (Figura 8). ²⁶

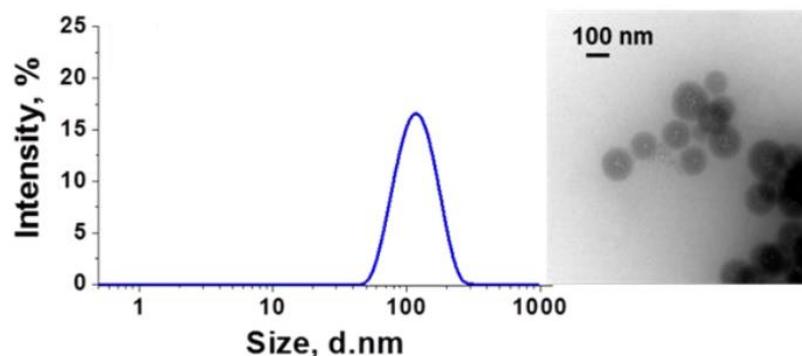


Figura 8 - Imagem da TEM dos lipossomas IA-I6/PC. (Adaptado de ²⁶)

Um ponto crucial é a carga e tamanho das partículas que está diretamente relacionada com a *clearance* e a capacidade de atravessar a BHE, pois foi demonstrado que nanopartículas de tamanho inferior a 200nm têm maior tempo de circulação na corrente sanguínea e consequentemente um tempo de contacto com a BHE aumentado, atravessando mais facilmente esta barreira. Também foi demonstrado que lipossomas catiónicos tem maior capacidade de ser absorvidos pelos tecidos cerebrais e que estes conseguem penetrar a BHE por *adsorption-mediated transcytosis* através da interação electrostática da carga positiva dos lipossomas com a carga negativa das células endoteliais da BHE. Desta maneira, é possível que os lipossomas atravessem a BHE com a oxima 2-PAM que é considerada a principal oxima na terapêutica reativadora da AChE. ²⁶

Para avaliar a capacidade dos lipossomas catiónicos em atravessar a BHE, foram feitos estudos farmacocinéticos no plasma e tecidos cerebrais, onde se comparou a administração de 2-PAM livre e 2-PAM incorporada num lipossoma. Foi demonstrado que quando se administrou POX aos ratos (2mg/kg, s.c.), sem nenhum antídoto, nenhum sobreviveu, contudo, quando administrada 2-PAM isoladamente ou incorporada num lipossoma, os ratos sobreviveram. Os resultados demonstram também, que a oxima encapsulada atravessa a BHE mais facilmente do que a sua forma livre, assim como, a concentração de 2-PAM encapsulada é três vezes maior a nível cerebral durante o período em que o estudo foi monitorizado por *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) (Figura 9). ²⁶

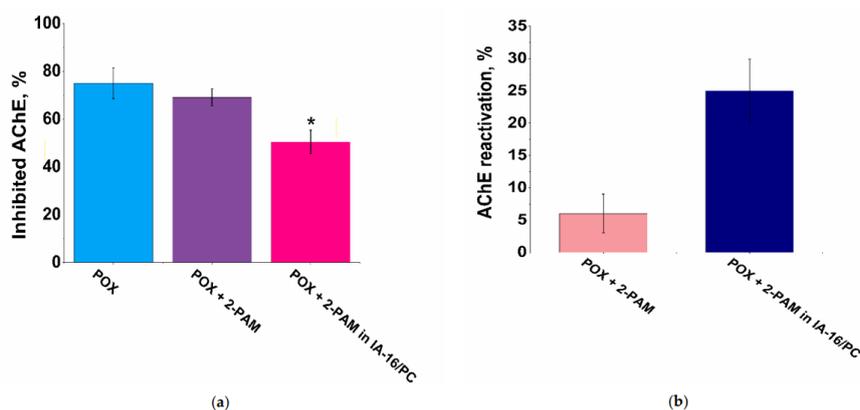


Figura 9 - Gráfico a), % de inibição da AChE e gráfico b) % de reativação da AChE, onde se verifica que a 2-PAM num lipossoma apresenta resultados mais desejáveis. (Adaptado de ²⁶)

Este estudo também revelou que o uso de surfactantes imidazólicos para modificar os lipossomas, faz com que estes penetrem mais facilmente e prolonga a retenção de 2-PAM a nível cerebral, sugerindo que o tipo de surfactante escolhido representa um papel importante na terapêutica. ²⁶

Adicionalmente, foi demonstrado que por via intravenosa (IV), os lipossomas devido ao surfactante catiónico, interagem com os eritrócitos que tem carga negativa, o que pode levar a que ocorra hemólise (rotura dos eritrócitos). Concluiu-se que estas nanopartículas na concentração de 10mM causam 20% de hemólise, levando à libertação de hemoglobina, no entanto como é considerada uma baixa percentagem significa que os lipossomas desenvolvidos para este fim são biocompatíveis de ser administrados por via IV. Relativamente à ocorrência de hemaglutinação (processo através do qual ocorre adesão dos eritrócitos uns aos outros e consequentemente precipitação), os estudos demonstram que os lipossomas terão mais facilidade em interagir com as proteínas do plasma e não tanto com as proteínas da membrana dos eritrócitos, diminuindo a possibilidade de ocorrer agregação ou precipitação destes, isto é, não ocorre hemaglutinação. Contudo esta teoria necessita de mais estudos, apesar de alguns autores defenderem que as proteínas plasmáticas conseguem neutralizar a carga positiva dos lipossomas, não havendo assim agregação dos eritrócitos. ²⁶

Foram feitos estudos para determinar a hemocompatibilidade destas partículas no sangue, analisando-se a atividade hemolítica e a hemaglutinação através da incubação de uma suspensão de eritrócitos com estas partículas durante uma hora, onde se concluiu que o tempo de semivida plasmático é de 23 minutos e a nível a cerebral o tempo de semivida é 52 minutos. O tempo de semivida pode ser usado para avaliar a hemocompatibilidade destas nanopartículas e avaliar o seu efeito no sangue, e assim, pode-se concluir que estas partículas não causam hemólise. Relativamente à hemaglutinação foram feitos testes onde se juntou amostras de sangue com 2-PAM livre e 2-PAM num lipossoma variando-se as suas

concentrações, sendo que, na maior concentração de 2-PAM livre (10mg/ml) ou no sistema lipossomal (20mM), não se verificou um resultado positivo para hemaglutinação, o que indicará à partida que estas partículas podem circular livremente na corrente sanguínea. (Figura 10).²⁶

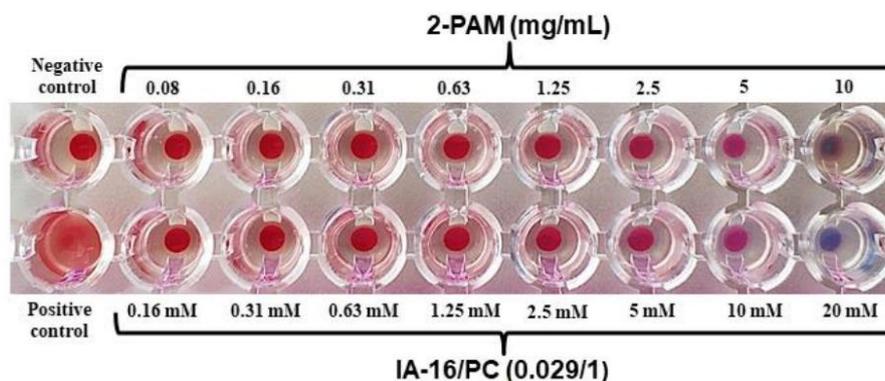


Figura 10 - Microplacas com amostras de sangue com adição de 2-PAM livre e 2-PAM incorporada num lipossoma. (Adaptado de ²⁶)

10.2 Discussão e Conclusão do estudo

Neste estudo, os lipossomas modificados com surfactantes imidazólicos foram obtidos de modo a serem estáveis, com elevada eficiência de encapsulação, baixa capacidade de hemaglutinação e baixa capacidade de hemólise. A possibilidade de modificação destes lipossomas e incorporação com oximas permitiu obter maior reativação de AChE após inibição por compostos OFs. Este estudo foi publicado em 2022, e pela primeira vez, foi testada a possibilidade de nanopartículas com surfactantes imidazólicos serem usados como antídotos que se focam na neuroprotecção e redução de morte neuronal.²⁶

Quando um doente é exposto a um composto OF, garantir neuroprotecção de maneira a evitar danos cerebrais é crucial para não haver sequelas a longo prazo. Neste estudo, demonstrou-se que o aumento da 2-PAM a nível cerebral, devido à sua encapsulação num lipossoma tem efeito neuroprotetor pois impede que haja inibição da AChE a longo prazo e promove a sua reativação. Também se evidenciou que a 2-PAM isolada não tem capacidade de ter um efeito neuroprotetor tão elevado, concluindo-se que a administração IV de 2-PAM encapsulada em lipossomas é um passo promissor.²⁶

Em suma, após este estudo que fruiu em resultados positivos, será do interesse da comunidade científica, desenvolver outras nanopartículas para o mesmo fim, de maneira a aumentar a eficácia deste tratamento, não só para a POX mas para outro tipo de compostos OFs.

II. Perspetivas Futuras

II.1 Novas terapêuticas

Apesar das terapêuticas atualmente existentes conseguirem controlar os sintomas e salvar a vida do doente, antídotos como a atropina apenas são eficazes quando são administrados em doses elevadas e numa fase inicial da intoxicação e, por isso, a procura de terapêuticas alternativas e mais eficazes é imprescindível.³

Uma das alternativas que tem vindo a ser estudada é o uso de uma substância denominada glicopirrolato que tem ação anti-muscarínica, antagonizando os efeitos dos compostos OFs. Foi testado o seu uso sozinho e juntamente com a atropina sendo que em ambas as situações a mortalidade diminuiu, mas a sua ação é apenas a nível do SNP. O glicopirrolato usado sozinho demonstrou diminuir os efeitos tóxicos dos compostos OFs, no entanto é uma terapia mais dispendiosa e, comparativamente com a atropina isolada, esta demonstra menos complicações relativamente ao glicopirrolato.³

Outro fármaco estudado, a difenidramina, um anti-histamínico com efeito anti-muscarínico, que também demonstrou eficácia quando usado, pois diminuiu a toxicidade a nível cardíaco causada pelos compostos OFs. Outros anti-histamínicos como a clorfeniramina e a prometazina também demonstraram eficácia como antídotos em modelos animais.³

Em casos de intoxicação também se pode usar terapêutica adjuvante como sulfato de magnésio ($MgSO_4$) como bloqueador dos canais de cálcio, pois diminuiu a libertação de ACh nas sinapses. Estudos recomendam a administração de 1g de $MgSO_4$ a cada seis horas nas primeiras vinte e quatro horas após intoxicação.³

Outras terapêuticas como a clonidina, antagonistas nicotínicos, acetilcisteína e bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) foram estudadas mas até agora sem resultados promissores. No entanto o uso combinado de acetilcisteína (aumenta os níveis de glutathione e promove um efeito antioxidante) com $NaHCO_3$ (promove a alcalinização sanguínea aumentando a excreção do composto OFs devido à mudança de pH) foi recentemente estudado em 140 pacientes e os resultados demonstraram uma melhoria significativa no doente e menos tempo de internamento.³

II.2 Fármacos Neuroprotetores

É recomendado o uso de fármacos neuroprotetores na terapêutica de primeira linha e como as benzodiazepinas apenas são eficientes quando administradas antes de ocorrer uma convulsão, outras opções terapêuticas têm sido estudadas. Em caso de intoxicação, há uma estimulação excessiva dos recetores glutamatérgicos (NMDA e AMPA) e por isso, o uso de

antagonistas é útil na prevenção de crises epiléticas. A memantina, um antagonista dos recetores NMDA, impede a ligação do glutamato a estes e por isso tem um efeito neuroprotector. Pode ser usada como pré-tratamento para as convulsões.²⁸

Outro estudo feito *in vivo* demonstrou que o uso conjunto de quetamina e midazolam teve efeito neuroprotetor superior comparativamente ao midazolam isoladamente, após intoxicação com gás sarin, contudo estas opções necessitam de mais estudos.³

12. Conclusão

O envenenamento por compostos OFs é um problema a nível mundial reconhecido pela OMS, sendo que anualmente há um elevado número de casos de intoxicações que são reportados. Adicionalmente aos problemas de saúde que acarretam, estes compostos persistem no meio ambiente constituindo uma fonte de poluição para o mesmo e para os seres humanos e, o seu uso para fins menos nobres como agentes químicos de guerra, traz problemas e complicações adicionais.

Devido à sua lipofilia, estes compostos têm uma grande capacidade de bioacumulação, e por isso a educação neste tema é fundamental para quem lida com estes compostos frequentemente, por exemplo, agricultores. É essencial saber identificar tanto pela parte da população como pelos profissionais de saúde, os sinais e sintomas característicos destas intoxicações. Um dos pontos para também melhorar nestas problemáticas, passa por regular mais estes compostos e apresentar alternativas mais seguras.

Após uma intoxicação há necessidade de tratar o doente rapidamente, identificando os sinais e sintomas, via e tempo de exposição de maneira a decidir a terapêutica mais adequada. O facto de estas intoxicações poderem causar problemas a longo prazo reforça ainda mais a necessidade de implementar uma terapêutica individualizada. A terapêutica principal baseia-se em descontaminar o doente, usar ventilação se necessário e fornecer medicação adequada, contudo os tratamentos aprovados pela FDA são limitantes, sendo que há necessidade de investigar novos antídotos mais eficazes e de melhorar a administração dos que já existem, de maneira a obter máxima eficácia e minimizar os efeitos adversos.

Relativamente às oximas é necessário fazer mais estudos e determinar a melhor maneira de administração para que estas atravessam a BHE, sendo a sua incorporação em lipossomas um passo promissor. Além disso, a junção de várias oximas para melhor a terapêutica contra os compostos OFs também é uma opção que necessita de mais estudos.

Em suma, o facto de as intoxicações por compostos OFs ainda serem prevalentes e devido aos danos que causam na saúde pública, é uma temática que deve continuar a ser alvo

de investigação, tanto no controlo e alternativas aos compostos, como na melhoria de estratégias terapêuticas pois a que existem atualmente são limitantes.

13. Bibliografia

1. FIGUEROA-VILLAR, José Daniel *et al.* - Review about Structure and Evaluation of Reactivators of Acetylcholinesterase Inhibited with Neurotoxic Organophosphorus Compounds. **Current Medicinal Chemistry**. ISSN 09298673. 28:7 (2020) 1422–1442. doi: 10.2174/0929867327666200425213215.
2. CAMACHO-PÉREZ, Milton Rafael *et al.* - Organophosphorus Pesticides as Modulating Substances of Inflammation through the Cholinergic Pathway. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 23:9 (2022). doi: 10.3390/ijms23094523.
3. ALOZI, Maria; RAWAS-QALAJI, Mutasem - Treating organophosphates poisoning: management challenges and potential solutions. **Critical Reviews in Toxicology**. ISSN 15476898. 50:9 (2020) 764–779. doi: 10.1080/10408444.2020.1837069.
4. BALALI-MOOD M.; ABDOLLAHI M. - **Basic and Clinical Toxicology of Organophosphorus Compounds**. London: Springer, 2014. ISBN 978-1-4471-5624-6
5. BIRD, Ranjana P.; ESKIN, N. A. Michael. - The emerging role of phosphorus in human health. **Advances in Food and Nutrition Research**. ISSN 10434526. 96:2021) 27–88. doi: 10.1016/bs.afnr.2021.02.001.
6. PARVAZ, Sina *et al.* - A brief survey on the advanced brain drug administration by nanoscale carriers: With a particular focus on AChE reactivators. **Life Sciences**. ISSN 18790631. 240:2020) 117099. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117099.
7. SANTOS, Alessandra Antunes Dos - EFEITO REATIVADOR DE OXIMAS FRENTE À INIBIÇÃO DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE CEREBRAL INDUZIDA POR MALATION E MALAOXON. Florianópolis, 2009.
8. MUKHERJEE, Sudisha; GUPTA, Rinkoo Devi - Organophosphorus Nerve Agents: Types, Toxicity, and Treatments. **Journal of Toxicology**. ISSN 16878205. 2020:2020). doi: 10.1155/2020/3007984.
9. COSTANZI, Stefano; MACHADO, John Hanson; MITCHELL, Moriah - Nerve Agents: What They Are, How They Work, How to Counter Them. **ACS Chemical Neuroscience**. ISSN 19487193. 9:5 (2018) 873–885. doi: 10.1021/acscemneuro.8b00148.
10. GORI, M.; THAKUR A.; SHARMA A. *et al.* - Organic-Molecule-Based Fluorescent Chemosensor for Nerve Agents and Organophosphorus Pesticides. **Topics in Current Chemistry**. (2021) 379:33. doi: 10.1007/s41061-021-00345-7.

11. Bernardes, M.F.F.; Pazin, M.; Pereira, L.C.; Dorta, D.J. **Impact of Pesticides on Environmental and Human Health. In Toxicology Studies—Cells, Drugs and Environment**; IntechOpen: London, UK, 2015; pp. 195–233.
12. TUDI, Muyesaier *et al.* - Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. ISSN 16604601. 18:3 (2021) 1–24. doi: 10.3390/ijerph18031112.
13. VALENTE, Nuno Ilídio Pereira - **Análise de pesticidas organofosforados em toxicologia forense**. Aveiro, 2012. 148.
14. FARKHONDEH, Tahereh *et al.* - Organophosphorus compounds and MAPK signaling pathways. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 21:12 (2020) 1–17. doi: 10.3390/ijms21124258.
15. WEIR, Alan George Andrew; MAKIN, S.; BREEZE, J. - Nerve agents: Emergency preparedness. **BMJ Military Health**. ISSN 26333775. 166:1 (2020) 42–46. doi: 10.1136/jramc-2019-001380.
16. WIENER, Sage W.; HOFFMAN, Robert S. - Nerve agents: A comprehensive review. **Journal of Intensive Care Medicine**. ISSN 08850666. 19:1 (2004) 22–37. doi: 10.1177/0885066603258659.
17. THIERMANN, Horst; AURBEK, Nadine; WOREK, Franz - **Poisoning**. [S.l.] : The Royal Society of Chemistry, 2016. ISBN 9781782628071.
18. SILVA, Rajith Nilantha DE *et al.* - Diagnosis and management of progressive ataxia in adults. **Practical Neurology**. ISSN 14747766. 19:3 (2019) 196–207. doi: 10.1136/prac-tneurol-2018-002096.
19. CHAMBERS, Janice E.; DAIL, Mary B.; MEEK, Edward C.; - Oxime-Mediated Reactivation of Organophosphate-Inhibited Acetylcholinesterase with Emphasis on Centrally-Active Oximes. **Neuropharmacology**. (2020) 15; 175: 108201. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108201.
20. AMEND, Niko *et al.* - Diagnostics and treatment of nerve agent poisoning—current status and future developments. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 17496632. 1479:1 (2020) 13–28. doi: 10.1111/nyas.14336.
21. NEWMARK, Jonathan - Therapy for acute nerve agent poisoning: An update. **Neurology: Clinical Practice**. ISSN 21630933. 9:4 (2019) 337–342. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000641.

22. EDDLESTON, Michael *et al.* - Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning - A systematic comparison of recommended regimens. **Journal of Toxicology - Clinical Toxicology**. ISSN 07313810. 42:6 (2004) 865–875. doi: 10.1081/CLT-200035223.
23. WOREK, Franz; THIERMANN, Horst; WILLE, Timo - Organophosphorus compounds and oximes: a critical review. **Archives of Toxicology**. ISSN 14320738. 94:7 (2020) 2275–2292. doi: 10.1007/s00204-020-02797-0.
24. KIENITZ, Ricardo *et al.* - Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. **CNS Drugs**. ISSN 11791934. 36:9 (2022) 951–975. doi: 10.1007/s40263-022-00940-2.
25. PASHIROVA, Tatiana N. *et al.* - Combination delivery of two oxime-loaded lipid nanoparticles: Time-dependent additive action for prolonged rat brain protection. **Journal of Controlled Release**. ISSN 18734995. 290:20 18) 102–111. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.10.010.
26. KUZNETSOVA, Darya A. *et al.* - Oxime Therapy for Brain AChE Reactivation and Neuroprotection after Organophosphate Poisoning. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 14:9 (2022). doi: 10.3390/pharmaceutics14091950.
27. GÓMEZ-HENS, A.; FERNÁNDEZ-ROMERO, J. M. - Analytical methods for the control of liposomal delivery systems. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**. ISSN 01659936. 25:2 (2006) 167–178. doi: 10.1016/j.trac.2005.07.006.
28. PULKRABKOVA, Lenka *et al.* - Neurotoxicity evoked by organophosphates and available countermeasures. **Archives of Toxicology**. ISBN 0020402203397. (2023) 97:39-72. doi: 10.1007/s00204-022-03397-w.