



Ângela Cristina Mendes Guerra

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento de vacinas contra *Plasmodium sp.*: a vacina RTS,S” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Helena Correia Amado, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Maria do Céu Rodrigues de Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Imagem da capa:

Michelle Siu (World Vision)

[Consult. 30 jun. 2017] Disponível em: <https://blog.worldvision.org/sites/default/files/wp-content/uploads/2012/03/child-in-bed-net.jpg>

Ângela Cristina Mendes Guerra

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento de vacinas contra Plasmodium sp.: a vacina RTS,S” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Helena Correia Amado, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Maria do Céu Rodrigues de Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ângela Cristina Mendes Guerra, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012145710, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento de vacinas contra *Plasmodium sp.*: a vacina RTS,S.” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular. Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de julho de 2017.

Ângela Cristina Mendes Guerra

(Ângela Cristina Mendes Guerra)

AGRADECIMENTOS

À minha tutora, Professora Doutora Maria do Céu Rodrigues de Sousa, por me ter orientado na escolha do tema e elaboração da monografia.

À Doutora Marília Rocha, por toda a disponibilidade e acompanhamento prestado.

Aos farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra com os quais tive oportunidade de contactar, por tudo aquilo que me ensinaram bem como pela orientação que me foi dada.

À Dr.^a Maria Helena Costa Neves Correia Amado, por toda a disponibilidade, exemplo e partilha de histórias e conhecimentos.

A toda a equipa técnica da Farmácia Luciano & Matos, sem exceções, pela forma como me integraram na equipa, pelos ensinamentos, acompanhamento e dedicação.

Às minhas colegas de estágio, um muito obrigada por toda a ajuda e companheirismo.

À minha família, especialmente ao meu pai, à minha mãe e à minha irmã, pelo incentivo, apoio incondicional e por acreditarem em mim.

A todos os meus amigos, que me acompanharam neste percurso e com quem partilhei muitos momentos.

A Coimbra, a minha segunda casa, a cidade que levo no coração.

O meu sincero Obrigado!

“Learn as much as you can from those who know more than you do, who do better than you, who see more clearly than you.”

Dwight D. Eisenhower

ÍNDICE

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. ANÁLISE SWOT.....	11
3. PONTOS FORTES	12
3.1. ORGANIZAÇÃO DO ESTÁGIO.....	12
Aprovisionamento, armazenamento e gestão de existências.....	12
Gabinete do utente.....	13
Conferência de Receituário e Faturação.....	13
Atendimento ao público.....	13
3.2. INTERVENÇÃO NO ACONSELHAMENTO AO UTENTE.....	14
3.3. PARTICIPAÇÃO NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS.....	15
3.4. FARMÁCIA DINÂMICA EM CONTEXTO SOCIAL	15
3.5. ACOLHIMENTO E INTEGRAÇÃO NA EQUIPA TÉCNICA	16
4. PONTOS FRACOS	17
4.1. DIFICULDADE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE NOME COMERCIAL E PRINCIPIO ATIVO..	17
4.2. DIFICULDADE NO ACONSELHAMENTO DE DERMOCOSMÉTICA E VETERINÁRIA .	17
4.3. INTERPRETAÇÃO DE PRESCRIÇÕES MANUAIS	18
5. OPORTUNIDADES	18
5.1. CONTACTO COM O SISTEMA DE GESTÃO DE QUALIDADE (SGQ).....	18
5.2. FILOSOFIA KAIZEN.....	18
5.3. INOVAÇÃO TECNOLÓGICA (SIFARMA 2000®, ROBOT E CAIXA AUTOMÁTICA)	19
5.4. POSSIBILIDADE DE PARTICIPAR EM VÁRIAS FORMAÇÕES.....	20
6. AMEAÇAS.....	20
6.1. A VISÃO DO ESTAGIÁRIO POR PARTE DO UTENTE.....	20
6.2. LOCAIS DE VENDA DE MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA (MNSRM).....	20
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
8. BIBLIOGRAFIA.....	22
9. ANEXO I	23

PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

LISTA DE ABREVIATURAS.....	25
1. INTRODUÇÃO	26
2. FARMÁCIA HOSPITALAR.....	26

2.1.	ATIVIDADE FARMACÊUTICA.....	26
2.2.	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS.....	26
3.	ANÁLISE SWOT.....	28
4.	PONTOS FORTES.....	28
4.1.	APROFUNDAR O MEU CONHECIMENTO EM RELAÇÃO AO CIRCUITO DO MEDICAMENTO A NÍVEL HOSPITALAR.....	28
4.2.	PASSAGEM POR VÁRIOS SECTORES.....	29
	Aprovisionamento.....	29
	Ensaio Clínicos.....	30
	Distribuição.....	31
4.3.	PERCEBER A IMPORTÂNCIA DA VALIDAÇÃO DA PRESCRIÇÃO.....	31
4.4.	OBSERVAR O CIRCUITO DOS MEDICAMENTOS SUJEITOS A REGIMES ESPECIAIS.....	32
4.5.	OBSERVAR A IMPORTÂNCIA DA AUTOMATIZAÇÃO E ROBOTIZAÇÃO.....	32
4.6.	ALARGAR O MEU CONTACTO COM O DOENTE E PROFISSIONAIS DE SAÚDE.....	32
4.7.	CADERNO DO ESTAGIÁRIO.....	33
5.	PONTOS FRACOS.....	33
5.1.	ESTÁGIO OBSERVACIONAL.....	33
5.2.	POUCO CONHECIMENTO DE ALGUNS MEDICAMENTOS USADOS EM AMBIENTE HOSPITALAR.....	33
6.	OPORTUNIDADES.....	33
6.1.	OPORTUNIDADE DE PARTICIPAR EM VISITAS MÉDICAS.....	33
6.2.	OBSERVAR O PROGRAMA DE PROXIMIDADE DE ENTREGA DE MEDICAMENTOS.....	34
6.3.	DESENVOLVIMENTO DE VÁRIOS TRABALHOS DE PESQUISA.....	34
7.	AMEAÇAS.....	35
7.1.	TEMPO DE ESTÁGIO INFERIOR AO NECESSÁRIO.....	35
7.2.	DIFÍCIL ACESSO À CARREIRA DE FARMACÊUTICO HOSPITALAR.....	35
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
9.	BIBLIOGRAFIA.....	37
10.	ANEXO I.....	39
 PARTE III – Desenvolvimento de vacinas contra <i>Plasmodium sp.</i>: a vacina RTS,S		
	LISTA DE ABREVIATURAS.....	49
	RESUMO.....	50
	ABSTRACT.....	50
1.	MALÁRIA.....	51
2.	AGENTE ETIOLÓGICO – O GÉNERO <i>PLASMODIUM SP.</i>	52

3.	CICLO DE VIDA DE <i>PLASMODIUM SP.</i>	53
4.	ASPECTOS CLÍNICOS DA MALÁRIA.....	55
5.	CONTROLO E PREVENÇÃO	57
6.	DIAGNÓSTICO.....	59
	Microscopia convencional.....	59
	Testes de diagnóstico rápido (RDTs).....	59
	Testes de deteção de Ácidos Nucleicos (<i>polymerase chain reaction, PCR</i>).....	60
7.	TRATAMENTO.....	60
8.	VACINAS CONTRA A MALÁRIA.....	61
8.1.	DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DA VACINA	61
8.2.	ALVOS IDENTIFICADOS	62
	Vacinas contra o estágio pré-eritrocitário.....	63
	Vacinas contra o estágio sanguíneo.....	64
	Vacinas contra o estágio sexuado.....	64
8.3.	A VACINA RTS,S.....	65
	Composição.....	65
	Ensaio clínico e eficácia protetora.....	67
	Resposta imunológica à vacina.....	70
9.	CONCLUSÕES FINAIS.....	71
10.	BIBLIOGRAFIA.....	72
11.	ANEXOS.....	77

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária
(Farmácia Luciano & Matos)

LISTA DE ABREVIATURAS

ANF – Associação Nacional de Farmácias

CATI – Centro de Apoio à Terceira Idade

DCI – Denominação Comum Internacional

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM – Medicamento Manipulado

MNSRM – Medicamento não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PA – Princípio Ativo

I. INTRODUÇÃO

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular estágio realizado no segundo semestre do quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).

O farmacêutico é um agente de saúde que centra a sua atenção no bem-estar do doente em particular, e do cidadão em geral, garantindo o acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. O farmacêutico comunitário enquanto especialista do medicamento e agente de saúde pública deve manter uma relação cordial com todos os profissionais de saúde, assegurar uma dispensa do medicamento de forma conscienciosa, garantindo uma utilização segura, eficaz e racional do medicamento, utilizando os seus conhecimentos para assegurar a maior qualidade em todos os serviços que presta.⁽¹⁾

O estágio curricular aparece como primeiro contacto do estudante com a realidade profissional antes de acabar o curso, funcionando como uma ponte que permite transpor todo o conhecimento adquirido e adequá-lo à realidade, fortalecendo as suas capacidades e permitindo um crescendo enquanto futuros profissionais.

O meu estágio realizou-se no período de 7 de março a 19 de junho, na Farmácia Luciano e Matos, localizada em Coimbra. A farmácia encontra-se em funcionamento desde 1929, estando inicialmente localizada na Rua da Sofia. A adjudicação da direção técnica para a atual proprietária, a Dra. Maria Helena Costa Neves Correia Amado, data de 1995. Em 2008 a farmácia passa de empresa em nome individual para sociedade, assumindo a designação de CNCA Farmácias, Lda. - Farmácia Luciano & Matos. Ainda em 2008 muda de instalações passando para a localização atual, sita na Praça 8 de Maio.⁽²⁾ De referir que em 2009 integra o grupo Holon, uma rede nacional de farmácias, independentes e autónomas que partilham uma mesma marca, imagem e forma de estar e ser Farmácia.⁽³⁾

O presente relatório é redigido sob a forma de análise SWOT descrevendo os pontos fortes, fracos, ameaças e oportunidades (*Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*) que se fizeram sentir ao longo do estágio.

2. ANÁLISE SWOT

Uma análise SWOT faz uma abordagem a dois níveis – interno e externo – segundo um método estruturado que inclui quatro elementos: pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*). No presente relatório pretendo fazer uma reflexão crítica, dando importância ao impacto das atividades desempenhadas no meu estágio e percurso, não fazendo uma descrição detalhada das atividades em si.

Tabela I: Resumo da análise SWOT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Organização do estágio• Intervenção no Aconselhamento ao Utente• Participação na preparação de Medicamentos Manipulados• Farmácia dinâmica em contexto social• Acolhimento e integração na equipa técnica	<ul style="list-style-type: none">• Dificuldade de associação entre nome comercial e Principio Ativo• Dificuldade no Aconselhamento de Dermocosmética e Veterinária.• Interpretação de prescrições manuais
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Contacto com o Sistema de Gestão de Qualidade• Filosofia <i>Kaizen</i>• Inovação Tecnológica (Sifarma 2000®, Robot e Caixa automática)• Possibilidade de participar em várias formações	<ul style="list-style-type: none">• A visão do estagiário por parte do utente• Locais de venda de Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica

3. PONTOS FORTES

3.1. ORGANIZAÇÃO DO ESTÁGIO

No primeiro dia de estágio foram-me apresentadas as instalações, os recursos humanos que constituem a equipa e foi-me dado a conhecer os traços gerais nos quais o meu estágio iria decorrer. Iniciei o estágio com a execução de tarefas de *backoffice*, progredindo gradualmente até ao atendimento ao público. As várias atividades foram introduzidas sucessivamente e mantiveram-se ao longo do estágio.

Aprovisionamento, armazenamento e gestão de existências

A primeira etapa do estágio, na parte do aprovisionamento, armazenamento e gestão de existências permitiu-me começar a conhecer os produtos e familiarizar-me com o espaço físico da farmácia, em termos de arrumação e organização. Esta etapa do estágio permitiu-me também começar a interligar o nome comercial dos medicamentos com o respetivo princípio ativo (PA). Esta fase foi bastante relevante para compreender a dinâmica das encomendas a nível de horários de entrega, fornecedores disponíveis, gestão de *stocks*, marcação de preços e margens.

Gabinete do utente

Quando adquiri autonomia na tarefa anterior pude prosseguir para o gabinete do utente. Para além da explicação que me foi dada relativamente ao procedimento em si, foi-me dado a ler um Guia Prático que fazia referência aos testes bioquímicos que são frequentemente realizados e possível intervenção farmacêutica. Os principais parâmetros fisiológicos/ bioquímicos que tive oportunidade de determinar foram: pressão arterial, glicémia, triglicéridos, colesterol e bioimpedância.

Esta fase constituiu a minha primeira forma de contacto com o utente, contribuindo para melhorar o meu modo de abordar o doente e para a melhoria do meu diálogo com este. Aquando da execução desta tarefa apercebi-me que é de fulcral importância entender o contexto clínico do doente, as condições de realização dos testes e possível influência de fatores fisiológicos/ farmacológicos no resultado. Assim, torna-se possível ter um papel ativo em termos de intervenção farmacêutica, seja apenas na explicação dos resultados obtidos, mas também no aconselhamento de eventuais medidas não farmacológicas a adotar e promoção de um estilo de vida mais saudável, quando tal se justifica.

Conferência de Receituário e Faturação

No final de cada mês realiza-se a ordenação do receituário por lotes de 30, organizados de acordo com o regime e plano de comparticipação ao qual pertencem, de forma a enviar à entidade responsável até ao dia 10 do mês seguinte. Realizado o encerramento dos lotes procede-se à impressão do verbete de identificação do lote, que corresponde ao resumo geral das receitas. É ainda enviada a relação Resumo de Lotes (identifica todos os lotes de determinado organismo de comparticipação) e a fatura Mensal de Medicamentos.

Durante o meu estágio tive oportunidade de ajudar no processo de gestão do receituário que compreende a sua organização e verificação, elaboração da faturação e envio às entidades participadoras, tendo sido muito importante na minha formação prática no âmbito da farmácia comunitária. Ainda nesta fase a explicação dos vários subsistemas de saúde, e os parâmetros aos quais uma receita deve obedecer de forma a ser válida e aceite pelo estado contribuíram para a colmatação de eventuais erros que poderiam surgir aquando do atendimento ao público.

Atendimento ao público

Após passagem pelos setores anteriores fui começando a acompanhar os colaboradores da farmácia no atendimento. Apesar das inseguranças iniciais, sinto que consegui evoluir gradualmente na qualidade de atendimento, aconselhamento e informação

ao doente, no que diz respeito a posologias, indicações dos medicamentos e precauções no uso. Considero que a formação inicial sobre os vários tipos de prescrições existentes (Prescrição manual, Prescrição eletrónica materializada e desmaterializada) e as várias fases de aconselhamento (4 C's: Contactar, Conhecer, Convencer e Concluir) contribuiu bastante para esta evolução.

3.2. INTERVENÇÃO NO ACONSELHAMENTO AO UTENTE

A farmácia é muitas vezes o primeiro local de passagem do doente para tentar resolver os seus problemas de saúde, antes mesmo de consultar um médico. Na minha opinião, o farmacêutico desempenha um papel fulcral na análise da gravidade da situação, para posteriormente indicar opções terapêuticas, medidas que permitam o alívio/resolução do problema ou avaliar a necessidade de encaminhar para o médico. De seguida apresento alguns exemplos com os quais me deparei no meu estágio, ilustrativos do papel interventivo desempenhado pelo farmacêutico.

Caso 1: Senhora, com idade perto dos 60 anos, queixa-se de lombalgias, apresentando um blister de comprimidos Tramadol + Paracetamol. Foi explicado à cliente que se tratava de um medicamento sujeito a receita médica (MSRM) e como tal, sem a devida indicação médica não poderia ser cedido. Após algumas questões que foram colocadas à doente, percebeu-se que nunca tinha utilizado o medicamento supra referido e que lhe tinha sido indicado por uma vizinha. Percebeu-se ainda, que se tratava de uma dor recente, possivelmente associada a esforço, porque a utente referiu ter ido a uma procissão no dia anterior.

Foi-lhe aconselhado a aplicação local de Voltaren Emulgelex[®] (diclofenac dietilamónio) 3 a 4 vezes por dia, em conjunto com repouso e aplicação de gelo no local entre 10-15 minutos, 3 a 4 vezes por dia.

Caso 2: Jovem, com idade próxima dos 25 anos, dirige-se à farmácia solicitando uma pílula do dia seguinte. A jovem foi reencaminhada para o gabinete do utente de forma a ter mais privacidade. Foram-lhe colocadas diversas questões, nomeadamente há quanto tempo ocorreu a relação sexual, quando foi a última menstruação, se toma alguma medicação e se utiliza algum método de contraceção oral. Após a conversa, a cliente optou por levar a EllaOne[®] (Acetato de Ulipristal). Foram-lhe explicados os efeitos secundários, possíveis alterações que podem ocorrer e que caso experienciasse vómitos ou diarreia teria que repetir a toma.

3.3. PARTICIPAÇÃO NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Segundo o Decreto-lei n.º 95/2004 de 22 de Abril, um medicamento manipulado (MM) pode definir-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.⁽⁴⁾

A preparação de MM em farmácia comunitária é uma prática com vasta história e tradição. Na farmácia Luciano & Matos, os manipulados constituem uma componente forte e com elevada procura. A farmácia dispõe de um laboratório, devidamente equipado, no qual um farmacêutico diariamente, e em tempo quase integral se dedica a esta tarefa.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de preparar uma “Solução alcoólica de Ácido Bórico à Saturação”, segundo o FGP A.II.I e uma fórmula magistral de “Talco – 2g; Carbonato de Cálcio – 2g; Água Purificada – 2mL; Dexyane[®] Med Creme – 1 embalagem; Elocor[®] Creme- 1 bisnaga” (ver Anexo I).

Esta tarefa foi realizada de acordo com as seguintes etapas: (1) Preparação do manipulado e preenchimento respetiva da ficha de preparação; (2) Elaboração do Rótulo e Rotulagem; (3) Cálculo do preço de venda e (4) Dispensa do medicamento manipulado. De referir que o preço de venda ao público (P.V.P) é calculado através do somatório das matérias-primas, honorários de manipulação e material de embalagem, com a posterior multiplicação por um fator, segundo a portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho.⁽⁵⁾

Considero este tipo de preparações, uma área de intervenção na farmácia de oficina extremamente importante na medida em que permite a individualização da terapêutica dirigida a uma necessidade específica. O contacto com esta componente permitiu a integração do conhecimento adquirido ao longo do MICEF, nomeadamente em farmácia galénica e tecnologia farmacêutica. Para além da execução do manipulado propriamente dita, permitiu-me lembrar as especificações legais do laboratório (espaço físico, bibliografia e material obrigatórios), documentação de suporte da qual as matérias-primas se devem fazer acompanhar e as normas para atribuição do prazo de utilização destes medicamentos.

Com os avanços da indústria farmacêutica cada vez menos farmácias de oficina fazem este tipo de preparações, ter a oportunidade de durante o meu estágio curricular estar em contacto com esta componente revelou-se uma mais-valia, contribuindo para o meu conhecimento relativo à aplicabilidade dos manipulados em contexto profissional.

3.4. FARMÁCIA DINÂMICA EM CONTEXTO SOCIAL

O perfil de clientes que frequenta a farmácia é heterogéneo, de diferentes faixas etárias, classes socioeconómicas e grau de instrução. De forma a ir de encontro às necessidades dos seus utentes, a farmácia Luciano & Matos, dispõe de vários serviços

complementares, nomeadamente serviço de pé diabético, nutrição, podologia e dermofarmácia. Os farmacêuticos que trabalham nesta farmácia realizam, ainda, os serviços de acompanhamento farmacêutico, preparação individualizada da medicação (PIMs) e administração de vacinas e medicamentos injetáveis.

A par disto, existe uma panóplia de ações que são anualmente realizadas para consciencialização da sociedade em geral, e do utente em particular, sempre com o intuito de contribuir para uma melhoria da saúde e bem-estar. Durante o meu estágio ocorreu um rastreio do cancro do cólon, rastreio da rigidez arterial e rastreio da fibrilação auricular. A farmácia participou também, num rastreio em colaboração com a empresa Servilusa, no qual participaram cerca de 50 pessoas, maioritariamente idosos, mas também alguns colaboradores das instituições onde estes idosos se encontravam. Esta ação foi realizada com o intuito de monitorizar e controlar a sua saúde, através da medição dos valores de pressão arterial, glicémia, colesterol e bioimpedância. Tive oportunidade de fazer parte desse rastreio cabendo-me realizar as bioimpedâncias. Considero esta experiência bastante enriquecedora, aumentando o meu contacto interpessoal e relacionamento com pessoas de maior idade, melhorando a minha abordagem e adequando o meu diálogo tendo em conta a pessoa que estava diante de mim.

A farmácia Luciano & Matos integra ainda protocolos com a Santa Casa da Misericórdia abrangendo instituições como o Centro de Apoio à Terceira Idade (CATI), Colégio de São Cetano e Casa dos Pobres, estando responsável pela cedência e entrega de medicamentos e produtos de saúde e bem-estar. Durante o meu estágio, tive oportunidade de participar na cedência de medicamentos para estas instituições. Ainda mesmo antes de começar ao atendimento, preparei a medicação para os idosos do CATI contribuindo para o aumento da minha interação com o Sifarma 2000[®], agilizando o processo de funcionamento com este sistema informático.

3.5. ACOLHIMENTO E INTEGRAÇÃO NA EQUIPA TÉCNICA

Desde o primeiro dia de estágio que me senti integrada na equipa desta farmácia. Para além da disponibilidade e prontidão com que respondiam às minhas dúvidas e questões, cada um dos colaboradores desempenhou um papel diferente, mas igualmente importante, na minha aprendizagem. Toda a farmácia trabalha de forma a desenvolver um trabalho de excelência, com competência, rigor e ética tendo como foco principal o doente. Foi esta visão, centrada no doente que a equipa me transmitiu ao longo de todo o estágio curricular, primando por um aconselhamento adequado que vá de encontro às necessidades do utente.

4. PONTOS FRACOS

4.1. DIFICULDADE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE NOME COMERCIAL E PRINCÍPIO ATIVO

Uma das maiores dificuldades que senti no início do estágio foi a correlação do nome comercial do medicamento, ao PA respetivo. No contexto de atendimento, embora a prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI) se encontre em vigor há alguns anos, a maioria dos utentes ainda se refere aos medicamentos pela denominação comercial. Assim, tornava-se mais difícil e moroso compreender qual o medicamento que o doente pretendia adquirir ou mesmo prestar o aconselhamento correto, sem antes perceber de que PA se tratava, o que pode surtir em algum desconforto por parte do utente, e diminuindo a sua confiança nas capacidades do Farmacêutico. Procurei colmatar esta falha recorrendo às informações disponíveis do Sifarma 2000® e estando mais atenta a este aspeto aquando da receção da encomenda.

A nossa formação em farmacologia é vasta permitindo um elevado conhecimento a nível do PA dos medicamentos. No entanto, a abordagem por nomes comerciais durante as unidades curriculares do MICF é diminuta, fazendo-se sentir principalmente nesta fase de estágio.

4.2. DIFICULDADE NO ACONSELHAMENTO DE DERMOCOSMÉTICA E VETERINÁRIA

A vertente do aconselhamento nas áreas de dermocosmética, higiene pessoal e produtos de uso veterinário são sem dúvida um campo de atuação do farmacêutico comunitário.

Relativamente à área da cosmética e higiene pessoal, o elevado número de existências e a vasta oferta apresentada por um número bastante considerável de marcas aliado à falta de experiência e formação reduzida nessa área, constitui um obstáculo inicial a nível do aconselhamento e informação ao público. Ainda que ao longo do MICF a unidade curricular de dermofarmácia e cosmética nos dê as bases para o aconselhamento nesta área, a informação não se torna suficiente para o necessário em contexto profissional.

Os produtos de veterinária, para além de serem comercializados em farmácia comunitária também podem ser encontrados em clínicas e centros de veterinárias. Assim os casos que tive oportunidade de contactar em farmácia comunitária foram pouco diversos, tratando-se sobretudo de parasitoses (internas e externas). Durante o MICF, mais propriamente a unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário fornece-nos as bases para mais tarde desenvolvermos e aplicarmos em contexto prático, no entanto, e tendo em

conta que a farmácia se localiza em meio urbano não me foi possível aprofundar determinadas áreas relacionadas com a saúde animal.

Contudo procurei compensar esta lacuna lendo os vários livros disponibilizados pelas marcas e procurando questionar os meus colegas relativamente a eventuais dúvidas que tinha.

4.3. INTERPRETAÇÃO DE PRESCRIÇÕES MANUAIS

Embora o sistema de prescrição de medicamentos tenha evoluído, durante o meu estágio foram várias as vezes que o utente me apresentou receitas médicas manuais. Uma das dificuldades com as quais me deparei foi a interpretação destas receitas, muitas vezes devido à caligrafia da prescrição. No entanto, sempre que necessário, recorri ao auxílio de um dos colaboradores da farmácia de forma a confirmar a medicação que estava a facultar ao doente. No início senti, também, alguma insegurança a inserir alguns planos de participação e regimes de complementaridade, mas sinto fui colmatando esta falha, não se fazendo sentir no final do estágio.

5. OPORTUNIDADES

5.1. CONTACTO COM O SISTEMA DE GESTÃO DE QUALIDADE (SGQ)

Ao fazer estágio na farmácia Luciano & Matos tive oportunidade de contactar com um SGQ no âmbito da farmácia comunitária certificado pela ISO 9001:2015. Este sistema de qualidade apoia a melhoria contínua, demonstrando compromisso em cumprir padrões de qualidade sempre com o foco na satisfação do cliente. A implementação e consolidação do SGQ permitiu instituir procedimentos normalizados, comuns a todos os elementos da equipa, assente na cumplicidade, rigor e espírito aberto.⁽⁶⁾

O SGQ é avaliado periodicamente de forma a definir novas metas e oportunidades de melhoria, mantendo a sustentabilidade da farmácia e facilitando o funcionamento diário da mesma. Retiro ensinamentos que decerto serão úteis no meu futuro enriquecendo bastante esta minha passagem pela farmácia comunitária.

5.2. FILOSOFIA KAIZEN

Kaizen é uma filosofia originalmente introduzido no Ocidente por Masaaki Imai, que se define como a prática da melhoria contínua. O termos “*kai*” e “*zen*” significam mudar e melhor. Esta filosofia defende que, com o envolvimento e empenho de toda a equipa, pequenas mudanças ao longo do tempo conduzem a grandes resultados.⁽⁷⁾

Na farmácia Luciano & Matos a implementação deste sistema data de 2015, fruto de um projeto-piloto entre a ANF e o *Kaizen™ Institute* e já conta com a distinção nível 4, o nível mais elevado. De forma a tornar este projeto mais visível assumiu-se uma estrutura física sob a forma de quadro onde se registam as tarefas a desenvolver por cada um dos colaboradores (tabela *Plan, Do, Check, Act*), os objetivos alcançados, problemas encontrados, sugestões de melhoria, e indicadores de performance (*Key Performance Indicators, KPI*), contribuindo para uma avaliação do desempenho nas campanhas mensais que a farmácia se propõe a concretizar. Também, três vezes por semana, em média, se realizam as denominadas “reuniões *Kaizen*” com duração de 15 minutos nas quais são sistematizadas as metas a cumprir, campanhas e atividades próximas, contribuindo para que toda a equipa trabalhe para um objetivo comum.

Na minha perspetiva, este método de gestão que me foi dado a conhecer nesta farmácia, permite a organização do espaço de trabalho, mantendo um ambiente limpo e cuidado, contribuindo para um aumento da produtividade, otimização dos recursos e espaços, reduzindo o desperdício e aumentando o valor para o utente. Acho que para qualquer farmácia que trabalhe no sentido da superação constante, a implementação de um sistema desta natureza poderá ser benéfico, refletindo-se eventualmente na melhoria dos serviços prestados.

5.3. INOVAÇÃO TECNOLÓGICA (SIFARMA 2000®, ROBOT E CAIXA AUTOMÁTICA)

Ao longo das últimas décadas assistimos a um avanço significativo na área da tecnologia. Também as farmácias têm procurado estar na vanguarda da inovação apostando em *hardware* (*Care Fusion Rowa Smart™ System* e caixa automática) e *software* (Sifarma 2000®) que facilite as suas atividades diárias.

O Sifarma 2000® é um sistema informático desenvolvido pela da Gllint® e disponibilizado pela Associação Nacional de Farmácias (ANF). Na minha perspetiva, além de uma ferramenta de auxílio na gestão da farmácia, permite ainda a otimização do atendimento, aumentando a capacidade de resposta contribuindo para dar ao utente melhor aconselhamento e qualidade de serviço prestado. Aprender a trabalhar com este sistema, nas suas diferentes vertentes, foi bastante enriquecedor para o meu estágio, uma vez que, embora não seja universal em todas as farmácias de Portugal é comum há grande maioria.

Tive ainda oportunidade de ter contacto com o robot de armazenamento e dispensa de produtos (*Care Fusion Rowa Smart™ System*) e caixa automática existentes nesta farmácia. São outros exemplos da procura constante de modernização recorrendo a ferramentas e

formas de agilizar os processos diários. Sendo ferramentas que não se encontram disponíveis em todas as farmácias, contribuem para a minimização do erro, permitindo ao farmacêutico centrar a sua prática no doente.

5.4. POSSIBILIDADE DE PARTICIPAR EM VÁRIAS FORMAÇÕES

Para além da própria formação dada internamente pela equipa, foram várias as formações a que pude atender durante o meu estágio. Pude contar com algumas formações em horário laboral, proporcionadas por delegados de informação médica. Além disso, a título pós laboral e fora das instalações da farmácia tive oportunidade de atender a outras formações sobre as mais diversas temáticas.

A formação, *per se*, é indubitavelmente uma oportunidade de maximizar o nosso conhecimento relativo aos diversos produtos que estão constantemente a ser atualizados e a entrar para o mercado, contribuindo para o melhor aconselhamento ao utente.

6. AMEAÇAS

6.1. A VISÃO DO ESTAGIÁRIO POR PARTE DO UTENTE

Apesar dos cinco anos de ensino que nos dão as bases científicas para desempenhar o nosso papel como futuros profissionais de saúde, existe sempre uma fase de aprendizagem que só é adquirida em contexto de trabalho.

Por diversas ocasiões, principalmente quando comecei no atendimento ao público, alguns utentes mostravam-se menos recetivos a ser atendidos por um estagiário. No entanto, quando me deparei com essas situações tentei sempre manter o foco no utente e na razão que o levou à farmácia, prestando-lhe o melhor aconselhamento possível dentro dos meus conhecimentos. É certo que muitos clientes foram sempre corretos e excepcionais, colocando-me à vontade e nunca desvalorizando o nosso papel, compreendendo que o estágio é o ultimo elo de ligação entre a faculdade e a vida profissional.

A diversidade de pessoas com as quais tive contato durante o estágio serviram para ultrapassar esta ameaça, contribuindo para o meu crescimento pessoal, na medida em que me proporcionaram uma maior capacidade de lidar com as mais diversas situações.

6.2. LOCAIS DE VENDA DE MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA (MNSRM)

A liberalização do mercado dos MNSRM criou nos utentes uma imagem de que os medicamentos são semelhantes a bens de consumo, contribuindo para um aumento da procura destes produtos em parafarmácias e grandes superfícies.

Os medicamentos, independentemente de serem ou não sujeitos a receita médica, exigem um aconselhamento adequado, por parte de um profissional de saúde devidamente qualificado. Ao recorrer a estes estabelecimentos os utentes podem estar a negligenciar a sua saúde agravando patologias pré-existentes, ou mascarando sintomas que acusem patologias mais graves.

Estes estabelecimentos constituem também uma ameaça à rentabilidade e sustentabilidade das farmácias. Como aparecimento de medicamentos genéricos e a constante redução dos preços dos MSRM, grande parte da rentabilidade da farmácia provém dos produtos de venda livre. Normalmente, as grandes superfícies têm maior poder de compra e de negociação, podendo praticar preços inferiores aos da farmácia.

Acredito que se as farmácias querem sobreviver num mercado tão competitivo têm de marcar pela diferença, apostando no acompanhamento do utente e promovendo a sua fidelização à farmácia.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considero este estágio o colmatar de 5 anos de aprendizagem e formação permitindo-me aplicar muitos conhecimentos adquiridos, desenvolver competências e contribuindo para o meu crescimento enquanto profissional na área da saúde. O estágio em farmácia comunitária permitiu-me alargar horizontes e compreender o papel do farmacêutico como elo de ligação entre a população e o acesso à saúde.

Ter a oportunidade de realizar o meu estágio na Farmácia Luciano & Matos que possui uma equipa tão dinâmica e disponível, uma elevada diversidade de serviços e que centra a sua atividade no doente, procurando proporcionar um atendimento personalizado e de excelência alterou a minha perspetiva em relação à farmácia comunitária.

Termino este estágio com a certeza que o farmacêutico não é um mero vendedor de medicamentos, mas sim um profissional de saúde qualificado, que procura reinventar-se diariamente, e que busca insaciavelmente por uma atualização constante, na tentativa de fazer sempre mais e melhor.

8. BIBLIOGRAFIA

- (1) MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de Novembro.**
- (2) FARMÁCIA LUCIANO & MATOS - **Manual de Acolhimento, 2017** (Farmácia Luciano & Matos, Coimbra, Portugal).
- (3) GRUPO HOLON - **O Conceito Holon** [Em linha] [Consult. 5 março. 2017]. Disponível em http://www.grupo-holon.pt/pt/public/universo_holon
- (4) MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-lei n.º 95/2004 de 22 de Abril.**
- (5) MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 769 / 2004, de 1 de Julho.**
- (6) SGS - **ISO 9001 -SISTEMAS DE GESTÃO DA QUALIDADE** [Em linha] [Consult. 20 jun. 2017]. Disponível em <http://www.sgs.pt/~media/Local/Portugal/Documents/Brochures>
- (7) KAIZEN INSTITUTE - **Definição de KAIZEN** - [Em linha] [Consult. 26 jun. 2017]. Disponível em <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>

9. ANEXO I

Exemplo de Ficha de preparação de medicamentos manipulados e Rótulo.

FARMÁCIA LUCIANO & MATOS								
Ficha de preparação de medicamentos manipulados								
Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1)								
Forma farmacéutica: Solução				Data de preparação: 13/06/2017				
Número de lote: 7817				Quantidade a preparar: 100ml				
Matérias-primas	Nº de lote	Origem	Farmacopéia	Quantidade para 100ml	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor
Ácido bórico	151402-O-1	Acofarma	Ph. Eur. 8.5	5,0g	5,0g	5,315g		
Álcool a 70% (V/V)	16000837	Agá	Ph. Eur. 1.0	q.b.p. 100ml	q.b.p. 100ml	86g		
Preparação								
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.								
2. Colocar em proveta rolhada uma quantidade de álcool a 70% (V/V) correspondente a de cerca de 2/3 da quantidade total de solução a preparar.								
3. Pesar o ácido bórico, e adicionar, aos poucos, ao álcool a 70% (V/V), agitando fortemente durante 20 segundos, após cada adição.								
4. Após adição de todo o ácido bórico, completar o volume com álcool a 70% (V/V) e agitar durante 20 segundos.								
5. Deixar a proveta de repouso durante 1 hora, agitando-a, durante 20 segundos, de 15 em 15 minutos.								
Início: 16h12 Final: 17h12								
6. Filtrar a solução obtida em 5.								
7. Lavar o material utilizado.								
8. Secar o material.								
Aparelhagem usada: Balança BL.01								
Imp. 2.4.0.2-B								

FARMÁCIA LUCIANO & MATOS			
Ficha de preparação de medicamentos manipulados			
Embalagem			
1. Embalar a solução em frasco de vidro âmbar, tipo III (EP VI).			
Material de embalagem	Nº de lote	Origem	
Frasco de vidro âmbar conta-gotas	2419/2419-1	Acofarma	
Frasco de vidro âmbar conta-gotas	2459/2459GR	Acofarma	
Capacidade do recipiente: 30ml		Operador:	
Rotulagem			
1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.			
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.			
Modelo de rótulo			
Identificação da Farmácia Identificação do Director Técnico Endereço e telefone da Farmácia		Identificação do Médico prescriptor Identificação do doente	
Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1)			
Uso: Solução contendo 4g de ácido bórico (Quantidade disponível) Contém ácido bórico, água purificada e álcool etílico. Medicamento para aplicação cutânea. Cuidado especial: Não ingerir.		(Data de preparação) (Frasco de embalagem) Conservar à temperatura ambiente nos frascos bem fechados. Rubrica (Nº de lote) Manter fora do alcance das crianças	
		Operador:	
<p>Rótulo adotado:</p> <p>Lote nº 7817 Data: 13/06/2017 Preço: 22,93€</p> <p>30ml de SOLUÇÃO ALCOÓLICA DE ÁCIDO BÓRICO À SATURAÇÃO (100ml de solução contém 4g de ácido bórico)</p> <p>Farmácia Luciano & Matos Endereço: 7 anos de Maria Helena Costa Neto e Companhia Praça P. V. P. - 42 - 1000-000 Coimbra Tel: 239 823 678 - Fax: 239 82 017</p> <p>Preço: Aplicar conforme indicação médica. Conservar à temperatura ambiente no frasco bem fechado e ao abrigo da luz. Medicamento para aplicação cutânea. Não ingerir.</p> <p>Manter fora do alcance das crianças. PRAZO DE VALIDADE: 2 meses</p> <p style="text-align: right;">13.06.17 </p>			
Imp. 2.4.0.2-B			

FARMÁCIA LUCIANO & MATOS				
Ficha de preparação de medicamentos manipulados				
Verificação				
Ensaio	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO		Rubrica do operador
		Conforme	Não conforme	
1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS				
1.1 Aspecto	Solução límpida e transparente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2 Cor	Solução acolor	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. QUANTIDADE	100 ml (± 5%) (quantidade a preparar)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aprovado <input checked="" type="checkbox"/> Rejeitado <input type="checkbox"/>				
Supervisor: 13/06/2017				
Nome e morada do doente				
Nome do prescriptor				
Anotações				
A quantidade de 100 ml deste manipulado foi incorporada em frascos conta-gotas de 30 ml, de forma a proporcionar a cedência do medicamento aos utentes.				
Imp. 2.4.0.2-B				

FARMÁCIA LUCIANO & MATOS						
Ficha de preparação de medicamentos manipulados						
Cálculo do preço de venda						
MATÉRIAS-PRIMAS:						
Matérias-primas	Quantidade	Preço de aquisição (€/VA)	Preço de aquisição unitária (€/VA)	Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
Ácido bórico	50g	4,73 €	1g	0,0695g	x 2,2	= 0,03 €
Álcool a 70%	221,665g	2,92 €	1g	25,9g	x 1,9	= 0,65 €
Total Matéria-Prima (A) =						0,68 €
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:						
Valor referente à quantidade base	Forma Farmacéutica	Quantidade	F (P)	Factor multiplicativo	Valor	
	Solução	30ml	4,92 €	x 3	= 14,76 €	
Valor adicional			x 0,02 €	x 0,005	= €	
Total de Manipulação (B) =						14,76 €
MATERIAL DE EMBALAGEM:						
Material de embalagem	Preço de aquisição	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor		
Frasco conta-gotas 30ml	1,20 €	1	x 1,2	= 1,20 €		
Total de Material de Embalagem (C) =						1,20 €
P. V. P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:						
Soma de (A) + (B) + (C)		Factor multiplicativo		Valor		
16,64 €		x 1,3		= 21,85 €		
				I. V. A. (6%)		
				+ 1,30 €		
P. V. P. = 23,93 €						
Operador: Supervisor:						
Imp. 2.4.0.2-B						

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar
(Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E)

LISTA DE ABREVIATURAS

AO – Assistente Operacional

AUE – Autorizações de uso especial

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E

EC – Ensaio Clínico

TDT – Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF – Serviços Farmacêuticos

SGIM – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

I. INTRODUÇÃO

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular estágio realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E decorrido nos passados meses de janeiro e fevereiro, sob orientação da Doutora Marília João Rocha.

No início do estágio foram-nos apresentados os objetivos do estágio e os vários estagiários foram distribuídos pelos vários sectores que constituem os Serviços Farmacêuticos, definindo-se assim em quais iríamos passar durante os dois meses de estágio. Deste modo, fiquei uma semana no aprovisionamento, quatro dias na auditoria, duas semanas nos ensaios clínicos e posteriormente três semanas na distribuição. Foi-nos ainda apresentado o caderno do estagiário descrevendo os vários sectores bem como as atividades que deveríamos realizar em cada um deles.

O objetivo deste relatório é apresentar sob a forma de análise SWOT, todos os pontos fortes da realização deste estágio (*Strengths*) bem como todos os pontos que dificultaram a sua realização (*Weaknesses*), passando ainda pelos pontos dos quais consegui tirar alguma aprendizagem (*Opportunities*) e que influenciaram negativamente a minha progressão (*Threats*). Pretendo ainda falar um pouco das atividades do farmacêutico nos sectores por onde passei.

2. FARMÁCIA HOSPITALAR

2.1. ATIVIDADE FARMACÊUTICA

O farmacêutico hospitalar é o profissional que, habilitado com o grau de especialista, é responsável pela problemática do medicamento a nível hospitalar.

O farmacêutico hospitalar é todo aquele que, estando inserido num hospital integra uma equipa multidisciplinar, contribuindo para uma aquisição racional e boa gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, garantindo ao doente uma boa acessibilidade, ao menor preço e com a melhor qualidade possível. Fazem ainda parte das funções do farmacêutico hospitalar, a preparação do medicamento com rigor e segurança, distribuição dos medicamentos de forma eficaz e informação tanto ao doente como aos outros profissionais de saúde.⁽¹⁾

2.2. SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

O CHUC é uma unidade hospitalar que resultou da fusão dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E., do Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E. e do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra, passando a compreender os Hospitais da Universidade

de Coimbra, Hospital Geral, Hospital Pediátrico, Maternidade Bissaya Barreto, Maternidade Dr. Daniel de Matos e ainda o Hospital Sobral Cid. Possui uma lotação de mais de 1500 camas e oferece assistência a vários hospitais principalmente da região centro, mas também de outras zonas do país.⁽²⁾

De toda esta estrutura organizacional fazem parte os serviços farmacêuticos. De acordo com o Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962, é da competência dos SF a preparação, armazenamento e distribuição dos medicamentos, integrar equipas de cuidados de saúde cooperando na ação médica e social dos vários organismos ao qual estão ligados, promover ações de investigação científica e colaborar no ensino e educação farmacêutica. Assegurando assim, que a terapêutica medicamentosa chega aos doentes de forma segura, preservando a sua qualidade e eficácia através da formação contínua de todos os recursos humanos do sector. Os SF constituem departamentos, que estando sujeitos à orientação geral dos órgãos da administração, são dotados de autonomia técnica.⁽³⁾

No caso do CHUC, os SF dividem-se em vários sectores, nomeadamente gestão e aprovisionamento, informação de medicamentos, farmacotecnia e controlo analítico, distribuição, ensaios clínicos, cuidados farmacêuticos e auditoria interna. Estes encontram-se situados no polo dos HUC e gerem todo o circuito do medicamento dos CHUC.⁽⁴⁾

A par dos farmacêuticos, vários Assistentes Operacionais e Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica trabalham em conjunto para otimizar o funcionamento dos SF.

3. ANÁLISE SWOT

Tabela 1: Resumo da análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Aprofundar o meu conhecimento em relação ao circuito do medicamento a nível hospitalar• Passagem por vários sectores• Perceber a importância da validação da prescrição• Observar o circuito dos medicamentos sujeitos a regimes especiais• Observar a importância da automatização e robotização• Alargar o meu contacto com o doente e profissionais de saúde• Caderno do Estagiário	<ul style="list-style-type: none">• Estágio observacional• Pouco conhecimento de alguns medicamentos usados em ambiente hospitalar
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Oportunidade de participar em visitas médicas• Observar o programa de proximidade de entrega de medicamentos• Desenvolvimento de vários trabalhos de pesquisa	<ul style="list-style-type: none">• Tempo de estágio inferior ao necessário• Difícil acesso à carreira de farmacêutico hospitalar

4. PONTOS FORTES

4.1. APROFUNDAR O MEU CONHECIMENTO EM RELAÇÃO AO CIRCUITO DO MEDICAMENTO A NÍVEL HOSPITALAR

Durante o meu estágio tive oportunidade de observar o funcionamento do circuito do medicamento a nível hospitalar. Este começa pela receção e posterior armazenamento, após a aquisição pelo sector de gestão e aprovisionamento do hospital. De seguida, o sector da farmacotecnia utiliza as matérias-primas presentes no armazém para a produção de todo o tipo de preparações farmacêuticas, como citotóxicos, radiofármacos, injetáveis, nutrição ou fórmulas magistrais. Posteriormente, o sector da distribuição distribui tanto os medicamentos que se encontram no armazém como os previamente preparados, de modo a fornecer ao doente uma terapêutica individualizada e de acordo com as suas necessidades.⁽⁵⁾

No CHUC todo o circuito do medicamento é maioritariamente apoiado pelo SGIM (Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento), sendo, na minha opinião uma mais-valia porque permite não só a interligação dos vários profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e farmacêuticos) que constituem o Hospital, facilitando a sua comunicação mas também permite uma melhor assistência ao doente na medida em que permite conhecer o perfil farmacoterapêutico do doente, aumentando a segurança e diminuindo os erros de medicação.

4.2. PASSAGEM POR VÁRIOS SECTORES

Como já referi anteriormente no início do estágio foram-me atribuídos os vários sectores nos quais iria passar durante o meu estágio, o que me permitiu conhecer as várias atividades que o farmacêutico desempenha em cada um deles. Em cada um deles pude desenvolver diferentes competências e por prática vários conhecimentos adquiridos ao longo do MICF.

Aprovisionamento

Embora já tivesse conhecimento que todo o processo de seleção e aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos necessita de uma série de capacidades de gestão, de modo a colocar à disposição do doente a terapêutica adequada com a melhor qualidade e com o melhor custo-efetividade, durante a passagem por este sector consegui verificar como funciona em termos práticos. No primeiro dia, estive na parte do armazém junto com os AO e TDT onde observei como se processava a receção de encomendas, armazenamento e a metodologia de reposição de *stocks* para os outros polos.

Durante os dias em que estive com a farmacêutica responsável pelo aprovisionamento e com a farmacêutica responsável pelas AUE consegui perceber as particularidades de aquisição de medicamentos e tive oportunidade de analisar vários procedimentos.

Numa primeira fase, é feita uma previsão com base numa análise ABC e no consumo dos medicamentos de anos transatos. Relativamente à aquisição de medicamentos, esta tem por base o FHNM e a adenda do hospital. Existem, assim vários procedimentos de aquisição de medicamentos, nomeadamente por concurso público, ajuste direto ou concurso limitado por qualificação prévia.

Primeiro, existe uma autorização de abertura de procedimento, visando satisfazer uma necessidade. Posteriormente os interessados apresentam as suas propostas, elabora-se um caderno de encargos e a adjudicação se estivermos perante um medicamento, é feita com base no critério do preço mais baixo, se estivermos perante um dispositivo médico faz-

se de acordo com a proposta economicamente mais vantajosa. Elabora-se o relatório no qual se justifica a escolha do fornecedor e à qual se vai fazer o ajuste, e posteriormente elabora-se o relatório final. Só após este processo é que se pode realizar uma nota de encomenda.

Para indicações não aprovadas ou medicamentos extra formulário é necessário justificação da necessidade da sua utilização, por parte da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), e autorização do Conselho de Administração do Hospital ou do Infarmed. Isto aplica-se em casos em que é necessária uma Autorização de Utilização Especial (AUE) ou uma Autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal (SAR), assim como uma autorização do programa para acesso precoce ao medicamento (uso compassivo).⁽⁶⁾

Assim sendo, foi-me possível perceber que a aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos pelos SF é levada a cabo após análise de modo a beneficiar o doente para que ele tenha acesso ao medicamento no espaço de tempo compatível com a eficácia deste.

Ensaio Clínicos

Ao longo do meu percurso na faculdade várias vezes nos falaram de todo o processo de desenvolvimento de um fármaco desde a sua fase pré-clínica, passando pela fase clínica (que compreende as Fases I,II e III) até aos ensaios de pós comercialização (Fase IV). No sector de ensaios clínicos do CHUC é feita a monitorização da fase clínica de vários ensaios, e durante duas semanas foi-me permitido conhecer a organização geral da unidade bem como a legislação vigente e os procedimentos.

Pelo que pude depreender para a realização de um EC, numa fase inicial o promotor após ter todas as aprovações necessárias, desloca-se ao sector de EC visando realizar o seu ensaio nesta instituição. Inicia-se assim, um processo de avaliação de toda a documentação fornecida, contractos financeiros e negociação com o promotor tendo por base normas internas e legislação vigente, das quais destaco o Manual de procedimentos do sector de EC dos SF, bem como a Lei n° 21/2014 de 16 de abril que aprova a lei da investigação clínica, tendo sido substituída pela Lei n°73/2015 de 27 de julho.^(7,8) Após aprovação o monitor do ensaio desloca-se o sector dos EC para explicar todos os procedimentos podendo posteriormente iniciar-se o recrutamento e envio do medicamento.

Foi-me possível, também, participar na receção de encomendas na qual o farmacêutico desempenha várias tarefas que vão desde a paragem do monitor de temperatura e informação sobre a conservação, verificar a encomenda com base na guia de

remessa, datar, colocar hora da receção, assinar e arquivar uma cópia do dossier do estudo. Posteriormente, é feito o armazenamento da medicação e o registo da receção da medicação pelo sistema IVRS/IWRS. Particpei ainda na cedência da medicação, onde o farmacêutico dá todas as informações necessárias ao correto uso do medicamento, faz o cálculo da taxa de adesão e recolhe as embalagens da medicação anterior que posteriormente vão para a área da quarentena. Pude assim perceber que o farmacêutico tem um papel preponderante na realização do ensaio devendo garantir que dentro das suas responsabilidades ele decorre da melhor forma possível, com a maior transparência de modo a permitir a rastreabilidade.

Distribuição

A passagem pelo sector permitiu-me observar a passagem do medicamento do armazém para o doente, para que este chegue ao doente certo, no momento certo, dose certa, via certa e com a informação e documentação certa. A distribuição atua em duas vertentes: no doente internado e em regime de ambulatório. No CHUC, a distribuição dos medicamentos para o doente internado é feita por distribuição individual em dose unitária após validação da prescrição, no entanto, existem nas enfermarias alguns stocks mínimos dos medicamentos mais usados. Ainda na distribuição funciona a urgência farmacêutica, na qual o farmacêutico através do telefone atende pedidos de medicamentos urgentes, ou seja que resultam de novas prescrições ou alterações e que necessitam de uma distribuição atempada aos serviços clínicos. Fazem ainda validação das prescrições e dão informações sobre o medicamento. Apesar de estar num hospital da estrutura do CHUC não tinha noção de que as prescrições eram alteradas com tanta frequência e pude verificar todo o processo de atendimento na chamada urgência farmacêutica.

4.3. PERCEBER A IMPORTÂNCIA DA VALIDAÇÃO DA PRESCRIÇÃO

Os farmacêuticos no setor da distribuição estão organizados por serviços e fazem a validação das prescrições dos serviços pelos quais são responsáveis.

Foi-me possível observar que a validação é crucial, pois permite ao farmacêutico a interpretação e controlo da prescrição, elaboração do perfil farmacoterapêutico, controlar todo o processo e se for caso disso, dar uma maior informação farmacológica.

Assim sendo, quando o farmacêutico deteta alguma discrepância comunica no imediato com o profissional de saúde responsável, de modo a agilizar o processo e verificar se estamos perante um erro ou se a situação foi propositada. Por exemplo, durante o meu estágio o farmacêutico detetou que um fármaco (fluconazol) estava prescrito numa dosagem

inferior ao que é o recomendado e foi falar com o médico para saber o porquê, constatando que tinha sido um erro de prescrição.

4.4. OBSERVAR O CIRCUITO DOS MEDICAMENTOS SUJEITOS A REGIMES ESPECIAIS

É de meu conhecimento que existem fármacos que devido às suas especificidades estão sujeitos a um controlo mais apertado sendo regulados por uma legislação específica. Durante o meu estágio tive contacto com dois grupos destes fármacos, nomeadamente os estupefacientes e psicotrópicos e os hemoderivados. Relativamente aos estupefacientes e psicotrópicos foi-me possível compreender que devido à sua ação a nível central e ao facto de causarem dependência estão regulados pelo Decreto Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro.⁽⁹⁾ Os hemoderivados por se tratarem de medicamentos derivados do plasma humano que vão ser administrados a outro ser humano acarretam uma responsabilidade acrescida, regendo-se pelo Despacho conjunto n.º 1051/2000.⁽¹⁰⁾ Na minha opinião este tipo de legislação mais restrita contribui para garantir uma maior qualidade e excelência aos serviços prestados.

4.5. OBSERVAR A IMPORTÂNCIA DA AUTOMATIZAÇÃO E ROBOTIZAÇÃO

É bem certo que vivemos na era da tecnologia, e a nível hospitalar tem surgido a necessidade de adaptação aplicando as novas tecnologias ao nível da dispensa de medicamentos. O CHUC tem implementado estas novas tecnologias através de vários equipamentos, alguns dos quais tive oportunidade de observar o funcionamento. Nomeadamente dos vários equipamentos automatizados e semi-automatizados para embalagem de formas farmacêuticas, sistemas automáticos de distribuição de medicamentos (como o CONSYS) que a meu ver aumentam a segurança e qualidade assistencial, facilitam a gestão do espaço físico e reduzem o tempo e recursos humanos inerentes ao processo de distribuição, minimizando o erro e contribuindo para uma melhor gestão dos recursos.

4.6. ALARGAR O MEU CONTACTO COM O DOENTE E PROFISSIONAIS DE SAÚDE

A nível do ambulatório e na cedência de medicamentos de ensaio clínico, foi-me possível ter um contacto de maior proximidade com o doente. Permitiu-me perceber as questões mais oportunas que devemos fazer, de modo a contribuir para uma maior adesão à terapêutica, e perceber o papel ativo que o farmacêutico desempenha de modo a que o doente entenda a sua medicação, efeitos secundário relevantes inerentes à sua toma e aconselhamento em geral de modo a otimizar a terapêutica de para que esta sirva o seu

propósito, a melhoria da saúde do doente. Nas visitas médicas e também numa reunião de decisão terapêutica oncológica a que tive oportunidade de assistir, foi-me possível contactar com os vários profissionais de saúde que diariamente reúnem os seus esforços para proporcionar ao doente um tratamento adequado durante o seu tempo de permanência no hospital.

4.7. CADERNO DO ESTAGIÁRIO

No início do estágio foi-nos dado um caderno do estagiário, o qual teríamos que preencher durante a nossa passagem pelos sectores. Foi um ponto bastante positivo, pois permitiu-me estar com mais atenção àquilo que deveria ficar a conhecer em cada sector e o seu preenchimento permitiu-me alargar o meu conhecimento sobre alguns fármacos a nível hospitalar.

5. PONTOS FRACOS

5.1. ESTÁGIO OBSERVACIONAL

Compreendo que numa estrutura organizada como o CHUC e na qual várias coisas estão a ocorrer em simultâneo, seria difícil colocar um estagiário a executar tarefas sem a supervisão que necessitaria. Assim sendo, não me permitiu o desenvolvimento da minha autonomia, nem ter uma visão mais prática das tarefas que estaríamos a realizar tirando o máximo proveito destas.

5.2. POUCO CONHECIMENTO DE ALGUNS MEDICAMENTOS USADOS EM AMBIENTE HOSPITALAR

Durante a minha passagem, principalmente pelo sector da distribuição tive contacto com inúmeros fármacos como medicamentos biológicos, imunossuppressores, entre outros, em relação aos quais tinha pouco conhecimento. Apesar de a faculdade nos dar as ferramentas base para depois conseguirmos autonomamente aprofundar os nossos conhecimentos nas mais diversas temáticas, considero que seria uma mais valia enriquecer o programa curricular relativamente a fármacos de uso hospitalar.

6. OPORTUNIDADES

6.1. OPORTUNIDADE DE PARTICIPAR EM VISITAS MÉDICAS

Durante o meu estágio tive a oportunidade de visitar a unidade de urologia e transplantação renal e assistir a várias visitas médicas, nomeadamente de transplantados

renais precoces e transplantados renais tardios. Consegui ver a importância da inserção do farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, em equipas multidisciplinares (constituídas por médicos, enfermeiros e farmacêuticos) podendo dar informações pertinentes quando confrontado com as mais díspares situações ou alertar para alguma situação, como o uso prolongado de antibióticos ou sugestão de troca por outro, por exemplo. Foi-me assim possível ter contacto com uma vertente mais clínica na qual o farmacêutico pode atuar, e ainda observar o funcionamento real de uma enfermaria e contactar diretamente com alguns doentes e a sua situação clínica.

6.2. OBSERVAR O PROGRAMA DE PROXIMIDADE DE ENTREGA DE MEDICAMENTOS

Durante o meu estágio foi-me possível ajudar na preparação da medicação dos doentes transplantados renais para o plano de proximidade de entrega de medicamentos do CHUC. Este plano abrange transplantados hepáticos e renais, da região do Algarve e consiste no envio de medicamentos, como imunossuppressores, para o hospital ou farmácia comunitária mais próxima do seu local de residência. Ações como esta são de bastante importância porque permitem uma maior acessibilidade do doente ao medicamento, promovendo assim uma maior adesão à terapêutica. Para além disso permite uma redução de custos ao doente, bem como desgaste físico de deslocações e longo tempo de espera no ambulatório do hospital. Tendo assim benefícios para o doente tanto a nível económico como a nível da sua saúde.

6.3. DESENVOLVIMENTO DE VÁRIOS TRABALHOS DE PESQUISA

No âmbito do programa definido para o estagiário tive oportunidade de realizar um trabalho de pesquisa sobre o diagnóstico e tratamento antimicrobiano de *Enterobacteriaceae* multirresistentes. Também estava definido no programa a análise de um caso clínico (Anexo I), focando essencialmente as recomendações, interações e reconciliação da terapêutica, que no meu caso dizia respeito a uma pielonefrite aguda do enxerto.

Para além disso, no sector da auditoria elaborei um relatório de atividade sobre colírios de soro antológico e relatórios de monitorização farmacocinética de alguns fármacos (como a gentamicina e a vancomicina, por exemplo).

Fiz ainda outras pesquisas que me foram pedidas em outros sectores de acordo com as necessidades momentâneas como uma *checklist* de conformidade do sector de ensaios clínicos e uma pesquisa sobre inibidores do fator de crescimento endotelial vascular no cancro renal.

Estes trabalhos permitiram o meu enriquecimento a nível académico em áreas muito vastas, contribuindo também para uma melhoria da minha capacidade de pesquisa.

7. AMEAÇAS

7.1. TEMPO DE ESTÁGIO INFERIOR AO NECESSÁRIO

Na minha opinião dois meses de estágio num hospital da dimensão do CHUC não é suficiente devido ao vasto número de áreas nas quais o farmacêutico tem um papel ativo, não nos sendo possível passar por todas. Se o tempo de estágio fosse superior, poderia colocar em prática muitos dos conhecimentos estudados, como a nível da radiofarmácia, nutrição parentérica, bem como adquirir muitos outros.

7.2. DIFÍCIL ACESSO À CARREIRA DE FARMACÊUTICO HOSPITALAR

Atualmente é difícil para jovens farmacêuticos enveredar por uma carreira a nível hospitalar, uma vez que a empregabilidade dos farmacêuticos na área hospitalar tem atingido a estagnação nos passados anos. Para além disso, a atribuição do título de especialista em farmácia hospitalar e saúde pública pelo Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar passa por 5 anos de prática tutelada, com experiência em áreas específicas e realização de um exame e neste momento, é difícil para os jovens farmacêuticos ter acesso à experiência em todas as áreas chave.⁽¹⁾

Considero que não devemos deixar de lutar para ter reconhecimento, uma vez que o farmacêutico é o principal responsável pela problemática do medicamento e um agente de saúde pública que foca a sua profissão no doente tendo competência para lhe prestar os demais cuidados no dentro das suas qualificações.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O meu estágio no CHUC permitiu-me ter uma visão mais ampla do que é o trabalho e a atuação do farmacêutico a nível hospitalar, tendo sido bastante enriquecedora para o meu crescimento a nível profissional. Permitiu-me ainda ter um maior contacto com o doente e melhorar a minha capacidade de comunicação tanto com este como os diferentes profissionais de saúde e pessoas com as quais tive contacto durante o estágio. No verão passado já tinha tido uma experiência a nível hospitalar, no Hospital Nossa Senhora da Assunção em Seia, assim pude transpor aquilo que aprendi para um hospital com outra dimensão, alargando os meus conhecimentos e horizontes para a importância do trabalho

em equipa e uma gestão mais exaustiva dos recursos, inseridos numa logística totalmente diferente.

A organização do estágio, as áreas por onde passei e o contacto com os farmacêuticos do CHUC fez-me entender a realidade de um farmacêutico e, o quanto ele deve sempre trabalhar para estar sempre informado em tudo o que se passa no sector, procurando sempre uma melhoria contínua, não só em prol do nosso conhecimento e realização pessoal, mas também para poder dar uma assistência ao doente com a qualidade e excelência que ele merece.

9. BIBLIOGRAFIA

- (1) **Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 4 mar. 2017]. Disponível em WWW:URL:http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1910
- (2) Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E.P.E. - **Relatório e contas Ano 2013**. [Consult. 4 mar. 2017]. Disponível em http://www.chuc.min-saude.pt/media/relatorios_contas/Relatorio_e_Contas_2013_CHUC.pdf
- (3) PORTUGAL. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962**.
- (4) ROCHA, M. - **Caderno de práticas do estágio tutelado CHUC**, 2015.
- (5) LAMAS BROU, MH., FEIO, J., MESQUITA, E., RIBEIRO, R., BRITO, M., CRAVO, C., PINHEIRO, E. - **Manual da Farmácia Hospitalar**. [Consult. 5 mar. 2017]. Disponível em WWW:URL:<http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>. ISBN 972-8425-63-5.
- (6) INFARMED, I. P. - **Deliberação n.º 1546/2015**.
- (7) Ministério da Saúde - **Lei n.º 21/2014, de 16 de abril**.
- (8) Ministério da Saúde - **Lei n.º 73/2015, de 27 de julho**.
- (9) Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro**.
- (10) Ministério da defesa nacional e saúde - **Despacho conjunto n.º 1051/2000**.
- (11) LEXICOMP - **Clinical Drug Information** [Em linha] [Consult. 15 fev. 2017]. Disponível em http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4669511#_pharmacogenomics.
- (12) DRUGS.COM - **Drug Interaction Report** - [Em linha] [Consult. 15 fev. 2017]. Disponível em https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=133-0,978-0,1146-0,1488-0,156
- (13) EMA - **Inhixa, enoxaparin sodium**. [Em linha] [Consult. 17 fev. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_
- (14) LEXICOMP - [Em linha] [Consult. 17 fev. 2017]. Disponível em http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4669811#_uses
- (15) INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO** [Em linha] [Consult. 20 fev. 2017]. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36951&tipo_doc=fi
- (16) INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Resumo das Características do Medicamento** [Em linha] [Consult. 20 fev. 2017]. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36951&tipo_doc=fi
- (17) DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Norma n.º 006/2014 de 08/05/2014 atualizada a 08/05/2015**.

(18) INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO** [Em linha] [Consult. 20 fev. 2017]. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=600582&tipo_doc=rcm

(19) INFARMED- **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO** - [Em linha] [Consult. 20 fev. 2017]. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9892&tipo_doc=rcm

(20) INFARMED- **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO** - [Em linha] [Consult. 20 fev. 2017]. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42060&tipo_doc=rcm

(21) **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO** - [Em linha] [Consult. 20 fev. 2017]. http://www.jabarecordati.pt/uploads/ficheiros_produtos/alprazolam_Jaba_MG_RCM_tratamento_de_ansiedade_depressao_e_ataques_de_panico.pdf

(22) INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO** [Em linha] [Consult. 20 fev. 2017]. http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=471&tipo_doc=rcm

10. ANEXO I

CASO CLÍNICO

NOME: M.L.D.M.A **PU:** I9580801236

1. Data Nascimento: 07/08/1958 (58 anos)

2. História Clínica

Maria é uma doente com 58 anos de idade que realizou um transplante renal a 17/07/2016 devido a uma doença renal crónica secundária a doença renal poliquística. Realizou uma histerectomia e anexectomia por mioma e quistos, em 2008. A doente tem antecedentes de alergia à penicilina e metronidazol, síndrome depressivo para o qual se encontra medicada com paroxetina e hipertensão controlada sem medicação.

Realizou toda a terapêutica típica de transplante renal (Terapêutica de indução com basiliximab (dias 0 e 4) e terapêutica tripla com inibidor da calcineurina (Tacrolimus), Anti metabolito (Micofenolato de mofetil) e corticosteroides). Realizou ainda profilaxias com vanganciclovir (3 meses) e Sulfametoxazol+Trimetoprim (6 meses). Iniciou ciprofloxacina para a ferida cirúrgica, ao invés de cefazolina devido à sua alergia a penicilina. Durante o internamento sofreu uma evisceração pela ferida operatória da qual foi isolado *Staphylococcus aureus*, resolvida a 27/07/2016 através de cirurgia. Teve alta a 05/08/2016.

Foi internada de 27/08/2016 a 06/09/2016 devido a uma pielonefrite aguda do enxerto. Apresentava uma urocultura positiva para *Klebsiella pneumoniae* apenas sensível ao meropenem e amicacina, tendo sido tratada com meropenem, apresentando uma evolução clínica favorável.

A 27/09/2016 foi novamente internada devido a Pielonefrite aguda do enxerto, foi tratada com meropenem durante 14 dias, tendo uma boa evolução clínica e analítica que permitiu a sua alta a 10/10/2016.

A 22/10/2016 foi novamente internada por disfunção aguda do enxerto iniciando terapêutica empírica com meropenem durante 6 dias, devido aos seus antecedentes, tendo sido posteriormente alterado para ciprofloxacina. Teve alta a 28/10/2016 e manteve a ciprofloxacina durante 10 dias.

A 30/11/2016 foi novamente internada, desta vez com síndrome gripal, tendo sido isolado influenza A em zaragatoa confirmando-se assim uma infeção respiratória alta. Foi-lhe administrado meropenem, olsetamivir e azitromicina (9, 5 e 5 dias, respetivamente). Durante o internamento houve descompensação da patologia basal psiquiátrica. Foi observada pela Neurologia e Psiquiatria e o quadro foi interpretado como provável descompensação pela suspensão transitória de benzodiazepinas. Teve melhorias clínicas significativas na data da alta (09/12/2016) mostrando-se compensada do ponto de vista psiquiátrico.

No passado dia 13/01/2017 foi novamente internada com um quadro de disúria, polaquiúria e dor supra púbica com duas semanas de evolução.

3. Serviço Internamento:

Urologia- Transplantação Renal

Entrada: 13/01/2017

Saída: 23/01/2017

4. Diagnóstico

Pielonefrite aguda do enxerto por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente.

5. Sinais Vitais

No **serviço de urgência** apresentava-se sub-febril (37,2°C), consciente orientada e cooperante. Não apresentando outras alterações relevantes ao exame objetivo.

Durante o internamento a temperatura corporal manteve-se sempre entre 35 e 36,5°C. Relativamente à tensão arterial esta manteve-se sempre entre 110 e 140mmHG para a sistólica e 60

e 80mmHG para a diastólica, sendo que a sua pressão arterial habitual é de 120/60mmHg. A frequência cardíaca variou entre 115 e 60bpm.

Figura 1: Gráfico da temperatura corporal.

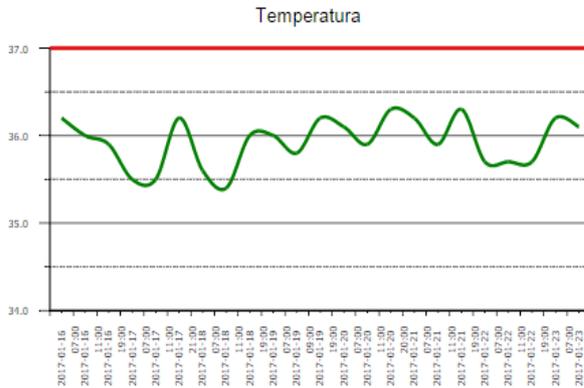


Figura 2: Gráfico da tensão arterial.

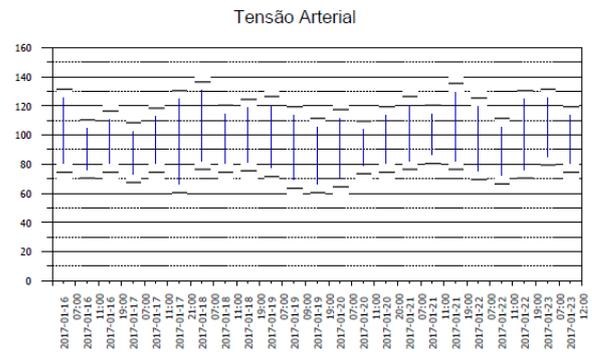
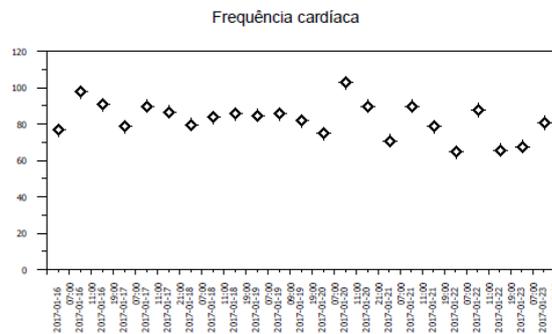


Figura 3: Gráfico da frequência cardíaca.



6. Exames Complementares

Aquando da admissão a doente apresentava valores dos indicadores da função renal, creatinina e azoto ureico, ligeiramente elevados. Os valores de proteína C reativa são consistentes com o diagnóstico de infeção. Os valores do hematócrito estão ligeiramente mais baixos do que o valor de referência.

Tabela 1: Hemograma

	13	14	16	20	23	Valor ref.
Hemoglobina g/dL	11.5	10.8	10.9	11.1	11.2	12.0 - 15.0
Hematócrito %	35.3	33.3	33.3	33.8	35	36.0 - 46.0

Sem outras alterações relevantes.

Tabela 2: Bioquímica

	13	14	16	20	23	Valor ref.
Azoto Ureico mg/dl	39	38	35	34	28	7.94 - 20.9
Creatinina mg/dl	1.4	1.6	1.36	1.21	1.21	0.55 - 1.02
Proteína C Reativa mg/dl	3.66	2.72	1.29	0.53	0.27	0 - 0.5

Sem outras alterações relevantes.

Realizou-se uma urocultura que revelou infeção por *Klebsiella Pneumonia* sensível apenas a meropenem. Em exames anteriores a doente já apresentava infeção com esta bactéria no entanto os resultados anteriores demonstravam suscetibilidade não só ao meropenem mas também à ampicacina.

Figura 4: Urocultura 13/01/2017

Resultados / Unidades	Valores Referência	Resultados Anteriores
Bacteriologia		
Validado Por: 22-10-2016 27-08-2016 19-07-2016		
Teresa Reis (Téc.Superior)		
Urina (Cateter)		
Exame Cultural (Quantitativo):		
Positivo: » 100.000 U FC/mL		
Negativo Flora Negativo		
Isolado : Klebsiella pneumoniae		
Ampicilina	R	
Amoxicilina/CA	R	
Cefuroxima - Sodium	R	
Cefotaxima	R	
Ceftazidima	R	
Meropenemo	S	
Levofloxacina	R	
Gentamicina	R	
Ciprofloxacina	R	
Trimetoprim/Sulfa	R	
Amicacina	I	
Piperacilina/Tazobactam	I	
Beta lactamase largo espectro	POS	

*Interpretação dos níveis das sensibilidades:
S-Sensível, R-Resistente, I-Intermédio, SS-Sinergismo, SR-Não há sinergismo,
POS- Produtor Beta-Lactamase*

Realizou-se ainda uma Hemocultura na qual não se verificou crescimento bacteriano.

Figura 5: Hemocultura 13/01/2017

Resultados / Unidades	Valores Referência	Resultados Anteriores
Bacteriologia		
Validado Por: 01-12-2016 22-10-2016 28-09-2016		
Validação Informática		
Hemocultura 1ª Amostra (P. Venosa)		
Não se observou crescimento microbiano após 5 dias de incubação.		
Bacteriologia		
Validado Por: 02-12-2016 22-10-2016 28-09-2016		
Validação Informática		
Hemocultura 2ª Amostra (P. Venosa)		
Exame Cultural :		
Não se observou crescimento microbiano após 5 dias de incubação.		

Foi ainda realizado o doseamento do imunossupressor, tacrolímus. Na interpretação dos níveis do sangue total é necessário ter em consideração o estado clínico do doente. Na prática clínica, na fase inicial do período pós-transplante, os níveis mínimos no sangue total devem situar-se por norma entre **7 e 15 ng/ml** aquando de transplante renal. Durante a terapêutica de manutenção subsequente, as concentrações sanguíneas devem encontrar-se, por norma entre o intervalo de **5 a 15 ng/ml**, entre o segundo e sexto mês, e **5 a 10 ng/mL**, nos meses subsequentes. Os valores devem ser recolhidos no vale.⁽¹⁾

Tabela 3: Doseamentos de Tacrolímus desde o transplante até à última consulta.

Dia	22/07/16	27/07	28/7	1/08	04/08	08/08	11/08	16/8	19/08	22/8
ng/ml	9.6	6.1	6.5	5.7	6.4	10	13.6	16	17.5	13.3
Dia	26/08	29/08	01/09	05/09	13/9	20/09	27/09	30/09	03/10	10/10
ng/ml	11.90	10.6	8.6	6.2	8.7	11	7.6	10.5	6.8	7.8
Dia	19/10	24/10	27/10	11/11	07/12	13/12	27/12	10/01/2017	20/01	07/02
ng/ml	5.9	8	6.3	9.1	2.2	3.1	4.8	5.5	3.8	4.9

A doente apresentou uma oscilação dos valores de tacrolímus bastante acentuada ao longo do tempo. A dosagem de tacrolímus desde o transplante tem sido reduzida gradualmente, de 20 mg por dia, uma vez que a 16/08 apresentava valores sanguíneos superiores ao recomendado. Após esta redução gradual da dose manteve-se dentro dos valores normais até 11/11.

A partir de 07/12 a 27/12 os valores estão muito baixos em relação aos valores de referência, porque nessa altura a doente estaria a fazer 2 mg por dia, esta foi posteriormente aumentada para 3 mg e passado uns dias para 4 mg estando atualmente 5mg, o que permite que os valores sanguíneos de tacrolímus se estejam a aproximar dos valores recomendados.

7. Tratamento médico

- 10 dias de Meropenem;
- 3 dias de Amicacina;
- Terapêutica restante de suporte.

8. Terapêutica – INTERNAMENTO

Tabela 4: Terapêutica no internamento.

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Alprazolam 0.5 mg Comp	Comprimido	0.5 mg	Oral	1 i.d.	22h	1	
Enoxaparina sódica 20 mg/0.2 ml Sol inj Ser 0.2 ml SC	Solução Injetável	20 mg	S.C	1 i.d	9h	1	
LORazepam 2.5 mg Comp	Comprimido	2.5 mg	Oral	1 i.d	noite	1	
Meropenem 1000 mg Pó sol inj Fr IV	Pó solução injectável	1000 mg	I.V	8/8h	7h -15h-23h	3	
Pantoprazol 40 mg Comp GR	Comprimido	40 mg	Oral	1 i.d	7h	1	
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	Solução Injetável	1000 mg	I.V	Até 3 i.d	SOS	3	
Sulfametoxazol 400 mg + Trimetoprim 80 mg	Comprimido	80 mg	Oral	1 i.d	9h	1	
PARoxetina 20 mg Comp	Comprimido	20 mg	Oral	1 i.d	9h	1	
TACrolímus 5 mg Cáps LP	Cáps LP	5 mg	Oral	1 i.d	9h	1	
prednisoLona 5 mg Comp	Comprimido	10 mg	Oral	1 i.d	9h	2	
Furosemida 20 mg Comp	Comprimido	20 mg	Oral	2 i.d	9h-17h	2	A partir de 14/01/2017
Furosemida 40 mg Comp	Comprimido	40 mg	Oral	2 id	9h - 19h	2	13/01/2017
Amicacina 500 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV	Solução Injetável	500 mg	I.V	1 i.d	9h	1	3 tomas a partir de 21/01
Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr/Sac 1000 ml IV	Solução Injetável	1000 ml	I.V	1 i.d	21h	-	A partir de 20/01/2017

Figura 6: Histórico de administrações

Plano de prescrição entre 2017-01-13 e 2017-01-22												Plano de prescrição entre 2017-01-16 e 2017-01-25																							
Serviço:TRANSPLANTAÇÃO RENAL						CAMA:						DOENTE:19580801236 Maria Lurdes						Serviço:TRANSPLANTAÇÃO RENAL						CAMA:						DOENTE:19580801236 Maria Lurdes					
	01/13	01/14	01/15	01/16	01/17	01/18	01/19	01/20	01/21	01/22		01/16	01/17	01/18	01/19	01/20	01/21	01/22	01/23	01/24	01/25														
Alprazolam 0.5 mg Comp																																			
Amicacina 500 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV																																			
Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr/Sac 1000 ml IV																																			
Enoxaparina sódica 20 mg/0.2 ml Sol inj Ser 0.2 ml S																																			
Furosemida 20 mg Comp																																			
Furosemida 40 mg Comp																																			
LORazepam 2.5 mg Comp																																			
Meropenem 1000 mg Pó sol inj Fr IV																																			
Micofenolato de mofetil 250 mg Cáps																																			
PARoxetina 20 mg Comp																																			
Pantoprazol 40 mg Comp GR																																			
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV																																			
Sulfametoxazol 400 mg + Trimetoprim 80 mg Comp																																			
TACrolimus 5 mg Cáps LP																																			
prednisoLona 5 mg Comp																																			

9. Interações

9.1 MAJOR Furosemida ↔ Amicacina

A coadministração de antibióticos aminoglicosídeos com diuréticos da ansa pode potenciar o risco de oto e nefrotoxicidade devido a efeitos farmacológicos aditivos ou sinérgicos, podendo levar à alteração dos níveis sanguíneos de aminoglicosídeos.

9.2 MAJOR Tacrolimus ↔ Amicacina

A coadministração de imunossupressores com outros agentes nefrotóxicos pode aumentar o risco de insuficiência renal, tendo um efeito aditivo a nível renal.

9.3 MODERADA Furosemida ↔ Prednisolona

O uso concomitante de corticosteroides com um agente que faz depleção de potássio resulta num risco aumentado de hipocaliémia.

9.4 MODERADA Enoxaparina ↔ Paroxetina

Os inibidores da recaptção da serotonina podem potenciar o risco de hemorragia em doentes a efetuar terapêutica com heparinas, uma vez que os inibidores da recaptção da serotonina interferem com a função plaquetar por mecanismos desconhecidos.

9.5 MODERADA Alprazolam ↔ Tacrolimus

A coadministração de Tacrolimus com outros fármacos que são metabolizados via CYP450/3A4 pode resultar num aumento da concentração plasmática deste fármaco e/ou do fármaco co administrado, devido a uma inibição competitiva da atividade desta enzima e subsequente diminuição da clearance do fármaco.

9.6 MODERADA Alprazolam ↔ Paroxetina

A coadministração destes fármacos pode resultar num efeito aditivo ou sinérgico em doentes que fazem terapêuticas múltiplas, especialmente se estivermos perante doentes debilitados ou idosos.

9.7 MODERADA Lorazepam ↔ Paroxetina

A coadministração destes fármacos pode resultar num efeito aditivo ou sinérgico em doentes que fazem terapêuticas múltiplas, especialmente se estivermos perante doentes debilitados ou idosos.

9.8 MODERADA Sulfametoxazol ↔ Tacrolímus

O uso concomitante ou sequencial de dois ou mais fármacos com potencial nefrotóxico ou neurotóxico pode aumentar o risco de toxicidade. Doentes debilitados, idosos, desidratados ou com disfunção renal preexistente têm um maior risco de desenvolver reações adversas.

9.9 MODERADA Trimetoprim ↔ Tacrolímus

O uso concomitante ou sequencial de dois ou mais fármacos com potencial nefrotóxico ou neurotóxico pode aumentar o risco de toxicidade. Doentes debilitados, idosos, desidratados ou com disfunção renal preexistente têm um maior risco de desenvolver reações adversas.

9.10 MODERADA Amicacina ↔ Pantoprazol

O uso crónico de inibidores da bomba de prótons pode induzir em hipomagnesémia e o risco encontra-se aumentado quando usado concomitantemente com diuréticos ou outros agentes que causem perda de magnésio, como é o caso dos aminoglicosídeos.

9.11 MODERADA Furosemida ↔ Pantoprazol

O uso crónico de inibidores da bomba de prótons pode induzir em hipomagnesémia e o risco encontra-se aumentado quando usado concomitantemente com diuréticos ou outros agentes que causem perda de magnésio.

9.12 MODERADA Furosemida ↔ Paroxetina

A coadministração de diuréticos com inibidores seletivos do reuptake da serotonina potencia o risco de hiponatrémia.

9.13 MODERADA Furosemida ↔ Alprazolam

Muitos agentes psicoterapêuticos exibem efeitos hipotensores, especialmente no início da terapêutica e durante a escalonação da dose. A coadministração com agentes anti hipertensores e hipotensivos pode ter efeito na pressão sanguínea e ortostase.

9.14 MODERADA Furosemida ↔ Lorazepam

Muitos agentes psicoterapêuticos exibem efeitos hipotensores, especialmente no início da terapêutica e durante a escalonação da dose. A coadministração com agentes anti hipertensores e hipotensivos pode ter efeito na pressão sanguínea e ortostase.

9.15 MODERADA Tacrolímus ↔ Pantoprazol

O uso crónico de inibidores da bomba de prótons pode induzir em hipomagnesémia e o risco encontra-se aumentado quando usado concomitantemente com agentes que causem perda de magnésio, como o tacrolímus.

9.16 MINOR Prednisolona ↔ Alprazolam

Alguns corticosteroides podem diminuir a concentração plasmática de algumas benzodiazepinas, devido à indução do CYP450 que é responsável pelo metabolismo das benzodiazepinas.⁽¹²⁾

10. Orientação Terapêutica a prosseguir

Normalmente aquando de transplante renal o doente faz tratamento de imunossupressão com um inibidor da calcineurina (tacrolímus), um anti metabolito (micofenolato de mofetil) e um corticosteroide (prednisolona).

O tacrolímus é usado para prevenir a rejeição do órgão. A prednisolona no transplantado renal utiliza-se inicialmente em doses mais elevadas com passagem subsequente a uma dose mais baixa, neste caso e como o transplante já ocorreu á 5 meses a dose é adequada. A doente não fez micofenolato de mofetil durante o internamento uma vez que existem indícios de maior frequência de infeções com este medicamento. É prática comum diminuir ou suspender este imunossupressor aquando de suspeita de infeção. Relativamente aos outros imunossupressores estes são alterados se os níveis sanguíneos não estiverem corretos.

Por sua vez, a associação de sulfametoxazol com trimetoprim é utilizada na profilaxia da pneumonia a *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*), normalmente durante 6 meses após o transplante.

A enoxaparina é um anticoagulante que nesta situação está a ser usado na prevenção de tromboembolismo. O seu uso é comum em doentes com risco de formação de coágulos por imobilidade prolongada.^(13,14)

O meropenem é um antibacteriano indicado em infeções complicadas das vias urinárias, atuando por inibição da síntese da parede celular bacteriana, tanto em bactérias Gram-positivo como Gram-negativo. Por sua vez, a amicacina como consequência da sua atividade bacteriana e das suas características farmacocinéticas está especialmente indicada no tratamento de infeções graves devido a espécies sensíveis de Gram negativos, como Klebsiella, sendo usada no tratamento de infeções graves do trato urinário, complicadas e recorrentes.^(15,16)

Devido à confirmação de Klebsiella Pneumonia MDR iniciou-se terapêutica com meropenem durante 10 dias, no entanto devido à recorrência das infeções com ponto de partida urinário optou-se por antibioterapia adjuvante com amicacina, durante 3 dias.

De acordo com a norma da DGS nº006/2014 de 08/05/2014 atualizada a 08/05/2015: “A duração da terapêutica antibiótica na pielonefrite é condicionada pela velocidade de resolução clínica e pela eficácia bactericida do antibiótico selecionado. Numa meta análise, a terapêutica antibiótica de curta duração (7 dias) demonstrou eficácia igual à terapêutica antibiótica mais prolongada, incluindo nos doentes com bacteriemia. A escolha de antibióticos com concentração elevada no rim e na urina pode ajudar a resolver a infeção e a reduzir a duração da terapêutica antibiótica.” Diz-nos ainda que se estivermos perante uma cistite ou pielonefrite complicada com resolução clínica lenta a duração recomendada da terapêutica é de 10 dias. A terapêutica instituída é assim consistente com a norma em vigor.⁽¹⁷⁾

A Furosemida é um diurético da ansa usado para tratamento de edema associado a hipertensão arterial.⁽¹⁸⁾ A dose de furosemida passou a metade no 2º dia de internamento, possivelmente porque não era necessária uma diurese tão acentuada.

Relativamente ao uso de cloreto de sódio em perfusão este ocorre para repor o equilíbrio hidroeletrólítico, visto que a doente está a ser tratada com furosemida e esta provoca depleção de potássio.

O pantoprazol é um inibidor da bomba de protões utilizado como antiácido e antiulceroso devido à sua ação modificadora da secreção gástrica.⁽¹⁹⁾

Para controlo da dor ligeira a moderada a doente tem prescrito paracetamol. Em doentes com insuficiência renal crónica e transplantados renais não se deve usar anti inflamatórios não esteroides pois estes aumentam muito o risco de compromisso renal, principalmente quando usados em conjunto com imunossupressores.

A doente tem historial de síndrome depressivo para o qual se encontra medicada com paroxetina. Este fármaco é um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina largamente utilizado em episódios depressivos major e perturbação de ansiedade generalizada.⁽²⁰⁾

O alprazolam e lorazepam são medicamentos ansiolíticos e hipnóticos que fazem parte da classe das benzodiazepinas. O Tratamento com estes medicamentos é instituído para o tratamento da ansiedade em doentes com depressão, uma vez que nestes doentes ocorrem sintomas simultâneos

de ansiedade e depressão.^(21,22) A doente sofreu em dezembro do ano passado um episódio de descompensação da sua patologia basal psiquiátrica que se comprovou ser devido á suspensão provisória de benzodiazepinas, daí a continuação do seu uso.

Relativamente às interações encontradas é importante referir que o uso concomitante de amicacina com tacrolímus/furosemida deve ser evitado. Neste caso o uso de amicacina foi de apenas 3 dias devendo realizar-se a monitorização da função renal devido ao potencial nefrotóxico.

Deve ainda efetuar-se a monitorização dos valores de potássio, sódio e magnésio de modo a prevenir a ocorrência de hipocaliémia, hiponatrémia e hipomagnesémia. Monitorizar a pressão arterial devido ao risco de hipotensão pelo uso concomitante de furosemida e lorazepam/alprazolam.

11. Terapêutica

Tabela 5: AMBULATÓRIO EXTERNO

Nome Comercial	FF	Dose	Tipo bem	Posol.	Nº embalagens	OBS
Lasix (furosemida)	Comprimido	40 mg	Fita termossoldada - 60 unidade(s)	1 id	1	Medicamento de uso prolongado
Bactrim Forte	Comprimido	800 mg + 160 mg	Blister - 15 unidade(s)	½ id	2	Medicamento de uso prolongado
Lepicortinolo (prednisolona)	Comprimido	5 mg	Blister - 60 unidade(s)	1+½	2	Medicamento de uso prolongado
Paroxetina Axone	Comprimido	20 mg	Blister - 60 unidade(s)	1 id	1	
Alprazolam Mylan	Comprimido	0.5 mg	Blister - 60 unidade(s)	1 id	1	
Persantin (Dipiridamol)	Comprimido revestido	75 mg	Blister - 60 unidade(s)	2 id	2	Medicamento de uso prolongado
Omeprazol Tolife	Cápsula gastrorresistente	40 mg	Blister - 56 unidade(s)	1 id	1	Medicamento de uso prolongado
Lorazepam Labesfal	Comprimido	2.5 mg	Blister - 60 unidade(s)	1 id	1	

Tabela 6: AMBULATÓRIO INTERNO

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Micofenolato de mofetil	Cápsulas	250 mg	Oral	2 i.d.	7h - 19h	2	
TACrolímus	Cáps LP	5 mg	Oral	1 i.d	7h	1	

12. Reconciliação

O tratamento com tacrolímus, prednisolona e micofenolato de mofetil fazem parte da terapêutica padrão aquando de transplante renal e são de uso crónico. O micofenolato de mofetil foi reintroduzido uma vez que é essencial à prevenção da rejeição do transplante. Relativamente ao tratamento com Bactrim (sulfametoxazol + trimetoprim) deve ser continuado até 6 meses após o transplante renal, portanto a doente provavelmente vai suspender este medicamento em fevereiro.

A furosemida continua para tratamento do edema, uma vez que estamos perante uma doente com historial de hipertensão.

O omeprazol vem substituir o pantoprazol, sendo utilizado como protetor gástrico. No entanto tem que se ter em conta que este medicamento não deve ser usado num período superior a 8 semanas tratamento devido ao seu potencial redutor do ácido que conduz a um ligeiro aumento das infeções gastrointestinais, tais como as por *Salmonella* e *Campylobacter*.

Introduziu-se dipiridamol e suspendeu-se enoxaparina. Este fármaco é um antiagregante plaquetar, usado na profilaxia do tromboembolismo.

A doente tem historial de síndrome depressivo para o qual se encontra medicada com paroxetina. Também efetua terapêutica com lorazepam e alprazolam. O uso destes dois fármacos em concomitante não é recomendado, recomenda-se então que se proceda a uma terapêutica de desabitação e posterior suspensão de um destes fármacos, se possível.

13. Discussão

Após a terapêutica a doente obteve uma excelente evolução clínica e laboratorial, com uma boa resposta aos antibióticos administrados, o que permitiu a sua alta a 23/01/17.

Analisando os valores da terapêutica imunossupressora, desde o transplante até ao último internamento pude constatar que as doses de tacrolímus e micofenolato de mofetil baixaram de 20 mg e 1500mg para 5mg e 500mg, respetivamente. É claro que esta redução de doses ocorreu de forma progressiva, e que no pós transplante se recomenda o uso de doses mais elevadas com posterior redução, mas pode estar na causa do elevado número de internamentos que a doente sofreu, podendo esta estar excessivamente imunodeprimida e como consequência mais propícia ao aparecimento de infeções.

A doente teve consulta a 07/02/17, o hemograma apresentava-se dentro dos parâmetros normais bem como a análise sumária de urina. O valor de azoto ureico e creatinina eram de 37 mg/dl e 1.66 mg/dl, respetivamente. Estes valores são os principais indicadores da função renal. São valores ligeiramente elevados em relação ao valor de referência e nesta fase do pós transplante a doente já deveria ter valores mais baixos, mas são consistentes com os valores já apresentados por esta doente.

O valor de proteína C reativa era de 0.54mg/dl, não se desviando muito dos valores de referência, indica que a doente teve uma boa recuperação e não teve recidivas.

PARTE III

Desenvolvimento de vacinas contra *Plasmodium sp.*:

a vacina RTS,S

LISTA DE ABREVIATURAS

AgHbS – Antígeno de superfície da Hepatite B

APCs – “*Antigen-presenting cells*”

ACT – “*Artemisinin-based combination therapies*”

NK – “*Natural Killer*”

CSP – “*Circumsporozoite protein*”

DEET – N,N-dietil-3-metilbenzamida

MVA – “*Modified vaccinia virus Ankara*”

OMS – Organização Mundial de Saúde

PATH/MVI – “*Programme for Appropriate Technology in Health/ Malaria Vaccine Initiative*”

PCR – “*Polymerase chain reaction*”

RDTs – “*Rapid diagnostic tests*”

TBV – “*Transmission- blocking vaccine*”

TRAP – “*Thrombospondin-related protein*”

VLP – “*Virus-like particles*”

Nota: em algumas abreviaturas foi mantida a notação anglo-saxónica por mais facilmente permitir a identificação das mesmas.

RESUMO

A malária continua a ser um dos maiores problemas de saúde pública sendo uma das principais causas de morte em muitos países tropicais e subtropicais.

A malária é uma doença infecciosa causada por parasitas protozoários do género *Plasmodium* e transmitida por mosquitos do género *Anopheles*.

Vários esforços tem sido realizados de forma a controlar e reduzir a prevalência da malária caminhando-se a passos largos para uma possível erradicação da doença.

A vacina RTS,S/AS01 é a que se encontra em estado mais avançado tendo já adquirido a aprovação regulamentar. No entanto, o desenvolvimento de novas abordagens incluindo vacinas mais eficazes bem como um maior conhecimento da doença e biologia do parasita é ainda necessário.

Este trabalho pretende fazer uma revisão sobre a malária, os seus aspetos clínicos, diagnóstico e tratamento, focando o desenvolvimento de vacinas contra esta patologia, em particular a vacina RTS,S.

Palavras-Chave: Malária, *Plasmodium*, vacina, RTS,S.

ABSTRACT

Malaria is considered to be one of the major global health problems throughout history and is a leading cause of death across many tropical and subtropical countries.

Malaria is an infectious disease transmitted by *Anopheles* mosquitoes and caused by *Plasmodium* protozoan parasites.

Several efforts have been allocated to control and reduce the prevalence of malaria, raising the prospect that eradication may be a possibility.

The RTS,S/AS01 vaccine has already acquired regulatory approval. However, the development of new tools including more efficacious vaccines as well as an increased understanding of the disease and biology of the parasite is still necessary.

This work offers a review on malaria, its clinical aspects, diagnosis and treatment, focusing on the development of vaccines against this pathology, in particular the RTS,S vaccine.

Keywords: Malaria, *Plasmodium*, vaccine, RTS,S

I. MALÁRIA

A malária, também conhecida por paludismo, febre terçã ou sezonismo é uma doença infecciosa causada por um parasita pertencente ao género *Plasmodium*. Esta doença pode ser considerada ancestral, existindo relatos na China que dizem respeito certamente a malária do ano 2700 a.C.. Durante mais de 2500 anos pensou-se que as febres da malária resultavam de miasmas provenientes dos pântanos e daí o termo malária (*mal'aria*), oriundo do italiano, que significa 'mau ar'. Mais tarde, assistiu-se a uma intensificação da procura da causa desta doença, devido à descoberta da bactéria por Antoni van Leeuwenhoek, em 1676, e o desenvolvimento da teoria microbiológica da doença, por Louis Pasteur e Robert Koch, em 1878-1879. No entanto, os estudos científicos nesta área só foram possíveis após a descoberta, em 1880, dos parasitas por Charles Louis Alphonse Laveran e a associação do mosquito como vetor da malária aviária por Ronald Ross em 1897 e da malária humana por vários cientistas italianos.⁽¹⁾ Ronald Ross demonstrou a existência de *Plasmodium* no estômago do mosquito *Anopheles*, comprovando que o mosquito era o hospedeiro do parasita e descreveu o ciclo vital do parasita no interior do mosquito, o que lhe valeu o prémio Nobel em 1902.⁽²⁾

Segundo o relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 3.4 bilhões de pessoas, em 91 regiões endémicas encontram-se em risco de contrair malária. De acordo com as estimativas da OMS, em 2015 registaram-se 212 milhões de casos de malária, levando à morte de 429 mil pessoas. Estes valores indicam uma redução na taxa de incidência e mortalidade, na ordem dos 22% e 50%, respetivamente, desde 2010. Das 429 mil mortes registadas em 2015, estima-se que 75% ocorreram na África Subsaariana, das quais 70% em crianças com idade inferior a 5 anos.⁽³⁾

Relativamente a Portugal, embora as estatísticas oficiais apenas comecem a ser reportadas em 1902, a incidência de paludismo era bastante elevada, principalmente nas zonas rurais. O último caso de malária autóctone reportado foi em 1958, e a partir de 1960 considera-se que os casos de malária são importados. As estatísticas de “Doenças de declaração obrigatória” registaram em Portugal Continental, entre 1990 e 2008, 1296 casos de malária importada, o que conduz a um valor médio de 68 casos/ano. Devido à relação de Portugal com os países africanos os casos de malária atualmente notificados em Portugal são exclusivamente urbanos e ligados a fluxos migratórios, sendo, assim, de extrema importância manter a vigilância epidemiológica sobre a incidência de indivíduos com paludismo.^(4,5)

2. AGENTE ETIOLÓGICO – O GÉNERO *PLASMODIUM* SP.

A malária resulta da interação hospedeiro-vetor-parasita, em ambiente adequado. Esta patologia é causada por parasitas protozoários pertencentes ao género *Plasmodium* e transmitida pela picada do mosquito do *Anopheles* infetado.

Encontram-se descritas mais de 150 espécies de *Plasmodium* que infetam mamíferos, pássaros e répteis.⁽⁶⁾ No entanto, a capacidade de originar a doença no Homem encontra-se limitada a 5 espécies deste parasita: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. A espécie *P. falciparum* é responsável por elevada mortalidade enquanto *P. vivax* possui uma maior distribuição geográfica, uma vez que é capaz de infetar os mosquitos *Anopheles* a baixa temperatura. As espécies *P. ovale* e *P. malariae* são responsáveis por causar uma forma menos grave de malária encontrando-se habitualmente em co-infeções com *P. vivax* e/ou *P. falciparum*.⁽⁷⁾ Mais recentemente foi descrito *P. knowlesi*, originário de símios, que tratando-se predominantemente de uma zoonose emergiu como uma importante causa desta doença, sendo capaz provocar a forma mais severa de malária.⁽⁸⁾

Em relação à distribuição geográfica, *P. falciparum* é dominante nos trópicos, sendo encontrado em zonas tropicais e subtropicais; *P. malariae* tem distribuição semelhante à de *P. falciparum*, mas a infeção é menos comum;⁽⁹⁾ *P. vivax* tem uma distribuição ampla sendo encontrado na maioria das regiões endémicas; *P. ovale*, embora raro, pode ser encontrado em África.⁽¹⁰⁾

O mosquito *Anopheles* é o vetor biológico responsável pela transmissão da malária. No entanto, apenas as fêmeas deste mosquito têm capacidade para transmitir o parasita uma vez que os machos não se alimentam de sangue. Os mosquitos têm a sua maior atividade durante o período noturno, fazendo com que entre o pôr-do-sol e o nascer-do-sol haja uma probabilidade acrescida de ser picado e contrair malária.⁽¹¹⁾

Ainda que a principal forma de transmissão desta doença seja através da picada do mosquito *Anopheles* fêmea também poderá ocorrer transmissão da malária através da inoculação direta de sangue infetado, por exposição acidental ou através da transfusão de sangue e componentes sanguíneos de dadores assintomáticos com baixa parasitémia. A transmissão congénita, na qual as mulheres grávidas podem transmitir a patologia durante a gravidez ou parto, ainda que rara, poderá acontecer tendo sido reportada em países como a Indonésia, Índia, Irão e República do Gana.⁽¹²⁾

3. CICLO DE VIDA DE *PLASMODIUM SP.*

O ciclo de vida do parasita é bastante complexo. Para além de envolver dois hospedeiros, um invertebrado (o mosquito *Anopheles*) e um vertebrado (o ser humano), caracteriza-se por uma sequência de fases diferentes em ambos os hospedeiros (Fig. 1).

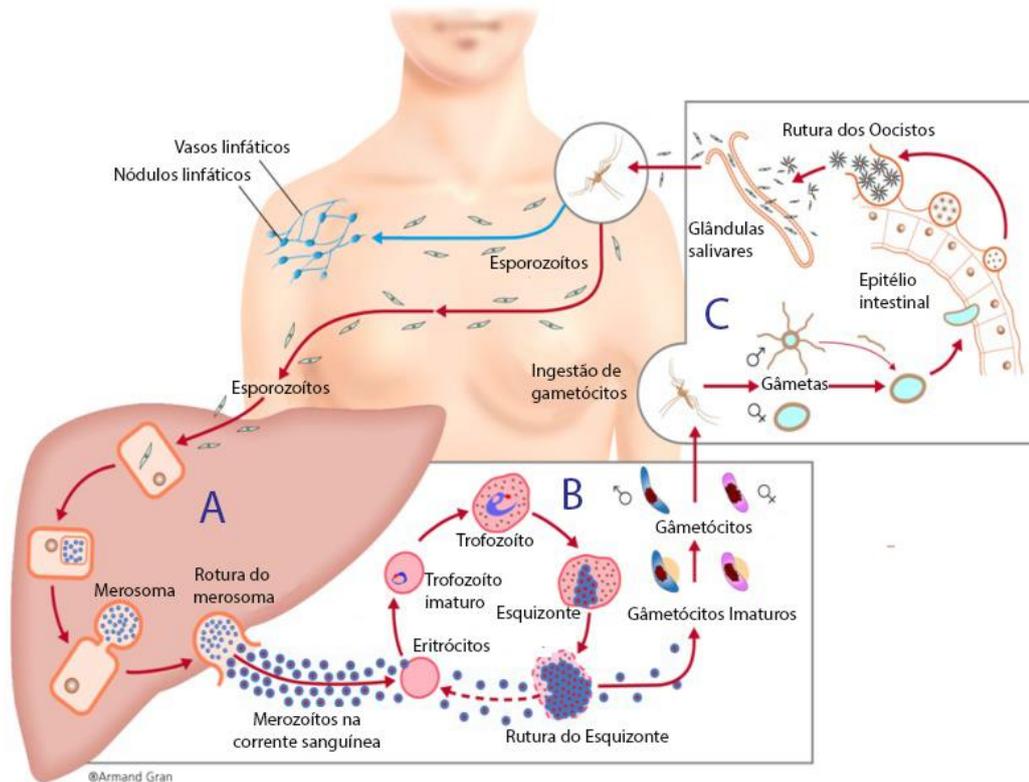


Figura 1. Ciclo de vida de *Plasmodium*. (A) Fase exo-eritrocitária; (B) Fase eritrocitária; (C) Fase esporogônica (Adaptado de García-Basteiro et al., 2012).⁽¹³⁾

O ciclo inicia-se quando o mosquito *Anopheles* fêmea infetado com *Plasmodium* se prepara para alimentar, procurando a pele do ser humano. A sua saliva contém uma forma de *Plasmodium* diferenciada e com elevada motilidade, o esporozoítos. Um pequeno número de esporozoítos (10-100) é então injetado, podendo permanecer na derme entre horas a dias.

Os esporozoítos infetantes atravessam o endotélio dos capilares da pele, entram na corrente sanguínea chegando posteriormente ao fígado. No fígado, vão atravessar as células de Kupffer e os hepatócitos, invadindo um pequeno número destes (Fig. 1A). Nos hepatócitos, os esporozoítos replicam-se ao longo de uma semana aumentando em número até 40000 vezes e diferenciam-se, dando origem a um grande número de parasitas assexuados, os merozoítos.

As espécies de *P. ovale* e *P. vivax* podem formar hipnozoítos no fígado, formas parasitárias latentes, que podem dar origem a merozoítos meses ou anos mais tarde.

Nesta fase exo-eritrocitária do ciclo de vida do parasita não ocorre sintomatologia clínica e, como tal, o indivíduo não se apercebe que está infetado. Ao terminar a fase exo-eritrocitária, entra-se na fase eritrocitária do ciclo assexuado do parasita (Fig. 1B).

Os merozoítos são libertados para a corrente sanguínea através de vesículas de hepatócitos cheias de parasitas, os merossomas, ficando o fígado livre de parasitas. Na corrente sanguínea, os merozoítos livres vão invadir os eritrócitos, iniciando-se um ciclo no qual um único merozoito sofre um processo de maturação desenvolvendo um trofozoíto que posteriormente origina um esquizonte. Cada esquizonte possui no máximo 16 merozoítos. A duração desta fase é de 72 horas para *P. malariae* e 48 horas para as restantes espécies.

Ao invadir os eritrócitos, o parasita funde-se com uma porção do citoplasma formando um vacúolo parasitóforo. À medida que cresce e se multiplica altera a permeabilidade da membrana e a composição citosólica da célula hospedeira. Nesta fase ocorre uma intensificação da atividade de síntese e metabólica do parasita, que resulta no seu crescimento e multiplicação. A alteração dos processos bioquímicos e fisiológicos dos eritrócitos do hospedeiro transformam a sua forma bicôncava numa forma irregular. Para além disso, a superfície do eritrócito fica revestida por proteínas parasitárias, responsáveis pela citoaderência dos eritrócitos¹. Todo este processo leva à ativação dos mecanismos de imunidade inata do hospedeiro, incluindo células *Natural Killer* (NK) e células T. Os eritrócitos parasitados são detetados microscopicamente e aparecem os primeiros sintomas da doença.⁽¹⁴⁾

Para completar o ciclo de vida no hospedeiro vertebrado, as formas percursoras dos gâmetas (gametócitos) desenvolvem-se nos eritrócitos. Estes, vão ser ingeridos pelo mosquito enquanto se alimenta, alojando-se no seu intestino médio, onde a temperatura é menor (Fig. 1C). Os gâmetas masculinos vão emergir dos microgametócitos por um processo designado por exflagelação e o macrogametócito diferencia-se em gâmeta feminino. Os gâmetas fertilizam no intestino, dando origem ao oocinete. O oocinete penetra a parede intestinal e origina o oocisto contendo esporozoítos imaturos que migram para as glândulas salivares do mosquito e dão continuidade ao ciclo de vida.^(15,16)

¹ Citoaderência: aderência dos eritrócitos às células endoteliais.

4. ASPECTOS CLÍNICOS DA MALÁRIA

A infecção por *Plasmodium* conduz invariavelmente a um acesso febril, sendo a causa mais comum de febre em regiões endêmicas.

O período de incubação da malária varia com a espécie do parasita responsável pela infecção. No caso de *P. falciparum* o período de incubação é de 7 a 15 dias, para *P. vivax* é de 10 a 20 dias e para *P. ovale*/ *P. malariae* é de 20 a 40 dias.

Os sintomas clínicos que acompanham esta patologia são inespecíficos e incluem mau estar, cefaleias, fadiga, suores, calafrios desconforto abdominal, seguidos de uma febre irregular. Estes sintomas ocorrem de forma cíclica dependendo das espécies do parasita infetante. Podem ainda ocorrer náuseas, vômitos e hipotensão ortostática.

A maioria dos doentes com infecções não complicadas apresentam sintomas reduzidos que vão desde febre, a uma anemia ligeira e esplenomegalia após alguns dias. Ao longo da infecção podem ainda apresentar hepatomegalia, principalmente em crianças, sendo que uma icterícia leve é mais visível em adultos. O aumento do baço surge na tentativa de aumentar a resposta imune do hospedeiro e o aumento do fígado na tentativa de aumentar a clearance hepática, acelerando assim a eliminação dos eritrócitos. A febre decorre da rutura do esquizonte, que ao libertar o parasita para o sangue promove a ativação de monócitos e macrófagos e induz a libertação de citoquinas pro-inflamatórias responsáveis pela febre e outros efeitos patológicos. As infecções recorrentes podem causar anemia crónica e esplenomegalia em crianças que habitem em regiões endêmicas. Infecções não tratadas podem levar à disfunção dos órgãos vitais e morte subsequente.⁽¹⁷⁾

A forma mais severa de malária está normalmente associada a infecções por *P. falciparum* que são responsáveis pela maioria de mortes por malária. A OMS estabeleceu assim vários critérios epidemiológicos que caracterizam a forma mais grave de malária (Tabela I).

São vários os aspetos clínicos e laboratoriais que se podem observar na malária grave de entre os quais, alteração do estado de consciência, prostração, ou seja, fraqueza generalizada na qual o doente é incapaz de se sentar, estar em pé ou andar sem ajuda, malária cerebral (coma), convulsões múltiplas, edema pulmonar e síndrome de dificuldade respiratória aguda, falha renal aguda, anemia severa e/ou sangramento. Relativamente a complicações metabólicas, a acidose e hipoglicémia são as mais comuns. Qualquer uma destas complicações pode ter um desenvolvimento rápido e evolução para morte em horas ou dias. De notar, que estas complicações podem ocorrer isoladamente ou em simultâneo num mesmo indivíduo.

Tabela 1: Indicadores de malária severa por *Plasmodium falciparum*. A malária severa caracteriza-se por uma ou mais das seguintes ocorrências, na ausência da identificação de uma causa alternativa (Adaptado de Gachot and Ringwald, 1998).⁽¹⁸⁾

Indicadores de malária severa por <i>Plasmodium falciparum</i>	
Perda de consciência	Pontuação na escala de Glasgow ² <11, em adultos ou uma pontuação na escala de Blantyre ³ <3, em crianças.
Acidose	Um déficit de base >8 meq/L ou, se indisponível, um valor de bicarbonato plasmático <15 mM ou lactato venoso plasmático >5 mM. Uma acidose severa manifesta-se clinicamente como uma dificuldade em respirar, caracterizando-se por uma respiração de Kussmaul. ⁴
Hipoglicémia	Glucose sanguínea ou plasmática <2.2 mM (<40 mg/dL).
Anemia Severa	Concentração de hemoglobina <5 g/dL ou hematócrito <15% em crianças com idade inferior a 12 anos (em adultos <7 g/dL e <20%, respetivamente) conjuntamente com parasitémia > 10 000/μL.
Disfunção renal (falha renal aguda)	Creatinina plasmática ou sanguínea >265 μM (3 mg/dl) ou ureia sanguínea >20 mM.
Icterícia	Bilirrubina sanguínea ou plasmática >50 μM (3 mg/dl) em simultâneo com uma contagem parasitária >100 000/μL.
Edema Pulmonar	Confirmação radiológica ou saturação de oxigénio <92% ao ar ambiente com uma frequência respiratória >30/min frequentemente com tiragem intercostal e abdominal e ferveores subcrepitantes na auscultação.
Sangramento	Sangramento recorrente ou prolongado da mucosa nasal ou locais de punção venosa. Hematemese ou melenas.
Choque	O choque compensado é definido como reperfusão capilar ≥ 3s ou gradiente de temperatura na perna (limbo médio a proximal), sem hipotensão. O choque descompensado é definido como pressão arterial sistólica <70 mm Hg em crianças ou <80 mm Hg em adultos com evidência de perfusão limitada (periferia fria ou reperfusão capilar prolongada).
Hiperparasitémia	Parasitémia com <i>P. falciparum</i> >10%.

Nos locais onde a transmissão de *P. falciparum* é intensa e estável, a malária severa afeta sobretudo crianças até aos 5 anos, tornando-se menos comum em crianças mais velhas e adultos na medida em que é adquirida imunidade, que embora sempre incompleta, aumenta a sua proteção. Em áreas não endémicas, a malária severa ocorre de forma idêntica em adultos e crianças. Trabalhadores migrantes e turistas que não se encontrem imunizados

² Escala de Glasgow - ver Anexo I

³ Escala de Blantyre - ver Anexo II

⁴ Respiração de Kussmaul - respiração rápida, profunda e trabalhada normalmente associada a acidose metabólica severa.

são vulneráveis a esta forma grave de malária independentemente da endemicidade da zona onde adquiriram a infeção.⁽¹⁸⁾

Tal como nas demais doenças, existem fatores de risco para a aquisição de malária grave, incluindo idade superior a 65 anos, sexo feminino (especialmente associado a gravidez), condição de não-imune, coexistência de outras patologias (por exemplo, sida), falta de profilaxia contra a malária, atraso no tratamento e gravidade da doença aquando da instituição do mesmo.⁽¹⁹⁾

5. CONTROLO E PREVENÇÃO

Apesar de se observar uma redução da mortalidade e morbilidade por malária, esta continua a ser uma das patologias que coloca grande parte da população em risco de vida, o que faz com que uma ampla atuação a nível do controlo e prevenção seja de extrema importância. O controlo desta doença exige uma abordagem ampla e multifacetada, através do uso de repelentes de insetos, mosquiteiros tratados com inseticida de longa duração e uso de roupa adequada, bem como recurso a profilaxia com medicamentos contra a malária e vacinas.⁽²⁰⁾

O controlo do vetor é um componente essencial na prevenção. O uso de redes mosquiteiras tratadas com inseticida provocam a morte do vetor, atuando antes que este possa inocular o indivíduo com os esporozoítos, tendo um elevado efeito protetor. A aplicação de inseticida residual de longa duração em superfícies de repouso do vetor da malária, tais como paredes internas, beirais, e telhados de todas as casas ou outras estruturas (incluindo abrigos de animais domésticos), é uma importante intervenção para reduzir a longevidade e intensidade do vetor.⁽²¹⁾ Ainda que estas formas de controlo mais tradicionais sejam bastante efetivas, nem todos os indivíduos têm a possibilidade de estar em casa aquando do pico de alimentação do mosquito *Anopheles*. Nestas circunstâncias repelentes tópicos como N,N- dietil-3-metilbenzamida (DEET), botânicos (citronela e picaridina) e proteínas de ligação olfativa podem ser métodos viáveis para auxiliar na proteção.^(22,23)

O largo uso de inseticidas colocou bastante pressão seletiva na espécie *Anopheles* tendo, assim, surgido resistências. Como tal, a eficácia do uso de repelentes dentro das casas vai estar fortemente dependente do comportamento do mosquito e do aparecimento ou não de resistências.⁽¹³⁾

A quimioprofilaxia é um outro ponto de atuação bastante importante. Os fármacos contra a malária podem ser utilizados tanto no tratamento como na prevenção.

A prevenção pode ser feita com fármacos que atuam na fase hepática (profilaxia casual) ou que atuem na fase eritrocitária (profilaxia supressora). Os fármacos contra a malária mais comumente utilizados pertencem a cinco classes: quinolonas e aril-amino-álcoois, antifolatos, derivados da artemisina, hidroxinaftoquinonas e agentes antibacterianos. De salientar, que a quimioprofilaxia não previne a 100% infecção a mas evita as manifestações clínicas e protege contra o desenvolvimento da forma mais severa da doença.⁽²⁴⁾

A profilaxia casual pode ser interrompida no momento em que o indivíduo se ausente da área endêmica, mas a profilaxia supressora deve ser tomada durante pelo menos 4 semanas após saída de região endêmica de forma a eliminar parasitas assexuados que emergem do fígado semanas após a exposição. Em viajantes, a profilaxia deve ser iniciada antes de entrar numa região endêmica de forma a assegurar a tolerabilidade e a proporcionar uma eliminação lenta do fármaco para que este atinja concentrações terapêuticas. Os fármacos usados na prevenção da malária em viajantes variam consoante o país de destino devendo ser sempre conjugados com medidas de proteção individual (repelentes, roupa adequada, dormir sob redes mosquiteiras).

Devido à resistência quase universal das espécies de *P. falciparum* à cloroquina, recomenda-se atovaquona/proguanilo, mefloquina ou doxiciclina para locais onde a malária é endêmica, com exceção dos países onde a cloroquina ainda é efetiva (México e outras áreas da América Central, Caraíbas, Este Asiático e Médio Oriente). A atovaquona/proguanilo e doxiciclina devem ser privilegiadas em relação à mefloquina no sudeste Asiático. A profilaxia, por si só não previne totalmente a infecção, devendo ser sempre conjugada com medidas de proteção individual (repelentes, roupa adequada, dormir sob redes mosquiteiras).⁽²⁵⁾

Tendo em conta a elevada mortalidade e morbidade pelas quais a malária é responsável, a potencial imunização contra esta doença tem sido um foco para o qual existe bastante investimento de recursos. As maiores dificuldades no desenvolvimento de uma vacina contra a malária advêm da natureza complexa do ciclo de vida do parasita e falta de conhecimento sobre a modulação da imunidade. Em 2006, a fundação Bill e Melinda Gates fundou uma estratégia global, designada por “*Malaria Vaccine Technology Roadmap*”, destinada a acelerar o desenvolvimento e licenciamento de uma vacina para a malária, que se apresentou muito eficaz. Dois objetivos foram então definidos para essa pesquisa: obtenção de uma vacina que conferisse 50% de proteção contra a doença grave e morte até 2015, e uma vacina que previna 80% dos episódios clínicos de malária até 2025.⁽²⁶⁾ Graças a este impulso, o portfólio de vacinas que se encontram atualmente em desenvolvimento é vasto. No entanto, a fundação prioriza uma vacina que bloqueie a transmissão da patologia.⁽²⁷⁾

6. DIAGNÓSTICO

Microscopia convencional

O diagnóstico de malária por observação microscópica é o método mais largamente utilizado em meios rurais, tratando-se de um método quantitativo relativamente barato, rápido e sensível. Este método padrão utiliza esfregaços de sangue corado, partindo de uma amostra de sangue periférico que é espalhada sobre uma lâmina em camada fina ou grossa. A coloração é feita normalmente com Giemsa, observando através de objetiva de imersão ($\times 1000$), mas pode variar consoante a capacidade técnica do laboratório.⁽¹⁹⁾

Após uma hora este método permite identificar as espécies de *Plasmodium*, avaliar a parasitémia (essencial caso se trate de infeções por *P. falciparum* ou *P. knowlesi*), distinguir fase assexuada de sexuada e demonstrar a presença de infeções mistas.

Para além disso, ao contrário dos métodos específicos, permite detetar a presença de parasitas adicionais (por exemplo, microfilárias) ou fazer diagnósticos alternativos (como tripanossomiase africana). A observação de esfregaços permite ainda dar informações sobre a morfologia dos eritrócitos e leucócitos e sobre alterações no conteúdo leucocitário.

Contudo, a sensibilidade do método encontra-se condicionada pelo processo de obtenção do esfregaço, capacidade de deteção do analista e manutenção do microscópio.⁽²⁸⁾

Testes de diagnóstico rápido (RDTs)

Os testes de diagnóstico rápido atualmente disponíveis baseiam-se na deteção de antigénios ou enzimas específicas de *Plasmodium*. Destaca-se, assim, a proteína 2 rica em histidina (HRP-2), um antigénio produzido por *P. falciparum* e a desidrogenase da lactose que pode ser específica de *P. falciparum* ou detetar todas as espécies. Outros RDTs detetam a aldolase que embora não seja específica de espécie, é encontrada em todas elas.

Os RDTs mais utilizados são testes imunocromatográficos, nos quais a amostra de sangue é colocada na placa do ensaio juntamente com agentes lisantes, tampão e o anticorpo. A mistura vai migrar através de uma membrana de nitrocelulose atingindo epítomos de antigénios fixos na membrana. Caso os antigénios se liguem ao anticorpo forma-se uma linha, indicativa de resultado positivo.

Uma vez que a epidemiologia da malária possuiu rácios de incidência e prevalência díspares e que indivíduos naïve e semi-imunizados podem viver na mesma região, os testes podem ser positivos em pessoas com baixo nível de parasitémia mas sem doença clínica. A antigenémia pode ainda persistir após tratamento adequado levando frequentemente a falsos positivos, e como a clearance enzimática é superior à clearance antigénica, ensaios que

detetem enzimas podem frequentemente originar falsos negativos. Por esta razão o uso de RDTs não elimina a necessidade de analisar as amostras por microscopia.⁽²⁹⁾

Testes de detecção de Ácidos Nucleicos (*polymerase chain reaction*, PCR)

Os métodos de detecção molecular têm sido desenvolvidos para uma identificação mais precisa do parasita e têm provado serem mais sensíveis e específicos que a microscopia.

O *Nested PCR*, *single-round multiplex* e PCR em tempo real (qPCR) são métodos bem estabelecidos com um limite de detecção de parasitemia 10 vezes superior aos métodos microscópicos. Embora estes testes não deem um valor da percentagem de parasitemia (número de parasitas por microlitro), permitem diferenciar a espécie de *Plasmodium* causadora da doença e ainda examinar a eficácia dos fármacos anti maláricos *in vivo* através da medição da clearance do parasita por PCR quantitativo.⁽²⁸⁾

7. TRATAMENTO

O tratamento da malária pode ter três alvos diferentes, nomeadamente no esquizonte hepático, esquizonte eritrocitário e gametócitos eritrocitários.

No tratamento da malária não complicada por *P. falciparum* a terapêutica combinada com artemisinina (ACT) deve ser considerada como primeira linha em todas as regiões endêmicas, sendo também eficaz no tratamento de malária causada por outras espécies. Esta terapêutica é rápida, eficaz e associada a poucos efeitos secundários, mostrando uma eficácia próxima dos 90%. As ACT mais recomendadas são: arteméter e lumefantrina, artesunato e amodiaquina, artesunato e mefloquina, artesunato e sulfadoxinapirimetamina, e dihidroartemisinina e piperquina. Normalmente o tratamento com ACT é feito durante 3 dias e a sua escolha depende da resistência dos parasitas e da região na qual estes se encontram inseridos.⁽³⁰⁾

Como segunda linha de tratamento da malária aguda tem-se o artesunato e tetraciclina, quinina e tetraciclina, atovaquona e proguanilo e artesunato e pironaridina.⁽³¹⁾ Em grávidas recomenda-se quinina e clindamicina no primeiro trimestre. As ACT são indicadas se for o único tratamento disponível ou se o tratamento com quinina e clindamicina falhar. No segundo e terceiro trimestres pode usar-se ACT se conhecida a sua eficácia na região ou quinina e clindamicina. A primaquina e tetraciclina nunca devem ser usadas na gravidez ou em mulheres a amamentar devido ao seu elevado risco de teratogenia.⁽³⁰⁾

Relativamente aos viajantes que regressam de zonas endêmicas recomenda-se o uso de atovaquona e proguanilo, arteméter e lumefantrina, dihidroartemisinina e piperquina, quinina e doxiciclina ou clindamicina.⁽²⁵⁾

A doença severa causada por *P. falciparum* é considerada como uma emergência médica e como tal todos os doentes que tenham contraído esta doença devem ser considerados para admissão hospitalar. O principal objetivo do tratamento consiste em impedir a morte do doente, uma vez que a morte por malária severa ocorre horas após admissão hospitalar. Assim, iniciar uma terapêutica adequada após confirmação do diagnóstico é crucial. O tratamento de primeira linha para adultos e crianças consiste na administração de 2,4 mg de artesunato por quilograma de peso corporal, via intravenosa ou intramuscular, na hora da admissão hospitalar. Nas 12 e 24 horas subsequentes, há um reforço da administração em quantidades iguais à inicial. Em alternativa a este tratamento, pode administrar-se artemetér ou quinina. A pauta posológica de artemetér a seguir será de 3,2 mg por quilograma de peso corporal, na hora de admissão, seguido por 1,6 mg de artemetér por quilograma por dia. Para a quinidina, recomenda-se 20 mg de quinina por quilograma de peso corporal, durante 4 horas, seguido de uma dose de manutenção de 10 mg de quinina por quilograma de peso corporal durante 2 a 8 horas, a cada 8 horas. Após tratamento inicial por via parentérica e assim que o doente seja capaz de tolerar terapêutica oral, é fundamental a administração de uma terapêutica ACT efetiva.⁽³²⁾

Relativamente ao tratamento da malária causada por *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*, a cloroquina é o fármaco mais utilizado, exceto em zonas nas quais os parasitas adquiriram resistência. Nesses locais recorre-se normalmente à terapêutica ACT. Casos de malária severa por *P. vivax* tem um tratamento semelhante à malária severa por *P. falciparum*.⁽³¹⁾

8. VACINAS CONTRA A MALÁRIA

8.1. DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DA VACINA

As vacinas são consideradas a arma com melhor relação custo-eficácia no controlo, prevenção, eliminação e erradicação de doenças infecciosas. A maioria das vacinas atua gerando anticorpos contra patógenos permitindo assim ao indivíduo ficar imunizado contra estes. A sua existência permitiu-nos erradicar a varíola de todo o hemisfério e ainda confinar a poliomielite a três regiões endémicas: Afeganistão, Paquistão e Nigéria. No entanto, estas doenças são causadas por bactérias ou vírus, que possuem um ciclo de vida relativamente simples quando comparado com a complexidade do ciclo de vida de um parasita.⁽³³⁾

Existem vários estudos que comprovam que uma vacina para a malária é viável. Primeiro, a imunização com esporozoítos irradiados conferiu proteção total ou parcial a roedores, macacos e humanos da infeção por esporozoítos.^(34,35) No homem, a imunização através da picada de mosquitos infetados com mais de 1000 esporozoítos irradiados, durante

alguns meses, conferiu proteção esterilizante em mais de 90% dos recetores.⁽³⁶⁾ Embora a natureza desta resposta imunológica seja desconhecida, a proteção é mediada pelo acumular de respostas imunológicas contra a variedade de antigénios presentes na vacina atenuada levando a que as células T atuem diretamente contra as proteínas expressas à superfície dos hepatócitos.⁽³⁷⁾

Em segundo lugar, a imunidade pode ser adquirida naturalmente, após exposição frequente, conferindo um efeito protetor contra a doença clínica. No entanto, se os parasitas forem eliminados por exposição a um tratamento farmacológico, pode ocorrer reinfeção, o que indica que a imunidade adquirida naturalmente não confere uma imunidade absoluta.

Por último, estudos de imunização mostram que as vacinas que se encontram em desenvolvimento têm um efeito protetor contra a infeção em modelos animais e também em seres humanos.⁽³⁶⁾

Embora existam evidências que uma vacina contra a malária é exequível, levantam-se várias outras questões relativamente ao seu *design* ou mesmo relativas à quantidade de antigénios a incluir. Como já foi referido anteriormente, a malária humana pode ser causada por diferentes espécies do género *Plasmodium*. Para além disso, diferentes fases do ciclo de vida de *Plasmodium*, expressam diferentes antigénios, logo uma vacina que atue na fase hepática pode não inibir o crescimento dos parasitas na fase eritrocitária. Em adição, muitas proteínas parasitárias expressam polimorfismo, limitando a eficácia de qualquer vacina que não incorpore diferentes variáveis do mesmo antigénio.

Justifica-se, assim, que os antigénios candidatos a serem incorporados na vacina devem ter pouca variabilidade antigénica, e conferir um elevado nível de imunogenicidade sendo capazes de induzir no indivíduo um efeito protetor adequado. Atualmente existem várias vacinas a ser desenvolvidas para diferentes etapas do complexo ciclo de vida do parasita.⁽³⁸⁾

8.2. ALVOS IDENTIFICADOS

O desenvolvimento de vacinas contra a malária assenta em duas estratégias distintas: numa primeira fase, uma vacina que induza imunidade e previna a doença clínica e em segundo plano, uma vacina que induza imunidade e impeça a transmissão, auxiliando assim na eliminação e erradicação. No entanto, combinar componentes que tenham como alvo diferentes fases do ciclo de vida do parasita permitiria um efeito sinérgico reduzindo o nível de transmissão e conferindo um efeito protetor.

Vacinas contra o estágio pré-eritrocitário

As vacinas contra a fase pré-eritrocitária visam bloquear a progressão do ciclo de vida do parasita gerando anticorpos contra o esporozoíto prevenindo, assim, a infecção dos hepatócitos, ou ativar as células T de modo a atuarem contra os antígenos expressos nos hepatócitos infectados provocando a sua morte ou interferindo no desenvolvimento do esquizonte hepático, impedindo a liberação de merozoítos.⁽³⁹⁾

De entre as vacinas que atuam nesta fase destaca-se a vacina RTS,S. Esta vacina contém porções da principal proteína de superfície do esporozoíto, denominada de Proteína Circunsporozoíto (CSP) de *P. falciparum* ligada ao antígeno de superfície do vírus da Hepatite B.⁽⁴⁰⁾

Outras aproximações para uma vacina que atue na fase hepática têm sido desenvolvidas, nomeadamente através da utilização de parasitas obtidos das glândulas salivares do mosquito e posteriormente atenuados por radiação. Contudo, uma destas vacinas designada por PfSPZ, não demonstrou o efeito protetor desejado.⁽⁴¹⁾

Uma outra estratégia baseada na abordagem 'prime-boost' na qual se usam vetores virais de diferentes antígenos de *Plasmodium* combinado com plasmídeos de DNA (codificando o mesmo antígeno expresso no vetor viral) tem-se revelado bastante promissora.⁽¹³⁾

Os vetores virais são vírus manipulados geneticamente de forma a reduzir a sua patogenicidade, mas mantendo a capacidade de infetar as células do hospedeiro. Assim, são utilizados para transportar e introduzir material genético do parasita na célula do hospedeiro, contribuindo para a indução de respostas imunitárias humorais e/ ou celulares.⁽⁴²⁾

Vários antígenos têm sido explorados sendo que a proteína adesiva relacionada com a trombospondina (TRAP) foi a que conferiu um maior grau de imunogenicidade. Relativamente ao plasmídeo de DNA, este por si só, apresenta uma resposta imune limitada desencadeando apenas imunidade CD8+ em modelos animais. Assim, a associação de um plasmídeo de DNA a um vetor viral, leva a uma estimulação da resposta imune pelo plasmídeo e potenciação dessa resposta pelo vetor viral, resultando num aumento da resposta das células T e da duração da proteção.⁽⁴³⁾

Dos vários vetores virais, destacam-se o Adenovirus tipo 5 e o vírus *Vaccinia Ankara* modificado (MVA) que quando associados a antígenos de *Plasmodium* foram capazes de induzir uma resposta imunológica significativa.⁽¹³⁾

Vacinas contra o estágio sanguíneo

As vacinas que atuam na fase sanguínea têm como objetivo reduzir a infecção protegendo assim o indivíduo contra a doença clínica e particularmente contra a doença severa. Atuam impedindo a invasão dos eritrócitos pelos merozoítos e bloqueando a adesão dos glóbulos vermelhos infetados aos tecidos, atenuando o aparecimento da sintomatologia clínica da malária.⁽⁴⁴⁾

Estudos demonstraram que anticorpos gerados no decorrer de uma infecção natural, contra as proteínas dos merozoítos ou antígenos expressos na superfície do eritrócito, apresentam capacidade de promover a aglutinação ou a inibição do crescimento do parasita *in vitro*, o que suporta o uso destes antígenos como estratégia de vacinação.⁽⁴⁵⁾

Vários alvos destas vacinas têm sido avaliados pelo seu impacto em crianças expostas à malária, baseando-se principalmente nos antígenos de superfície do merozoito. Destacam-se a proteína I da membrana apical (AMA1), proteína I da superfície do merozoito (MSP1), 2 (MSP2) e 3 (MSP3), a vacina de peptídeo sintético de proteína longa rica em glutamato (GRURP), o antígeno de superfície de eritrócitos infetados com o anel (RESA), o antígeno de repetição de serina (SERA5) e o antígeno de ligação aos eritrócitos 175 (EBA175).⁽⁴⁶⁾ Embora a maioria dos ensaios conduzidos não tenha demonstrado taxas elevadas de inibição do crescimento, alguns deles permitiram detectar uma redução na parasitemia. Assim, parece improvável que estas vacinas apresentem atividade preventiva e impacto nos gametócitos. O desenvolvimento de uma vacina multivalente que incorpore antígenos de fase eritrocitária com antígenos da gametocitogénese pode ser uma estratégia a adotar de modo a conferir não só proteção mas também reduzir a transmissão.⁽¹³⁾

Vacinas contra o estágio sexuado

As vacinas contra o estágio sexuado incluem as clássicas vacinas de bloqueio da transmissão (TBV). Estas vacinas induzem anticorpos contra antígenos expressos na fase sexual do parasita evitando o processo de fertilização ou a invasão do intestino médio do mosquito *Anopheles* fêmea, prevenindo-se assim, o seu desenvolvimento no vetor.⁽⁴⁵⁾

Vários esforços tem sido realizados para desenvolver uma vacina de bloqueio de transmissão utilizando componentes da fase sexuada, como gametócitos, zigotos ou oocinetes. Os candidatos mais estudados incluem o antígeno Pfs25 presente em oocinetes e os antígenos Pfs230 e Pfs48/45 da superfície dos gametócitos e zigotos. Destaca-se a vacina que inclui o Pfs25 uma vez que foi a única vacina da fase sexuada a chegar a ensaios clínicos. Este antígeno é crítico para o reconhecimento parasitário e ataque do intestino médio do

mosquito. Assim, anticorpos monoclonais e policlonais contra este antígeno bloqueiam a infecção do mosquito pelo parasita.⁽⁴⁷⁾

Outras variantes de TBV incluem o uso de antígenos do vetor ao invés dos encontrados no parasita. São normalmente componentes do intestino médio do inseto e acredita-se que receptores codificados pelos mosquitos para ligandos específicos do parasita podem originar anticorpos com elevado potencial para inibir a infecção do vetor.⁽⁴⁸⁾ Por exemplo, foi proposto que a ligação de Pfs47 ao seu receptor no mosquito permite ao parasita evitar a resposta imunitária inata do vetor.

Uma outra abordagem inclui a geração e disseminação de vetores geneticamente modificados. Por exemplo, a introdução no genoma do mosquito *Anopheles* de um gene codificante da região variável de um anticorpo monoclonal direcionado a uma proteína malárica, como a PfCSP ou a Pfs25. Isto induziria um estado de proteção passiva no vetor, no entanto, a maior dificuldade advém de perceber como conduzir a modificação genômica através da população de vetores.⁽⁴⁹⁾

8.3. A VACINA RTS,S

A vacina Mosquirix™, também conhecida como RTS,S/AS01, é a vacina contra a malária que se encontra na fase de desenvolvimento mais avançada. A vacina foi submetida à Agência Europeia do Medicamento para avaliação e recebeu apreciação positiva, relativamente à relação benefício/risco.⁽⁵⁰⁾

A conceção desta vacina data de 1980, tendo sido desenvolvida por cientistas da GlaxoSmithKline (GSK). Os primeiros ensaios clínicos foram conduzidos pelo Instituto *Walter Reed Army* para a pesquisa. Mais tarde uma parceria público-privada da GSK com a PATH'S *Malaria Vaccine Initiative* (PATH/MVI) com fundos da fundação Bill e Melinda Gates, permitiu o desenvolvimento desta vacina para crianças e adolescentes que habitam em regiões onde a malária é endêmica e também na África Subsaariana.⁽⁵¹⁾

Composição

A vacina RTS,S possui na sua constituição um antígeno alvo, a proteína circunsporozoítica (CS) de *P. falciparum*. Esta forma encontra-se presente na superfície dos esporozoítos sendo posteriormente exportada para os hepatócitos.⁽⁵²⁾

Este antígeno foi descoberto na sequência da experiência realizada por Nussenzweig's, na qual injetou esporozoítos inativados por raios-X em roedores, de forma a observar o seu efeito protetor nestes animais.⁽³⁴⁾

A proteína CS possui 58 kD de peso molecular, contém uma região de repetição central e uma região não repetida, em cada um dos seus flancos. A região central é constituída aproximadamente por 41 repetições (variando entre 37-49) dos aminoácidos asparagina, alanina e prolina (NANP) e uma pequena sequência de valina e ácido aspártico (NVDP). Embora a função desta região central seja ainda desconhecida, sabe-se que é bastante conservada entre as várias estirpes de *P. falciparum*. Para além desta porção central, a proteína CS possui ainda duas regiões distintas, nomeadamente as regiões Nitro- e Carboxilo-terminal.

A porção N-terminal é constituída por uma sequência de 5 aminoácidos, sendo estes comuns a todas as espécies de *Plasmodium* que infetam mamíferos. Sabe-se que estão envolvidos na invasão das glândulas salivares do mosquito mas também na ligação aos hepatócitos, anterior à sua invasão. Por sua vez, a região C-terminal, encontra-se também envolvida na invasão das glândulas salivares do mosquito e invasão dos hepatócitos, mas também na mobilidade do esporozoíto. Esta região ao contrário da N-terminal possui um elevado polimorfismo.⁽⁵³⁾

A vacina RTS,S é uma vacina recombinante na qual o antígeno compreende o fragmento NANP da região central fundida com a porção carboxilo terminal, de *P. falciparum* e utilizando partículas tipo-vírus (VLP) do antígeno de superfície da Hepatite B (AgHbS) como matriz, gerando-se assim a proteína de fusão designada por RTS.

Em seguida, a RTS é expressa na levedura de *Saccharomyces cerevisiae* com AgHbS (porção S) recombinante não modificado, e após lise celular ocorre a formação espontânea de partículas lípido-proteicas. No final, obtêm-se partículas híbridas que advêm da mistura das proteínas RTS e S, em proporção de 1:4. A formação destas partículas requer um excesso de AgHbS o que leva a que a imunogenicidade e efeito protetor sejam maioritariamente devidos a este antígeno, o que pode levar a uma menor resposta imune específica contra a CSP.⁽⁵⁴⁾

Os adjuvantes, quando usados em vacinas, são agentes que aumentam a resposta imunológica específica, estimulando a produção de anticorpos contra um antígeno específico. Possuindo diversos mecanismos de ação, os adjuvantes devem ser selecionados baseando-se na via de administração e na resposta imune pretendida para aquela vacina em particular.⁽⁵⁵⁾ No caso da vacina RTS,S a CSP, por si só, não tem a capacidade de induzir uma resposta imune sustentada. Para colmatar esta falha foram formulados vários sistemas de adjuvantes com a vacina RTS,S, e administrados a animais observando o seu efeito na imunogenicidade.

Os adjuvantes mais promissores foram AS04, AS03, AS02, AS02A e AS01B, que seguirão para ensaios clínicos em humanos. A composição destes adjuvantes inclui alumén e monofosforil lipído A (MPL), para o adjuvante AS04 e uma emulsão óleo-água (O/A) de esqualeno para o AS03. O adjuvante AS02 é uma emulsão O/A de esqualeno contendo MPL e uma saponina. Inicialmente a sua formulação continha trimerosal, que era usado essencialmente como conservante, sendo mais tarde substituído por lactose, passando a ser designado por AS02A. Por último, foi desenvolvido o adjuvante AS01, que resultou da substituição da emulsão por lipossomas na tentativa de aumentar a imunogenicidade.⁽⁵³⁾

Ensaio clínicos e eficácia protetora

Os primeiros ensaios clínicos, conduzidos por Gordon e Stoute, visavam avaliar a eficácia e proteção conferida pela vacina RTS,S quando formulada com os adjuvantes. Todas as formulações foram consideradas seguras e bem toleradas, ainda que tenha ocorrido alguma reatividade no local da injeção. A vacina formulada com AS02 mostrou ser a mais eficaz conferindo proteção a 85.7% dos voluntários. As vacinas RTS/AS03 e RTS/AS04 protegeram 25-28.5% e 0-12.5%, dos voluntários, respetivamente.^(56,57)

Posteriormente, foram conduzidos ensaios para avaliar a dose ótima e o regime de imunização da vacina (1, 2 ou 3 imunizações). A administração de três doses (25 µg) da vacina RTS,S/AS02 a vários intervalos (0, 1 e 3 meses ou 0, 1 e 9 meses) mostrou ser a mais eficaz, conferindo um efeito protetor em cerca de metade dos voluntários (45-57.1%).^(53,58)

A vacina apresentava alguns problemas, nomeadamente a degradação, optando-se pela passagem da forma líquida para a liofilizada e reconstituição, com o adjuvante, antes da administração. Posteriormente, foram conduzidos novos ensaios clínicos para testar a formulação AS02A, demonstrando-se uma proteção mais baixa (na ordem dos 32%) comparativamente aos ensaios anteriores. Contudo, estes resultados podem dever-se ao reduzido número de voluntários.

Em contraste, uma outra formulação da vacina RTS,S com lipossomas contendo MPL e QS21 (designada por AS01B) demonstrava elevada eficácia protetora, embora em indivíduos malária-naïve nos quais a indução de malária foi realizada em simultâneo e em ambiente bem controlado.⁽⁵³⁾

Descobertos os adjuvantes mais promissores, AS01 e AS02, foram realizados ensaios clínicos no terreno.

Numa primeira abordagem foi realizado um ensaio de fase 2, duplo-cego, em 2020 crianças Moçambicanas que foram acompanhadas durante 6,5 meses (vacinação completa). O grupo liderado por Alonso, utilizou no ensaio crianças com idades compreendidas entre 1 e

4 anos, habitando em duas áreas distintas, que foram divididas em dois grupos. Cada grupo foi selecionado aleatoriamente para receber 3 doses de RTS,S/AS02A ou 3 doses de controlo. Em crianças do grupo controlo, com idade inferior a 24 meses, foram administradas 2 doses de vacina pneumocócica e uma dose de vacina contra *Haemophilus influenzae*. As crianças com idades superiores a 24 meses receberam 3 doses de vacina pediátrica contra a Hepatite B. O coorte 1 (n=1605; 803 RTS,S e 802 controlos) foi passivamente analisado para avaliar a eficácia da vacina contra a doença clínica, tendo sido realizado numa região de menor transmissão. O coorte 2 (n=417; 209 RTS,S, 208 controlos) foi desenhado para avaliar a eficácia da vacina contra a infeção, tendo sido realizado numa área onde a transmissão da malária é intensa. De referir que o grupo 2, recebeu tratamento com anti maláricos antes da administração da terceira dose.⁽⁵⁹⁾

Os resultados do coorte 2 indicam que a vacinação foi eficaz na redução do número de infeções, durante um período de 6 meses, apresentando uma eficácia de 45%. A vacinação apresentou, ainda, 29.9.% de eficácia contra o desenvolvimento do primeiro e/ou único episódio da doença clínica e 28.6% para todos os episódios, para o coorte 1.⁽⁶⁰⁾

Estudos de *follow-up* realizados 45 meses após a primeira imunização revelaram que a eficácia contra a doença clínica foi diminuindo ao longo do tempo, para o coorte 2. Em contraste, a proteção contra a doença clínica e severa no coorte 1 teve a duração de 45 meses. Para este coorte, a eficácia da vacina no primeiro episódio e em todos os episódios clínicos foi de 30.5% e 25.6%, respetivamente. Os resultados deste ensaio indicam que a RTS,S pode ser mais eficaz em zonas com baixa transmissão de malária.⁽⁶¹⁾

Ensaio adicionais foram conduzidos em áreas da Tanzânia onde a transmissão de malária é perene e em regiões de Moçambique onde a transmissão é elevada. Foram selecionados bebés entre os 2 e 3 meses de idade que nunca receberam tratamento para a malária, para testar a formulação da vacina RTS,S/AS02A (designada por AS02D quando introduzida numa formulação pediátrica). Nos recém-nascidos a vacina conferiu proteção contra a infeção durante 3 meses, observando-se uma eficácia de 65.9%. Contudo, esta proteção foi diminuindo progressivamente ao longo dos 6 meses de seguimento. Em contraste, na Tanzânia, a vacina protegeu contra a infeção um número significativo de crianças durante o período total de 6 meses, demonstrando uma eficácia de 65.2%. Ambos os ensaios mostraram consonância relativamente à proteção clínica, mostrando uma proteção de 35.5 e 41.8%, respetivamente. No entanto, esta proteção não ultrapassou o período de 6-10 meses.^(62,63)

Finalmente, a vacina formulada com o adjuvante AS01B (designada por AS01E para formulações pediátricas) foi testada em crianças com idade compreendida entre os 5 e 17

meses, no Quênia e Tanzânia. A proteção contra o primeiro episódio e a doença clínica foi superior ao ensaio referido anteriormente, realizado com o adjuvante AS02D, na mesma área, tendo um efeito duradouro de 10,5 meses. Estes ensaios vieram demonstrar que a vacina RTS,S tem potencial protetor em populações específicas.⁽⁵³⁾

Em 2009, um ensaio controlado aleatório, duplamente-cego de fase 3 foi conduzido por 11 centros de estudo em 7 países com vários padrões de transmissão de paludismo.⁽⁶⁴⁾ A população em estudo incluía dois grupos de crianças (6-12 semanas e 5-17 meses). As crianças de cada categoria foram então divididas em 3 grupos, sendo que um grupo recebeu 3 doses de RTS,S/AS01, em intervalos de 1 mês, e foi calendarizado para receber uma dose de reforço 18 meses após a terceira dose. O segundo grupo seguiu o mesmo plano de vacinação que o anterior, mas excluindo a dose de reforço, e o terceiro grupo (controle) recebeu vacinas do Programa Ampliado de Imunização, nomeadamente a vacina conjugada meningocócica (crianças de 6-12 semanas) e a antirrábica (crianças de 5-17 meses).⁽⁶⁵⁾ O período de *follow-up* das crianças com idades entre os 5-17 meses (n= 8923) foi de 48 meses e das crianças com idade entre 6-12 semanas (n=6537) foi de 38 meses. A análise dos resultados nas crianças entre 5-17 meses, demonstrou que a eficácia da vacina foi de 28% e 36%, sem e com dose de reforço, respetivamente. Nos bebés (6-12 semanas) que não receberam a dose de reforço a vacina apresentou uma eficácia de 18% e de 26% nos que receberam dose de reforço.

Nas crianças de maior faixa etária, a eficácia contra a infeção foi inicialmente de 74%, diminuindo para 28% após 12 meses e para 9% após 5 anos. A dose de reforço resultou num aumento da eficácia (59%), conferindo 17% de eficácia após 5 anos. Nos bebés, a eficácia inicial contra a infeção foi de 63%, reduzindo para 11% após 12 meses e 3% após 5 anos. A dose de reforço resultou num aumento da eficácia (58%), conferindo 8% de eficácia após 5 anos.⁽⁶⁶⁾

Em ambas as faixas etárias, a proteção contra a doença clínica e malária severa aumentou com a administração da dose de reforço. Os grupos que receberam a vacina sem dose de reforço apresentaram risco acrescido de contrair malária severa. A vacinação ao proteger contra a infeção por *Plasmodium* diminui a resposta imunitária inata, obtida por infeções repetidas, aumentando a suscetibilidade de contrair malária severa à medida que o efeito da vacina diminui. O estudo demonstrou que a vacinação com RTS,S/AS01 reduz significativamente a hospitalização, internamento por malária e incidência de anemia grave, principalmente se for administrada a dose de reforço. Não foi observado qualquer efeito significativo na mortalidade em geral, mortalidade por malária, pneumonia ou *sepsis*.

Relativamente à segurança da vacina, houve um aumento da ocorrência de convulsões após administração da dose de reforço nas crianças com idades entre 6-12 semanas (2,2:1000) e nas crianças mais velhas (2,5:1000). Um aumento do acesso de meningite inexplicável foi observado no grupo de crianças mais velhas. Apesar disto, a segurança da vacina é considerada aceitável.⁽⁶⁷⁾

Resposta imunológica à vacina

O desenvolvimento das vacinas contra a malária atrasou-se devido à falta de correlação entre uma resposta imune específica e a proteção conferida. A miríade de antigénios expressos pelos esporozoítos, formas parasitárias da fase hepática e eritrocitária têm dificultado o estabelecimento dessa correlação, no entanto, tem-se discutido que alguns sejam imunodominantes e capazes de induzir respostas imunes protetoras.⁽⁵³⁾

Como já referido anteriormente, a vacina RTS,S possui a proteína CS como único antigénio malárico. A vacinação com RTS,S, induz anticorpos anti-CSP e células CD4+ específicas de CPS, que têm sido considerados como os marcadores imunológicos associados à proteção da infeção e doença clínica.⁽⁶⁸⁾

A incubação *in vitro* de esporozoítos vivos com anticorpos anti-CS, induz alterações morfológicas no esporozoíto e perda de motilidade.⁽⁶⁹⁾ Vários ensaios clínicos indicam que a RTS,S induz uma forte imunidade humoral anti-CS à região de repetição (NANP) da proteína CS.⁽⁷⁰⁾ Sabe-se, ainda, que uma concentração de IgG superior a 20 µg/mL é necessária para conferir proteção.⁽⁷¹⁾

A eliminação dos esporozoítos, pelos anticorpos anti-CS, pode ocorrer através de vários mecanismos: (a) citotoxicidade induzida por ativação do sistema complemento; (b) lise celular mediada por células NK dependente de anticorpos; (c) neutralização direta dos esporozoítos por inibição da sua mobilidade; (d) fagocitose dos esporozoítos mediada por anticorpos.⁽⁵³⁾

A nível da imunidade celular, sabe-se que a vacina RTS,S induz uma resposta média/alta das células T CD4+ que, por sua vez, produzem várias citocinas (interferão-gama, fator de necrose tumoral e interleucinas-2) e expressam proteínas de co estimulação CD40L.⁽⁷²⁾

Contudo, a indução de células T CD8+ pela RTS,S é mínima.⁽⁷¹⁾ Estudos em murganhos demonstraram que as células T, em particular as T CD8+, desempenham um papel importante para a imunidade na fase pré-eritrocitária. Após a picada do mosquito *Anopheles*, permanecem na pele alguns antigénios do esporozoíto, incluindo a CSP,

ocorrendo a ativação de células T CD8+ específicas da proteína CSP que ao migrarem para o fígado, eliminam os hepatócitos parasitados.⁽⁷³⁾

De qualquer forma, aquando da administração da vacina os níveis de células T CD8+ detetáveis não são significativos e desconhece-se se a indução de células T CD8 específicas de CSP iria aumentar a eficácia da RTS,S.⁽²⁷⁾

9. CONCLUSÕES FINAIS

Apesar das várias conquistas obtidas até agora relativamente à malária, o percurso a percorrer não é célere sendo evidente que novas abordagens são necessárias para acelerar a erradicação da doença.

Os vários estudos desenvolvidos permitiram uma melhor compreensão sobre o parasita em termos de patogenicidade e imunogenicidade e um melhor conhecimento do seu complexo ciclo de vida.

Ainda que a vacina RTS,S tenha sido projetada para prevenir a malária, a vacina demonstrou também ter um efeito protetor na doença clínica e malária severa. Embora a vacina não tenha demonstrado eficácia total e os mecanismos imunológicos pelos quais atua não tenham sido totalmente esclarecidos, uma segunda geração de vacinas que confira maior proteção e que tenha como alvo várias fases do ciclo de vida do parasita parece ser o passo a seguir.

O Roadmap para o desenvolvimento de vacinas contra a malária tem como objetivo o desenvolvimento, até 2030, de uma vacina contra a malária que confira 75% de eficácia protetora contra a infeção. Na minha opinião, este objetivo é ambicioso porque embora os ensaios clínicos com RTS,S se tenham demonstrado bastante promissores, esta vacina por si só, pode não ser suficiente para alcançar este fim, sendo difícil prever quando uma vacina estará disponível para administração em massa.⁽⁷⁴⁾

Uma abordagem mais realística que passa pelo controlo da mortalidade e morbidade nas regiões endémicas deve ser priorizado previamente à total erradicação da doença.

Por fim, uma colaboração entre financiadores, comunidades endémicas, cientistas e políticos de forma a reunir os recursos humanos e instalações necessárias não devem ser poupados. Desta forma tornar-se-á possível a implementação de programas de vacinação alcançando toda a população, de forma a permitir a realização de ensaios clínicos numa escala mais alargada e um maior avanço no desenvolvimento. Só assim a erradicação da malária poderá passar de um sonho a realidade.

10. BIBLIOGRAFIA

- (1) COX, F. E. - History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasites & vectors*, 3 (2010), 5.
- (2) ROSS, R. - **Biographical** - [Em linha] [Consult. 24 fevereiro. 2017]. Disponível em http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1902/ross-bio.html.
- (3) WHO. - World Malaria Report 2016. Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria.
- (4) MORAIS, J. D. De - Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras. **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas**, 10 (2014), 47–61.
- (5) MORAIS, J. D. De - Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras — II parte. **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas**, 10 (2014), 113–120.
- (6) SINGH, B.; DANESHVAR, C. - Human infections and detection of plasmodium knowlesi. **Clinical Microbiology Reviews**, 26 (2013), 165–184.
- (7) COWMAN, A. F. et al. - Malaria: Biology and Disease. **Cell**, 167 (2016), 610–624.
- (8) COX-SINGH, J. et al. - Plasmodium knowlesi Malaria in Humans Is Widely Distributed and Potentially Life Threatening. **Clinical Infectious Diseases**, 46 (2008), 165–171.
- (9) COLLINS, W. E.; JEFFERY, G. M. - Plasmodium malariae: Parasite and disease. **Clinical Microbiology Reviews**, 20 (2007), 579–592.
- (10) HAY, S. I. et al. - The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. **The Lancet Infectious Diseases**, 4 (2004), 327–336.
- (11) BECK-JOHNSON, L. M. et al. - The effect of temperature on Anopheles mosquito population dynamics and the potential for malaria transmission. **PLoS ONE**, 8 (2013), 1-12.
- (12) MENENDEZ, C. - Malaria during pregnancy: A priority area of malaria research and control. **Parasitology Today**, 11 (1995), 178–183.
- (13) GARCÍA-BASTEIRO, A. L.; BASSAT, Q.; ALONSO, P. L. - Approaching the target: The path towards an effective malaria vaccine. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, 4 (2012), 3–4.
- (14) KIRK, K. - Membrane transport in the malaria-infected erythrocyte. **Physiological reviews**, 81(2001), 495–537.
- (15) CROMPTON, P. D. et al. - Malaria Immunity in Man and Mosquito: Insights into Unsolved Mysteries of a Deadly Infectious Disease. **Annual Review of Immunology**, 32 (2014), 157–187.
- (16) GOOD, M. F. et al. - DEVELOPMENT AND REGULATION OF CELL-MEDIATED IMMUNE RESPONSES TO THE BLOOD STAGES OF MALARIA: Implications for Vaccine Research. **Annual Review of Immunology**, 23 (2005), 69–99.
- (17) BIGGS, B.; BROWN, G. V. - Malaria. **Principles and Practice of Clinical Parasitology**, (2001), 54–98.
- (18) GACHOT, B.; RINGWALD, P. - [Severe malaria]. **Revue du Praticien**, 48 (1998),

273–278.

(19) TRAMPUZ, A. et al. - Clinical review: Severe malaria. **Critical care (London, England)**, 7 (2003), 315–23.

(20) HEMINGWAY, J. - The role of vector control in stopping the transmission of malaria: threats and opportunities. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, 369 (2014), 1-5.

(21) MALERA CONSULTATIVE GROUP ON VACCINES - A research agenda for malaria eradication: vaccines. **PLoS medicine**, 8 (2011).

(22) KATZ, T. M.; MILLER, J. H.; HEBERT, A. A. - Insect repellents: Historical perspectives and new developments. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 58 (2008), 865–871.

(23) COTTER, C. et al. - The changing epidemiology of malaria elimination: New strategies for new challenges. **The Lancet**, 382 (2013), 900–911.

(24) ASHLEY, E. et al. - Malaria. **Travel medicine and infectious disease**. ISSN 1477-8939, 4 (1999), 159–73.

(25) GENTON, B.; D'ACREMONT, V. - Malaria Prevention in Travelers. **Infectious Disease Clinics of North America**, 26 (2012), 637–654.

(26) BILL AND MELINDA GATES FOUNDATION - **MALARIA STRATEGY OVERVIEW** [Em linha] [Consult. 19 março. 2017]. Disponível em <https://docs.gatesfoundation.org/Documents/malaria-strategy.pdf>

(27) RILEY, E. M.; STEWART, V. A. - Immune mechanisms in malaria: new insights in vaccine development. **Nature Medicine**, 19 (2013), 168–178.

(28) CHIODINI, P. L. - Malaria diagnostics: now and the future. **Parasitology**, 141 (2014), 1873–1879.

(29) WILSON, M. L. - Laboratory Diagnosis of Malaria: Conventional and Rapid Diagnostic Methods. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, 137 (2013), 805–811.

(30) WORLD HEALTH ORGANIZATION - Treatment of Severe Malaria. **Guidelines For The Treatment of Malaria**. ISSN 00359203, (2015) 71–88.

(31) NICHOLAS J WHITE, SASITHON PUKRITTAYAKAMEE, TRAN TINH HIEN, M ABUL FAIZ, OLUGBENGA A MOKUOLU, A. M. D.; ALTHOUGH - Malaria. **Lancet**, 383 (2014), 723–35.

(32) WELLS, T. N. C.; ALONSO, P. L.; GUTTERIDGE, W. E. - New medicines to improve control and contribute to the eradication of malaria. **Nature Reviews Drug Discovery**, 8 (2009), 879–891.

(33) STANISIC, D. I.; GOOD, M. F. - Whole organism blood stage vaccines against malaria. **Vaccine**, 33 (2015), 7469–7475.

(34) NUSSENZWEIG, R. S. et al. - Protective Immunity produced by the Injection of X-irradiated Sporozoites of Plasmodium berghei. **Nature**, 216 (1967), 160–162.

(35) BERG, H. C.; BROWN, D. A. - Immunization of Monkeys against Plasmodium cynomolgi

by x-irradiated sporozoites. **Nature**, 239 (1972), 500–504.

(36) TODRYK, S. M.; HILL, A. V. S. - Malaria vaccines: the stage we are at. **Nature Reviews Microbiology**, 5 (2007), 487–489.

(37) HOFFMAN, S. L. *et al.* - Sporozoite vaccine induces genetically restricted T cell elimination of malaria from hepatocytes. **Science (New York, N.Y.)**, 244 (1989), 1078–81.

(38) RICHIE, T. L.; SAUL, A. - Progress and challenges for malaria vaccines. **Nature**.12 (2007), 694–701.

(39) MILLER, L. H.; HOFFMAN, S. L. - Research toward vaccines against malaria. **Nature medicine**, 4 (1998), 520–4.

(40) MORENO, A.; JOYNER, C. - Malaria vaccine clinical trials: What's on the horizon. **Current Opinion in Immunology**. 35 (2015), 98–106.

(41) HOFFMAN, S. L. *et al.* - The March Toward Malaria Vaccines. **American Journal of Preventive Medicine**, 49 (2015), S319–S333.

(42) LI, S. *et al.* - Viral vectors for malaria vaccine development. **Vaccine**, 25 (2007), 2567–2574.

(43) OUATTARA, A.; LAURENS, M. B. - Vaccines against malaria. **Clinical Infectious Diseases**, 60 (2015), 930–936.

(44) GREENWOOD, B. M.; TARGETT, G. A. T. - Malaria vaccines and the new malaria agenda. **Clinical Microbiology and Infection**, 17 (2011), 1600–1607.

(45) GOOD, M. F.; DOOLAN, D. L. - Malaria vaccine design: Immunological considerations. **Immunity**, 33 (2010), 555–566.

(46) BIRKETT, A. J. - Status of vaccine research and development of vaccines for malaria. **Vaccine**, 34 (2016), 2915–2920.

(47) SAUERWEIN, R. W.; BOUSEMA, T. - Transmission blocking malaria vaccines: Assays and candidates in clinical development. **Vaccine**, 33 (2015), 7476–7482.

(48) NIKOLAEVA, D.; DRAPER, S. J.; BISWAS, S. - Toward the development of effective transmission-blocking vaccines for malaria. **Expert Rev Vaccines**, 14 (2015), 653–680.

(49) LONG, C. A.; ZAVALA, F. - Malaria vaccines and human immune responses. **Current Opinion in Microbiology**, 32 (2016), 96–102.

(50) **European Medicines Agency - News and Events - First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA** - [Em linha] [Consult. 25 abr. 2017]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002376.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

(51) **PATH and GSK welcome progress toward RTS,S malaria vaccine pilot implementation with selection of countries - 24 April 2017 | GSK** - [Em linha] [Consult. 15 maio. 2017]. Disponível em <http://www.gsk.com/en-gb/media/resource-centre/path-and-gsk-welcome-progress-toward-rt-s-malaria-vaccine-pilot-implementation-with-selectio>

- (52) SOARES, I. S.; RODRIGUES, M. M. - Malaria vaccine: Roadblocks and possible solutions. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 31 (1998), 317–332.
- (53) CASARES, S.; BRUMEANU, T. D.; RICHIE, T. L. - The RTS,S malaria vaccine. **Vaccine**, 28 (2010), 4880–4894.
- (54) COLLINS, K. A. et al. - Enhancing protective immunity to malaria with a highly immunogenic virus-like particle vaccine. **Scientific Reports**, 7 (2017), 46621.
- (55) PETROVSKY, N.; AGUILAR, J. C. - Vaccine adjuvants: Current state and future trends. **Immunology and Cell Biology**, 82 (2004), 488–496.
- (56) GORDON, D. M. et al. - Safety, immunogenicity, and efficacy of a recombinantly produced *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein-hepatitis B surface antigen subunit vaccine. **The Journal of infectious diseases**, 171 (1995), 1576–1585.
- (57) STOUTE, J. A. et al. - A Preliminary Evaluation of a Recombinant Circumsporozoite Protein Vaccine against *Plasmodium falciparum* Malaria. **New England Journal of Medicine**, 336 (1997), 86–91.
- (58) KESTER, K. E. et al. - Efficacy of Recombinant Circumsporozoite Protein Vaccine Regimens against Experimental *Plasmodium falciparum* Malaria. **The Journal of Infectious Diseases**, 183 (2001), 640–647.
- (59) WILBY, K. J. et al. - Mosquirix (RTS,S): a novel vaccine for the prevention of *Plasmodium falciparum* malaria. **The Annals of pharmacotherapy**, 46 (2012), 384–93.
- (60) ALONSO, P. L. et al. - Efficacy of the RTS,S / AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. **Lancet**, 364 (2004), 1411–1420.
- (61) SACARLAL, J. et al. - Long-Term Safety and Efficacy of the RTS,S/AS02A Malaria Vaccine in Mozambican Children. **The Journal of Infectious Diseases**, 200 (2009), 329–336.
- (62) APONTE, J. J. et al. - Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial. **Lancet**, 370 (2007), 1543–1551.
- (63) ABDULLA, S. et al. - Safety and Immunogenicity of RTS,S/AS02D Malaria Vaccine in Infants. **New England Journal of Medicine**, 359 (2008), 2533–2544.
- (64) THE RTS, S. C. T. P. - First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children. **New England Journal of Medicine**, 365 (2011), 1863–1875.
- (65) PARTNERSHIP, S. C. T. - Efficacy and safety of the RTS,S/AS01 malaria vaccine during 18 months after vaccination: a phase 3 randomized, controlled trial in children and young infants at 11 African sites. **PLoS medicine**, 11 (2014), e1001685.
- (66) WHITE, M. T. et al. - Immunogenicity of the RTS,S/AS01 malaria vaccine and implications for duration of vaccine efficacy: Secondary analysis of data from a phase 3 randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, 15 (2015), 1450–1458.
- (67) RTS,S Clinical Trials Partnership - Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial - **The Lancet**, 386 (2015), 31–45.

- (68) LEROUX-ROELS, G. *et al.* - Evaluation of the immune response to RTS,S/AS01 and RTS,S/AS02 adjuvanted vaccines. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, 10 (2014), 2211–2219.
- (69) STEWART, M. J. *et al.* - *Plasmodium berghei* sporozoite invasion is blocked *in vitro* by sporozoite-immobilizing antibodies. **Infection and Immunity**, 51 (1986), 859–864.
- (70) KESTER, K. E. *et al.* - Randomized, Double-Blind, Phase 2a Trial of Falciparum Malaria Vaccines RTS,S/AS01B and RTS,S/AS02A in Malaria-Naive Adults: Safety, Efficacy, and Immunologic Associates of Protection. **The Journal of Infectious Diseases**, 200 (2009), 337–346.
- (71) MOORTHY, V. S.; BALLOU, W. R. - Immunological mechanisms underlying protection mediated by RTS,S: a review of the available data. **Malaria Journal**, 8 (2008), 312.
- (72) WHITE, M. T. *et al.* - The relationship between RTS,S vaccine-induced antibodies, CD4⁺ T cell responses and protection against *Plasmodium falciparum* infection. **PloS one**, 8 (2013), e61395.
- (73) GOOD, M. F.; DOOLAN, D. L. - Malaria vaccine design: Immunological considerations. **Immunity**, 33 (2010), 555–566.
- (74) **Malaria vaccine roadmap | Malaria Vaccine Initiative** - [Em linha] [Consult. 1 jun. 2017]. Disponível em <http://www.malariavaccine.org/malaria-and-vaccines/malaria-vaccine-roadmap>
- (75) NHS GREATER GLASGOW AND CLYDE - **Escala de Coma de Glasgow** - [Em linha] [Consult. 31 jun. 2017]. Disponível em <http://www.malariavaccine.org/malaria-and-vaccines/malaria-vaccine-roadmap>
- (76) AH, C.; RAHMAN Z; JD, S. - Assessment of coma and impaired consciousness: A critical review. **Review Article The ORION**, 10 (2001).

II. ANEXOS

Anexo I

Escala de coma de Glasgow- Esta escala constitui um método prático largamente utilizado para avaliar as alterações no estado de consciência em resposta a estímulos específicos, nomeadamente resposta motora, verbal e abertura ocular (NHS Greater Glasgow and Clyde).⁽⁷⁵⁾

Escala de coma de Glasgow		
Variáveis		Pontos
E (Eye opening)	Espontânea	4
	Ordens	3
	Dor	2
	Nenhuma	1
M (Motor)	Obedece	6
	Localiza dor	5
	Retirada	4
	Flexão	3
	Extensão	2
	Nenhuma	1
V (Verbal)	Orientado	5
	Confuso, desorientado	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons incompreensíveis	2
	Nenhuma	1
Total		15

Consoante a pontuação a situação pode considerar-se: Ligeira, entre 14-15; Moderada, entre 9-13 ou Grave, entre 3-8.

Anexo II

Escala de coma de Blantyre - surge como uma modificação da escala de coma de Glasgow, de forma a permitir a sua aplicação em crianças, incluindo as que ainda não são capazes de falar. Esta escala diferencia da anterior na avaliação dos parâmetros de resposta verbal e ocular (Adaptado de AH *et al*, 2001).⁽⁷⁶⁾

Escala de coma de Blantyre		
Variáveis		Pontos
E (Eye opening)	Não direcionada	0
	Direcionada	1
M (Motor)	Não específica ou sem resposta	0
	Retirada	1
	Localizada	2
V (Verbal)	Não chora	0
	Chora inapropriadamente ou geme	1
	Chora apropriadamente	2
Total		5

Um valor inferior a 3 é indicativo de coma sem resposta a estímulos, equivalente a malária cerebral.