



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Paula Rosa Marques Santos

Relatórios de Estágio em Indústria Farmacêutica e em Farmácia Comunitária e Monografia intitulada “Sarampo: desde a prevenção ao tratamento. Algum dia alcançaremos a erradicação? “, realizados no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Cláudia Gama, do Dr. Jonatas Mangas e da Professora Doutora Ana Miguel Matos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2019

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

SARAMPO: DESDE A PREVENÇÃO AO TRATAMENTO. ALGUM DIA ALCANÇAREMOS A ERRADICAÇÃO?

Paula Rosa Marques Santos

Relatórios de Estágio em Indústria Farmacêutica e em Farmácia Comunitária e Monografia intitulada “Sarampo: desde a prevenção ao tratamento. Algum dia alcançaremos a erradicação? “, realizados no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Cláudia Gama, do Dr. Jonatas Mangas e da Professora Doutora Ana Miguel Matos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2019

Eu, Paula Rosa Marques Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014211430, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Sarampo: desde a prevenção ao tratamento. Algum dia alcançaremos a erradicação?” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular. Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 29 de setembro de 2019

Paula Rosa Marques Santos

“Often when you think you're at the end of something,
you're at the beginning of something else”
Fred Rogers

Agradecimentos

Prestes a terminar esta etapa resta-me deixar uma palavra de agradecimento a todos os que me auxiliaram a chegar até aqui.

À Bluepharma Indústria Farmacêutica pela oportunidade de realização deste estágio e pelo contributo no enriquecimento da minha formação profissional. À Jéssica Figueiredo pelo excelente acompanhamento e orientação ao longo do estágio, pela simpatia, dedicação e disponibilidade para esclarecer todas as minhas questões. Não poderia, de todo, ter sido mais bem acompanhada. Um agradecimento particular à Dra. Cláudia Gama pela orientação no estágio, à Isabel Duarte, à Andreia Trino, à Liliana Ferreira, à Adriana Ribeiro, à Raquel Tavares e, de forma geral, a todos os restantes elementos que constituem a equipa do Controlo de Qualidade. A todos, um sincero, muito obrigada pela calorosa receção, acolhimento, e por todo os conhecimentos transmitidos.

Ao Dr. Jonatas Mangas, diretor técnico da Farmácia dos Pastorinhos, pelo acolhimento, disponibilidade e sabedoria partilhada. À restante equipa da Farmácia dos Pastorinhos, Dr. João, Dra. Joana, Dra. Marylin, Rute, Raquel, Laura e Dina por todos os conhecimentos transmitidos.

À Professora Doutora Ana Miguel Matos, orientadora da monografia, pelo tempo despendido, pelo rigor, sugestões e por toda a disponibilidade que demonstrou.

Ao Tiago Santos (como prometido) obrigada pela paciência e consultadoria informática.

Às amigas que Coimbra me deu. São as pessoas que fazem os sítios, e se fui feliz estes 5 anos nesta cidade foi graças a elas.

À minha irmã que, apesar das brigas constantes é aquela que tenho a certeza que está e estará lá sempre para mim. Mariana, há 17 anos que és a minha pessoa favorita no Mundo.

Por fim, aos meus pais. Tenho plena noção que sem o vosso apoio nunca teria chegado até aqui. Sou uma privilegiada.

Parte I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO
EM
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Índice

1. ABREVIATURAS.....	iii
2. INTRODUÇÃO.....	1
3. BLUEPHARMA.....	2
3.1. Departamento de CQ (Controlo de Qualidade).....	2
4. ANÁLISE SWOT.....	3
4.1. Forças.....	3
4.1.1. Existência de procedimentos internos e farmacopeicos.....	3
4.1.2. Conhecimentos adquiridos.....	4
4.1.3. Rastreabilidade dos dados.....	7
4.1.4. Localização da empresa.....	7
4.1.5. Equipa do Departamento de Controlo de qualidade.....	7
4.1.6. Autonomia.....	8
4.1.7. Medidas de segurança.....	8
4.1.8. Adequação do MICF.....	9
4.1.9. Responsabilidade ambiental.....	9
4.2. Fraquezas.....	10
4.2.1. Conta de <i>Empower</i>	10
4.2.2. Condicionamentos ao nível de instalações e equipamentos.....	10
4.2.3. Utilização limitada dos equipamentos durante o MICF.....	10
4.3. Oportunidades.....	11
4.3.1. Realização de Estágio em Indústria Farmacêutica.....	11
4.3.2. Elevada representatividade feminina.....	11
4.3.3. Perspetivas de crescimento da empresa.....	11
4.4. Ameaças.....	12
4.4.1. Papel do farmacêutico na área.....	12
4.4.2. Desconhecimento dos restantes departamentos.....	12
5. CONCLUSÃO.....	13
6. REFERÊNCIAS.....	iv

I. ABREVIATURAS

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

SWOT – do inglês: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

CQ - Controlo de qualidade

API – do inglês: *active pharmaceutical ingredient*

HPLC – do inglês: *High Performance Liquid Chromatography*

GC – do inglês: *Gas Chromatography*

CP&C - Qualidade de Produto e *Compliance*

LCQ - Laboratório de Controlo de Qualidade

2. INTRODUÇÃO

O plano de estudos do MICF (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) está delineado de forma a fornecer aos estudantes uma formação pluridisciplinar em todas as áreas relacionadas com o medicamento e as ciências da saúde (1). Assim, como não podia deixar de ser, ao longo dos 5 anos de curso temos acesso a uma formação muito vasta e que, com maior ou menor pormenor, aborde todas as atividades descritas no ato farmacêutico. Neste, podemos constatar que o farmacêutico tem realmente um papel importante enquanto agente de saúde pública uma vez que é responsável por promover o uso racional do medicamento ao longo de todo o seu ciclo de vida: desde o desenvolvimento à comercialização, passando pelo registo, fabrico, controlo, armazenamento, distribuição, dispensa e farmacovigilância (2).

Considero que o estágio curricular é um período de grande aprendizagem, bem como um momento único de consolidação e aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso. Assim sendo, e tal como referi anteriormente, considerando o vasto leque de opções onde o farmacêutico pode efetivamente exercer a sua atividade, ao chegar a esta etapa do meu percurso académico senti a necessidade de fazer um balanço e refletir acerca das áreas que realmente me suscitam mais interesse e nas quais acredito que futuramente me irei sentir profissionalmente realizada. A FFUC (Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra) permite que os seus estudantes realizem o estágio curricular em mais setores que não unicamente a farmácia comunitária e hospitalar, o que considero uma oportunidade única pois acredito que só com o contacto prático com uma determinada área poderemos tomar a decisão se realmente gostamos e se temos aptidão para a mesma. Foi com este espírito que optei por realizar o meu estágio em Indústria Farmacêutica, mesmo não sendo esta uma área que me chamasse particularmente à atenção ao longo do curso.

O presente relatório consiste numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*), onde procuro identificar e fundamentar devidamente os aspetos que considero positivos e negativos relativamente à frequência do estágio, aprendizagem e adequação do MICF às futuras perspetivas profissionais e, sob uma vertente externa identifico as oportunidades e ameaças que condicionaram a realização do mesmo (3).

3. BLUEPHARMA

Como primeiro contacto com a indústria farmacêutica optei por escolher a Bluepharma, que cordialmente se dispôs a receber-me. O Grupo Bluepharma é atualmente um dos mais dinâmicos e inovadores no setor farmacêutico em Portugal tendo já conseguido alcançar um prestígio considerável, não só a nível dos mercados nacionais como dos internacionais. A atividade do grupo concentra-se essencialmente em três áreas: investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos próprios, comercialização de medicamentos genéricos e produção propriamente dita. Sendo uma empresa relativamente recente, com apenas 18 anos de história, a Bluepharma sempre optou por reger-se pelos mais elevados padrões de qualidade e exigência o que tornou possível a abertura de delegações em seis países. A unidade fabril, localizada na sede, em Coimbra, tem capacidade para produzir formas farmacêuticas sólidas orais – comprimidos e cápsulas – que se destinam essencialmente a exportação.

A empresa apresenta uma postura de contínua inovação, tanto a nível dos processos de fabrico como de análise procurando sempre acompanhar a evolução tecnológica recorrendo para tal aos mais modernos equipamentos. (3)

3.1. Departamento de CQ (Controlo de Qualidade)

Durante o período de estágio fui integrada no departamento de CQ, mais concretamente no laboratório da Rotina.

A nível de instalações, o CQ é constituído por vários laboratórios devidamente equipados para a realização de todos os testes necessários que atestem a qualidade do produto, e um *open-space* que se destina essencialmente a um trabalho menos prático, de análise informática de dados. Quanto à organização interna, o departamento é constituído por quatro grupos de trabalho: a Amostragem, a Microbiologia, as Implementações e a Rotina. De uma forma sucinta, a amostragem é responsável pela colheita de todos os produtos a ser analisados no laboratório (matéria-prima, API (*active pharmaceutical ingredient*), produto acabado e semiacabado e material de embalagem); no laboratório de microbiologia são realizados todos os ensaios relacionados com a análise microbiológica; as Implementações têm como função validar os procedimentos e métodos analíticos e, por fim, a Rotina é responsável por efetuar os testes necessários: à matéria-prima antes desta poder ser utilizada para a

produção, aos materiais de acondicionamento primário e secundário e ainda ao produto acabado e semiacabado, antes deste ser libertado para o mercado.

A organização do laboratório de rotina, no que concerne ao trabalho prático, é condicionada essencialmente pelo tipo de análise, isto é: certos colaboradores são responsáveis unicamente pelas análises de HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), outros pelas análises de GC (*Gas Chromatography*), sendo que os restantes efetuam todos os outros ensaios necessários. Consequentemente, para serem realizados todos os testes necessários num dado lote, este terá de passar por vários colaboradores, cada um com uma responsabilidade específica.

4. ANÁLISE SWOT

4.1. Forças

4.1.1. Existência de procedimentos internos e farmacopeicos

Para a realização de cada análise é fulcral consultar a documentação que a sustenta. No caso de ensaios a matérias-primas, geralmente, a literatura a consultar é a farmacopeia, tendo a atenção de utilizar a versão mais atualizada.

Em ensaios ao produto semiacabado recorre-se aos procedimentos internos, que são redigidos no departamento de Investigação e Desenvolvimento, são validados pela equipa das Implementações e por fim aprovados pelo Departamento de Qualidade de Produto e *Compliance* (QP&C). No procedimento surge descrito de forma detalhada como proceder para a realização de cada ensaio e é impreterível que todos os métodos sejam obrigatoriamente executados do modo descrito. Este documento deve acompanhar sempre a pessoa que está a executar o teste e o seu cumprimento rigoroso é um fator crucial do qual depende a reprodutibilidade de resultados entre diferentes analistas.

A existência de procedimentos internos é um aspeto positivo na medida em que é uma forma prática de ter acesso à informação pois está toda contemplada no mesmo documento: por exemplo, no caso de uma análise por HPLC surge descrita a forma de preparação dos solventes, fases móveis, amostras e padrões, especifica o tipo de coluna cromatográfica a utilizar, o tempo de corrida, o volume de injeção, a sequência de análise, os aspetos a ter em consideração para posterior análise dos cromatogramas e, de um modo geral, toda a informação relevante e necessária para uma análise completa.

4.1.2. Conhecimentos adquiridos

De todos os aspetos positivos a destacar acredito que este seja o mais importante. Apesar da preparação que o MICF nos proporciona, ao longo destes três meses tive oportunidade de aplicar, em contexto real de trabalho, muitos dos conhecimentos que fui adquirindo ao longo do curso, o que é sem dúvida uma oportunidade excepcional.

Qualquer que seja a tarefa a desempenhar, por mais simples e rotineira que seja, há sempre uma oportunidade de aprender algo mais, de melhorar a técnica ou de prestar atenção a um pormenor até aí despercebido. Por este motivo considero relevante destacar algumas das atividades em que pude participar.

- HPLC: durante os três meses de estágio aprendi essencialmente esta técnica analítica. Sendo um dos métodos mais utilizados para o controlo da qualidade, quer do API quer do produto final na Indústria Farmacêutica, considero um privilégio ter tido formação específica nesta técnica.

A cromatografia líquida é uma técnica que permite identificar, separar e quantificar os diversos componentes de uma mistura. O processo separativo tem por base a interação diferencial dos analitos com a fase estacionária, através da qual passam por ação da fase móvel: dependendo da estrutura das diferentes moléculas, irá ocorrer maior ou menor interação com as partículas da fase estacionária, o que irá conduzir à sua separação.

Quando nos era atribuído um novo produto, a primeira etapa consistia em ler meticulosamente o diário do lote, a especificação e o procedimento analítico. No diário do lote são discriminados todos os testes que têm de ser efetuados antes do mesmo poder ser aprovado bem como restante informação específica do lote: data de colheita, número interno, especificação e procedimento associados. Na especificação são descritos os critérios de aceitação para todo o tipo de testes a efetuar. O procedimento, para além da descrição detalhada de cada teste, contém ainda outras informações importantes, tais como a estabilidade de amostras e padrões e a eventual necessidade de recorrer à luz amarela (no caso de produtos fotossensíveis). Há essencialmente cinco ensaios a ser realizados por HPLC: identificação, conteúdo, uniformidade de conteúdo, dissoluções e substâncias relacionadas.

Em primeiro lugar começa por prepara-se a calibração – é pesado, em duplicado, um padrão do componente em análise, de teor conhecido, que vai servir de controlo e permitir a realização dos cálculos. O passo seguinte consiste na preparação das amostras, sendo que também este passo é efetuado em duplicado, ou seja, para cada lote são preparados dois

cardinais. Enquanto isso é também necessário proceder à montagem do equipamento: colocar a fase móvel (ou as fases móveis no caso de ser necessário gradiente) e as soluções de lavagem nos canais corretos e montar a coluna. No LCQ (Laboratório de Controlo de Qualidade) as colunas cromatográficas são dedicadas, isto é, são utilizadas para um produto e tipo de ensaio específicos. As soluções de lavagem a selecionar são as que estão definidas no diário da coluna e serão utilizadas no final da análise uma vez que após cada utilização a coluna tem de ser lavada.

Posteriormente à criação da sequência (segundo as indicações do protocolo) colocam-se os *vials* no equipamento e dá-se início à análise. Há certos aspetos a ter em consideração, por exemplo relativamente à estabilidade. É necessário calcular o tempo que irá demorar a análise para assegurar que cada amostra (ou padrão) é injetada dentro da estabilidade – este é um fator crítico principalmente para as substâncias relacionadas uma vez que as corridas cromatográficas são muito longas. Para tal, é frequente que a preparação das amostras vá sendo feita gradualmente e colocada no equipamento. Se a estabilidade não tiver sido estudada de todo, então a amostra tem de ser preparada imediatamente antes da injeção da mesma. Esta situação da estabilidade também se aplica aos padrões uma vez que, apesar da calibração ser efetuada logo no início da sequência, é necessária a injeção de um controlo (um padrão) a cada seis amostras. Se o tempo total de análise for superior à estabilidade estudada dos padrões é necessário preparar-se um terceiro cardinal.

A qualquer momento é possível aceder remotamente ao sistema, através do *Empower* e analisar os cromatogramas à medida que vão sendo adquiridos. Assim, é possível ao analista avaliar se as corridas cromatográficas estão a decorrer dentro do previsto, se não ocorreram quebras de pressão e é um aspeto particularmente importante para assegurar que a calibração passa. Se isto não se verificar a análise não é válida e será necessário refazer todo o processo, com preparação de novos padrões.

Quando a análise termina, desmonta-se o equipamento, coloca-se a lavar (com água ultrapura) e dá-se início ao processamento dos dados. Este passo consiste na criação de um método de integração, impressão da sequência e preenchimento das folhas de cálculo. Esta última etapa traduz-se num processo minucioso uma vez que há inúmeros campos a preencher nomeadamente toda a informação do lote, qual o equipamento de HPLC e coluna utilizados e o lote da mesma, as informações relativas aos padrões tais como o lote, a massa pesada e as diluições efetuadas, a massa das amostras, todos os solventes e fases móveis utilizados e respetivos lotes e prazos de validade e os limites da especificação. No caso de ser uma folha

de cálculo de uma dissolução contém ainda um local específico para definir as condições utilizadas para a mesma (tipo de equipamento, tipo de filtros utilizados, características do meio de dissolução).

Por último, após todas as folhas de cálculo e talões de pesagem serem devidamente anexados ao diário do lote este está pronto a ser entregue para correção – há uma pessoa responsável por realizar uma revisão de toda a documentação, de forma a assegurar que toda a análise foi realizada corretamente e sem lapsos. Só então é emitido o certificado de análise assegurando que o lote cumpre todos os requisitos de qualidade e está apto a ser libertado (ou usado na produção, no caso da matéria prima).

- Preparação de soluções: antes de dar início a uma análise de HPLC é necessário analisar atentamente o procedimento e, consoante o tipo de análise a realizar e número de lotes, efetuar os cálculos relativamente à quantidade de solventes e fase móvel a utilizar. A preparação deste tipo de soluções foi uma das primeiras tarefas que realizei no LCQ, o que faz todo o sentido, uma vez que facilitou a familiarização com o laboratório (loais de armazenamento de reagentes e de arrumação dos materiais de laboratório), bem como a interiorização das metodologias internas. A primeira etapa é sempre o preenchimento da folha de preparação de soluções onde são descritos todos os reagentes a utilizar, a finalidade da solução, o prazo de validade e é atribuído um número de lote interno. Este consiste em duas letras e oito números: CQ – iniciais de controlo de qualidade – seguido de dois algarismos que correspondem ao ano, dois que correspondem ao mês e dois que correspondem ao dia e os restantes dá-se uma ordem sequencial relativamente ao numero de soluções já preparadas nesse dia. Todos os talões de pesagens e acerto de pH (se for o caso) têm de ser anexados.

- Calibrações de equipamentos: de forma a assegurar a precisão e fiabilidade de resultados, alguns aparelhos utilizados no laboratório são sujeitos a uma calibração diária, como é o caso da balança e do medidor de pH. Para a calibração da balança começa por fazer-se uma limpeza à mesma, seguido de um ajuste interno e verificação do nível. Posteriormente utilizam-se dois pesos cuja massa é aferida cujo valor deve estar compreendido entre um intervalo especificado para a balança ser considerada apta a uso. Para a calibração do medidor de pH, depois da verificação visual do nível de eletrólito, recorrem-se a duas soluções tampão, de pH=7 e de pH=4, seguidas de uma terceira, de pH=6 para verificação. O processo de calibração tem de ser devidamente registado no *logbook* dos equipamentos e todos os talões anexados.

4.1.3. Rastreabilidade dos dados

Na indústria farmacêutica é essencial que cada processo possa ser recriado e para tal todos os ensaios têm de ser executados exatamente da forma como está estipulada, qualquer desvio tem de ser devidamente sustentado e justificado. Para além de um cumprimento metuculoso dos protocolos analíticos, é necessário registar cada passo, frequentemente em mais do que um local. Após a utilização dos equipamentos é necessário o preenchimento do *logbook*, descrevendo com o máximo detalhe possível o motivo da utilização, o nome do produto em análise, o lote do mesmo, o teste em causa e o nome da sequência de análise (se aplicável) e por fim assinar e datar. Por exemplo, no caso da centrífuga é necessário especificar o tempo e o número de rotações por minuto, para o eléctrodo de pH temos de discriminar se foi efetuado um acerto ou mera verificação de pH.

Todas as colunas cromatográficas possuem um diário associado o qual deve ser preenchido com a data de utilização, o equipamento, o teste em causa, o número de injeções na análise e o número total de injeções da coluna bem como a variação de pressão ao longo da análise.

Também no caso das soluções preparadas no laboratório é notável esta preocupação. É essencial o preenchimento da ficha de preparação de soluções com toda a informação necessária e apresentada de forma clara para que, na eventual necessidade de ser preciso, um dia mais tarde, detalhar a composição da mesma, tal ser possível de forma rápida e sem imprecisões.

4.1.4. Localização da empresa

A maioria das indústrias farmacêuticas em Portugal estão localizadas em Lisboa. Considerando o custo de vida atual, essencialmente ao nível de habitação e transportes, principalmente nessa zona do país, o facto da Bluepharma ter sede em S. Martinho do Bispo – Coimbra - foi um aspeto que tive em conta aquando da candidatura. Este facto facilitou imenso as deslocações diárias até lá.

4.1.5. Equipa do Departamento de Controlo de qualidade

O Departamento de CQ é constituído por uma equipa muito jovem, qualificada e dinâmica, entre a qual existe um profundo espírito de entreaajuda o que contribui para um bom ambiente de trabalho. Fui muito bem acolhida uma vez que senti, desde o primeiro dia de estágio, a empatia e o esforço da generalidade da equipa de promover a minha integração

rápida. Não só a minha tutora mas, de forma geral, todos os colaboradores se disponibilizaram a contribuir para a minha formação ao longo destes três meses, prontificando-se a partilhar os seus conhecimentos e responder detalhadamente a todas as minhas questões. Para além disto, foi recompensador sentir a confiança que foi depositada no meu trabalho dado que me foi conferida uma certa autonomia na realização das tarefas que me eram atribuídas.

4.1.6. Autonomia

Em complemento ao ponto anterior não posso deixar de considerar a autonomia que me foi concedida como um aspeto positivo notório de destaque. Sem dúvida que se o estágio tivesse sido apenas observacional teria sido muito menos proveitoso, dado que há dúvidas concretas que apenas surgem no decorrer do trabalho prático. Houve uma evolução gradual ao nível da exigência das tarefas que me foram propostas: desde atividades muito simples (como a preparação de soluções) a outras gradualmente mais complexas e de mais responsabilidade (como a execução prática de toda uma análise, desde a calibração às amostras e respetivo processamento de resultados).

4.1.7. Medidas de segurança

Um laboratório físico-químico, como é o caso do LCQ, é um local propenso à ocorrência de acidentes de trabalho. Para o evitar, é imprescindível a implementação de certos cuidados e precauções de forma a que cada atividade seja efetuada de forma segura e sem incidentes. No interior do laboratório é obrigatória a utilização de bata e calçado de segurança antiderrapante. Aquando da realização de trabalho em bancada, por mais inócuo que seja é indispensável apanhar o cabelo e utilizar os óculos de proteção. Qualquer recipiente tem de estar devidamente identificado com nome e prazo de validade, certas atividades específicas, tais como as que envolvam a manipulação de reagentes de risco, têm de ser efetuadas na *hotte*.

Há certos produtos sujeitos a análise de qualidade, que, devido ao potencial risco de causarem danos ao operador são considerados potentes. Nesta situação terão de ser adotados cuidados particulares, nomeadamente a pesagem que deve ser efetuada numa câmara de contenção. Qualquer outro ensaio que seja necessário efetuar tem de ser necessariamente realizado na *hotte* e os resíduos resultantes são armazenados num recipiente isolado devidamente etiquetado com a inscrição “resíduos de produtos potencialmente perigosos”.

4.1.8. Adequação do MICF

Dada a sua vertente multidisciplinar acredito que, de uma forma geral o curso nos deixa bem preparados para o mercado de trabalho. Temos uma formação extensa que aborda inúmeras temáticas, obviamente que nem todas com o mesmo nível de profundidade. Certas unidades curriculares como métodos instrumentais de análise, tecnologia farmacêutica e assuntos regulamentares forneceram o aporte necessário de conhecimentos, essencialmente teóricos, que facilitaram a transição para o trabalho prático de laboratório. Assim sendo, nenhuma das técnicas analíticas que realizei (ou assisti) me eram total e inteiramente desconhecidas.

Por outro lado, esta pluridisciplinaridade também pode ser vista como um fator negativo na medida em que, para ser possível abordar tantos conceitos diferentes, se torna inviável que os mesmos sejam lecionados de forma muito aprofundada como seria desejável.

4.1.9. Responsabilidade ambiental

Numa empresa da dimensão da Bluepharma, o tratamento a dar aos resíduos produzidos é uma questão fulcral e é notória a preocupação com esta temática. Por conseguinte, estão presentes em diversos locais do edifício ecopontos onde os colaboradores são responsáveis por efetuar a divisão entre plástico/metalo, papel/cartão, vidro e resíduos domésticos, sendo que também há locais para depositar lâmpadas e pilhas, aos quais será dado o seguimento adequado.

Os resíduos líquidos produzidos nos laboratórios são descartados em recipientes, tendo em contas as suas características: resíduos incineráveis com halogéneos, resíduos incineráveis sem halogéneos, resíduos não incineráveis e resíduos de elevada toxicidade (provenientes de análises a produtos potentes). Caso ocorra alguma dúvida é possível consultar a norma que especifica claramente qual o local adequado para descartar o produto. Este processo é efetuado sempre na hotte, de forma cuidadosa e, dado o seu risco associado, são tomando as devidas precauções nomeadamente a utilização dos equipamentos de proteção individual. Os resíduos sólidos são depositados num recipiente devidamente identificado com a descrição “resíduos farmacêuticos”.

Posteriormente todos os resíduos são tratados por uma empresa externa.

4.2. Fraquezas

4.2.1. Conta de *Empower*

O *Empower* é um software de controlo, aquisição e gestão de dados de cromatografia e é absolutamente essencial ao analista de HPLC uma vez que todas as funcionalidades são dependentes do programa informático: permite definir as condições cromatográficas, compor e editar a sequência, dar início e término às corridas cromatográficas e proceder à análise dos dados. Um dos maiores obstáculos à minha evolução foi não me ter sido fornecida uma conta de *Empower*. Apesar de me ter sido explicado detalhadamente o seu funcionamento, e de ter passado bastante tempo a observar, tive poucas oportunidades de operar o software. Para tal ser possível tinha de utilizar a conta e senha da minha tutora o que não é muito prático uma vez que o programa solicita constantemente a password. Por este motivo, neste aspeto não foi possível atingir realmente a autonomia. Ainda assim, considero que adquiri os conhecimentos necessários e correspondo às expectativas, apenas de forma mais demorada do que poderia noutras circunstâncias.

4.2.2. Condicionamentos ao nível de instalações e equipamentos

Face à quantidade de trabalho e número de pessoas que necessita de utilizar o laboratório, o espaço disponível e quantidade de equipamentos é deveras insuficiente. De modo muito frequente é necessário esperar antes de ser possível utilizar o agitador (que só existe um), os sonicadores e particularmente as balanças, que estão constantemente em uso. Assim, perde-se imenso tempo que poderia ser utilizado de forma mais produtiva.

4.2.3. Utilização limitada dos equipamentos durante o MICF

Apesar de termos aulas práticas de várias unidades curriculares distintas dedicadas ao contacto com diversos equipamentos de laboratório, o elevado número de alunos por turma torna inviável que todos tenhamos oportunidade de os utilizar. Desta forma, apesar de sabermos o fundamento teórico, a experiência adquirida em termos de trabalho prático é bastante limitada. Sob uma outra perspetiva, considero que a unidade curricular métodos instrumentais de análise surge demasiado cedo no plano de estudos do MICF, uma vez que é uma cadeira bastante importante, particularmente para fornecer as bases necessárias para trabalhar num laboratório físico-químico e à qual hoje reconheço que não dei a devida importância.

4.3. Oportunidades

4.3.1. Realização de Estágio em Indústria Farmacêutica

Num meio tão competitivo quanto o do setor farmacêutico, considero extremamente benéfica a oportunidade que a FFUC confere, ao permitir a realização do estágio curricular em contexto de indústria. O contacto com outras áreas é sempre uma mais valia, permitindo-nos, enquanto estudantes, ter uma perspetiva real do que é o contexto de trabalho em mais do que um setor. Para além disso, possibilita adquirir experiência, ainda que apenas durante três meses, o que poderá eventualmente ser decisivo a nível de entrada no mercado de trabalho.

4.3.2. Elevada representatividade feminina

Idealmente, este é um tema que não deveria ser necessário abordar, no entanto, a desigualdade de oportunidades por motivos de género é uma questão que ainda se coloca atualmente no nosso país. Assim sendo, algo que me foi chamando à atenção e que achei relevante destacar, foi que o género feminino constitui até a maioria dos recursos humanos da empresa (cerca de 68% dos colaboradores) sendo que os cargos de topo são ocupados na sua grande maioria por mulheres (4).

4.3.3. Perspetivas de crescimento da empresa

A Bluepharma está em constante crescimento o que, na prática, acaba por se refletir no número de colaboradores associados que tem vindo constantemente a aumentar. Ainda assim, é notável a procura constante por mais parceiros de negócio, as tentativas de entrar noutros mercados onde a empresa ainda não está presente e, de um modo geral, fazer aumentar gradualmente a notoriedade e reconhecimento, principalmente nos mercados internacionais uma vez que grande parte do volume de produção se destina a exportação. Desta forma, o crescimento até aqui evidente não apresenta perspetivas de estagnar, muito pelo contrário até - as instalações atuais já não são, de todo, suficientes pelo que, num futuro próximo, irá proceder-se a uma ampliação da estrutura da empresa, com construção de uma nova unidade fabril. Posto isto, e considerando que estou prestes a concluir o MICF, não posso deixar de considerar este crescimento como uma possível oportunidade para a minha vida profissional futura.

4.4. Ameaças

4.4.1. Papel do farmacêutico na área

Devido à enorme competitividade do setor farmacêuticos, verifica-se cada vez mais que o farmacêutico não é, de todo, o profissional que predomina na área. De toda a equipa do LCQ, apenas uma ínfima parte dos colaboradores possui formação académica na área das ciências farmacêuticas. Não colocando em causa, a competência e profissionalismo de quaisquer outros profissionais, considero que seria benéfica a inclusão de mais farmacêuticos que é uma classe profissional que está, de certa forma a ser desvalorizada face à formação que possui, conferida por cinco anos de um curso multidisciplinar e de exigência indiscutível.

4.4.2. Desconhecimento dos restantes departamentos

Os três meses de estágio foram focalizados unicamente ao CQ. Embora reconheça e compreenda que de outra forma não seria possível aprender tanto no departamento onde fui inserida, a verdade é que, desta forma, o contacto com outros departamentos foi muito limitado. Houve apenas uma exceção: tive a oportunidade de passar um dia no CP&C. Foi apenas um dia de formação, apenas em linhas gerais, mas que possibilitou acompanhar a rotina diária associada a esse setor e as funções por este desempenhadas. Considero que teria sido bastante positivo ter tido esta oportunidade também noutros departamentos.

5. CONCLUSÃO

Com o findar do estágio na *Bluepharma*, o balanço é totalmente positivo. Foi um período de intensa aprendizagem que possibilitou a consolidação de muitos conhecimentos pré-adquiridos e que superou qualquer expectativa por mim criada.

Apesar do tempo limitado, que reconheço ser o possível, foi notória a evolução, nomeadamente a nível da destreza que fui adquirindo no realizar das tarefas e o tempo para tal, que foi diminuindo gradualmente.

Posso concluir que a FFUC prepara muito bem os seus estudantes para ingressar no mercado de trabalho, fornecendo todas as bases necessárias para tal e ainda permite que realizemos parte do estágio curricular numa outra área que não a farmácia comunitária ou hospitalar. Sem dúvida que isto é uma vantagem na medida em que nos possibilita conhecer realmente o funcionamento de um outro setor.

6. REFERÊNCIAS

- (1) Universidade de Coimbra. Faculdade de Farmácia - *Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas* [Consult. 5 março 2019]. Disponível em: <http://www.uc.pt/ffuc/Ensino/micf>
- (2) Lei n° 131/2015, de 4 de setembro de 2015 [Em linha] Diário da República: I série, n° 173/2015 [Consult. 5 março 2019]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/doc9992_29465282759230d567e ECB.pdf4
- (3) Quast, Lisa – *How To Conduct A Personal SWOT Analysis* [Em linha]. Forbes, 15 abril 2013. [Consult. 4 março 2019]. Disponível em: <https://www.forbes.com/sites/lisaquast/2013/04/15/how-to-conduct-a-personal-s-w-o-t-analysis/>
- (4) Grupo Bluepharma [Em linha]. [Consult. 5 março 2019]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
- (5) Carreiras Bluepharma [Em linha]. [Consult. 10 março 2019]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/careers/>

Parte II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO
EM
FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Índice

1. ABREVIATURAS.....	vi
2. INTRODUÇÃO.....	14
3. FARMÁCIA DOS PASTORINHOS.....	15
4. ANÁLISE SWOT	17
4.1. Forças.....	17
4.1.1. Competência da equipa técnica.....	17
4.1.2. Adequação do MICF.....	17
4.1.3. Planeamento do estágio.....	18
4.1.2. Conhecimentos adquiridos.....	19
4.1.3. Colaboração com instituições.....	21
4.2. Fraquezas.....	22
4.2.1. Reduzido número de formações.....	22
4.2.2. Dificuldade a nível do atendimento.....	22
4.3. Oportunidades.....	23
4.3.1. Preparação de manipulados.....	23
4.3.2. Realização de rastreios.....	23
4.4. Ameaças.....	24
4.4.1. Capacidade de falar outras línguas.....	24
4.4.2. Lacunas de conhecimentos em algumas áreas.....	24
4.4.3. Tempo efetivo de atendimento.....	25
5. CASO PRÁTICO.....	26
6. CONCLUSÃO.....	27
7. REFERÊNCIAS.....	vii

I. ABREVIATURAS

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT - do inglês: *Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

MSRM - Medicamentos Sujeitos a receita médica

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PVP - Preço de Venda ao Público

2. INTRODUÇÃO

O plano curricular do MICF (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) está projetado de forma a conferir aos estudantes todas as ferramentas e competências necessárias para um bom desempenho da atividade farmacêutica, nas suas mais diversas áreas de atuação, através de um ensino multidisciplinar, atual e de reconhecida qualidade (1).

O estágio curricular corresponde ao culminar da nossa formação académica enquanto estudantes do MICF. Esta é, sem dúvida, uma fase de enorme aprendizagem, em que somos confrontados com uma realidade diferente já num contexto profissional. Nesta etapa temos, por fim, o primeiro contacto com os utentes e somos diariamente desafiados a aplicar os conhecimentos adquiridos, a interligar conceitos e a adquirir novas competências.

Tendo em conta que as farmácias comunitárias são locais facilmente acessíveis à população, estas são utilizadas muitas vezes como a primeira opção dos utentes em caso de algum problema, dúvida ou preocupação. Esta procura por parte do doente depende de uma relação de confiança, em que o mesmo sabe que na farmácia existe um profissional de saúde com conhecimentos e competências técnicas e que o irá auxiliar a resolver a situação em causa. Compete-nos também a nós, enquanto futuros farmacêuticos, manter e fomentar esta relação.

O meu estágio curricular teve a duração de cerca de 670 horas, durante o período compreendido entre 1 de abril e 2 de agosto de 2019, na Farmácia dos Pastorinhos, em Fátima. Os fatores que mais condicionaram a minha escolha por esta farmácia em particular foram a localização da mesma, dimensão considerável, assim como a quantidade e diversidade tanto de produtos como de serviços prestados. Outro aspeto que pesou na decisão foi a simpatia, atenção e dedicação demonstrados pelos colaboradores, algo que reconheci enquanto utente da farmácia.

Este relatório consiste numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*), ao longo do qual procuro descrever e fundamentar os aspetos que considere positivos e negativos durante a realização do estágio assim como, analisando a envolvente externa, apontar as oportunidades e ameaças à realização do mesmo.

3. FARMÁCIA DOS PASTORINHOS

A Farmácia dos Pastorinhos localiza-se na Avenida Beato Nuno, zona central da cidade de Fátima, consideravelmente perto do Santuário de Nossa Senhora de Fátima. Esta faz parte do Grupo Sanches, que engloba ainda a Farmácia Sanches em Leiria, a Farmácia Ferraz na Batalha e a Farmácia Capitão em Caxarias. Este grupo tem como principais valores um elevado sentido de responsabilidade social, evidenciado pela realização de diversos rastreios gratuitos à população, o profissionalismo, o fomento de uma relação de confiança entre o utente e o profissional de saúde, a qualidade e a variedade de produtos e de serviços prestados (2). Complementarmente, há um elevado incentivo à formação continua de todos os colaboradores da farmácia de modo a terem acesso a todo o conhecimento e competências técnicas necessárias para efetuarem um aconselhamento especializados nas mais diversas áreas.

Apesar de ser relativamente recente, dado que foi inaugurada há apenas 10 anos, a Farmácia dos Pastorinhos é uma referência na zona, facto este que é afirmado pelos próprios utentes, que, de forma muito frequente, referem que, apesar de existirem alternativas bastante mais próximas da sua área de residência optam, sempre que possível por aquela farmácia. A fidelização dos utentes deve-se, em grande parte à equipa, bastante jovem e dinâmica, que diariamente trabalha para o utente através de uma escuta ativa, aconselhamento, educação, certificando-se que o motivo que levou o utente à farmácia foi devidamente atendido e, finalmente, disponibilizando-se a fazer o acompanhamento da situação em causa. Consequentemente, a farmácia possui um leque muito variado de utentes, com faixas etárias, patologias, necessidades e estratos sociais e económicos diferentes e todos são atendidos de forma personalizada, sempre com o mesmo profissionalismo e rigor.

A nível de espaço físico da Farmácia, esta possui instalações modernas e uma dimensão considerável. Existem três gabinetes de atendimento individual, que são utilizados para os vários serviços prestados pela farmácia: consultas de nutrição e dietética, seções de acupuntura e podologia, ecografias 4D, seções com as várias conselheiras de cosmética, bem como medições da tensão arterial e determinação de parâmetros bioquímicos. No *backoffice* está localizado o laboratório, destinado à preparação de medicamentos manipulados e PIM (Preparação Individualizada da Medicação), a zona de receção de encomendas e a zona de arrumação, tanto dos MSRM (Medicamentos Sujeitos a receita médica), como dos “excessos” que ficam arrumados nos deslizantes.

Existem quatro balcões para atendimento ao público (sendo que um deles é utilizado apenas ocasionalmente). Atrás dos balcões estão localizados a maioria dos MNSRM (Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica), visualmente acessíveis ao público, mas fora do alcance do mesmo, nomeadamente analgésicos e anti-inflamatórios, medicamentos para distúrbios gastrointestinais, anti-histamínicos, xaropes para a tosse, pastilhas para a garganta e descongestionantes. É também nesta zona que se situa a secção de homeopatia, as águas do mar, champôs e loções para piolhos e alguns suplementos alimentares, particularmente da marca Arkocápsulas®.

Na parte da farmácia de livre acesso aos utentes, os produtos estão organizados por lineares das diversas marcas comerciais e pela funcionalidade dos produtos.

A secção de dermocosmética é composta por uma panóplia variadíssima de produtos organizados nos respetivos lineares. A farmácia trabalha maioritariamente com as marcas Uriage®, La Roche-Posay®, Eau Thermale Avène®, Nuxe®, SkinCeuticals®, Lierac® e Vichy® sendo que de cada uma destas existem inúmeras referências diferentes, todas devidamente dispostas por gamas.

A zona de produtos capilares é também muito completa e abrangente de forma a dar resposta a qualquer necessidade dos utentes, desde cuidados específicos para couro cabeludo sensível, produtos anticaspa, tratamentos antiqueda, champôs para cabelos normais, secos, oleosos, fragilizados, condicionadores, máscaras reparadoras, até produtos com finalidade meramente estética, tais como lacas, tinta para o cabelo e escovas.

A área destinada à puericultura é bastante grande e está dividida pelos diversos lineares: Medela®, Mustela®, A-Derma®, Chicco® são os que mais se destacam permitindo, uma vez mais, oferecer uma resposta para qualquer que seja a situação em causa. Também nesta zona estão inseridos, obviamente, os leites (também de várias marcas comerciais), as fraldas e os cuidados pós-natal.

No que concerne à prevenção e tratamento das afeções bucodentárias, as marcas de destaque são a Elgydium®, a Sensodyne® e a Bexident® (apesar de existirem na farmácia bastantes mais, estas são aquelas em que existem mais referências e em maior quantidade). Estão disponíveis diversas opções de pastas, escovas, colutórios, fio dental, cera ortodôntica, fixadores para as próteses, produtos para as aftas, entre outros.

A parte restante da farmácia é ocupada pelos lineares dos produtos veterinários, da ortopedia, há vários lineares de suplementos alimentares organizados consoante a finalidade de cada um, uma zona de maquilhagem, o linear da nutrição, que é também muito completo e diversificado e, por fim, existe um bastante grande com produtos de higiene diversos, desde desodorizantes, creme depilatório, gel duche, detergente para as mãos, entre outros.

A Farmácia dos Pastorinhos foi a primeira da região a apostar num serviço de *Farmadrive*, o que permite aos utentes serem atendidos de forma rápida e cómoda sem saírem dos seus carros e disponibiliza também um serviço de entregas ao domicílio (para utentes que residam no município de Fátima).

4. ANÁLISE SWOT

4.1. Forças

4.1.1. Competência da equipa técnica

Apesar de todas as contrariedades que o setor farmacêutico tem vindo a enfrentar, a equipa da Farmácia dos Pastorinho comprova que existem efetivamente bons profissionais de saúde, que ainda enaltecem a profissão. De facto, a elevada concorrência, a redução acentuada dos preços dos medicamentos e respetivas margens para a farmácia e, de forma geral todos os efeitos visíveis da recente crise económica, foram fatores que levaram a que muitas das farmácias portuguesas tivessem de se adaptar para conseguir sobreviver. A Farmácia dos Pastorinhos destaca-se, na minha opinião, pela elevada competência e empatia de toda a equipa e pela noção comum de que o utente é sempre o principal foco. Há uma preocupação notável em realmente escutar o utente, prestar todas as explicações necessárias (por exemplo, a todos os utentes, sem exceção, é questionado se sabem como tomar a medicação corretamente, sendo que a maioria das vezes opta-se por escrever a posologia nas embalagens) e encontrar uma solução para qualquer que seja a situação apresentada pelo mesmo.

4.1.2. Adequação do MICF

O estágio curricular corresponde ao período de aplicação prática de todos o conhecimento e conceitos teóricos que nos foram sendo transmitidos ao longo dos 5 anos do MICF. No contexto da farmácia comunitária, considero que os conhecimentos adquiridos em

certas unidades curriculares foram fulcrais para o sucesso do estágio. Entre outras posso destacar a relevância das farmacologias (Farmacologia Geral, Farmacologia I e Farmacologia II), Farmacoterapia, Indicação Farmacêutica, Plantas Medicinais, Fitoterapia e ainda farmácia Galénica.

4.1.3. Planeamento do estágio

Ao longo dos quatro meses de duração do estágio, as tarefas que me foram sendo atribuídas foram evoluindo, sempre com um encadeamento lógico e com um grau crescente de dificuldade e responsabilidade.

Inicialmente passei por uma fase de arrumação dos medicamentos. Apesar de monótona, esta atividade foi importante para a familiarização com o local e com as próprias embalagens e considero mesmo indispensável na medida em que, quando cheguei ao atendimento, já conhecia os locais corretos dos medicamentos, sabia exatamente onde tinha de procurar o que reduzia consideravelmente o tempo de espera do utente.

A tarefa seguinte consistiu na receção de encomendas. Nesta fase tive o primeiro contacto com o SIFARMA 2000® o que me permitiu familiarizar com o mesmo, analisar as fichas de produto e, por vezes, relembrar algumas indicações terapêuticas, reações adversas ou interações de alguns princípios ativos, de forma a consolidar alguns conhecimentos teóricos.

Posteriormente comecei a fazer devoluções de produtos aos fornecedores, o que é necessário uma vez que, por vezes, ocorrem enganos nos pedidos, os utentes solicitam um dado produto, mas, entretanto, desistem da compra, o produto expira ou aproxima-se da data de final da validade ou, algo que ocorre com alguma regularidade, o produto chega à farmácia com a embalagem danificada.

O passo seguinte consistiu no processamento de instituições. Esta tarefa foi importante na medida em que me permitiu familiarizar e adquirir alguma destreza na componente do atendimento sem a pressão de ter o utente à frente.

A última etapa foi realmente o atendimento. De uma perspetiva meramente prática esta era a sequência lógica uma vez que, nesta fase, sabia onde estavam localizados os produtos que me solicitavam e, por outro lado, já sabia, de forma relativamente automatizada todos as etapas a seguir no SIFARMA 2000® de modo a não perder demasiado tempo e realizar um atendimento eficaz.

Na Farmácia dos Pastorinhos há uma distribuição efetiva de tarefas, em que cada colaborador tem há sua responsabilidade uma (ou várias) atividades em concreto. No entanto, se necessário, em caso de ausência, folga ou férias dos colegas, todos podem desempenhar outras funções uma vez que têm conhecimentos para tal. Ao longo do estágio foi esta a premissa que me foi transmitida: apenas quatro meses não são o suficiente para adquirir destreza em todas as tarefas a desempenhar numa farmácia, mas passei por todas, com maior ou menor aprofundamento, de modo a que tenha uma noção de cada uma delas.

4.1.2 Conhecimentos adquiridos

Tal como tive oportunidade de referir no contexto da Indústria Farmacêutica, também em Farmácia Comunitária encarei o estágio com a mesma visão: cada dia é uma oportunidade de aprender algo mais e todo o conhecimento que adquira será uma mais valia para o Futuro. Assim sendo, há tarefas que desempenhei que considero relevantes de referir:

- Arrumação dos medicamentos: O local correto para arrumar os diversos medicamentos depende, essencialmente, da forma farmacêutica. Comprimidos e cápsulas são arrumados nas gavetas, por ordem alfabética. As saquetas pertencem à zona superior do armário, nas gavetas de maior dimensão. Os xaropes e ampolas, devido ao peso e dimensão são arrumadas na parte inferior, em separado (numa zona todos os xaropes e noutra todas as ampolas). Há duas gavetas destinadas unicamente a supositórios e óvulos, uma destinada a sistemas transdérmicos, e uma apenas a pomadas oftálmicas. Ainda no mesmo armário há várias secções com gavetas onde se arrumam as pomadas, as gotas (<50ml) e soluções pressurizadas para inalação, os pós para inalação e finalmente os injetáveis. Dentro do local destinado à respetiva forma farmacêutica a organização é sempre por ordem alfabética. Finalmente, existe um local em separado onde são arrumados os psicotrópicos.

A arrumação dos medicamentos é feita numa lógica de *First-expired, First-out*, isto é, o prazo de validade superior fica atrás, de modo a que, aquando do atendimento, a embalagem mais acessível e, conseqüentemente dispensada ao utente é aquela com a validade mais reduzida.

- Receção de encomendas: Os principais distribuidores que colaboram com a Farmácia dos Pastorinhos são a Plural, que passa duas vezes por dia, e a Cooprofar e Empifarma, que vêm diariamente.

Há três tipos distintos de encomendas: as instantâneas, as diárias e as diretas. Independentemente da tipologia da encomenda, o primeiro passo consiste na abertura dos baques e colocar imediatamente no frigorífico os produtos de frio. A encomendas instantâneas são realizadas no SIFARMA 2000® (ou por vezes por telefone), geralmente quando um produto ou medicamento solicitado não faz parte stock da farmácia ou não está, momentaneamente disponível. Geralmente as instantâneas estão associadas a uma reserva para um utente específico pelo que aquando da receção é necessário dar o produto como recebido e colocá-lo no local definido de forma a facilitar a dispensa quando o utente o vier levantar. As encomendas diárias dependem do volume de vendas e dos stocks máximo e mínimo definidos pela farmácia. Dado no SIFARMA 2000® estar definido, na ficha de cada produto, qual o fornecedor principal, em caso de dispensa do mesmo, este irá aparecer na encomenda a ser enviada ao fornecedor em causa de forma a que o stock se mantenha constante. Aquando da receção é importante confirmar e corrigir, se necessário, todos os prazos de validade e PVP (Preço de Venda ao Público) inscritos na cartonagem, bem como o valor descrito na fatura. Finalmente, as encomendas diretas são efetuadas diretamente aos laboratórios e, para a receção das mesmas é necessário conferir a nota de encomenda, de forma a confirmar que os produtos enviados correspondem exatamente aos que foram encomendados e conferir a nota de remessa: número de embalagens, prazos de validade e PVP (se aplicável).

- Receituário: No final de cada mês, as receitas têm de ser organizadas e enviadas para os diferentes organismos. O primeiro passo consiste na verificação das mesmas para avaliar se estava tudo conforme, isto é, se estavam presentes as assinaturas (do médico que prescreveu, do farmacêutico que dispensou e do utente), as vinhetas necessárias, as exceções assinaladas, a data e se o medicamento prescrito foi efetivamente o dispensado. De seguida, é necessário separar os diferentes organismos, os lotes, organizar numericamente as receitas e finalmente imprimir os verbetes de identificação dos lotes e as faturas associadas. Esta tarefa nunca foi inteiramente da minha responsabilidade, apenas observei e me foram explicadas as etapas a seguir.

- Atendimento: Os primeiros atendimentos que realizei foram sob supervisão de um dos farmacêuticos de forma a que pudessem rapidamente prestar pequenos esclarecimentos, responder a eventuais questões e ainda realçar certos pormenores para os quais não estava inicialmente sensibilizada (por exemplo, promover o rebate de pontos do cartão das Farmácias Portuguesas). Não desvalorizando todas as outras funções e

responsabilidades de um farmacêutico numa farmácia comunitário, o atendimento é uma das mais relevantes. É necessário estabelecer uma relação com o utente prestando todos os esclarecimentos necessários com grande rigor, sentido de responsabilidade e demonstrando empatia. O SIFARMA 2000® é uma ferramenta que reduz significativamente a probabilidade de serem cometidos erros durante a dispensa uma vez que exige dupla verificação dos medicamentos, emite alertas em caso de interações graves e permite consultar a informação científica dos produtos (onde são referidas as principais indicações terapêuticas, precauções, efeitos adversos e posologias recomendadas) assim como a ficha do utente (o que é bastante útil dado que a maioria das pessoas não reconhece o nome do laboratório que usualmente leva).

4.1.3 Colaboração com instituições

A Farmácia dos Pastorinhos tem protocolos com diversos lares de idosos e instituições que acolhem crianças, jovens e adultos com algum grau de deficiência. Esta colaboração é bastante importante para a farmácia, principalmente numa perspetiva económica uma vez que corresponde a uma parte muito significativa do volume mensal de vendas.

O processamento de instituições foi uma tarefa que me foi atribuída frequentemente, tendo sido mesmo o primeiro contacto que tive com a componente do atendimento do SIFARMA 2000®. Inicialmente procedi à dispensa dos medicamentos apenas com supervisão, durante a qual me foram explicadas todas as etapas a seguir. Numa fase mais tardia comecei a processar as instituições de forma independente. Mais tarde comecei também separar a medicação para cada utente tendo em conta as marcas habituais que o mesmo usualmente fazia (para tal tinha de consultar a ficha do utente). Todas estas vendas eram feitas a crédito pelo que, no final do mês era necessário regularizar a conta de cada utente, tarefa esta que também me foi atribuída frequentemente. Com alguma regularidade, era pedida medicação sem o envio de receita médica pelo que era efetuada uma venda suspensa e, posteriormente procedida à respetiva regularização.

4.2. Fraquezas

4.2.1. Reduzido número de formações

Uma vez que a Farmácia dos Pastorinhos está inserida no Gripo Sanches, as formações teóricas decorrem sempre em horário pós-laboral para todos os colaboradores em simultâneo. Durante o estágio não tive a oportunidade de participar nas mesmas o que teria sido uma mais valia, principalmente ao nível da dermocosmética. Por outro lado, pude assistir a algumas pequenas seções de esclarecimento e apresentação de alguns novos produtos apresentados por parte de delegados de informação médica que não só acontecem de forma bastante esporádica com são de reduzida duração.

4.2.2. Dificuldade a nível do atendimento

Pela minha perspetiva, o atendimento ao balcão é a componente mais recompensadora do ato farmacêutico, mas também a mais complexa. É necessário interligar conhecimentos, escutar ativamente e interpretar o que nos está a ser comunicado e formular uma resposta assertiva à questão ou problema que nos seja exposto. Contactar diretamente com o utente é algo que, principalmente no início, é ligeiramente assustador. Há uma postura correta a manter, uma forma correta de falar e mesmo uma necessidade imperativa de adaptar o discurso consoante a pessoa que temos à nossa frente. O desenvolvimento destas *soft skills* é algo que apenas com o tempo poderei desenvolver e aperfeiçoar.

A nível do aconselhamento farmacêutico também senti algumas dificuldades. O facto de a Farmácia dos Pastorinhos ser bastante grande e ter uma enorme diversidade de produtos fez com que, por diversas vezes, eu até soubesse, a nível teórico, o que deveria aconselhar ao utente, mas, na prática não sabia qual o produto em concreto a selecionar dentro das várias opções existentes na farmácia.

De realçar que, sempre que me surgia alguma dúvida durante o atendimento eu questionava a algum dos membros da equipa, que se disponibilizavam sempre a esclarecer. Embora pudesse perder um pouco da credibilidade junto ao utente é sem dúvida menos grave do que prestar um mau aconselhamento ou mesmo fornecer informações erradas.

4.3. Oportunidades

4.3.1. Preparação de manipulados

O laboratório da farmácia, apesar de reduzidas dimensões, tem todas as condições e materiais necessários respeitando as normas exigidas no que concerne à preparação e dispensa de medicamentos manipulados (3). Ao longo dos quatro meses de estágio tive a oportunidade de preparar bastantes manipulados, o que foi sem dúvida benéfico pois permitiu relembrar práticas e conceitos relativos à preparação de várias formas galénicas.

Uma utente da farmácia necessitava mensalmente de uma suspensão oral de amlodipina e quinzenalmente de uma solução oral de propranolol. Assim, estes foram os manipulados que preparei com maior frequência, mas, ocasionalmente eram solicitadas outras preparações entre as quais uma solução de ácido bórico à saturação, pomadas de ácido salicílico, uma suspensão oral de trimetoprim e uma solução aquosa de ácido cítrico.

Para cada medicamento manipulado é necessário preencher a respetiva ficha com a descrição minuciosa de todos os passos de preparação, matérias-primas utilizadas (quantidade, lote, origem e prazo de validade), o controlo de qualidade efetuado, o nome do doente a quem o medicamento se destina e do médico prescritor, uma cópia do rótulo a colocar no material de embalagem e ainda o cálculo do preço.

4.3.2. Realização de rastreios

No âmbito de um elevado sentido de responsabilidade social e promoção para a saúde, a Farmácia dos Pastorinhos promove regularmente rastreios gratuitos e seções de esclarecimento sobre diversas temáticas. No período durante o qual decorreu o meu estágio realizaram-se dois rastreios, no primeiro procedemos à avaliação do risco cardiovascular e o segundo foi relativo à secura ocular.

Considero que a realização deste tipo de atividades é benéfica para todas as partes: por um lado para os utentes que têm a oportunidade de ver esclarecidas as suas dúvidas e receber aconselhamento sem qualquer custo associado, por outro lado para a própria farmácia, não só pela quantidade de produtos vendidos no dia do rastreio, mas principalmente pela fidelização do utente. É notável que os utentes apreciam o facto de terem alguém que os escute, ficando a saber que, naquela farmácia as pessoas realmente se importam e não são vistos como meros clientes. Por fim, a nível pessoal, a realização dos rastreios permitiu-me

melhorar a capacidade de comunicação com os utentes, adquirir mais destreza na medição dos parâmetros bioquímicos, progredir a nível do aconselhamento farmacêutico uma vez que a todos os utentes dei conselhos não farmacológicos e, nos casos em que se aplicava, aconselhei algum tipo de produto que pudesse beneficiar o utente (por exemplo colírios no rastreio da secura ocular) e, finalmente, ser-me concedida autonomia e depositada confiança uma vez que fui eu quem realizou os rastreios.

4.4. Ameaças

4.4.1. Capacidade de falar outras línguas

Sendo Fátima uma região amplamente conhecida como um local de turismo religioso, não é de estranhar que utentes de outras nacionalidades sejam presença quase constante na farmácia, principalmente aquando das principais peregrinações. Desta forma, a barreira linguística dificultou bastante certos atendimentos pelo que, por algumas vezes, tive de pedir ajuda a algum dos membros da equipa (que se disponibilizavam a intervir no atendimento), principalmente no caso de utentes espanhóis e franceses.

4.4.2. Lacunas de conhecimentos em algumas áreas

Apesar de o MICF ser um curso bastante completo e que abrange as mais diversas áreas há, ainda assim, temas não são aprofundadamente abordados. A área em que tive mais dificuldade foi, indubitavelmente, a dermocosmética. O facto de termos acesso na faculdade a apenas uma unidade curricular sobre esta área (dermofarmácia e cosmética) é, de certa forma, limitante, na medida em que é um tema demasiado vasto para ser possível integrar num tão reduzido espaço de tempo, acabando, na prática, por nos ser apresentada de forma bastante superficial. Por outro lado, foram-nos fornecidas as bases teóricas necessárias e, tendo em consideração que este é um segmento que está em constante evolução, é da nossa competência efetuarmos um trabalho de pesquisa e estudo individual no sentido de complementar a formação e nos mantermos atualizados relativamente aos novos produtos que vão surgindo. Outras situações em que tive alguma dificuldade foram os aconselhamentos de produtos de ortopedia, suplementos alimentares e preparações de uso veterinário.

De realçar que, de forma a colmatar estas lacunas, foram de extrema importância as explicações de toda a equipa, que se disponibilizava a partilhar o seu conhecimento sempre que possível.

4.4.3. Tempo efetivo de atendimento

Embora o processamento das diversas instituições com que a farmácia colabora me tenha permitido aprender a manusear e ganhar destreza com as diversas funcionalidades do SIFARMA 2000®, a verdade é que, em termos de tempo, ocupou uma parte bastante considerável do estágio. Desta forma, o período de tempo em que me foi permitido realmente efetuar atendimentos foi bastante reduzido e já numa fase mais tardia. Embora considere que tenha adquirido as competências necessárias para estar ao balcão, se tivesse tido a oportunidade de estar mais tempo acredito que teria progredido mais e mesmo adquirir mais autonomia e autoconfiança.

Por outro lado, a maioria das vezes em que me era solicitado ir atender correspondia às alturas do dia em que a farmácia estava cheia. Desta forma, por diversas vezes todos os colaboradores presentes na farmácia estavam a atender, de modo a que, embora se disponibilizassem sempre que necessário a esclarecer as minhas dúvidas, estavam ocupados nos próprios atendimentos (que eu procurava sempre não interromper). Nesta situação eu optava por aguardar que se dirigissem ao *backoffice* para esclarecer todas as questões.

5. CASO PRÁTICO

M.L., 67 anos, dirigiu-se à farmácia com o objetivo de participar no rastreio de avaliação do risco cardiovascular. Após breve diálogo inicial, questiono a utente se faz já alguma medicação para a hipertensão arterial ou para o controlo dos níveis de colesterol, ao que a mesma me responde que faz, já há alguns anos um “comprimido para a tensão alta que até é para tomar de manhã”, mas não se recorda do nome. Para o colesterol refere nunca lhe ter sido prescrita qualquer medicação.

A tensão arterial da senhora estava a 128/78 mmHg, portanto dentro dos limites de referência, já o colesterol total estava a 224 mg/dl, um valor já consideravelmente superior ao recomendado. Após revelar estes resultados a senhora comentou que realmente nos últimos dias tinha vindo a sentir-se “estranha” ao que eu expliquei que os valores de colesterol não dão sintomas. Nesta situação recomendei a toma de Arterin®, um suplemento alimentar contendo monacolina K proveniente da levedura do arroz vermelho. Expliquei à senhora que existem duas fontes de colesterol no organismo, a via exógena que corresponde ao colesterol que consumimos através da dieta e a endógena que o próprio organismo produz e que é nesta última que a monacolina k atua, correspondendo a uma opção mais natural para o controlo dos níveis de colesterol, em comparação com as estatinas que apresentam o mesmo mecanismo de ação. Tendo a senhora aceite a minha sugestão referi que deveria tomar um comprimido por dia, preferencialmente à noite e, após terminar a embalagem (de 30 comprimidos) aconselhei-a a voltar à farmácia a fim de avaliar a eficácia.

Adicionalmente mencionei uma série de conselhos não farmacológicos, nomeadamente a manutenção de uma alimentação equilibrada, consumo regular de água, realização de umas caminhadas de 30 minutos ao final do dia referindo ainda a importância de manter um estilo de vida saudável.

6. CONCLUSÃO

O balanço final do estágio é bastante positivo e teve, sem dúvida, um impacto positivo a nível da minha formação académica. De facto, apenas com a experiência prática é possível ter uma verdadeira noção da realidade profissional, das mais diversas responsabilidades e desafios com os quais poderei vir a ser confrontada num futuro próximo.

Para finalizar, destaco que a função do farmacêutico não passa apenas por dispensar o que vem descrito na receita prescrita pelo médico: é da sua inteira competência e responsabilidade efetuar uma análise crítica pondo em prática os seus próprios conhecimentos a nível de mecanismos de ação, indicações terapêuticas e efeitos adversos tendo sempre em consideração que, tal como descrito no Código Deontológico da Ordem dos farmacêuticos, “o farmacêutico é um agente de saúde”, cuja “primeira e principal responsabilidade é para com a saúde e o bem-estar do doente em particular e do cidadão em geral” (4)

7. REFERÊNCIAS

- (1) Universidade de Coimbra. Faculdade de Farmácia - *Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas* [Consult. 18 agosto 2019]. Disponível em: http://www.uc.pt/ffuc/Ensino/mestrado_integrado
- (2) FARMÁCIA DOS PASTORINHOS [Em linha] – *Farmácias do Grupo Sanches* [Consult. 15 agosto 2019]. Disponível em: <http://farmaciadospastorinhospt/pt/home>
- (3) Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho de 2004, Diário da República, Série B de 2004-06-02, 3441-3445.
- (4) Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro de 2015 [Em linha] Diário da República: I série, n.º 173/2015 [Consult. 18 agosto 2019]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/doc9992_29465282759230d567eeeb.pdf4

Parte III

**SARAMPO: DESDE A PREVENÇÃO AO
TRATAMENTO. ALGUM DIA
ALCANÇAREMOS A ERRADICAÇÃO?**

Índice

1. ABREVIATURAS.....	ix
2. RESUMO.....	x
3. ABSTRACT.....	x
4. INTRODUÇÃO.....	28
5. ESTRUTURA.....	29
6. FISIOPATOLOGIA.....	30
6.1. Entrada do vírus no hospedeiro.....	30
6.2. Disseminação do vírus no hospedeiro.....	31
6.3. Transmissão.....	32
7. RESPOSTA IMUNITÁRIA.....	32
8. SINTOMAS.....	34
8.1. Complicações.....	35
9. DIAGNÓSTICO.....	36
10. TRATAMENTO.....	37
11. PREVENÇÃO.....	37
11.1. Imunização passiva.....	37
11.2. Imunização ativa.....	38
11.2.1. Vacina.....	38
11.2.2. Resposta imune à administração da vacina.....	39
11.2.3. Esquema Vacinal.....	40
11.2.4. Efeitos adversos e contraindicações.....	40
12. EPIDEMIOLOGIA.....	41
13. COBERTURA DA VACINAÇÃO.....	43
14. CONCLUSÃO.....	45
15. REFERÊNCIAS.....	xi

I. ABREVIATURAS

EAD - Encefalomielite Aguda Disseminada

ECDC – do inglês: European Centre for Disease Prevention and Control

EU - União Europeia

EVAP - Plano de Ação Europeu para Vacinas 2015–2020

F - Proteína de Fusão

H – Hemaglutinina

IU – Unidades Internacionais

L - Proteína *Large*

M - Proteína de Matriz

MIBE - Encefalite de Corpos de Inclusão

N - Nucleoproteína

OMS - Organização Mundial de Saúde

P - Fosfoproteína

SNC - Sistema Nervoso Central

SSPE - Panencefalite Esclerosante Sub-Aguda

2. RESUMO

O sarampo é uma doença altamente contagiosa que resulta da infecção pelo Vírus do Sarampo. Este tem a capacidade de entrar no organismo do hospedeiro através do trato respiratório na sequência da inalação de partículas aerossolizadas. Uns dias após a infecção surgem os primeiros sintomas nomeadamente tosse, febre, rinorreia e conjuntivite aos quais se segue o *rash* cutâneo característico. Geralmente a recuperação é total, mas podem surgir complicações que, apesar de não muito frequentes, podem evoluir para situações bastante graves ou mesmo fatais. Não existe um tratamento antiviral específico para o sarampo passando a gestão da infecção por uma terapêutica de suporte, associado à administração de vitamina A. A principal forma de prevenção é através da vacinação. A erradicação do sarampo é uma possibilidade, embora nos últimos anos se tenha tornado um objetivo mais difícil de alcançar uma vez que têm surgido surtos por todo o globo. A disseminação de movimentos antivacinação é uma das causas do aumento constante do número de casos reportados tendo mesmo sido considerado pela OMS como uma das maiores ameaças à saúde a nível global, em 2019.

Palavras-chave: Sarampo, *rash* cutâneo, vacina, epidemiologia, erradicação.

3. ABSTRACT

Measles is a highly contagious disease that appears from measles virus infection. This virus can step into host organism through the respiratory tract as a result of inhaled aerosolized particles. A few days after infection, the first symptoms appear, namely cough, fever, coriza and conjunctivitis, followed by the characteristic skin rash. Usually it's possible to achieve a complete recovery but sometimes several complications can arise which can develop into very serious or even fatal situations. There is no specific antiviral treatment for measles and management of the infection by supportive therapy associated with vitamin A administration. The main form of prevention is through vaccination. Measles eradication is a possibility but, in the last years, it has become a more difficult goal to achieve as outbreaks have emerged across the globe. The spread of anti-vaccination movements is one of the causes of the steady increase in the number of reported cases and was even considered by WHO as one of the biggest global health threats in 2019.

Keywords: Measles, skin rash, vaccine, epidemiology, eradication.

4. INTRODUÇÃO

O sarampo é uma doença altamente contagiosa decorrente da infecção pelo Vírus do Sarampo (1,2).

Um dos objetivos definidos no Plano de Ação Europeu para Vacinas 2015–2020 (EVAP) é a erradicação do sarampo (e da rubéola) (3), meta esta que é teoricamente possível de alcançar uma vez que, além de o vírus possuir como único reservatório o Ser Humano (2), estão atualmente disponíveis testes de diagnóstico precisos, existem vacinas e estratégias de vacinação seguras, eficazes e economicamente acessíveis e já foi demonstrada a interrupção de transmissão em largas áreas geográficas por um período de tempo considerável (4).

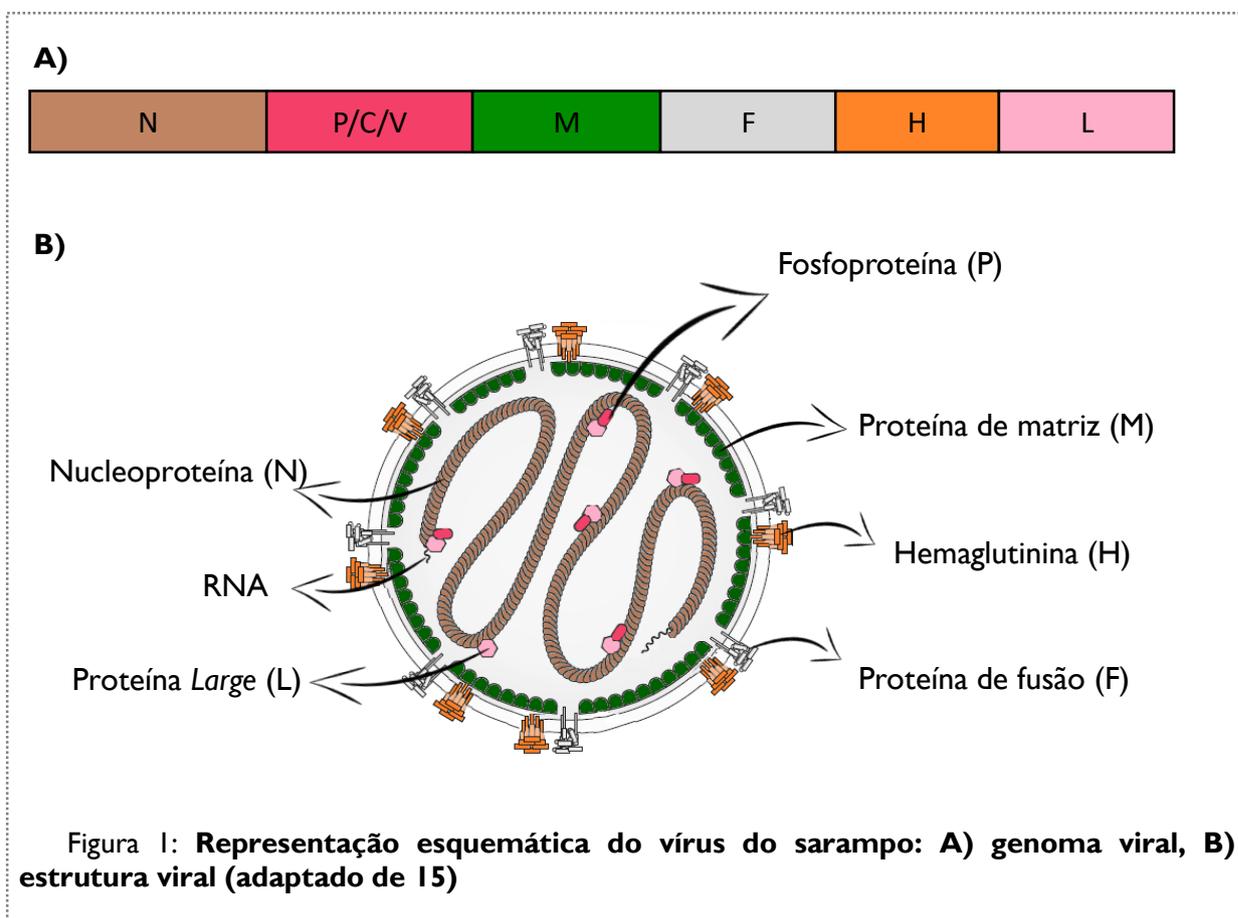
Por outro lado, dada a elevada infecciosidade do vírus, para evitar a transmissão endêmica e possibilitar a eliminação do vírus de uma dada região, é necessária uma imunidade de cerca de 95% da população. Para tal ser possível, é essencial que seja atingida e mantida esta ordem de cobertura vacinal (2,5). O vírus apenas é considerado eliminado, a nível regional se, nessa área geográfica, não ocorrer transmissão endêmica durante um período de pelo menos 36 meses. Já a erradicação pressupõe a ausência da transmissão a nível global (6).

Antes da introdução da vacina, em 1963, eram frequentes as epidemias e estima-se que ocorressem 30 milhões de casos por ano resultando em cerca de 2 milhões de mortes, a nível global (7, 8, 9). Desde então, como resultado das campanhas de vacinação que têm vindo a ser implementadas, muitos países já não são considerados endêmicos para o vírus, apesar do risco de reintrodução permanecer muito significativo (10).

Todavia, apesar dos progressos que têm sido feitos nos últimos anos, o sarampo continua a ser um tema atual, surgindo ainda como uma importante causa de morbi e mortalidade infantil (11), sendo mesmo a principal causa de morte infantil de doenças preveníveis por vacina (12).

5. ESTRUTURA

O Vírus do Sarampo é um vírus esférico (13), envelopado, com um genoma de RNA não segmentado, de cadeia simples e polaridade negativa que pertence à família *Paramyxoviridae*, subfamília *Paramyxovirinae* e género *Morbillivirus*. (14)



O genoma viral é constituído por 6 genes (e cerca de 16000 nucleótidos) que codificam seis proteínas estruturais: a fosfoproteína (P), a nucleoproteína (N) e a proteína *Large* (L) – que constituem a nucleocápside (4); a Hemaglutinina (H), a proteína de fusão (F), e a proteína de matriz (M) que, juntamente com os lípidos (provenientes da célula hospedeira) originam o envelope. Adicionalmente, existem duas proteínas não estruturais: a proteína V e a C (15,16), que, apesar de não serem indispensáveis para a replicação, acredita-se que desempenhem funções a nível da resposta celular à infeção (4), nomeadamente a supressão da produção de citocinas pelo hospedeiro (1).

As glicoproteínas transmembranares F e H, presentes no envelope viral, dão início à infeção em células suscetíveis. A proteína F é um trímero, com uma porção globular ligada ao domínio transmembranar e a proteína H possui uma sequência variável, é glicosilada e

apresenta-se sob a forma de um tetrâmero constituído por dois homodímeros covalentemente ligados (4).

O vírus possui uma nucleocápside helicoidal, constituída pela nucleoproteína à qual se associam a fosfoproteína (P) e a proteína L (polimerase), sendo que estas últimas têm como função dar início à síntese de RNA (15).

6. FISIOPATOLOGIA

6.1. Entrada do vírus no hospedeiro

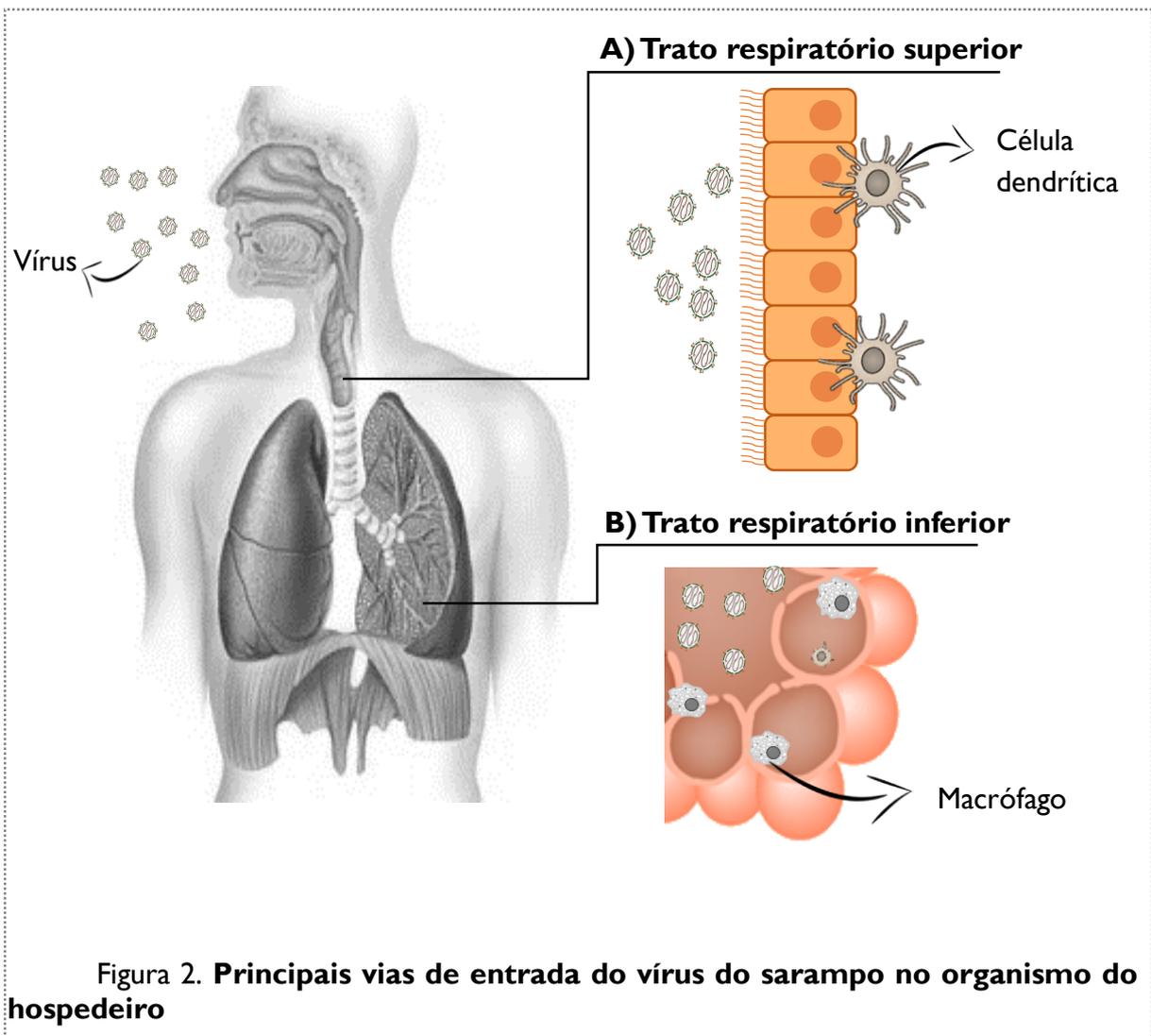
O vírus do sarampo é transmissível através da inalação de partículas aerossolizadas e gotículas respiratórias contaminadas (1). Ao contrário da maioria das restantes paramioxivirose, que infetam predominantemente as células epiteliais ciliadas do trato respiratório (por exemplo o Metapneumovirus Humano e o Virus Sinciliar Respiratório), as células alvo do vírus do sarampo são de origem linfóide e mielóide e a infeção resulta numa doença sistémica (17).

O tipo de células que serão infetadas é condicionado pela distribuição dos recetores celulares para o vírus. Um dos primeiros recetores do vírus do sarampo a ser identificado foi o CD46, expresso em todas as células humanas nucleadas, no entanto, *in vivo* o vírus não tem capacidade de o utilizar (18). Os recetores mais importantes são o CD150, uma glicoproteína de membrana (19) que está presente em linfócitos B e T e células apresentadoras de antígenos (13) e a nectina-4, existente em células epiteliais, queratinócitos e células endoteliais (14). Estudos realizados *in vivo* demonstraram que o recetor CD150 é particularmente relevante uma vez que a infeção com vírus incapazes de reconhecer a nectina-4 conseguiram ainda assim provocar doença e, por outro lado, a infeção com vírus sem a capacidade de reconhecer o recetor CD-150 não conduziu a uma infeção sistémica nem sintomatologia associada (20).

O processo de entrada do vírus na célula hospedeira é mediado pela ligação da proteína H ao recetor celular, que provoca uma alteração conformacional da proteína de fusão e a consequente fusão do envelope viral com a membrana celular (13,15). Desta forma, anticorpos contra estas glicoproteínas têm a capacidade de neutralizar a infecciosidade do vírus (4).

O vírus possui duas principais vias de entrada no organismo do hospedeiro, ambas através do trato respiratório. Ao longo do lúmen do trato respiratório o vírus é capaz de se

ligar às células dendríticas do epitélio mucociliar ou, no trato respiratório inferior, o vírus é capaz de se ligar a macrófagos e células dendríticas nos espaços alveolares (14,18) (Figura 2). Uma terceira via de entrada possível (mas não tão relevante quanto as anteriores) é através da conjuntiva uma vez que a lâmina própria constitui um local favorável à replicação viral, em virtude da quantidade de células de Langerhans, macrófagos, linfócitos T CD4 e CD8, linfócitos B e células dendríticas aí presentes. As células epiteliais ciliadas do trato respiratório não constituem o alvo primário do vírus do sarampo (apesar de o ter sido considerado durante algum tempo) uma vez que, na sua superfície apical, não possuem os recetores necessários - CD150 e nectina-4 (14).



6.2. Disseminação do vírus no hospedeiro

Independentemente da via de entrada do vírus (14), este replica e dissemina-se pelo hospedeiro durante o período de incubação (13). Inicialmente ocorre a migração para os tecidos linfoides (14, 21, 22), onde se dá uma replicação massiva durante 3 a 5 dias após a

infecção (14,22). O processo replicativo é particularmente evidente nas células B, conduzindo à formação das células de Warthin-Finkeldey (células gigantes multinucleadas), cerca de 7 a 9 dias após a infecção (22), embora também ocorra nas células T CD4 e CD8 (14). Posteriormente dá-se a disseminação sistêmica (21) através dos linfócitos infetados que, uma vez na corrente sanguínea propagam a infecção aos restantes órgãos, nomeadamente pele, rins, trato gastrointestinal e fígado (13).

6.3. Transmissão

Nas células epiteliais das vias respiratórias a replicação viral apenas é evidente cerca de duas semanas após a infecção (21). O mecanismo mais provável de transporte do vírus para estas células (que ainda não é totalmente conhecido) será por transferência a partir das células dendríticas e linfócitos infetados através do recetor nectina-4 presente na superfície basolateral das células epiteliais (1,21,17). Uma vez o vírus presente nestas células, novos viriões são produzidos e libertados no muco, presente no lúmen do trato respiratório. Esta transferência ocorre uma vez que a quantidade de células contendo o recetor CD150 não é muito abundante, ao contrário do que acontece nos tecidos linfoides. Frequentemente verificam-se danos a nível do epitélio respiratório que podem provocar tosse, facilitando ainda mais a transmissão, sob a forma de gotículas ou aerossóis (18,17,14). A estabilidade do vírus antes de atingir um novo hospedeiro é condicionada pela forma de dispersão, isto é, se estiver presente em gotículas relativamente grandes o tempo em que se mantém viável será superior, por oposição aos aerossóis, que ainda assim podem garantir a sobrevivência do vírus fora do hospedeiro pelo menos durante uma hora (14).

Em suma, para que ocorra transmissão do vírus do sarampo terá que ocorrer a sua eliminação a partir do hospedeiro infetado, e o vírus terá de se manter viável e na dose infecciosa necessária até atingir um novo hospedeiro suscetível (14).

7. RESPOSTA IMUNITÁRIA

A resposta imune desenvolvida pelo organismo na sequência da infecção pelo vírus do sarampo é acompanhada por uma contradição conhecida como “paradoxo do sarampo” (22): se, por um lado, se verifica uma elevada ativação de células imunes, com uma resposta específica contra o vírus do sarampo que se traduz, na prática, por uma imunidade para a vida,

por outro lado, ocorre também uma supressão imune generalizada, que provoca um aumento da suscetibilidade a infeções oportunistas (11).

A primeira linha de defesa do organismo, a resposta imune inata (não específica), ocorre aquando da manifestação dos sintomas prondrómicos [8. Sintomas] e consiste na ativação de células NK e produção de INF- α e INF- γ (23).

A resolução da infeção e o estabelecimento de imunidade de longo prazo (1) ocorre na sequência de uma resposta imune adaptativa humoral e celular robusta (22). No entanto, esta resposta é, também, responsável pelos sinais e sintomas clínicos, que contribuem para a morbi e mortalidade decorrente da infeção (11). As próprias manifestações cutâneas são consequência da resposta imune adaptativa uma vez que o *rash* cutâneo coincide com o início da clearance viral e consiste, histologicamente, num infiltrado de linfócitos T CD4 e CD8 (1,4). Por outro lado, a *clearance* do RNA viral do sangue e tecidos é bastante mais lenta e este permanece até alguns meses após a resolução do *rash* (24). Em doentes imunocomprometidos, embora a infeção seja caracteristicamente mais grave e potencialmente fatal, não surge o *rash* cutâneo, o que evidencia o papel crucial da resposta imunitária no surgimento destes sintomas (14).

A resposta imune adaptativa do hospedeiro à presença do vírus tem início com a produção de anticorpos do tipo IgM, em simultâneo com o *rash* cutâneo, e posteriormente ocorre a síntese de IgG (4). Estes últimos são os anticorpos neutralizantes uma vez que reconhecem a proteína H (1). As IgG atingem o pico aproximadamente 4 semanas após a infeção, e apesar de em seguida diminuírem, permanecem durante toda a vida (12). Por outro lado, a *clearance* das células infetadas ocorre na sequência da atividade dos linfócitos T citotóxicos específicos para o vírus do sarampo, os quais sofrem uma elevada proliferação (11, 22). A resposta imune celular é crucial para a evolução e resolução da infeção, o que é evidenciado pelo facto dos pacientes com quantidades reduzidas de células T manifestarem formas mais severas da infeção e mais complicações (1).

Simultaneamente a esta resposta imunitária contra o vírus do sarampo verifica-se uma redução da resposta contra outros antigénios com os quais o hospedeiro estivera previamente em contacto, incluindo os das vacinas (11). Esta é uma consequência que se mantém desde algumas semanas até vários meses após a resolução da infeção (13). A explicação mais plausível para este fenómeno é a depleção de linfócitos B foliculares bem como de linfócitos T de memória pré-existentes, o que ocorre aproximadamente 11 dias após a infeção (17,22). Durante a fase aguda da infeção, verificaram-se alguns casos de reativação de tuberculose (13)

bem como de doentes com prova da tuberculina positiva que se mostraram anérgicos. Após a resolução da infecção, a recuperação aparenta ser total (4), no entanto o período de tempo em que os doentes permanecem não reativos é superior na presença de complicações, sensivelmente 4 semanas, em oposição a cerca de 2 semanas em doentes sem complicações (25).

A fase aguda da doença é tipicamente associada a uma linfopenia transitória, mas a explicação mais plausível para tal será uma redistribuição dos linfócitos do sangue periférico para os tecidos linfáticos (11). Dado que este parâmetro regulariza, dias após surgirem os primeiros sintomas clínicos, pode concluir-se que não é consequência da supressão imune (22). Frequentemente verificam-se alterações funcionais na resposta imune, nomeadamente disfunção da resposta proliferativa de linfócitos a outros agentes patogénicos, bem como alterações funcionais das células dendríticas. Em doentes em fase de recuperação, a resposta Th1 é inibida e, consecutivamente, ocorre um aumento da suscetibilidade a agentes patogénicos intracelulares (13). A maior suscetibilidade a infeções secundárias mantém-se desde algumas semanas a vários meses, no entanto, um estudo mais recente indica que pode manter-se até 2-3 anos (26).

8. SINTOMAS

A infecção pelo vírus do sarampo possui um período de incubação relativamente elevado. Aproximadamente 10 dias após a infecção começam a surgir os sintomas prodrómicos que incluem tosse, febre, mal-estar, rinorreia, fotofobia, conjuntivite e pontos de Koplik (pequenas lesões na mucosa bucal que se manifestam como manchas brancas sob uma base avermelhada e edemaciada) (4, 27, 28). Cerca de 2 a 4 dias depois surge o *rash* eritematoso maculopapular (29), cujas lesões se caracterizam por espongiase e infiltração de células mononucleares (14). O *rash* cutâneo surge em primeiro lugar na face e posteriormente dissemina-se por todo o corpo, vindo a desaparecer pela mesma ordem cerca de 5 a 6 dias depois (28), deixando umas manchas de aparência descamativa, mas transitórias (27). As manifestações cutâneas são acompanhadas de picos de febre de 39.0 a 40.5°C. O período de contágio prolonga-se desde 4 dias antes do *rash* até 4 dias após o mesmo o que corresponde ao período em que a quantidade de vírus no trato respiratório é superior. Em pacientes imunodeprimidos este período pode ser superior (30).

8.1. Complicações

A maioria dos casos de sarampo resolve-se sem complicações, com os doentes a melhorar por volta do terceiro dia após surgirem os sintomas cutâneos e a recuperar totalmente 7 a 10 dias depois (30). Por outro lado, pode dar-se uma evolução para situações mais graves, principalmente nos extremos de idade, em casos de má-nutrição, deficiência em vitamina A, grávidas e imunocomprometidos (31). A maioria dos casos fatais, cerca de 1 a 2 por cada 1000 infetados, ocorre em crianças com menos de 5 anos e devem-se principalmente a complicações respiratórias ou neurológicas (27).

A principal causa de morte decorrente de uma complicação do sarampo é a pneumonia, cuja incidência é de cerca de 1 doente a cada 20 casos (12). É notável uma elevada suscetibilidade ao desenvolvimento de infeções secundárias, quer seja devido à supressão imune, quer às lesões a nível do epitélio respiratório que facilitam a adesão e replicação de bactérias tais como *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* (25,33). Outras possíveis complicações são a estomatite, otite média (que ocorre numa frequência de 1 a cada 10 doentes, podendo levar à perda definitiva de audição), e laringotraqueobronquite (32). Muitas crianças desenvolvem diarreias e, particularmente em indivíduos com deficiência em vitamina A, pode surgir ceratoconjuntivite que, em última instância, pode ser causa de cegueira (13,32).

A infeção pelo vírus do sarampo em grávidas está associada a um aumento do risco de abortos espontâneos, morte fetal intrauterina, partos prematuros e bebés com pouco peso aquando do nascimento (1, 33).

As complicações mais raras, mas também mais graves, envolvem o Sistema Nervoso Central (SNC) (29).

Cerca de duas semanas após o *rash* cutâneo pode surgir Encefalomielite Aguda Disseminada (EAD). Esta é uma doença autoimune que provoca uma inflamação e desmielinização periventricular e ocorre sem a deteção do vírus do sarampo no cérebro, mas que se acredita ser desencadeada pelo mesmo. Apesar de não ser muito frequente (aproximadamente 1 a cada 1000 doentes, principalmente adultos) a EAD pode causar febre, desorientação, convulsões, bem como incapacidades intelectuais e motoras definitivas (27, 28, 29).

Outra complicação muito pouco comum, (cerca de 1 a cada 25000 casos) mas grave, é a Panecefalite Esclerosante Sub-Aguda (SSPE) que é causada pela infeção persistente do vírus

(28). A SSPE manifesta-se apenas 7 a 10 anos após a infeção primária mesmo em situações em que a recuperação aparentava ser total. Esta é uma complicação mais frequentes em indivíduos que foram infetados com o vírus quando tinham menos de 2 anos de idade e caracteriza-se por uma deterioração progressiva das capacidades cognitivas e motoras, convulsões e, em 75% dos casos é fatal (28, 34, 35).

Uma última complicação neurológica possível é a Encefalite de Corpus de Inclusão (MIBE), que é mais comum em indivíduos imunocomprometidos e crianças muito novas, incapazes de resolver a infeção. Os sintomas podem surgir um ano após a infeção e traduzem-se por convulsões, perturbações visuais e auditivas sendo que na maioria dos casos evolui para coma e morte (36, 13).

Foram ainda registados alguns casos de miocardite, pericardite, nefrite, apendicite e pneumotórax (32).

9. DIAGNÓSTICO

Perante uma pessoa que apresente os sintomas mais característicos do sarampo, nomeadamente febre, *rash* cutâneo, conjuntivite ou rinorreia o diagnóstico do sarampo é relativamente fácil, particularmente durante um surto ou no caso de o doente ter viajado recentemente para uma zona endémica. Numa fase mais precoce o exame físico procura detetar outros sintomas, tais como os pontos de Koplik ou, eventualmente, infeções secundárias, nomeadamente pneumonia e otite média (37). O diagnóstico clínico é mais complicado em países não endémicos, principalmente na presença de outros vírus que causam sintomas semelhantes tais como o Vírus herpes humano tipo 6, dengue, rubéola ou parvovirus B19 (1,13, 38).

O método laboratorial confirmatório mais usual é a deteção, no soro ou plasma, de anticorpos IgM específicos para o vírus, através de ensaios imunoenzimáticos (37). O pico de IgM ocorre cerca de 1 a 3 semanas após o *rash* cutâneo e tornam-se indetetáveis em cerca de 4 a 8 semanas. Assim, quando surge o *rash*, os anticorpos IgM podem ainda não existir em quantidade suficiente para ser detetados, o que pode conduzir a falsos negativos (1, 39). Um aumento de quatro ou mais vezes da quantidade de IgG específicas contra o sarampo também é confirmatório de uma infeção aguda. Todavia, a presença de IgG indica que ocorreu um contacto prévio com o vírus, seja por infeção ou por imunização pela vacina, o que serologicamente não é distinguível (13).

Em última instância, e antes das IgM serem detetáveis, a infecção pelo vírus do sarampo pode ser confirmada através da detecção de genoma viral por RT-PCR utilizando, para tal, amostras de sangue ou fluidos respiratórios (1).

10. TRATAMENTO

Até à data, não existe um tratamento específico para o sarampo (7), passando a gestão da infecção essencialmente por uma terapia de suporte (27), isto é, aliviar os sintomas, fornecer suporte nutricional e evitar a desidratação. É ainda necessário reconhecer e atuar rapidamente caso ocorram infecções secundárias, frequentemente através do uso de antibióticos. No entanto não existem estudos definitivos quanto às vantagens do seu uso profilático (13,40). A OMS (Organização Mundial de Saúde) recomenda a administração de Vitamina A, por via oral, imediatamente após o diagnóstico e repetido no dia seguinte, uma vez que reduz a morbidade e mortalidade associada à infecção. As doses recomendadas são 50000 IU (Unidades Internacionais) em crianças com menos de 6 meses, 100000 IU dos 6 aos 12 meses e 200000 IU em crianças com mais de 12 meses. Em crianças com evidências clínicas de carência de Vitamina A uma terceira dose é recomendada 2 a 4 semanas mais tarde (7). Apesar de não existir terapêutica antiviral específica, por vezes, em situações mais graves, principalmente aquelas com envolvimento do SNC, têm vindo a ser utilizados o interferão- α e a riboflavina (41,42).

11. PREVENÇÃO

11.1. Imunização passiva

A imunização passiva pode evitar o desenvolvimento da infecção. Anticorpos maternos, quer provenientes de uma infecção pelo vírus, quer desenvolvidos após vacinação são transferidos para o recém-nascido, através da placenta (IgG) e da amamentação (IgA) (8). Desta forma, e condicionado pela quantidade de anticorpos transferidos, que é superior no caso das mães que tenham desenvolvido imunidade em resposta à infecção, por comparação com aquelas que tenham sido vacinadas, as crianças terão proteção contra a infecção durante alguns meses. Todavia, esta proteção não exclui que uma elevada dose infecciosa do vírus não possa suplantar a proteção adquirida e ainda assim originar doença (7).

Em indivíduos que tenham sido expostos ao vírus e a quem a vacina é contraindicada, nomeadamente grávidas, crianças com menos de 6 meses de idade e imunocomprometidos, a profilaxia pós-exposição é uma possibilidade, se efetuada num período inferior a 6 dias após a exposição. Esta opção consiste na administração de imunoglobulina G via intramuscular de forma a evitar a infeção ou mitigar os sintomas, no entanto confere apenas uma proteção temporária, de cerca de 3 a 4 semanas (8,43).

11.2. Imunização ativa

A principal forma de prevenir a infeção por vírus do Sarampo é através da vacinação. Estima-se que, na ausência desta, cerca de 90% da população seja infetada antes de atingir os 10 anos de idade (5).

Atualmente, as vacinas disponíveis no mercado consistem em vacinas vivas atenuadas, (13,44). Existem diversas apresentações disponíveis, nomeadamente a forma monovalente e as combinações sarampo-rubéola, sarampo-parotidite-rubéola, sarampo-parotidite-rubéola-varicela às quais a resposta imune a cada antígeno individual não é alterada (35, 23). A via da administração mais comum é a sub-cutânea, mas também pode ser aplicada por via intramuscular, geralmente no músculo deltóide, na face externa da região antero-lateral da porção superior do braço (43). A vacina é comercializada na forma liofilizada, que confere estabilidade à temperatura e, portanto, imediatamente antes da aplicação, terá de ser reconstituída num diluente estéril (23).

11.2.1. Vacina

A idade recomendada para a administração da primeira dose da vacina varia entre os 6 e os 15 meses, dependendo do balanço entre a idade adequada para que se dê a seroconversão e a probabilidade individual de contactar com o vírus antes dessa idade (13).

Se a primeira dose for administrada aos 9 meses, a proporção de crianças que desenvolve imunidade é de cerca de 85% enquanto que, se a mesma for administrada apenas aos 12 meses, esta proporção aumenta para 95% (2,45). Este fenómeno pode ser explicado devido ao efeito inibitório dos anticorpos maternos e à imaturidade do sistema imunológico nas crianças mais jovens (46). Desta forma, embora a administração mais tardia se reflita efetivamente numa maior proporção de crianças protegidas, tal só é possível nos países em que o risco de sarampo é baixo (1). A segunda dose é, na prática, uma segunda oportunidade para a imunização através da qual cerca de 99% das crianças desenvolvem imunidade (2).

Após exposição ao vírus, a vacina ainda poderá ser administrada num intervalo de 72 horas fornecendo proteção contra a infeção ou, se ainda assim se desenvolver a infeção, os sintomas serão mais ligeiros e decorrerão num menor período de tempo (7,5).

11.2.2. Resposta imune à administração da vacina

A resposta imune induzida pela vacina é similar à induzida pela infeção natural. O período de tempo compreendido entre o contacto com o vírus atenuado, presente na vacina, e o desenvolvimento da resposta imune é inferior, por comparação com a infeção natural, mas ainda assim é induzida uma resposta tanto celular como humoral (8), embora a concentração de anticorpos obtida seja usualmente inferior (7).

Após a vacinação, os anticorpos dos tipos IgG, IgM e IgA são produzidos em quantidade suficiente para serem detetáveis no soro e nas secreções. As IgM (que tal como as IgA são transitórias) persistem no soro 2 a 6 semanas após a administração da vacina (atingindo o pico às 3 semanas) e desaparecem após esse período (8). As IgA, embora também possam surgir no soro são mais comuns nas secreções (7). Subsequentemente são produzidas IgG que persistem durante vários anos apesar do título diminuir com o passar do tempo podendo mesmo tornar-se indetetáveis (tal como ocorre na infeção natural). Ainda assim, a memória imunológica permanece e, numa nova exposição ao vírus a maioria das pessoas vacinadas desenvolve uma resposta imune protetora eficaz (7,8).

A vacina também induz a ativação de linfócitos T CD4 e T CD8 específicos para o vírus (23), assim como uma produção transitória de interferão- γ e interleucina-2, seguida por uma produção sustentada de interleucina-4 (8).

A resposta imune a uma segunda dose da vacina depende dos resultados obtidos com a primeira. Indivíduos que não desenvolveram imunidade manifestam tipicamente uma resposta imune primária, verificando-se um aumento significativo da concentração de anticorpos e ativação de linfócitos. Caso contrário manifesta-se uma resposta imune secundária típica com a produção de anticorpos de forma mais rápida e em concentrações mais elevadas. Nesta situação, as IgG sofrem um aumento rápido, cerca de 12 dias, após a vacinação enquanto as IgM não chegam a ser detetadas (8,23).

A imunidade desencadeada pela vacina é de longa duração, no entanto a quantidade de anticorpos produzidos, bem como a sua duração é inferior, por comparação com a infeção natural. Por outro lado, mesmo em indivíduos que apresentem um nível reduzido de anticorpos circulantes, num segundo contacto com o vírus irá verificar-se uma resposta

anamnástica em consequência da estimulação de células de memória, com um aumento rápido da produção de IgG, mas não se dá a produção de IgM, o que indica que a imunidade se manteve (12,5).

11.2.3. Esquema Vacinal

Em Portugal, esta vacina, contra o sarampo, parotidite epidémica e rubéola, faz parte do plano nacional de vacinação estando disponíveis duas marcas comerciais, a MMRVaxPro® e a Priorix®. No nosso país, a idade recomendada para a primeira dose é aos 12 meses e a segunda aos 5 anos. No caso dos adultos recomenda-se a administração de uma dose aos indivíduos que tenham nascido depois de 1970, desde que não vacinados e sem história credível de doença – isto porque se considera que quem já teve sarampo esteja protegido para a vida. Segundo o Inquérito Serológico Nacional (2001/2002) mais de 97% dos nascidos antes de 1970 estão protegidos. Aos profissionais de saúde, também não vacinados e sem história credível de doença, recomendam-se as duas doses independentemente da idade, isto para reduzir o risco de transmissão nos serviços de saúde. O tempo mínimo decorrido entre as duas doses é de 4 semanas, mas recomenda-se que decorra um intervalo de 3 anos entre as duas doses (43,47).

No caso de um indivíduo suscetível contactar com um caso suspeito está ainda indicada a vacinação de urgência (até 72 horas após a exposição). Se tal ocorrer antes dos 12 meses de idade esta será considerada a “dose zero” e a criança deverá voltar a ser vacinada quando atingir os 12 meses e fazer a segunda dose normalmente aos 5 anos (2,47).

Indivíduos infetados com HIV deverão ser vacinados de acordo com a idade desde que não apresentem imunossupressão grave (43).

11.2.4. Efeitos adversos e contraindicações

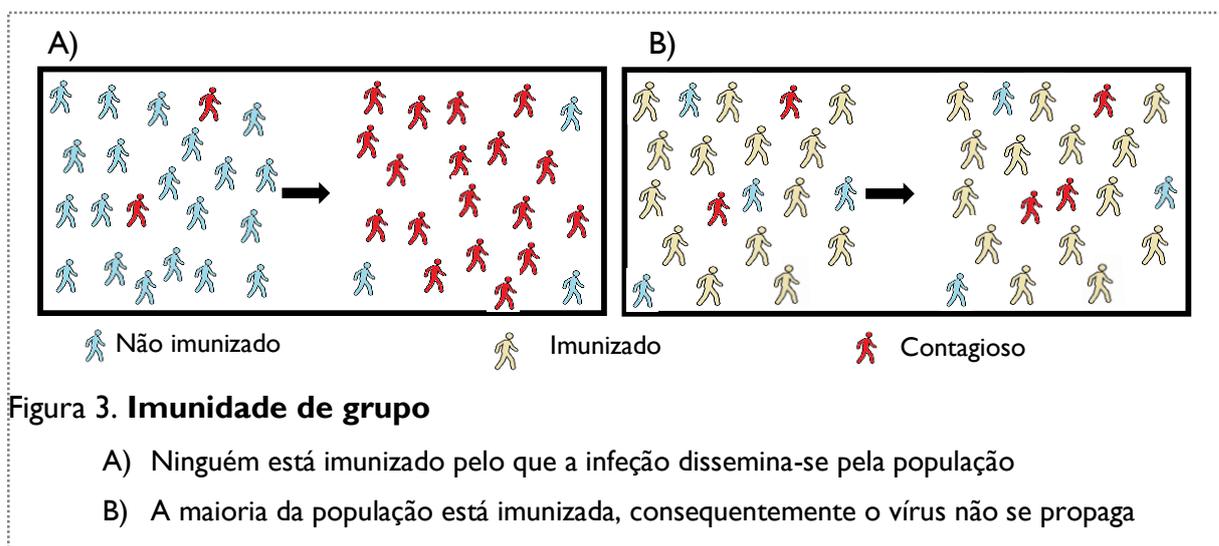
Antes de qualquer vacina ser introduzida no mercado tem de ser demonstrada a eficácia, segurança e qualidade da mesma, sendo ainda necessária a emissão de uma certificação de qualidade por cada lote distribuído. Desta forma, as reações adversas graves indubitavelmente associadas às vacinas são raras ou muito raras (43).

A reação adversa mais frequentemente associada às vacinas, de um modo geral, é a reação inflamatória local, associada a dor, rubor e inchaço (48). Uns dias após a administração da vacina contra o sarampo pode surgir *rash* cutâneo e febre (superior a 38.5 °C) (49). Há registo de episódios, embora raros, de parestesias, convulsões, adenomegalias cervicais,

artralgias e artropatias. Uma outra reação adversa incomum é a trombocitopenia temporária bem como as reações anafiláticas que, embora pouco frequentes, são consideradas graves (43).

Há certas situações em que a vacina é contraindicada. Por definição, uma contra-indicação consiste numa condição pessoal que desaconselha a utilização de um dado produto na medida em que os riscos seriam superiores aos benefícios (50). Desta forma, não é aconselhada a administração a quem já tenha desenvolvido um episódio de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da vacina, grávidas, doentes com imunodeficiência severa ou indivíduos que necessitem de terapêutica imunossupressora (inclusive doses elevadas de corticóides) e quem tenha necessitado de uma transfusão sanguínea ou de uma administração de imunoglobulinas há menos de três meses (2,48,49).

O vírus do sarampo, devido ao facto de ser transmitido por contacto direto, o Homem ser o único hospedeiro e de conferir imunidade para a vida, reúne todas as condições necessárias para que se verifique o efeito protetor da imunidade de grupo [figura 3]. Desta forma, se uma proporção suficiente da população tiver sido vacinada e, conseqüentemente, for imune, a probabilidade de transmissão reduz e os indivíduos suscetíveis estarão protegidos contra o vírus (51). Por outro lado, a proporção de população que tem de ser imune para se atingir e manter a imunidade de grupo é muito elevada, o que permanece um obstáculo para o objetivo final de erradicar o Sarampo (52).



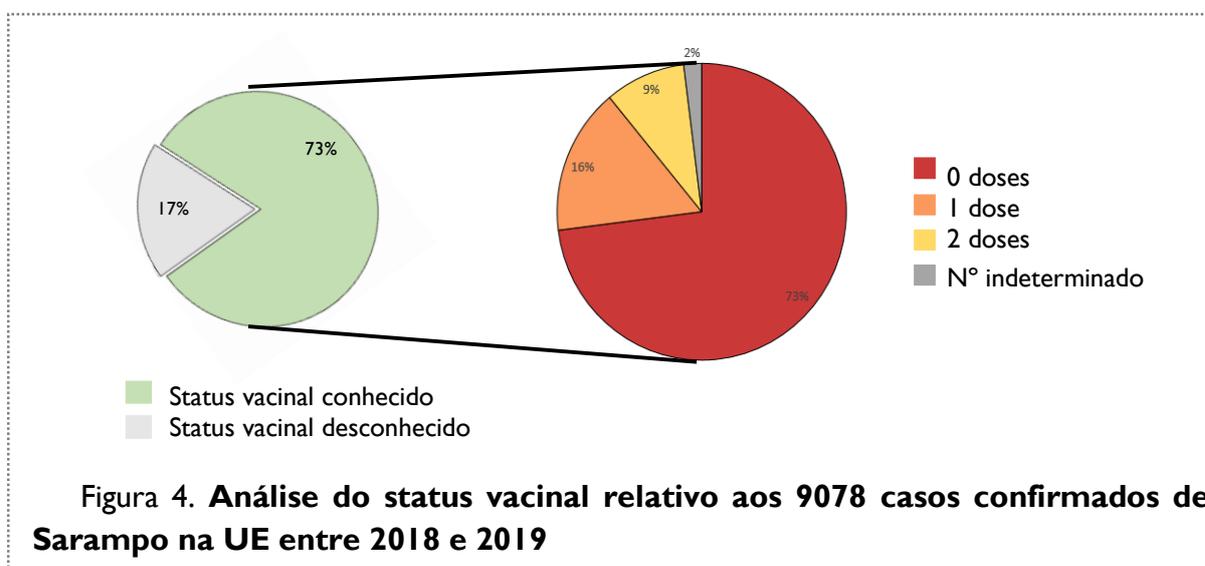
12. EPIDEMIOLOGIA

Entre 2000 e 2017, estima-se que a vacinação tenha prevenido 21.1 milhões de mortes, e neste período, o número de casos fatais reduziu em 80%, com cerca de 545000 óbitos em 2000 e cerca de 110000 em 2017 (5).

Por outro lado, nos últimos anos o objetivo final da erradicação global do Sarampo sofreu um revés uma vez que têm vindo a verificar-se surtos em países nos quais este já tinha sido considerado eliminado (53). A importação de casos de locais onde o sarampo ainda é endémico, tem sido a principal causa para tais ocorrências (2). Esta situação verificou-se em alguns países com Sistemas Nacionais de Saúde desenvolvidos (53), evidenciando que ainda existem falhas locais a nível da cobertura vacinal (54).

Desde 2015 o número de casos reportados à OMS tem vindo constantemente a aumentar, com registo de surtos por todo o globo, desde a América do Norte e Sul (destaque para a Venezuela), Europa e Sudeste asiático (53). Em 2017, e apenas na Região Europeia da OMS¹, foram registados 21315 casos (55) e em 2018 este número praticamente quadruplicou tendo-se atingido 82596 casos (56). Este ano, e apenas até julho já foram contabilizados cerca de 80000 casos. Os países que, de momento, apresentam as maiores taxas de incidência são (por ordem decrescente) Madagáscar, Ucrânia, Índia, Filipinas, Nigéria, Paquistão, Iémen, Brasil e República Democrática do Congo (57).

Analisando os dados do ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) e relativos unicamente a 30 países da União Europeia (UE), entre 1 de maio de 2018 e 30 de abril de 2019 contabiliza-se um total de 11975 casos suspeitos de Sarampo, dos quais 9078 foram laboratorialmente confirmados. Dos países cujo panorama é mais preocupante destacam-se a Itália (2138), a França (1745), Roménia (1387), Polónia (1052), Eslováquia (816), Reino Unido (778) e Alemanha (707). A faixa etária mais afetada foi a dos indivíduos com mais de 15 anos de idade (54% das situações registadas) seguida das crianças com menos de 5 anos (que contabiliza 29% dos casos) (58).

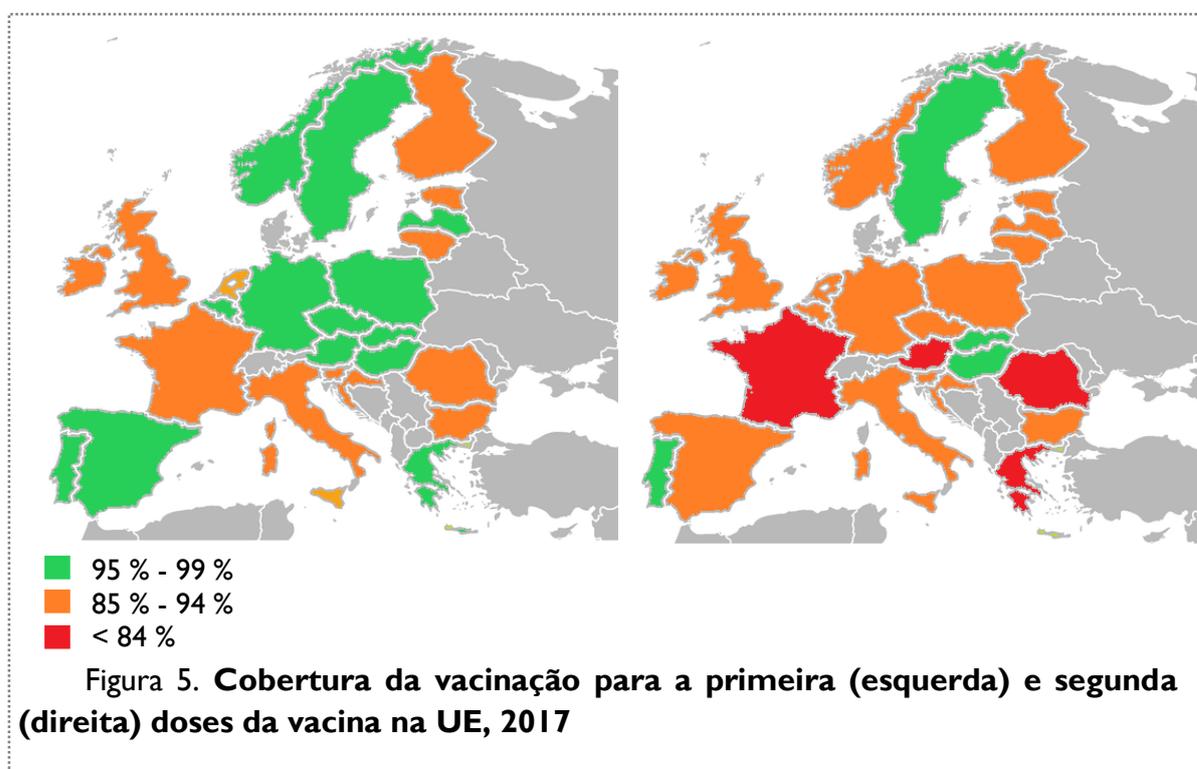


¹ Os Estados Membro da OMS estão agrupados em 6 regiões (Região Africana, Região das Américas, Região do Sudeste Asiático, Região do Mediterrâneo Oriental, Região do Pacífico Ocidental e Região Europeia).

A maioria dos casos dos quais não foi possível apurar se a vacina foi administrada dizem respeito a adultos com mais de 30 anos e, dentro dos casos registados em indivíduos sem nenhuma das doses da vacina, 86% correspondem a crianças com menos de um ano [figura 4]. De registar que esta é a faixa etária mais sujeita a complicações e, por conseguinte, a que seria mais beneficiada pela imunidade de grupo uma vez que, em grande parte dos países da EU a primeira dose é administrada apenas aos 12 meses (58).

13. COBERTURA DA VACINAÇÃO

Dada a elevada infecciosidade e facilidade de transmissão do vírus do sarampo, para impedir a transmissão do vírus e garantir a imunidade de grupo seria necessário que 95% da população fosse imune. Para o garantir é essencial uma cobertura vacinal nessa ordem o que ainda não foi alcançado na grande maioria dos países da UE (6, 58) [figura 5]. Em relação à segunda dose, apenas quatro países possuem a cobertura superior a 95%, estando Portugal incluído neste grupo, juntamente com a Suécia, a Eslováquia e a Hungria (58).



Inquestionavelmente, a vacinação é a forma mais eficaz de evitar a infeção e, com uma cobertura global de vacinação adequada, os surtos que se têm verificado nos últimos anos poderiam ter sido evitados (59). Embora certas pessoas não possam efetivamente ser

vacinadas, é um facto que, nos últimos anos, a proporção de pessoas que voluntariamente recusam a vacinação tem vindo a aumentar (54, 60).

Os movimentos anti-vacinação têm vindo a ter cada vez mais expressão (61), sendo impulsionados por um grupo muito heterogéneo de indivíduos, desde os críticos da conspiração até aos indivíduos com conhecimento e acesso a literatura científica, mas que seleccionam a informação que vai ao encontro das suas crenças pessoais (62). É um facto que a Internet facilitou à comunidade científica a partilha de publicações e artigos científicos, no entanto, também tornou mais fácil a disseminação de desinformação, na medida em que qualquer pessoa pode fazer-se passar por especialista de determinado tema (62), levando à disseminação de ideais próprios que, neste caso constituem uma ameaça à saúde pública (61).

Existem diversos fatores que contribuem para a relutância dos pais em vacinar os seus filhos, nomeadamente: as preocupações relativas à segurança e à eficácia das vacinas, a noção de suscetibilidade e gravidade da doença em causa e a desconfiança em relação aos Serviços Nacionais de Saúde (54). Um outro fator que tem sido alvo de debate é a associação da administração de vacinas ao subsequente desenvolvimento de autismo. Esta questão surgiu na sequência de um artigo publicado em 1998 na revista *The Lancet* que, entretanto, foi removido, mas ainda hoje levanta dúvidas em relação à segurança (63). Esta hipótese já foi totalmente descartada e concluiu-se que não existe qualquer relação entre o autismo e a administração de vacinas e, de igual modo, o autismo não está relacionado nem com o timerosal nem com o mercúrio (adjuvantes em algumas vacinas) (64).

Este tema é de tal modo atual que, em 2019, a relutância em relação às vacinas foi considerada pela OMS uma das dez maiores ameaças à saúde a nível global (59). Para o contrariar, vários países determinaram a vacinação como uma obrigação. Assim, a vacina contra o Sarampo é atualmente obrigatória em Itália, Eslováquia, Polónia, Bulgária, França, Croácia, Hungria, República Checa e Letónia (63).

14. CONCLUSÃO

A disseminação dos movimentos anti-vacinação constitui uma ameaça real à saúde pública (60). As vacinas foram vítimas do próprio sucesso. Há pais que têm vindo a duvidar da real necessidade de vacinar os seus filhos contra doenças com as quais nunca contactaram, não sabendo quão devastadoras podem ser, dado que nunca viram realmente os seus efeitos. Isto, simplesmente, porque a vacinação permitiu o seu controlo efetivo, mesmo tendo sido muito comuns no passado, atualmente surgem apenas de forma esporádica (54).

Perante a quantidade de informação de fácil acesso disponível atualmente, por vezes incorreta, é cada vez mais importante conhecer os factos antes de tomar decisões relativas à saúde (65). Ao optar pela vacinação, cada indivíduo está a proteger-se, não apenas a si, mas também àqueles que por motivos válidos não o podem fazer tendo, desta forma, um efeito direto na comunidade em que vive (66).

Felizmente, o ato de vacinar ainda é a norma (54) e foram já atingidos progressos significativos, com uma redução clara na incidência e mortalidade globais. Todavia há ainda um longo caminho a percorrer (13). O objetivo, traçado pelo plano de Ação Europeu para Vacinas, de impedir a transmissão endémica por um período mínimo de 12 meses na Região Europeia até 2015 não foi atingido e, tendo em conta o panorama atual a nível de casos endémicos, falhas na cobertura de vacinação e risco de continuarem a surgir surtos, será muito difícil alcançar este objetivo até ao final de 2020 (67).

15. REFERÊNCIAS

1. MOSS, J. *Measles*. The Lancet, 2017; 390(10111), 2490–2502
2. BESTER, C. *Measles and Measles Vaccination*. JAMA Pediatrics, 2016; 70(12), 1209
3. Assessment report of the Global Vaccine Action Plan. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2018. Geneva: World Health Organization;(WHO/IVB/18.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. GRIFFIN, E. *Measles virus-induced suppression of immune responses*. Immunological Reviews, 2010; 236(1), 176–189
5. World Health Organization. *Measles fact sheet - Measles in the WHO European Region*, July 2016. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/276379/Factsheet-Measles-en.pdf
6. *Eliminating measles and rubella - Framework for the verification process in the WHO European Region*, 2014. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/247356/Eliminating-measles-and-rubella-Framework-for-the-verification-process-in-the-WHO-European-Region.pdf
7. World Health Organization. *Measles vaccines - WHO position paper—April 2017*. Wkly Epidemiol Rec, 2017; 92: 205–27
8. STANLEY, P., WALTER, O. and PAUL, A. - *Vaccines*, Saunders, 6th Edition, 2012. P.352-386. ISBN 9781455700905
9. World Health Organization. *European Vaccine Action Plan 2015-2020*. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/255679/WHO_EVAP_UK_v30_WEBx.pdf
10. HUONG, M., AMY, F., JONATHAN, T. and GREGORY, W. *Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, 2013; 62(RR04);1-34
11. VRIES, D. and SWART, L. *Measles Immune Suppression: Functional Impairment or Numbers Game?* PLoS Pathogens, 2014; 10(12), e1004482
12. DUKE, T. and MGONE, S. *Measles: not just another viral exanthem*. The Lancet, 2003; 361(9359), 763–773.

13. WILLIAM, M. and DIANE, G. *Measles*. *Lancet*, 2012; 379: 153–64
14. LAKSONO, B., VRIES, R., MCQUAID, S., DUPREX, W. and SWART, R. *Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis*. *Viruses*, 2016; 8(8), 210.
15. WILLIAM, M. and DIANE, G. *Global measles elimination*. *Nat Rev Microbiol*, 2006; 4(12):900-8
16. TAHARA, I., TAKEDA, M. and YANAGI, Y. *Contributions of matrix and large protein genes of the measles virus edmonston strain to growth in cultured cells as revealed by recombinant viruses*. *J Virol*, 2005; 79(24):15218-25
17. LUDLOW, M., LEMON, K., VRIES, D., MCQUAID, S., MILLAR, L., AMERONGEN, G., YÜKSEL, S., VERBURGH, R., OSTERHAUS, A., SWART, R. and DUPREX, P. *Measles Virus Infection of Epithelial Cells in the Macaque Upper Respiratory Tract Is Mediated by Subepithelial Immune Cells*. *Journal of Virology*, 2013; 87(7), 4033–4042
18. VRIES, D., MESMAN, A., GEIJTENBEEK, B., DUPREX, P. and SWART, L. *The pathogenesis of measles*. *Current Opinion in Virology*, 2012; 2(3), 248–255
19. LEMON, K., VRIES, D., MESMAN, W., MCQUAID, S., AMERONGEN, G., YÜKSEL, S., LUDLOW, M., RENNICK, L., KUIKEN, T., RIMA, B., GEIJTENBEEK, T., OSTERHAUS, A., DUPREX, W. and SWART, R. *Early Target Cells of Measles Virus after Aerosol Infection of Non-Human Primates*. *PLoS Pathogens*, 2011; 7(1), e1001263
20. LEONARD, J., HODGE, G., VALLE, J., MCCHESENEY, B. and CATTANEO, R. *Measles Virus Selectively Blind to Signaling Lymphocytic Activation Molecule (SLAM; CD150) Is Attenuated and Induces Strong Adaptive Immune Responses in Rhesus Monkeys*. *Journal of Virology*, 2010; 84(7), 3413–3420.
21. SINGH, K., LI, N., MARK, C., MATEO, M., CATTANEO, R. and SINN, L. *Cell-to-Cell Contact and Nectin-4 Govern Spread of Measles Virus from Primary Human Myeloid Cells to Primary Human Airway Epithelial Cells*. *Journal of Virology*, 2016; 90(15), 6808–6817
22. LUDLOW, M., MCQUAID, S., MILNER, D., SWART, L. and DUPREX, P. *Pathological consequences of systemic measles virus infection*. *The Journal of Pathology*, 2014; 235(2), 253–265
23. MOSS, W. and SCOTT, J. World Health Organization. *WHO Immunological Basis for Immunization Series. Module xx: Measles*. Disponível em: https://www.who.int/immunization/sage/Module_on_Measles_Immunology_26Aug08.pdf
24. GRIFFIN, D. *The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity*. *Viruses*, 2016; 8(10), 282

25. TAMASHIRO, G., PEREZ, H. and GRIFFIN, E. *Prospective study of the magnitude and duration of changes in tuberculin reactivity during uncomplicated and complicated measles.* The Pediatric Infectious Disease Journal, 1987; 6(5), 451–453
26. MINA, J., METCALF, E., SWART, L., OSTERHAUS, E. and GRENFELL, T. *Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality.* Science, 2015; 348(6235):694-9
27. DRUTZ, J. *Measles.* Pediatrics in Review, 2016; 37(5), 220–221.
28. FISHER, L., DEFRES, S. and SOLOMON, T. *Measles-induced encephalitis.* QJM, 2014; 108(3), 177–182
29. LESSLER, J., REICH, G., BROOKMEYER, R., PERL, M., NELSON, E. and CUMMINGS, A. *Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review.* Lancet Infect Dis, 2009; 9: 291–300.
30. REUTER, D. and SCHNEIDER-SCHAULIES, J. *Measles virus infection of the CNS: human disease, animal models, and approaches to therapy.* Medical Microbiology and Immunology, 2010; 199(3), 261–271.
31. WOLFSON, J., GRAIS, F., LUQUERO, J., BIRMINGHAM, E. and STREBEL, M. *Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies.* International Journal of Epidemiology, 2009; 38(1), 192–205
32. SEMBA, D. and BLOEM, W. *Measles blindness.* Survey of Ophthalmology, 2004; 49(2), 243–255
33. OGBUANU, U., ZEKO, S., CHU, Y., MUROUA, C., GERBER, S., WEE, R., KRETSINGER, K., WANNEMUEHLER, K., GERNDT, K., ALLIES, M., SANDHU, S. and GOODSON, L. *Maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with measles during pregnancy: Namibia, 2009–2010.* Clin Infect Dis 2014; 58: 1086–92
34. BELLINI, J., ROTA, S., LOWE, E., KATZ, S., DYKEN, R., ZAKI, R., SHIEH, J. and ROTA, A. *Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized.* J Infect Dis 2005; 192: 1686–93
35. CAMPBELL, H., ANDREWS, N., BROWN, E. and MILLER, E. *Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE.* Int J Epidemiol 2007; 36: 1334–48
36. GRIFFIN, E. *Measles virus and the nervous system.* Handbook of Clinical Neurology, 2014; 577–590

37. World Health Organization. *Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection*. Second edition. Disponível em: https://www.who.int/ihr/elibrary/manual_diagn_lab_mea_rub_en.pdf
38. HYDE, T., NANDY, R., HICKMAN, C., LANGIDRIK, J., STREBEL, P., PAPANIA, M., SEWARD, J. and BELLINI, W. *Laboratory confirmation of measles in elimination settings: experience from the Republic of the Marshall Islands, 2003*. Bull World Health Organ, 2009; 87(2): 93–98
39. HELFAND, F., HEATH, L., ANDERSON, J., MAES, F., GURIS, D. and BELLINI, J. *Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset*. J Infect Dis, 1997; 175: 195–99
40. KABRA, K., LODHA, R. and HILTON, J. *Antibiotics for preventing complications in children with measles*. Cochrane Database Syst Rev, 2008; 3: CD001477
41. BARNARD, L. *Inhibitors of measles virus*. Antiv Chem Chemother 2004; 15: 111–19
42. REUTER, D., SCHNEIDER-SCHAULIES, J. *Measles virus infection of the CNS: human disease, animal models, and approaches to therapy*. Med Microbiol Immunol, 2010; 199: 261–71
43. Norma nº 016/2016 de 16/12/2016 DGS. *Plano Nacional de Vacinação 2017*
44. CONDACK, C., GRIVEL, C., DEVAUX, P., MARGOLIS, L. and CATTANEO, R. *Measles virus vaccine attenuation: suboptimal infection of lymphatic tissue and tropism alteration*. J Infect Dis 2007; 196: 541–49
45. GRIFFI, E., PAN, H. and MOSS, J. *Measles vaccines*. Front Biosci 2008; 13: 1352–70
46. PREMENKO-LANIER, M., ROTA, A., RHODES, G., VERHOEVEN, D., BAROUCH, D., LERCHE, N., LETVIN, N., BELLINI, W. and MCCHESENEY, M. *DNA vaccination of infants in the presence of maternal antibody: a measles model in the primate*. Virology 2003; 307: 67–75
47. Norma nº 008/2017 de 05/07/2017 DGS. *Campanha de vacinação de repescagem contra o sarampo – crianças e adultos*
48. WELLINGTON, K. and GOA, L. *Measles, Mumps, Rubella Vaccine - A Review of its use in the Prevention of Measles, Mumps and Rubella*. Drugs, 63(19), 2003; 2107–2126
49. Summary of product characteristics. M-M-RVAXPRO. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010090688568/anx_88568_en.pdf

50. *contraindicação* in Dicionário infopédia da Língua Portuguesa [em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2019. [consult. 2019-06-29 11:57:34]. Disponível em: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/contraindicação>
51. FOX, P. *Herd Immunity and Measles*. *Clinical Infectious Diseases*, 1983; 5(3), 463–466.doi:10.1093/clinids/5.3.463
52. QUADRI-SHERIFF, M., HENDRIX, K., DOWNS, S., STURM, L., ZIMET, G. and FINNELL, S. *The Role of Herd Immunity in Parents' Decision to Vaccinate Children: A Systematic Review*. *Pediatrics*, 2012; 130(3):522-30
53. FURUSE, Y. and OSHITANI, H. *Global Transmission Dynamics of Measles in the Measles Elimination Era*. *Viruses*, 2017; 9(4), 82
54. SALMON, A., DUDLEY, Z., GLANZ, M. and OMER, B. *Vaccine hesitancy*. *Vaccine*, 2015; 33, D66–D71
55. World Health Organization. *WHO EpiData*. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/362448/epi-data-jan2017-dec2017-eng.pdf
56. World Health Organization. *WHO EpiData*. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/394060/2019_01_Epi_Data_EN_Jan-Dec-2018.pdf
57. World Health Organization. *Global Measles and Rubella Update July 2019*. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/
58. European Centre for Disease Prevention and Control. *Monthly measles and rubella monitoring report – June 2019*. Stockholm: ECDC; 2019
59. World Health Organization. *Ten threats to global health in 2019*. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
60. PAULES, C., MARSTON, D. and FAUCI, S. *Measles in 2019 - Going Backward*. *N Engl J Med*, 2019; 380(23): 2185-2187
61. HOFFMAN, L., FELTER, M., CHU, H., SHENSA, A., HERMANN, C., WOLYNN, T., WILLIAMS, D. and PRIMACK, B. A. *It's not all about autism: The emerging landscape of anti-vaccination sentiment on Facebook*. *Vaccine*, 2019; 37(16), 2216–2223
62. World Health Organization. *How to respond to vocal vaccine deniers in public*. Copenhagen; 2017

63. BOZZOLA, E., SPINA, G., RUSSO, R., BOZZOLA, M., CORSELLO, G. and VILLANI, A. *Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: the position of the Italian pediatric society*. Italian Journal of Pediatrics, 2018; 44(1):67
64. TAYLOR, E., SWERDFEGER, L. and ESLICK, D. *Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies*. Vaccine, 2014; 32(29), 3623–3629
65. Centers for Disease Control and Prevention. *Common Vaccine Safety Concerns*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/index.html>
66. KIM, H., JOHNSTONE, J. and LOEB, M. *Vaccine herd effect*. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2011; 43(9), 683–689
67. World Health Organization. *European Vaccine Action Plan 2015-2020 Midterm report*. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/381184/evap-midterm-report-eng.pdf