



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Rita Sequeira Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Malária: Novas estratégias terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria do Carmo Moço, da Dra. Ana Patrícia Rei e da Professora Doutora Maria Manuel Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020



# UNIVERSIDADE D COIMBRA

Rita Sequeira Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Malária: Novas estratégias terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria do Carmo Moço, da Dra. Ana Patrícia Rei e da Professora Doutora Maria Manuel Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

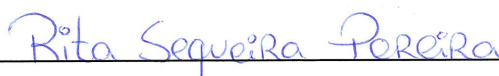
Outubro de 2020

## Declaração de Autoria

Eu, Rita Sequeira Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 20142404434, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Malária: Novas estratégias terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 30 de outubro de 2020.



(Rita Sequeira Pereira)

## **Agradecimentos**

### **A toda a minha família,**

Aos meus pais, por sempre acreditarem em mim. Por tornarem este sonho possível. Por todo o apoio e confiança. Não há palavras suficientes para vos agradecer.

Ao meu irmão, por me acompanhar a cada passo. Por ser o melhor exemplo que poderia ter. Por me ensinar que com esforço, dedicação e devoção tudo se consegue alcançar.

À Pipinha e ao João Pedro, que serão sempre os meus pequeninos, por muito que cresçam. À Amélia, à Ita, ao Tónio e ao Nuno, por serem um porto seguro e nunca deixarem que nada me falte. À tia Lurdes e à tia Guida, por todo o carinho. Aos meus avós.

### **Aos meus amigos,**

À Margarida, por me acompanhar todos estes anos, pela entreeajuda e pelas tantas histórias que partilhamos. À Joana, por juntas sermos “*a cabeça e o coração*”, por vivermos as aventuras mais memoráveis. À Bia e à Elsa, pelo companheirismo de todas as horas, pelas peripécias infinitas que criamos e resolvemos em conjunto. À Carolina, pelos bons momentos que vivemos nesta cidade. À Rita, por esta ligação, por sabermos que podemos contar uma com a outra, independentemente da distância.

Aos amigos de sempre, por todas as histórias vividas e pelas que ainda estão por vir. Pela amizade sincera. Por crescermos sem deixar que os nossos caminhos se desencontrem, que seja assim pela vida fora.

A todas as amizades que Coimbra me deu. A todos com quem pude partilhar esta caminhada e que tornaram estes anos muito mais incríveis do que algum dia imaginei. Levo o coração cheio de boas recordações.

### **À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra,**

A minha casa nos últimos anos, que tanto me ensinou para além do que está nos livros. Ao NEF/AAC, por ser das experiências mais marcantes do meu percurso académico. Aos funcionários, por toda a ajuda que não passa despercebida. Aos professores, pela disponibilidade e pela excelência de ensino. Em especial à Professora Doutora Maria Manuel, que foi uma referência para mim desde os primeiros dias de Ciências Bioanalíticas, agradeço todo o apoio e orientação.

**À equipa da Farmácia Moço,**

Agradeço pela excelente orientação e por todos os valores da profissão Farmacêutica que me transmitiram.

**À equipa do departamento de Desenvolvimento de Negócio da Bluepharma,**

Em especial à Patrícia e à Catarina, agradeço pelo excecional ambiente de trabalho e por me fazerem acreditar que consigo chegar a qualquer lugar.

**A Coimbra,**

Cidade que levarei para sempre no coração. Pelo seu encanto e magia. Pela tradição e saudade. Pela vida académica e pelos dias de estudo intensivo. Por tudo o que me ofereceu e tudo o que me ensinou. Pelas memórias e pelas amizades que levo para a vida.

## Índice

### PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. Introdução.....	9
2. Farmácia Moço.....	10
3. Análise SWOT .....	11
3.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes).....	11
3.1.1. Integração na equipa e profissionalismo.....	11
3.1.2. Número de estagiários.....	11
3.1.3. Progressão do estágio.....	12
3.1.4. Serviços farmacêuticos.....	13
3.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	14
3.2.1. Dificuldade a nível do aconselhamento farmacêutico.....	14
3.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	14
3.3.1. Ações de formação.....	14
3.3.2. Medicamentos manipulados.....	15
3.4. <i>Threats</i> (Ameaças).....	15
3.4.1. COVID-19 e interrupção do estágio.....	15
3.4.2. Receitas manuais.....	16
3.4.3. Valor dos medicamentos mencionado na guia de tratamento.....	17
4. Casos Práticos.....	18
5. Considerações Finais.....	20
Referências Bibliográficas.....	22

### PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Abreviaturas.....	24
1. Introdução.....	25
2. Bluepharma®.....	26
2.1 <i>Business Development</i> e <i>Portfolio Management</i> .....	26
3. Análise SWOT.....	27
3.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes).....	27
3.1.1. Integração e ambiente de trabalho.....	27
3.1.2. Formação contínua.....	28
3.1.3. Conhecimentos de informática na ótica do utilizador.....	28
3.1.4. Atividades do <i>Portfolio Management</i> .....	29
3.1.5. Metodologia <i>Kaizen</i> .....	30
3.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	31
3.2.1. Duração do estágio.....	31
3.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	31
3.3.1. Teletrabalho.....	31

3.3.2. Autonomia e desenvolvimento do pensamento crítico .....	32
3.3.3. Aquisição de conhecimentos para além do MICF .....	33
3.4. <i>Threats</i> (Ameaças).....	33
3.4.1. Condicionamento da empresa devido a COVID-19.....	33
4. Considerações Finais .....	34
Referências Bibliográficas .....	35

## **PARTE III – MONOGRAFIA "MALÁRIA: NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS"**

Lista de Abreviaturas .....	37
Lista de Figuras .....	39
Lista de Esquemas .....	39
Lista de Tabelas .....	39
Resumo .....	40
Abstract.....	41
1. Introdução.....	42
2. Malária.....	43
2.1. Agente etiológico.....	43
2.2. Epidemiologia.....	43
2.3. Ciclo de vida .....	45
2.4. Transmissão .....	46
2.5. Clínica, sintomatologia e diagnóstico .....	47
2.6. Prevenção e controlo .....	51
2.6.1. Vacinação .....	54
3. Terapêutica antimalárica atual .....	55
3.1. Limitações da terapêutica .....	58
3.1.1. Resistência aos antimaláricos .....	58
4. Novas estratégias terapêuticas.....	60
4.1. Terapêutica tripla combinada com artemisinina (TACT) .....	60
4.2. Tafenoquina.....	63
4.3. Cipargamina.....	66
5. Considerações Finais .....	69
Referências Bibliográficas .....	71

# PARTE I

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA MOÇO



Orientado pela Dra. Maria do Carmo Moço



## **Lista de Abreviaturas**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**ARSC** – Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.

**COVID-19** – Doença por Coronavírus 2019 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*)

**DGS** – Direção-Geral da Saúde

**DHPC** – Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (do inglês, *Direct Healthcare Professional Communication*)

**EPI** – Equipamento de Proteção Individual

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**hCG** – Gonadotrofina Coriônica Humana (do inglês, *human Chorionic Gonadotropin*)

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

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM** – Medicamento Sujeito a Receita Médica

**PEM** – Prescrição Eletrónica Médica

**PVP** – Preço de Venda ao Público

**SARS-CoV-2** – Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus-2 (do inglês, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** – Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

**TSH** – Hormona Estimulante da Tireoide (*Thyroid Stimulating Hormone*)

## I. Introdução

O estágio curricular em farmácia comunitária, inserido na conclusão do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), permite aos estudantes um contacto com o mundo profissional, assim como a possibilidade de pôr em prática toda a formação dos últimos 5 anos. Neste sentido, tive a oportunidade de realizar o estágio curricular na Farmácia Moço, sob orientação da Dra. Maria do Carmo Moço, durante um período total de 4 meses, 719 horas.

A farmácia de oficina constitui um forte pilar do Serviço Nacional de Saúde (SNS), garantindo o acesso ao medicamento e a prestação de cuidados de saúde a toda a população, tanto a nível preventivo como terapêutico.<sup>1</sup> O papel do farmacêutico, e em particular do farmacêutico comunitário, é central na cadeia de saúde. Dada a facilidade de acesso à farmácia e a proximidade estabelecida com o utente, o farmacêutico é, muitas vezes, o primeiro e/ou o último contacto do utente com um profissional de saúde. Deste modo, um dos fatores pelos quais a farmácia deve primar, e que contribui para a distinção entre a farmácia de oficina e locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), é o aconselhamento farmacêutico.

A profissão farmacêutica exige um conhecimento completo sobre o medicamento e uma constante atualização científica, dada a evolução significativa do setor nas últimas décadas, e é, portanto, dever do farmacêutico saber dar uma resposta íntegra às necessidades do utente, devendo esclarecer todas as suas dúvidas de forma clara e perceptível. Para além do aconselhamento e acompanhamento farmacoterapêutico especializado, compete-nos também promover o uso racional do medicamento.

Esta profissão engloba um amplo espectro de atividades, que devem ser exercidas com responsabilidade, respeito pelas normas deontológicas, ética profissional e competência, sendo o principal foco a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral.<sup>2</sup>

A análise SWOT presente no seguinte relatório permite a avaliação dos fatores internos – Forças (*Strengths*) e Fraquezas (*Weaknesses*) – e fatores externos – Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) que surgiram no decorrer do estágio curricular em farmácia comunitária.

## **2. Farmácia Moço**

A Farmácia Moço iniciou a sua atividade em 1991 em Almalaguês, tendo sido transferida em 2012 para a Avenida Fernando Namora, em Coimbra. A sua localização numa zona movimentada e de fácil acesso justifica a heterogeneidade dos utentes que se deslocam à farmácia, existindo uma diversidade relativamente às suas idades, patologias e necessidades.

Também contribui para tal facto o horário alargado, sendo este das 9:00h às 21:30h de segunda a sexta-feira e das 9:00h às 20:00 ao sábado. Realiza ainda o serviço permanente de 20 em 20 dias, de acordo com a calendarização definida pela Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. (ARSC).

A equipa é constituída pela Diretora Técnica e proprietária, Dra. Maria do Carmo Moço, por 4 farmacêuticos, Dr. João Aveiro, Dra. Inês Lucas, Dra. Ana Fonseca e Dra. Jéssica Lopes, por 2 técnicos de farmácia, Márcia Bastos e Daniel Silva e pela responsável de limpeza, D. Júlia Lourenço.

Relativamente à organização espacial, é constituída pela sala de atendimento, dois gabinetes de atendimento personalizado, a zona de armazenamento, o gabinete da direção técnica, o laboratório, as instalações sanitárias, a zona de receção e gestão de encomendas, um armazém secundário e a copa. A sala de atendimento ao público, para além de 5 balcões de atendimento, engloba zonas dirigidas a dermocosmética, suplementação alimentar, puericultura, podologia, ortopedia, entre outros produtos que variam sazonalmente.

A farmácia disponibiliza diversos serviços farmacêuticos, tais como a determinação de parâmetros bioquímicos, medição da tensão arterial e tratamento de feridas. Para além do mencionado, dispõe ainda de consultas de cessação tabágica, de podologia e de nutrição.

### 3. Análise SWOT



#### 3.1. Strengths (Pontos Fortes)

##### 3.1.1. Integração na equipa e profissionalismo

Um dos aspetos que marcaram esta fase do meu percurso foi a forma como fui integrada na equipa da Farmácia Moço. Esta é constituída por sete elementos que, desde o primeiro dia, tiveram a preocupação de me incluir na equipa e explicar os métodos de trabalho.

Para além da integração, destaco a disponibilidade de todos para me mostrar as diversas funções do farmacêutico e para esclarecer qualquer dúvida, o que me permitiu conseguir resolver problemas de forma cada vez mais independente e ir assimilando mais conhecimentos.

A experiência e o exemplo dos membros da equipa permitiram-me também perceber a forma como deve ser feita a abordagem consoante a situação e a pré-disposição da pessoa a quem estamos a prestar um atendimento. Foi notório o profissionalismo e ética presentes nas mais variadas situações, sempre tendo como foco a saúde e bem-estar do utente.

##### 3.1.2. Número de estagiários

Logo no início do estágio percebi que ser a única estagiária era uma grande vantagem, o que vim a confirmar ao longo do tempo. Os primeiros dias foram um pouco complexos,

pois desconhecia o funcionamento da farmácia, no entanto, todos os membros da equipa focaram alguma da sua atenção em mim e preocuparam-se em me elucidar sobre o trabalho que desempenhavam e em me explicar as tarefas que tinha que realizar. Por ser a única pessoa em aprendizagem, nesta fase inicial tive praticamente sempre disponibilidade de alguém para me auxiliar, para supervisionar o meu trabalho, de forma a corrigir eventuais erros, assim como para esclarecer todas as minhas dúvidas. Já na fase final, tive a oportunidade de trabalhar com outros estagiários.

### **3.1.3. Progressão do estágio**

O desenvolver do estágio foi feito de forma gradual, começando pelas tarefas de *back-office*. Iniciei com o armazenamento de medicamentos, o que me mais tarde pude comprovar que foi muito útil. Em primeiro lugar porque, no caso dos medicamentos, me permitiu contactar com os nomes comerciais associados ao princípio ativo. Percebi ainda a importância de, durante a arrumação, estar atenta não só ao nome do medicamento ou princípio ativo, mas também à forma farmacêutica, dosagem, associações de princípios ativos, quantidades de cada embalagem, condições de armazenamento e ainda prazo de validade, de forma a cumprir o princípio *first-expired, first-out*, isto é, a organização de forma a que o produto com prazo de validade mais curto seja o primeiro a ser vendido. Para além do mencionado, este processo foi essencial para me familiarizar e saber a localização de todos os produtos para além dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM, tais como produtos de veterinária, dermocosmética, puericultura, ortopedia, suplementação alimentar, higiene, bucodentários, entre outros. Esta etapa revelou-se de extrema importância para as fases posteriores, uma vez que conhecer e localizar os produtos facilita e agiliza o atendimento.

De seguida comecei a explorar o sistema Sifarma 2000<sup>®</sup> através de tarefas relacionadas com a gestão de produtos e com as encomendas, onde tratei dos processos de receção e de devolução. Nesta fase aproveitei também para explorar o sistema no que diz respeito às fichas dos produtos, particularmente a informação científica, de forma a aprender sobre indicações terapêuticas, posologia e doses, interações, precauções, contra-indicações e reações adversas.

De forma a preparar-me melhor para o atendimento ao balcão, tratei previamente de atendimentos para entrega ao domicílio. Deste modo aprendi a trabalhar com a parte do atendimento do sistema Sifarma 2000<sup>®</sup> e tive também a possibilidade de comunicar com os utentes que nos contactavam para fazer o pedido.

Entretanto iniciei o atendimento ao público, sendo esta a fase mais cativante para mim, dado o contacto interpessoal e a relação que deve ser estabelecida entre o utente e o farmacêutico. Ao longo dos atendimentos, tal como era expectável, surgiram várias dúvidas a nível do aconselhamento e do próprio programa, que sempre procurei esclarecer com algum dos colegas.

Considero que a organização progressiva da minha aprendizagem foi muito positiva, uma vez que fui adquirindo conhecimentos e competências necessárias à fase seguinte. Deste modo também ganhei mais confiança por conseguir realizar tarefas de forma cada vez mais autónoma, organizada, e por perceber a minha evolução ao longo do estágio.

#### **3.1.4. Serviços farmacêuticos**

Com o objetivo de contribuir de forma cada vez mais ativa para a saúde e bem-estar dos utentes, a Farmácia Moço disponibiliza vários serviços farmacêuticos.

A determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos) e a medição da tensão arterial permitiram-me um contacto muito mais próximo com o utente. Este serviço é feito no gabinete, o que é favorável para conversar com maior abertura por parte do utente comparativamente ao que acontece num atendimento ao balcão. Deparei-me com situações em que os mesmos apontavam possíveis causas de alterações dos parâmetros como, por exemplo, o não cumprimento da posologia indicada pelo médico. Para além do mencionado, muitas vezes eram utentes fidelizados que recorriam a este serviço, sendo possível fazer um aconselhamento contínuo e tentar implementar medidas não farmacológicas.

Relativamente ao tratamento de feridas, tive oportunidade de acompanhar a fase final do tratamento de uma úlcera venosa, sendo que me foi explicada toda a evolução da ferida e como foram atingidos ao longo do tempo os bons resultados de cicatrização.

As consultas de nutrição que a farmácia dispõe estão associadas à Dieta EasySlim®. Estas também foram úteis para a minha formação uma vez que pude perceber quais os produtos de suplementação que, aliados à prática desportiva e uma alimentação equilibrada, contribuem para estilos de vida mais saudáveis.

## **3.2. Weaknesses (Pontos Fracos)**

### **3.2.1. Dificuldade a nível do aconselhamento farmacêutico**

A farmácia é, atualmente, um espaço de saúde e não apenas um local de dispensa de medicamentos. Deste modo, são inúmeros os MNRSM, produtos e dispositivos médicos disponíveis para satisfazer as mais variadas necessidades dos utentes, abrangendo diversas áreas, como é o caso de produtos veterinários, suplementação alimentar, puericultura, dermofarmácia e cosmética, entre outros.

Tendo em conta a grande diversidade de produtos, senti alguma dificuldade relativamente ao aconselhamento dos mesmos, em particular nos primeiros meses de estágio. De forma a ultrapassar este obstáculo procurei ir conhecendo melhor os produtos aquando da reposição e, a nível do atendimento, recorri à ajuda dos colegas de equipa para responder às questões dos utentes. Com o avançar do estágio percebi que já estava mais familiarizada com vários produtos e que já conseguia fazer um aconselhamento de forma mais autónoma e transmitir mais confiança.

## **3.3. Opportunities (Oportunidades)**

### **3.3.1. Ações de formação**

Nos primeiros dois meses de estágio tive a oportunidade de assistir a ações de formação que tiveram um impacto positivo sobre a dificuldade no aconselhamento farmacêutico, apresentada anteriormente.

Pude assistir a uma formação sobre suplementos multivitamínicos, onde fiquei a conhecer o portfólio das marcas, a distinção entre os seus produtos e as situações para as quais podem ser aconselhados, de forma a melhorar o bem-estar do utente. Relativamente à dermocosmética, assisti a uma formação onde me apresentados os novos produtos da marca em questão, destacando os seus ativos e as suas aplicações.

Considero que a formação contínua é extremamente importante dada a evolução da área farmacêutica e o constante surgimento de novos MNSRM, dispositivos médicos e produtos que exigem conhecimento por parte do farmacêutico para que seja feita a sua correta utilização. Infelizmente, muitas das formações que estavam agendadas foram canceladas dado o impacto causado pela doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) e as medidas de segurança implementadas.

### **3.3.2. Medicamentos manipulados**

Um medicamento manipulado é preparado no laboratório da farmácia, sob a responsabilidade de um farmacêutico, destinando-se especificamente a um doente, quando as especialidades farmacêuticas produzidas industrialmente não satisfazem determinada patologia ou necessidade. Este é elaborado segundo uma receita médica ou seguindo-se as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário.<sup>3</sup>

Apesar da sua importância dado o mencionado anteriormente e apesar de fazer parte de uma das especificidades da profissão farmacêutica, o uso de medicamentos manipulados tem sido cada vez menor, dada a evolução da indústria farmacêutica.

Contudo, tive a oportunidade de preparar dois medicamentos manipulados: uma pomada de vaselina salicilada a 10% e também uma solução alcoólica de ácido bórico. Em ambos os casos o processo englobou a verificação do bom estado do material de laboratório e das matérias-primas, os cálculos prévios, a preparação do manipulado, a verificação de características como o aspeto e cor, o acondicionamento, o prazo de validade a aplicar e condições de armazenamento, a rotulagem, o preenchimento da ficha de preparação e o cálculo do preço de venda ao público (PVP).

Tendo em conta o meu gosto pessoal relacionado com farmácia galénica, considero que foi extremamente importante e motivador perceber melhor toda a logística que envolve a preparação de medicamentos manipulados, do primeiro ao último passo.

## **3.4. Threats (Ameaças)**

### **3.4.1. COVID-19 e interrupção do estágio**

Devido ao impacto mundial provocado pelo vírus síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-2 (SARS-CoV-2) e a necessidade de implementação de planos de contingência, os estágios curriculares foram temporariamente suspensos. Dada a minha opção de realizar um segundo estágio, em indústria farmacêutica, só foi possível retomar o estágio em farmácia comunitária após uma paragem de 5 meses.

Este aspeto constituiu uma ameaça uma vez que no regresso para finalizar o estágio foi necessário perder algum tempo a assegurar-me de que estava a cumprir de forma correta e com todos os pormenores as tarefas que já realizava de forma autónoma antes desta interrupção. Contudo, após os primeiros dias na farmácia e a readaptação, penso que superei



a maioria dessas adversidades e continuei a aprender novas funções, de forma a progredir no estágio.

Relativamente ao plano de contingência e medidas de prevenção aplicadas na farmácia, existiu a necessidade de uma reorganização de forma a gerir o número de pessoas dentro do espaço, criar corredores de passagem, aquisição de equipamento de proteção individual (EPI) e implementar todas as medidas de segurança delegadas pela Direção-Geral da Saúde (DGS) e outras entidades relacionadas às farmácias.

De todas as alterações implementadas, cuja importância é inquestionável, considero que os vidros de separação aplicados nos balcões de atendimento e o uso de máscara vieram dificultar um pouco a interação com o utente durante o atendimento. Foram inúmeras as situações, principalmente na população geriátrica, em que notei certa dificuldade em entender a necessidade do utente, assim como percebi que a informação que transmitia nem sempre era compreendida sem uma segunda explicação. Deste modo, foi fundamental encontrar outras formas para criar empatia, para transmitir confiança e para garantir que todas as indicações foram assimiladas.

### **3.4.2. Receitas manuais**

A eliminação progressiva de receitas manuais tem vindo a ser aplicada pelo SNS, no entanto, apesar de em número reduzido, realizei atendimentos em que os utentes apresentavam receitas manuais, estando assinalados como motivos «falência informática», «inadaptação do prescritor» ou situações até um máximo de «40 receitas/mês».

Foram várias as situações em que a receita apresentava medicamentos que não estão disponíveis no mercado, por se encontrarem esgotados ou descontinuados, o que acontece com menor frequência com a prescrição eletrónica médica (PEM), visto que o próprio sistema dá essa informação ao prescritor. Os casos em que a receita manual contém medicamentos não disponíveis constituem uma ameaça dada a falta de entendimento por parte do utente e também pela necessidade de contactar novamente o médico para que seja prescrita uma opção disponível. Nestas situações procurei consultar o *site* do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., a base de dados de medicamentos de uso humano Infomed, ou até mesmo contactar o laboratório de forma a perceber o ponto de situação, para dar ao utente uma resposta informada e fidedigna. Nos primeiros casos em que tive que lidar com este tipo de receitas o atendimento foi mais demoroso, uma vez que é necessário conferir que se trata do novo modelo de receita manual, que os dados do utente estão

preenchidos corretamente, qual a entidade financeira responsável pela comparticipação, a presença da vinheta do prescriptor, o local e a data da prescrição, a conformidade de cada linha de prescrição e a inexistência de rasuras. A dificuldade não residiu propriamente na conferência de todos estes itens, mas sim na conciliação dessa ação com o atendimento e atenção que deve ser dada ao utente, sendo que muitas vezes se pretende uma intervenção rápida e eficaz. Considero, no entanto, que este obstáculo foi sendo ultrapassado à medida que surgiam este tipo de receitas ao longo do tempo.

### **3.4.3. Valor dos medicamentos mencionado na guia de tratamento**

A PEM não é uma novidade, estando já em vigor desde 2015. Trata-se de um método mais seguro no que diz respeito à autenticação e no combate à fraude, mais prático para o médico e para o farmacêutico, sendo que também permite ao utente uma maior autonomia e comodidade. Em 2019 cerca de 97% das prescrições correspondem a receitas sem papel, valor este que se manteve no primeiro trimestre de 2020.<sup>4</sup>

O utente tem acesso à receita através de uma SMS, *e-mail* ou guia de tratamento, sendo este último caso a situação mais favorável a doentes com idade mais avançada e com medicação crónica, uma vez que é mais fácil terem ideia do que é prescrito, a validade da prescrição, a posologia e o número de caixas disponíveis. A guia de tratamento inclui a coluna dirigida aos “encargos”, onde consta a inscrição “*Esta prescrição custa-lhe, no máximo, X €, a não ser que opte por um medicamento mais caro*”. Posto isto, foram várias as situações em que o utente se dirige à farmácia com a ideia concebida de que o valor indicado é o que irá efetivamente gastar.

A dificuldade reside na perceção do utente de que existem várias disposições que não permitem que o valor a pagar apresentado pela farmácia corresponda ao indicado na guia de tratamento. Esta diferença pode dever-se a condições como, por exemplo, a alteração do PVP por parte do detentor da autorização de introdução no mercado (AIM) ou a atualização dos planos de comparticipação.

Situações como a referida geraram, em certos casos, algum desconforto por perceber que a explicação não é entendida com clareza, o que pode levar a desconfiança por parte do utente. Apesar de concordar com a frase, uma vez que contribui para a gestão financeira do utente, considero que esta deveria ser reformulada, substituindo a frase assertiva para uma inscrição em que fosse claro e perceptível, a toda a população, a possibilidade de existência de variações de preço.

## 4. Casos Práticos

### CASO PRÁTICO I

Uma utente dirige-se à farmácia para comprar um teste de gravidez. Diz que se sente um pouco diferente e desconfia de uma possível gravidez. Questionei sobre o ciclo menstrual, ao que me responde que esperava a menstruação dentro de 6 dias. Expliquei, de forma simplificada, que os testes de gravidez se baseiam na deteção da hormona hCG (Gonadotrofina Coriónica Humana) na urina, que é libertada em quantidade ascendente no início de uma gravidez.

Apresentei as três opções de testes de gravidez disponíveis na farmácia, Aposan<sup>®</sup>, Predictor Early<sup>®</sup> e Clear Blue Digital<sup>®</sup>. A utente explica que terá uma viagem em breve, portanto pretendia fazer o teste o mais rápido possível e, deste modo, eliminei a primeira opção, uma vez que o teste Aposan<sup>®</sup> apenas é capaz de detetar a gravidez no 1º dia de atraso menstrual, ou seja, só poderia ser realizado dentro de 6 dias. Qualquer uma das duas opções restantes é capaz de detetar a gravidez 6 dias antes da data prevista da menstruação, tendo sido escolhido o Predictor Early<sup>®</sup>.

Expliquei ainda que o teste deve ser realizado com a primeira urina da manhã de forma a ser mais preciso e que teria de aguardar alguns minutos até aparecer o resultado. Com recurso à ilustração da embalagem, esclareci ainda que aparecerá apenas uma linha no caso de não gravidez (na janela de controlo “C”) e 2 linhas no caso de gravidez (na janela de Controlo “C” e na janela de Teste “T”). Acrescentei ainda que se não aparecesse uma linha na janela de controlo “C” o teste era considerado inválido, assim como alertei a utente relativamente à possibilidade de ocorrer um falso negativo, visto que a quantidade de hormona hCG pode ser ainda indetetável, levando ao incorreto resultado de não gravidez. Dada esta informação, sugeri que a utente poderia fazer um novo teste se de facto ocorresse um atraso menstrual, sugestão esta que foi aceite pela mesma.

## **CASO PRÁTICO 2**

Um utente do sexo masculino, cerca de 70 anos, dirige-se à farmácia com uma prescrição médica, indicando que é medicação que toma habitualmente. Refere que, para já, só precisava de levar alguns dos medicamentos prescritos, sendo um deles levotiroxina sódica 0,112 mg (Eutirox<sup>®</sup> 112 µg).

A levotiroxina sódica é uma hormona tiroideia sintética indicada para o tratamento de doenças e anomalias da glândula tiroideia. Atua como terapêutica de substituição em caso de hipotiroidismo ou em afeções que poderão estar, ou não, associadas ao mesmo, nas quais existe a necessidade de anular a secreção da hormona estimulante da tiroide (TSH).<sup>5</sup>

Verifiquei que as caixas disponíveis em stock já se tratavam da nova fórmula do mesmo, disponibilizada pela Merck, S.A., titular da AIM, a partir de janeiro de 2020. Esta alteração consistiu na melhoria da estabilidade da substância ativa durante todo o prazo de validade e foi retirado um dos excipientes, a lactose, que provocava um efeito desfavorável em doentes intolerantes à mesma. Apesar de os estudos de estabilidade demonstrarem bioequivalência entre as duas formulações, poderão existir variações na absorção da substância ativa em indivíduos suscetíveis. Deste modo, é aconselhável uma avaliação clínica e laboratorial da função da TSH, T4 livre (tiroxina) e/ou T3 (triiodotironina) de forma a averiguar que a dose do doente se mantém adequada 8 semanas após esta transição.<sup>6</sup>

Antes de continuar para a dispensa do medicamento, confirmei rapidamente a Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC) emitida pela Merck, S.A. em articulação com o INFARMED, e prossegui para dar as informações essenciais ao utente.

De uma forma simplificada, para que fosse mais facilmente perceptível, expliquei que tinha ocorrido uma alteração na formulação do medicamento, mas que o modo de administração se mantinha. Antes de continuar, perguntei se ainda tinha alguns comprimidos em casa, ao que me respondeu que sim. Posto isto, mostrei a diferença na nova embalagem e informei que teria que tomar os comprimidos que já tinha em casa em primeiro lugar e só depois passar para a nova caixa. Acrescentei ainda que poderia ser necessário ajustar a dose terapêutica e que o senhor deveria consultar um médico 8 semanas depois do início da toma da nova fórmula. Antes de terminar o atendimento perguntei ao utente se tinha compreendido tudo ou se tinha ficado com alguma dúvida de modo a verificar que assimilou toda a informação importante.

## 5. Considerações Finais

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária contribuiu para me integrar no meio profissional e para comprovar a significância da intervenção farmacêutica.

Logo nos primeiros dias do estágio percebi que o dia-a-dia do farmacêutico comunitário é muito variável, não só de acordo com a imprevisível afluência dos utentes, mas também dadas todas as tarefas de *back-office*. O estágio foi organizado de forma a começar precisamente por essas tarefas, que me permitiram explorar o sistema Sifarma 2000® e familiarizar com MSRM, MNSRM, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos antes do atendimento ao público, o que fez com que nessa fase conseguisse dedicar mais atenção ao utente. Ao longo do tempo foi-me atribuída mais responsabilidade e fui trabalhando de forma cada vez mais autónoma, ganhando mais confiança o que, por sua vez, é um fator extremamente motivacional.

Considero que estagiar numa farmácia durante o início de uma pandemia foi desafiante. Foi um período marcado pelo alarmismo e receio por parte dos utentes, principalmente após a confirmação dos primeiros casos positivos de COVID-19 na Europa. O conhecimento sobre a doença e o seu impacto era escasso e muitas vezes controverso, dificultando a tarefa de esclarecer as informações, frequentemente incorretas, da população e de responder de forma coesa e consistente às questões que nos chegavam. No entanto, esta época crítica e atípica demonstrou o papel-chave da profissão farmacêutica na sociedade, não só perante a resposta ao Coronavírus, mas especialmente pela capacidade de adaptação e superação de forma a manter o foco no doente quando outros cuidados de saúde estavam inacessíveis. Este exemplo de resiliência foi uma lição que decerto terei em conta enquanto futura farmacêutica.

Esta experiência foi essencial para a aplicação e consolidação do conhecimento adquirido durante o meu percurso na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) e fez também com que desenvolvesse capacidades a nível de adaptação, organização e autonomia. No entanto, destaco tudo o que aprendi a nível de relações interpessoais, resultante da interação com o utente, não só da minha experiência, mas também do que pude retirar dos exemplos dos colegas. Aprendi sobre a particularidade de cada atendimento e da forma como tem que ser feita a sua gestão de acordo com a pessoa a quem nos dirigimos e as suas necessidades. Entre tantos outros ensinamentos, considero que foi uma experiência extremamente enriquecedora, que contribuiu de forma significativa para o meu

desenvolvimento profissional e pessoal, aumentando ainda mais o meu interesse pelo ato farmacêutico.

Não poderia terminar sem uma palavra de agradecimento à Dra. Maria do Carmo, pelo exemplo de integridade e por toda a orientação, disponibilidade e ensinamentos transmitidos. Agradeço também à equipa da Farmácia Moço: João, Inês, Ana, Jéssica, Márcia, Daniel e D. Júlia, pelo impacto positivo que deixaram no meu percurso académico. Para além de tudo o que me ensinaram e da preparação para os desafios do futuro, foram sempre um exemplo da importância do trabalho em equipa, de profissionalismo e de bons valores.

## Referências Bibliográficas

1. **A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consultado a 9 de outubro 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. 1998 [Consultado a 9 de outubro 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)
3. **INFARMED, I. P. - Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril – Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados** [Consultado a 24 março 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Medicamentos+Manipulados/aeef3f6e-5dcd-461f-b39f-f0a951a3c6e9>
4. **SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - Receita sem papel** [Consultado a 27 de março 2020]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/monitorizacao-do-sns/receita-sem-papel/>
5. **INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento Eutirox 112 microgramas, comprimidos** [Consultado a 23 de março 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=42119&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42119&tipo_doc=rcm)
6. **MERCK, S.A., INFARMED, I. P. - EUTIROX® (levotiroxina) comprimidos: monitorização dos doentes durante a transição para a nova fórmula, 11 de dezembro de 2019** [Consultado a 23 de março 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/material\\_educacional.php?med\\_id=33201&tipo=101,102](http://app7.infarmed.pt/infomed/material_educacional.php?med_id=33201&tipo=101,102)

## PARTE II

### **RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

BLUEPHARMA® – INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A.



Orientado pela Dra. Ana Patrícia Rei



## **Lista de Abreviaturas**

**BD** – Desenvolvimento de Negócio (do inglês, *Business Development*)

**COVID-19** | Doença por Coronavírus 2019 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*)

**EMA** – Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*)

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**I&D** – Investigação e Desenvolvimento

**IF** – Indústria Farmacêutica

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SWOT** – Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

## I. Introdução

A profissão farmacêutica abrange um amplo leque de saídas profissionais, desde o início ao fim do ciclo do medicamento, isto é, permite-nos atuar no processo de investigação, desenvolvimento, fabrico, controlo de qualidade, assuntos regulamentares, distribuição, ensaios clínicos, serviços farmacêuticos hospitalares e de oficina. Deste modo, considerei que seria um acréscimo significativo à minha formação o contacto com outras áreas para além da farmácia comunitária. Optei então por realizar um estágio curricular em Indústria Farmacêutica (IF), beneficiando também de umas das particularidades da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) relativamente a outras faculdades do país.

Para este primeiro contacto com a IF, escolhi estagiar na Bluepharma<sup>®</sup> – Indústria Farmacêutica S.A.. Direcionei uma candidatura para o departamento de Desenvolvimento de Negócio (BD – *Business Development*), no qual tive a oportunidade de estagiar, mais concretamente no setor de Gestão de Portfólio (*Portfolio Management*), sob orientação da Dra. Ana Patrícia Rei.

O presente relatório inclui uma análise SWOT, na qual são descritos os fatores internos – Pontos fortes (*Strengths*) e Pontos fracos (*Weaknesses*) – e fatores externos – Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) com maior relevância para a avaliação do estágio curricular.

## 2. Bluepharma®

A Bluepharma® é uma empresa farmacêutica sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra. As instalações, anteriormente pertencentes à unidade industrial da multinacional alemã Bayer, que contava com 58 colaboradores e cujo foco era o mercado nacional, foram adquiridas por um grupo de profissionais ligados ao setor, iniciando-se a sua atividade em fevereiro de 2001. Desde então, a Bluepharma® tornou-se num grupo económico de 20 empresas, com várias delegações internacionais, com comercialização e exportação da sua produção para mais de 40 países, empregando, atualmente, cerca de 700 colaboradores.<sup>1,2</sup>

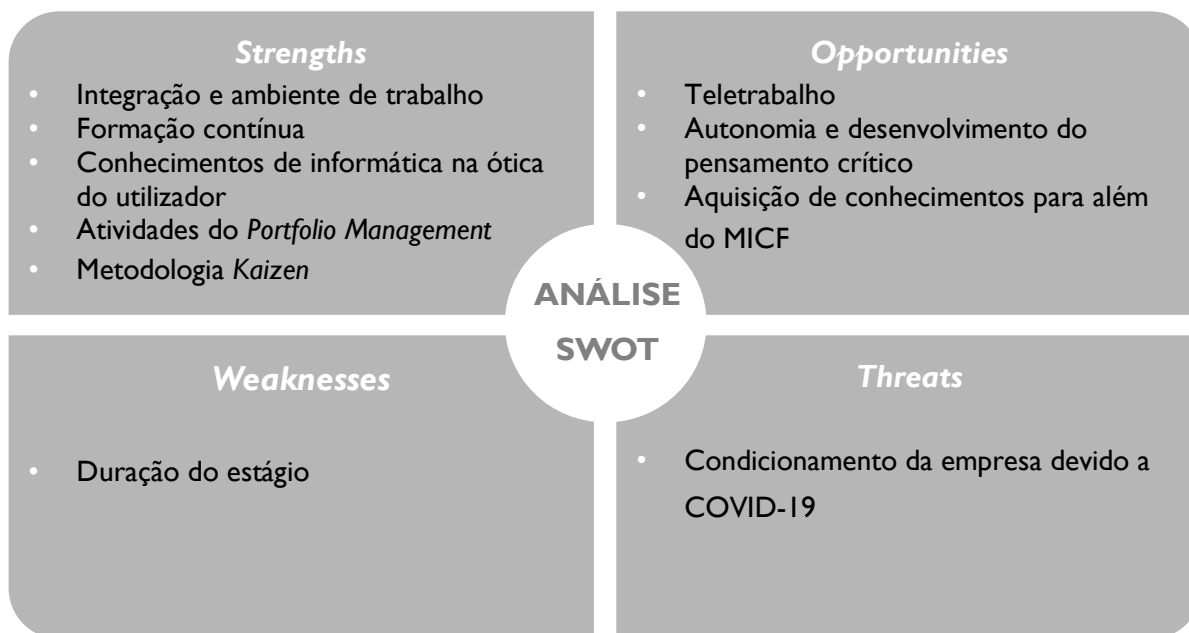
O Grupo Bluepharma constitui uma referência, nacional e internacional, a nível da inovação e empreendedorismo do setor farmacêutico. A sua atividade abrange toda a cadeia de valor do medicamento, desde a Investigação e Desenvolvimento (I&D), registo de medicamentos, produção de medicamentos como marca própria e para terceiros e ainda a comercialização de medicamentos genéricos.<sup>1,2</sup>

### **2.1 Business Development e Portfolio Management**

Como referido anteriormente, a Bluepharma® atua desde o desenvolvimento até ao fornecimento de produto acabado, estando sob alçada do departamento de BD a orientação da atividade comercial. Este departamento, sob direção da Dra. Ana Jerónimo, é constituído por seis elementos, responsáveis por estabelecer os contactos com empresas farmacêuticas de todo o mundo e licenciar os produtos do portfólio da Bluepharma®.

Em janeiro de 2020 foi implementado um novo setor no BD, o *Portfolio Management*, com o intuito de centralizar todas as atividades de gestão de portfólio e de avaliação de nova *pipeline*, que eram até então realizadas de forma descentralizada por vários departamentos. Este setor é constituído por duas colaboradoras a tempo inteiro. A criação deste novo grupo de trabalho é de extrema importância a nível estratégico para a empresa, uma vez que contribui para o crescimento e eficiência da mesma, através da adoção de processos sistemáticos baseados em dados, dos quais resultam análises completas que permitem a escolha dos melhores projetos e dos melhores produtos para fazer parte do portfólio.

### 3. Análise SWOT



#### 3.1. Strengths (Pontos Fortes)

##### 3.1.1. Integração e ambiente de trabalho

A integração na Bluepharma® incluiu uma sessão de acolhimento para novos colaboradores e estagiários, onde nos foi apresentado o Grupo Bluepharma e a sua história, assim como as áreas em que desenvolve atividade. Para além da elucidação sobre o posicionamento da empresa a nível nacional e internacional, foi-nos adicionalmente dado a conhecer o projeto de ampliação que decorre e as perspetivas de crescimento.

A nível interno do departamento encontrei, desde o primeiro momento, uma equipa recetiva, simpática e disponível. Tal como referi na nota introdutória, tive a oportunidade de trabalhar diretamente com a Patrícia e a Catarina, que sempre demonstraram total apoio e se preocuparam em transmitir todo o conhecimento possível, para que pudesse progredir a nível profissional. Para além de todo o esforço inicial para me adaptar ao novo modelo de trabalho, foi constante ao longo do período de estágio o acompanhamento sobre as tarefas que desempenhei, a recetividade para ouvir as minhas ideias e esclarecer as dúvidas.

Considero que foi um fator preponderante para o sucesso do estágio o contacto com uma equipa jovem e dinâmica que, para além do profissionalismo e dos inúmeros conhecimentos que me transmitiram, sobressaiu pelo constante apoio, pela flexibilidade e pela boa disposição, criando um ambiente de trabalho excelente.

### 3.1.2. Formação contínua

Ao longo de todo o período de estágio foram-me disponibilizadas várias ações de formação (Tabela I). Inicialmente, relacionadas com o modo de funcionamento da empresa e as ferramentas de trabalho que disponibiliza aos seus colaboradores e, na continuidade do estágio, formações comuns a vários departamentos, que me permitiram adquirir conhecimentos de áreas para além da qual estava inserida.

Internamente recebi também formação por parte das colegas do departamento sobre a utilização de várias bases de dados, tais como o Cortellis™, e do programa IMS Health (IQVIA™), essenciais para desempenhar as tarefas que posteriormente me foram atribuídas.

**Tabela I.** Ações de formação disponibilizadas pela Bluepharma®.

<b>Formações</b>
SuccessFactors: Aprendizagem
Ambiente, Segurança e Saúde no Trabalho
Comunicação com a Informática
Ennov Doc e Ennov Process
SGL: Qualidade e GMP
Melhoria Contínua
Sistemas de Informação
Utilização das bases de dados: Cortellis™ e IMS Health (IQVIA™)
Noções de Farmacovigilância: Reações Adversas Medicamentosas
Propriedade Intelectual: Conceitos e gestão da interface

Considero este um aspeto muito positivo, uma vez que pude adquirir conhecimentos oriundos de formadores que se mostraram muito especializados no conteúdo e acompanhar trocas de ideias entre os participantes. Esta aprendizagem contínua permitiu-me ainda aprofundar temas que já teriam sido abordados em alguns conteúdos programáticos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), contribuindo para uma visão mais completa dos mesmos.

### 3.1.3. Conhecimentos de informática na ótica do utilizador

Para a realização das atividades que competem ao *Portfolio Management*, é necessário fazer recorrentemente recolha de dados e sistematização dos mesmos e, portanto, tive a

possibilidade de aprender a trabalhar com determinadas bases de dados, programas e sites, com o objetivo de selecionar a informação de interesse.

A base de dados Cortellis™ reúne informações sobre fármacos, sendo não só possível a pesquisa de determinada molécula em específico, mas também, por exemplo, pesquisa por indicação terapêutica, permitindo conhecer todos os fármacos lançados no mercado para determinada patologia ou a fase de investigação em que se encontram. Com esta ferramenta é possível ficar a conhecer de uma forma completa o fármaco em análise, visto que compreende inúmeras informações úteis, desde a sua ação farmacológica, alvos terapêuticos, composição, tecnologia farmacêutica, competidores de mercado, informação sobre a propriedade intelectual, ensaios clínicos, previsões de vendas, análise SWOT do medicamento, entre outros.

Trabalhei também com o programa IMS Health™, que permite retirar informações sobre as vendas de medicamentos, globalmente ou divididas por territórios, nos últimos anos. Após a aplicação dos critérios que são de interesse avaliar, desenvolvia e organizava esses dados de forma a expô-los de forma mais clara e organizada para uma posterior análise e discussão.

No meu dia-a-dia, recorri frequentemente à folha de cálculo Microsoft Excel®, que se revelou uma ferramenta de trabalho extremamente útil. Fui capaz de desenvolver competências relativas à sua utilização e a funcionalidades que desconhecia até então, das quais destaco a elaboração de tabelas *pivot*. Durante o estágio foi comum ainda a consulta de dados epidemiológicos, *guidelines* de intervenção terapêutica, sites como o ClinicalTrials.gov e as bases de dados de fármacos da EMA (*European Medicines Agency*) e da FDA (*Food and Drug Administration*).

#### **3.1.4. Atividades do *Portfolio Management***

As atividades que pude exercer foram um aspeto positivo do meu estágio, contribuindo para uma aprendizagem sobre todas as variantes que influenciam a implementação de um projeto na empresa e sobre esta vertente da IF.

De todas as tarefas que realizei, saliento a elaboração de documentos resumo sobre determinado fármaco, posteriormente à recolha de toda a informação de interesse com os métodos explícitos no ponto anterior. Esta apresentação constitui a análise primária da nova ideia de produto e tem o objetivo de compilar os dados mais relevantes para avaliação em

reuniões de *pipeline*, de forma a que seja tomada uma decisão sobre a possibilidade de ser desenvolvida e vir a integrar um projeto no qual a empresa investirá.

Realizei também estudos de comparação entre moléculas pertencentes ao mesmo grupo terapêutico, de forma a perceber qual a opção mais vantajosa e da qual seria mais rentável o desenvolvimento de um medicamento genérico, ou seja, para além da pesquisa bibliográfica que me permitiu perceber quais as diferenças a nível da sua ação farmacológica, é também necessário analisar a evolução do mercado, elaborar um *business case* e fazer uma análise completa para se atingir uma visão rigorosa do potencial e dos riscos associados.

Com o propósito de fazer o *screening* de novos projetos para aumentar o portfólio da Bluepharma® no que diz respeito a medicamentos de alto valor acrescentado, integrei ainda pesquisas sobre necessidades médicas não satisfeitas em diversas áreas terapêuticas.

Destaco ainda que a realização destas tarefas me permitiu um contacto constante com a língua inglesa, principalmente num contexto científico e profissional. Pude, portanto, desenvolver esta capacidade que é cada vez mais exigida no acesso ao mercado de trabalho.

### **3.1.5. Metodologia Kaizen**

A filosofia *Kaizen* teve origem no Japão e tem vindo a ser desenvolvida gradualmente ao longo das últimas décadas, tendo como base a melhoria contínua, isto é, mudança (“*Kai*” = “*change*”) para melhor (“*Zen*” = “*for the better*”).<sup>3</sup>

A Bluepharma® implementou esta metodologia na globalidade da empresa, sendo que no departamento de BD é posta em prática através de reuniões diárias, nas quais são discutidas questões e problemas a resolver, com o objetivo de aumentar a produtividade da equipa. Para além do *follow-up* das tarefas em curso, existe também uma planificação para que sejam analisados periodicamente diversos indicadores, que permitem avaliar a globalidade das oportunidades de negócio. Posto isto, a troca de ideias e de conhecimentos entre a equipa permite agilizar a resolução de problemas e potenciar o desempenho de cada um, sendo notória a importância desta ferramenta enquanto pilar organizacional.

Visto que o meu estágio foi direcionado para o *Portfolio Management*, estas reuniões permitiram-me estar a par do trabalho que é realizado em todo o departamento e, assim, perceber um pouco mais sobre o conceito de desenvolvimento de negócio dentro da IF.

## **3.2. Weaknesses (Pontos Fracos)**

### **3.2.1. Duração do estágio**

Tal como já referi anteriormente, a FFUC possibilita aos seus estudantes a realização de um estágio curricular em IF, o qual tem a duração de 3 meses, de forma a ser possível a conciliação com o estágio em farmácia comunitária. Porém, devido aos transtornos causados pela pandemia, a duração do estágio que realizei foi menor, decorrendo entre o dia 18 de maio e 31 de julho de 2020.

Apesar de várias unidades curriculares do MICF remeterem para o âmbito da IF, considero que nem sempre é perceptível o real funcionamento deste ramo da profissão farmacêutica. Posto isto, o estágio curricular é a oportunidade de contactar realmente com a IF e de desvendar um pouco da complexidade desta área, pelo que deveria existir a possibilidade de prolongar a duração desta experiência.

Particularmente no departamento onde estive inserida, uma maior duração do tempo de estágio permitir-me-ia adquirir muitos mais conhecimentos, realizar outro tipo de atividades para além das que já realizava com autonomia, ter mais contacto com outros departamentos e ter uma melhor perceção do seu trabalho.

## **3.3. Opportunities (Oportunidades)**

### **3.3.1. Teletrabalho**

Na consequência das diretivas provenientes das entidades competentes e de forma a minimizar o risco de contágio pela doença por Coronavírus 2019 (COVID-19), a Bluepharma<sup>®</sup> implementou um plano de contingência, sendo uma das medidas a redução dos colaboradores a trabalhar presencialmente na empresa. Posto isto, e dada a possibilidade do trabalho remoto por parte do departamento de BD, o estágio decorreu maioritariamente em teletrabalho.

Reconheço que a fase de adaptação constituiu um grande desafio, pois nunca tinha contactado com o trabalho do *Portfolio Management* e, como seria de esperar, todas as tarefas tinham que ser explicadas de forma pormenorizada e o surgimento de dúvidas era frequente, o que é inevitavelmente mais complexo de resolver através de um contacto virtual comparativamente com uma explicação presencial.

É relevante referir que todos os dias se efetuavam reuniões da equipa de forma a delinear e organizar o trabalho ou acompanhar as tarefas em execução, assim como existiu



sempre disponibilidade para o esclarecimento de qualquer tipo de dúvidas. Este aspeto foi essencial para a minha orientação e acrescentou uma motivação extra, uma vez que me elucidava sobre o trabalho de todo o departamento e permitia também momentos de maior interação. Posteriormente, foi possível a reunião presencial da equipa uma vez por semana e ainda me foi dada a possibilidade de trabalhar pontualmente nos escritórios da empresa.

Na globalidade do estágio, considero que foi uma oportunidade, uma vez que me colocou numa situação de trabalho totalmente diferente do esperado e permitiu desenvolver e superar as minhas capacidades de adaptação a novas experiências, assim como a autonomia e a capacidade de resolução de problemas.

### **3.3.2. Autonomia e desenvolvimento do pensamento crítico**

Foram várias as *soft-skills* que tive a oportunidade de desenvolver, como é o caso, do trabalho em equipa, que sempre me despertou uma motivação adicional, e da resiliência, uma vez que neste setor são inúmeras as vezes em que a conclusão do trabalho não corresponde às expectativas iniciais.

No entanto, uma das particularidades que acho indispensável destacar no trabalho de *Portfolio Management* é a autonomia e o desenvolvimento do sentido crítico.

Após me ser atribuída a responsabilidade por determinadas tarefas, tive sempre autonomia para me organizar de forma a garantir o seu cumprimento de acordo com a prioridade que representavam. A execução do trabalho era feita de forma autónoma, recebendo *feedback* já na fase de conclusão do mesmo ou no caso de surgimento de dúvidas. Para além disso, o facto de estar inserida numa equipa cuja análise e tomada de decisões é fundamental para o seu sucesso, levou-me também a adotar um pensamento mais atento e crítico. Na realização do meu trabalho competia-me, muitas vezes, fazer uma análise cuidada, definir critérios e selecionar a informação mais relevante, o que me permitiu evoluir ao longo do estágio, não só a nível de conseguir decidir qual a melhor opção, mas também a nível da resolução de problemas.

Para o desenvolvimento destas competências contribuiu a excelente orientação, a confiança que era depositada em mim e a valorização das tarefas que executava. Encaro este aspeto como uma oportunidade visto que, erradamente, nem sempre o estagiário é orientado no desenvolvimento de competências pessoais e, portanto, considero que esta experiência teve um impacto bastante positivo no meu percurso.

### **3.3.3. Aquisição de conhecimentos para além do MICF**

Para a realização de algumas tarefas que me foram delegadas, foram essenciais os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, particularmente relacionados com as unidades curriculares de Farmacologia e Tecnologia Farmacêutica. Dada a diversidade do ramo farmacêutico, seria inconcebível inserir no ensino a abordagem de todas as áreas e, também por essa razão, destaco a importância do estágio curricular enquanto plano de estudos.

Assim sendo, considero que foi uma oportunidade tudo o que pude assimilar para além da minha formação, isto é, pude contactar com novas ferramentas de trabalho, ficar elucidada sobre quais as variáveis do mercado que merecem maior atenção, aprender como se faz uma análise sistemática e completa de uma ideia da qual poderá ser desenvolvido um projeto, entre outros domínios que não são abordados durante os 5 anos de ensino.

### **3.4. Threats (Ameaças)**

#### **3.4.1. Condicionamento da empresa devido a COVID-19**

De forma a assegurar a continuidade dos seus serviços e a garantir a segurança e saúde dos seus colaboradores e clientes, a Bluepharma<sup>®</sup> adotou uma série de medidas de prevenção e contenção da propagação de COVID-19. Uma das medidas implementadas foi o condicionamento da circulação nas instalações, ou seja, é permitido o acesso dos colaboradores exclusivamente à sua área de trabalho.

Deste modo, tive apenas acesso à zona de escritórios e não foi possível fazer uma visita e ficar a conhecer as áreas de I&D e produção. Apesar de concordar na íntegra com a medida imposta, considero que teria sido enriquecedor, e também motivador, conhecer as instalações da empresa e ficar com uma contextualização mais fidedigna da mesma.

#### **4. Considerações Finais**

É inquestionável a importância da realização do estágio curricular que, para além de completar toda a formação dos últimos anos, é uma oportunidade de proximidade ao mercado de trabalho. Dada a abrangência das Ciências Farmacêuticas e as inúmeras possibilidades profissionais divergentes da farmácia comunitária, é determinante a oportunidade de contactar com outras áreas. Com a realização de um segundo estágio curricular, fiquei com uma percepção mais fidedigna sobre o funcionamento de uma IF e de todas as atividades que reúne.

Este estágio permitiu-me aprender imenso sobre uma vertente da indústria que desconhecia, a análise a nível tecnológico, estratégico e comercial de ideias de negócio. Permitiu-me também desenvolver uma série de competências, das quais saliento a capacidade de adaptação, o espírito crítico e a autonomia, que considero ser diferenciadoras e fundamentais para o meu futuro, tanto a nível profissional, como pessoal.

Apesar de todas as condicionantes do período de pandemia que atravessamos atualmente, a experiência que tive com a escolha de estagiar na Bluepharma® foi muito positiva, superou as expectativas e revelou-se muito importante no meu percurso académico. O ambiente empresarial onde passei estes meses destacou-se pelos valores da empresa e pela excelência da equipa com a qual tive oportunidade de trabalhar.

Toda a equipa do departamento de BD prima pela competência, espírito de trabalho e boa disposição, à qual agradeço pelo excelente acolhimento. Em particular, à Patrícia e à Catarina, pela constante disponibilidade, por todos os ensinamentos, por tudo o que aprendi para além da vertente profissional e, claro, pelo ambiente de trabalho incrível.

## Referências Bibliográficas

1. **About us | Bluepharma** - [Consultado a 30 de setembro 2020]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
2. **Bluepharma Group | Bluepharma** - [Consultado a 30 de setembro 2020]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
3. RABAN, MARK; SWARTZ, JOSEPH - **What Is Kaizen? The Executive Guide to Healthcare Kaizen** - [Consultado a 5 de outubro 2020]. Disponível em: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>, p. 25–44.

# PARTE III

## MONOGRAFIA

### “MALÁRIA: NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS”



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Orientada pela Professora Doutora Maria Manuel Silva

## Lista de Abreviaturas

**A + L** – Arteméter + Lumefantrina

**A + L + AQ** – Arteméter-Lumefantrina com Amodiaquina

**ACT** – Terapia combinada à base de derivados de artemisinina (do inglês, *Artemisinin-based Combination Therapy*)

**ALT** – Alanina aminotransferase

**AS + AQ** – Artesunato + Amodiaquina

**AS + MQ** – Artesunato + Mefloquina

**AS + SP** – Artesunato + Sulfadoxina-pirimetamina

**AST** – Aspartato aminotransferase

**CHMP** – Comitê de Medicamentos para Uso Humano (do inglês, *Committee for Medicinal Products for Human Use*)

**CYP 2D6** – Citocromo P450 2D6

**DEET** – N,N-dietil-3-metilbenzamida

**DHA + PQ** – Dihidroartemisinina-Piperaquina

**DHA + PQ + MQ** – Dihidroartemisinina-Piperaquina com Mefloquina

**EMA** – Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*)

**G6PD** – Glucose-6-fosfato desidrogenase (do inglês, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*)

**HIV/SIDA** – Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**HRP-2** – *Histidine Rich Protein II*

**IM** – Via Intramuscular

**IPTi** – *Intermittent preventive therapy in infants*

**IPTp** – *Intermittent preventive therapy in pregnancy*

**IV** – Via Intravenosa

**K13** – Gene *kelch13*

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PCR** – Reação em cadeia da polimerase (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*)

**PfATP4** – Enzima ATPase transportadora de cátions do tipo P

**pLDH** – *Plasmodium Lactate Dehydrogenase*

**PMD** – p-mentano-3,8-diol

**RDT** – Teste de Diagnóstico Rápido (do inglês, *Rapid Diagnostic Test*)

**SMC** – *Seasonal Malaria Chemoprevention*

**SP** – Sulfadoxina-pirimetamina

**SP + AQ** – Sulfadoxina-pirimetamina + Amodiaquina

**TACT** – Terapêutica tripla combinada com artemisinina (do inglês, *Triple Artemisinin-based Combination Therapies*)

**WHO** – *World Health Organization*

## Lista de Figuras

Figura 1. Estimativa de casos de malária em África e no mundo, entre 2010 e 2018 ...	44
Figura 2. Estimativa de mortes provocadas por malária em África e no mundo, 2010-2018 .....	44
Figura 3. Ciclo de vida de <i>Plasmodium sp.</i> ....	45
Figura 4. Exemplo de teste de diagnóstico rápido: Teste pLDH-pan e interpretação resultados .....	49
Figura 5. Estrutura química da cloroquina .....	55
Figura 6. Estrutura química da artemisinina e derivados .....	56
Figura 7. Estrutura química dos fármacos complementares utilizados em ACT .....	56
Figura 8-A. Representação da média da eficácia do tratamento de todas as terapêuticas em estudo nos 8 países selecionados. Figura 8-B. Representação da eficácia do tratamento da ACT com DHA + PQ e TACT com DHA + PQ + MQ .....	62
Figura 9. Estrutura química da primaquina e da tafenoquina .....	64
Figura 10. Reação de metabolização da tafenoquina (A) através da ação da CYP 2D6, da qual resulta a 5,6-orto-quinona (B) .....	65
Figura 11. Estrutura química da cipargamina .....	66

## Lista de Esquemas

Esquema 1. Tratamento de malária não complicada .....	57
Esquema 2. Tratamento de malária severa .....	57
Esquema 3. Tratamento de malária em certos grupos de risco .....	58

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Quimioprofilaxia recomendada pela OMS para grupos de risco .....	52
Tabela 2. Opções de quimioprofilaxia aplicáveis a viajantes .....	53
Tabela 3. Fatores determinantes no desenvolvimento de resistência a fármacos antimaláricos .....	59



## Resumo

A malária é causada por parasitas da espécie *Plasmodium*, sendo as espécies *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* as predominantes e com maior impacto na saúde pública. Apesar das melhorias alcançadas nos últimos anos, o paludismo continua a ser uma doença assoladora, registrando cerca de 228 milhões de casos em 2018, dos quais resultaram 405 mil mortes.

Trata-se de uma doença subcategorizada em malária não complicada ou malária severa. As manifestações clínicas da primeira são pouco específicas, semelhando-se a outras doenças febris, o que constitui uma dificuldade na sua identificação. No entanto, quando é possível um diagnóstico e tratamento atempado e adequado, a recuperação é geralmente rápida e completa. Porém, quando o tratamento não é eficaz, existe a possibilidade de evolução para malária severa, que representa um alto risco para a saúde e está associada a elevada mortalidade.

Tem surgido nos últimos anos resistências à terapêutica geralmente utilizada, terapia combinada à base de derivados de artemisinina (ACT) e, portanto, é urgente o desenvolvimento de soluções para combater um aumento da doença. Neste trabalho são estudadas novas estratégias terapêuticas, nomeadamente a terapêutica tripla combinada com artemisinina (TACT), assim como possíveis antimaláricos de nova geração, como é o caso da tafenoquina e da cipargamina. Estas opções demonstraram bastante potencial no combate à malária, sendo necessário um reforço da sua investigação e do seu impacto geral na saúde, tendo em conta o rápido surgimento e a evolução de resistências à terapêutica atual.

**Palavras-chave:** Malária; *Plasmodium sp.*; Fármacos antimaláricos; Resistência; Novas terapêuticas.

## **Abstract**

Malaria is caused by parasites from the *Plasmodium* species, being that both *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* are the most predominant and the most impactful in global health. Despite the several improvements achieved in the last years, paludism continues to be a devastating disease, reaching around 228 million cases in 2018, from which 405 thousand were fatal.

This disease can be subdivided in uncomplicated malaria and severe malaria. The first symptoms are less specific, in similarity to other febrile diseases, which might represent certain challenges in its diagnosis. Yet, when this diagnosis is accurate and results in an early and suitable treatment, the recovery is, most of the times, fast and total. However, when inefficient, there might be a possibility of evolution towards severe malaria, which represents a higher risk and is directly associated to a higher mortality rate.

Lately there have been some resistances to the antimalarials commonly used, namely Artemisinin-based Combination Therapy (ACT), therefore, it is crucial the development of solutions to stop the increase in impact of the disease. Throughout this study, several new treatment strategies are approached, namely Triple Artemisinin-based Combination Therapies (TACT), as well as possible next generation antimalarials, as tafenoquine and cipargamine. These solutions have shown significant potential in the fight against malaria, being necessary a reinforcement of its investigation and of its overall impact health wise, keeping under consideration the prompt development of resistances to the current therapies.

**Keywords:** Malaria; *Plasmodium sp.*; Antimalarial drugs; Drug resistance; New therapeutics.

## I. Introdução

A malária, também designada por paludismo, é uma doença resultante da infecção por protozoários do género *Plasmodium*, cuja transmissão ocorre, maioritariamente, através picada do mosquito fêmea do género *Anopheles*.<sup>1</sup>

Apesar de se tratar de uma doença presente há vários séculos, continua, nos dias de hoje, a ser uma grave problemática e a exigir uma intervenção constante. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a malária é ainda endémica em cerca de 90 países, com principal incidência nos países em desenvolvimento, onde as condições precárias, particularmente no acesso a cuidados de saúde, dificultam a monitorização da mesma. São reportados mais de 200 milhões de casos por ano e, apesar da diminuição nos últimos anos, mais de 400 mil mortes por ano, constituindo uma das principais causas de morte nestes países.<sup>2,3</sup> As crianças constituem o grupo de risco mais vulnerável: A cada dois minutos, uma criança morre devido a malária. Para além das crianças recém-nascidas ou com idade inferior a 5 anos, os casos cuja doença é mais impactante são mulheres grávidas, doentes com Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/SIDA), migrantes não imunes e viajantes.<sup>1,2</sup>

São várias as ameaças ao combate ao paludismo, nomeadamente a dificuldade de implementação de medidas profiláticas em países emergentes, assim como o acesso atempado e adaptado a métodos de diagnóstico e à terapêutica. Também o aumento da resistência por parte dos mosquitos aos inseticidas e o aumento da resistência do parasita aos antimaláricos disponíveis no mercado constitui um significativo obstáculo. Em consequência desta dupla ameaça, torna-se urgente desenvolver estratégias e investir no desenvolvimento de novos fármacos com atividade antimalárica.<sup>3</sup>

A presente monografia engloba uma abordagem epidemiológica da malária nos últimos 10 anos, de maneira a destacar o seu real impacto na saúde global e a pertinência do seu estudo. É descrito o ciclo de vida e as vias de transmissão do agente etiológico *Plasmodium sp.*, assim como as características clínicas da doença e os métodos de diagnóstico disponíveis. Após a perceção dos meios de prevenção e de tratamento aplicados atualmente e das limitações dos mesmos, é apresentada uma análise de estratégias terapêuticas que surgiram recentemente, com o objetivo de combater a progressão da doença e de forma a minimizar o impacto do paludismo a nível mundial.

## 2. Malária

### 2.1. Agente etiológico

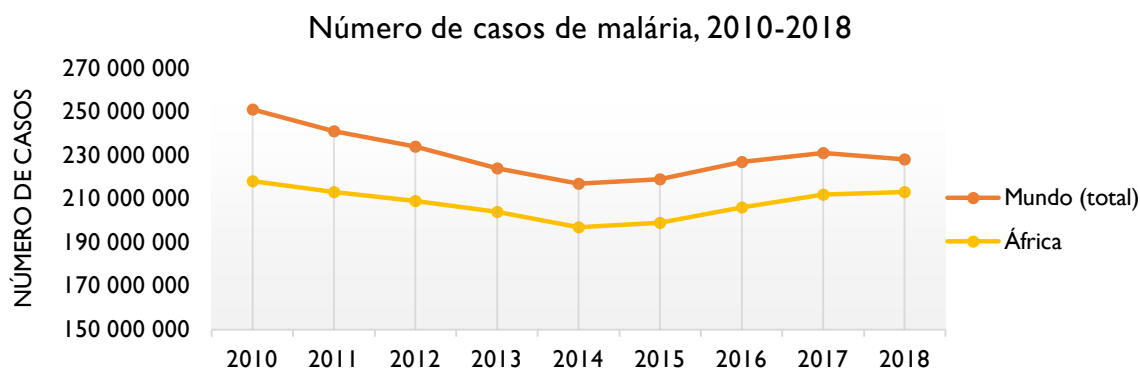
A malária é provocada pela infecção por parasitas protozoários do género *Plasmodium*, pertencentes ao filo *Apicomplexa*, do reino protista. Existem mais de quatrocentas espécies que constituem o género *Plasmodium*, mas apenas cinco são responsáveis pela malária em humanos: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium knowlesi*.<sup>1,4</sup> Atualmente, as espécies *P. falciparum* e *P. vivax* são as que representam maior ameaça para a saúde.<sup>1</sup>

### 2.2. Epidemiologia

A malária predomina em zonas tropicais e subtropicais, como a África Subsariana, Sudeste Asiático, Mediterrâneo Ocidental, Pacífico Ocidental e América latina. Apesar de alcançar uma abrangente área geográfica a nível mundial, foi em África que se registaram 93% dos casos e 94% das mortes estimadas em 2018.<sup>2</sup>

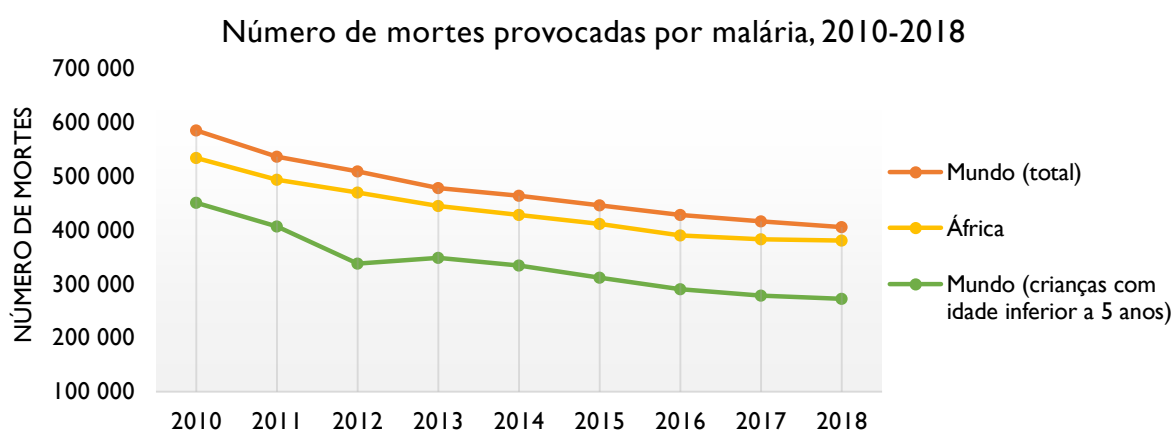
Fatores relacionados com os cuidados de saúde precários de muitas destas regiões contribuem para o elevado número de casos que lhes estão associados, dadas as dificuldades de prevenção, diagnóstico e tratamento. Adicionalmente, reúnem condições climáticas favoráveis para a sobrevivência dos mosquitos e, conseqüentemente, para a reprodução do parasita, tais como clima quente e húmido e grandes quantidades de água estagnada. A espécie *P. vivax* é capaz de tolerar temperaturas mais baixas, ao contrário da espécie *P. falciparum*, principal causadora desta patologia, que necessita de temperaturas superiores a 20°C para completar o seu ciclo no mosquito *Anopholes*.<sup>5</sup>

Segundo a estimativa apresentada no relatório da OMS ocorreram por volta de 228 milhões de casos em 2018, dos quais resultaram 405 mil mortes. O grupo mais vulnerável são as crianças com idade inferior a 5 anos, que representaram cerca de 67% (272 mil) das mortes em 2018. Na Figura 1 é possível observar os casos estimados de malária a nível mundial e também especificamente em África. Na Figura 2 estão representados os números a nível mundial de mortes totais e infantis causadas pela patologia, assim como o número de mortes totais em África. Ambos exibem valores baseados no *World Malaria Report 2019*, respeitantes ao período de 2010 a 2018.<sup>2</sup>



**Figura 1. Estimativa de casos de malária em África e no mundo, entre 2010 e 2018.**

Casos estimados com um intervalo de confiança de 95%. (Fonte: WHO estimates<sup>2</sup>)



**Figura 2. Estimativa de mortes provocadas por malária em África e no mundo, 2010-2018.** (Fonte: WHO estimates<sup>2</sup>)

Apesar dos elevados números de infetados, a taxa de incidência (número de casos por cada 1.000 pessoas em risco) da malária desceu cerca de 20% a nível mundial e cerca de 22% em África, considerando o intervalo temporal 2010 a 2018. No entanto esta diminuição foi significativa até 2014, existindo apenas ligeiras melhorias desde então.<sup>2</sup>

A análise da taxa de mortalidade (número de mortes por cada 100.000 pessoas em risco) revela uma diminuição, porém cada vez menos expressiva, isto é, reduções muito mais consideráveis ao longo do período 2010-2015 comparativamente com o período 2016-2018.<sup>2</sup>

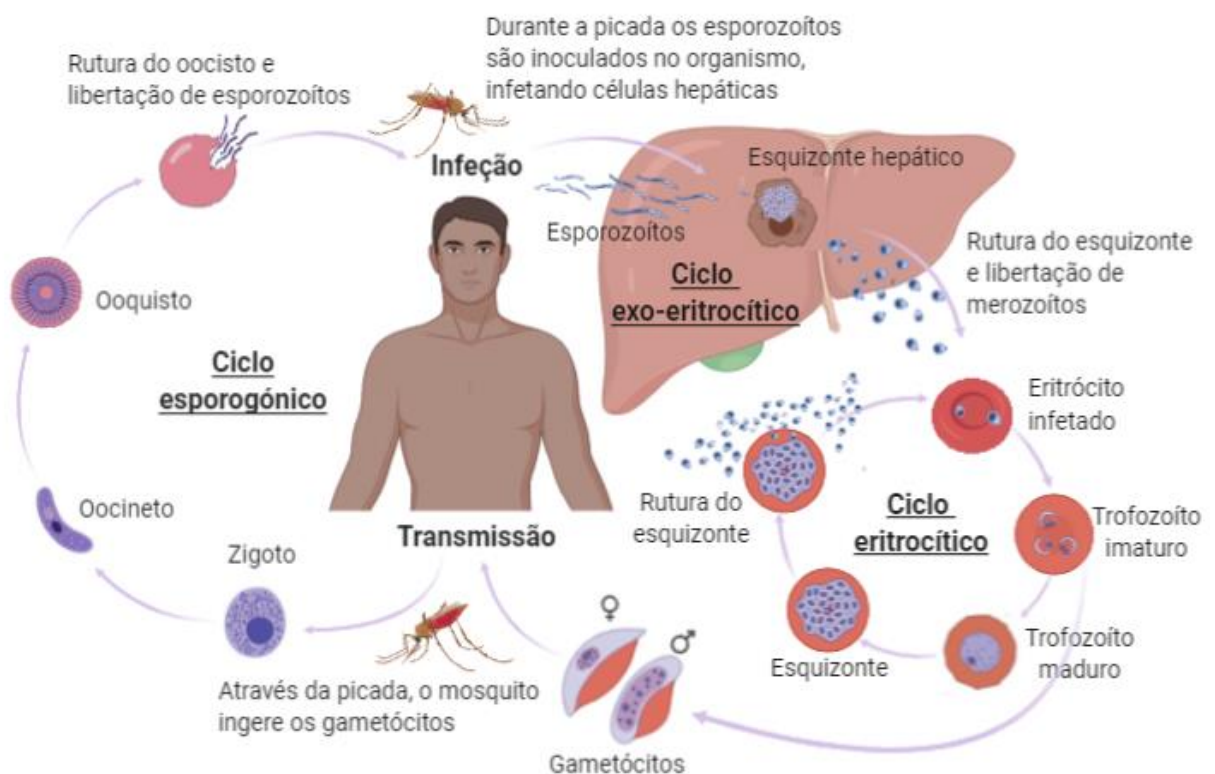
Em 1995 registaram-se 90.712 casos na Europa, tendo sido traçado o objetivo de erradicar a malária até 2015. Esta meta foi alcançada, não se confirmaram casos de malária autóctone em 2015 e a Europa tornou-se a primeira região do mundo a interromper a transmissão da malária endémica, estabelecendo um marco importante para a saúde pública e contribuindo para a meta global de erradicação desta patologia.<sup>6</sup> Contudo, o paludismo não

deixou de ser uma realidade nesta área geográfica, segundo o *Annual Epidemiological Report for 2017*, foram confirmados 8.393 casos, que correspondem a casos importados.<sup>7</sup>

Em Portugal, não são diagnosticados casos de malária autóctone desde 1959.<sup>8</sup> Porém, o número de casos de malária importada tem vindo a aumentar nos últimos anos, sendo, provavelmente, uma consequência do aumento global do fluxo migratório. Entre 2011 e 2016, registaram-se um total de 669 casos, classificados como importados de países endémicos.<sup>8-10</sup>

### 2.3. Ciclo de vida

O ciclo de vida do parasita *Plasmodium* (Figura 3) é complexo e heteroxeno, ou seja, ocorre em dois hospedeiros. O Homem constitui o hospedeiro intermediário, onde ocorre a fase esquizogónica, associada à reprodução assexuada. Esta fase engloba os ciclos exo-eritrocítico e eritrocítico, que decorrem no fígado e no sangue, respetivamente. O hospedeiro definitivo e vetor biológico é o mosquito fêmea do género *Anopheles*, que corresponde à fase esporogónica, onde ocorre a reprodução sexuada. Esta fase esporogónica é constituída exclusivamente pelo ciclo esporogónico.<sup>11,12</sup>



**Figura 3. Ciclo de vida de *Plasmodium* sp..** (Adaptado das referências 11 e 13)

Através da sua alimentação de sangue humano, o mosquito liberta a forma infetante do parasita, os **esporozoítos**, que migram pela corrente sanguínea até atingir o fígado. Após a

infecção das células hepáticas inicia-se o ciclo exo-eritrocítico, onde ocorre o processo de esquizogonia hepática. Este processo consiste na maturação e diferenciação dos esporozoítos em **esquizontes**, seguindo-se a sua rutura e libertação de **merozoítos** para a corrente sanguínea.<sup>11,13,14</sup> As espécies *P. ovale* e *P. vivax* constituem uma exceção, uma vez que podem permanecer nas células hepáticas na sua forma inativa (hipnozoítos), retomando a replicação e infecção após várias semanas ou anos.<sup>11</sup>

Inicia-se então o ciclo eritrocítico, onde ocorre esquizogonia eritrocitária. Os merozoítos possuem capacidade de invadir e infetar os eritrócitos, formando trofozoítos imaturos (trofozoítos em anel), que posteriormente sofrem maturação, originando o **esquizonte**. Através da sua rutura há libertação de merozoítos e, conseqüentemente, uma nova invasão dos eritrócitos. Entretanto, alguns dos trofozoítos em fase de anel diferenciam-se em gametócitos masculinos e femininos.<sup>11,13-15</sup>

No momento em que o mosquito *Anopheles* fêmea se alimenta do sangue, são ingeridos os gametócitos, o que dá início ao ciclo esporogónico. São formados o microgâmeta (masculino) e o macrogâmeta (feminino), ocorre fecundação e é gerado o zigoto. O zigoto adquire mobilidade e uma forma alongada (ocineto), que por sua vez dá origem ao ooquistos. Após o seu desenvolvimento, haverá rutura do ooquistos, onde são libertados os esporozoítos formados. Estes migram para as glândulas salivares do mosquito fêmea, acumulando-se nos ductos, e são novamente, aquando da sua alimentação, inoculados num novo hospedeiro humano.<sup>11,13-15</sup>

## 2.4. Transmissão

A malária trata-se de uma doença transmitida por um vetor e, portanto, não é contagiosa.<sup>5</sup> A forma de transmissão predominante é através da picada do mosquito fêmea *Anopheles*. Porém, dada a presença do parasita nos eritrócitos do indivíduo infetado, existe também transmissão através de transfusão sanguínea, transplante de órgãos (especialmente transplante hepático) e partilha de agulhas ou seringas infetadas.<sup>5,16</sup>

Apesar de rara, existe ainda a possibilidade de ocorrer transmissão vertical, designando-se por malária congénita.<sup>2,5</sup> Este caso é preocupante tanto para mãe como para o feto ou recém-nascido, dado o elevado risco de mortalidade para ambos, no pré ou pós-parto. São problemáticas também as complicações adjacentes, tais como anemia materna e fetal, nascimento prematuro ou com subpeso, problemas de crescimento e de desenvolvimento cognitivo.<sup>2,17</sup>

## 2.5. Clínica, sintomatologia e diagnóstico

A nível clínico é estabelecida uma distinção entre as apresentações da doença: malária não complicada e malária severa.

A **malária não complicada** é, tal como o nome indica, a apresentação mais ligeira da patologia, mas, ainda assim, preocupante. As manifestações clínicas são pouco específicas, semelhando-se a outras doenças febris, o que constitui um obstáculo para o diagnóstico e aplicação da terapêutica. Geralmente, os sinais e sintomas são febre, calafrios, suores, dores de cabeça e musculares, náuseas, vômitos e cansaço. Existem ainda pacientes com imunidade adquirida, nos quais a doença é assintomática.<sup>18-20</sup>

Nos casos em que é possível um diagnóstico e tratamento atempado e adequado, a recuperação é rápida e completa, com ausência de disfunção a nível dos órgãos vitais. Porém, quando o tratamento não é eficaz, existe o risco de evolução para malária severa.<sup>18-21</sup>

A **malária severa** apresenta um alto risco, estando associada a elevada mortalidade. É a espécie *P. falciparum* a principal responsável por esta forma da doença, sendo ainda mais agravante quando resulta de evoluções de malária não complicada. Neste caso é de importância vital o diagnóstico e tratamento imediatos.<sup>18-21</sup>

Os critérios de diagnóstico clínico são específicos e as manifestações são mais evidentes: confusão, agitação, desânimo, défices neurológicos focais, dores de cabeça e musculares, convulsões múltiplas, acidose, hipoglicemia, anemia grave, falha renal, icterícia, edema pulmonar, dificuldade respiratória, vômitos, hemorragias anormais e malária cerebral (coma), sendo esta última a forma mais fatal da doença.<sup>18-21</sup>

Desde 2010 que a OMS recomenda a confirmação parasitológica imediata através de microscopia ou teste de diagnóstico rápido (RDT) para todos os pacientes suspeitos, de forma a iniciar a terapêutica após confirmação. Para além da confirmação da infeção, a identificação do parasita *Plasmodium* e da espécie responsável permite seleccionar o medicamento adequado. O tratamento apenas com base em suspeita deve ser evitado, sendo realizado excepcionalmente no caso do teste parasitológico não ser acessível.<sup>22,23</sup> O cumprimento desta recomendação é extremamente vantajoso visto que são melhorados os cuidados de saúde com os pacientes confirmados e são feitos novos diagnósticos aos pacientes com diagnóstico negativo de malária. Com a aplicação da terapêutica adequada são diminuídos os efeitos adversos, as interações medicamentosas e também a resistência aos medicamentos antimaláricos, assim como os encargos financeiros associados à patologia.<sup>22</sup>



## Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico é feito com base nos sinais, sintomas e alterações físicas do paciente, no entanto é dificultado pela pouca especificidade no que diz respeito à malária não complicada, tal como foi referido anteriormente. Os critérios clínicos podem variar ligeiramente no caso de se tratar ou não de um país endémico, assim como de acordo com os tipos de febre não-malárica existentes na área. Quando há uma suspeita em países não endémicos é importante considerar o histórico de viagens do paciente. O diagnóstico é então posteriormente confirmado com um teste laboratorial: diagnóstico microscópico ou RDT.<sup>23</sup>

## Diagnóstico microscópico

A microscopia ótica constitui o *gold standard* para a deteção e identificação das espécies infetantes, permitindo também quantificação da parasitémia.<sup>8,24</sup> Baseia-se na análise de um esfregaço feito a partir de uma amostra de sangue periférico, através de dois métodos complementares: o exame da gota espessa e de gota fina. Quando a densidade parasitária é reduzida, o primeiro método é mais eficaz, no entanto o segundo é mais adequado para a identificação isolada do parasita e análise da morfologia.<sup>24-26</sup>

Apresenta como vantagens a elevada sensibilidade, o custo reduzido, permite a monitorização do tratamento e a observação dos estádios do ciclo de vida do parasita. Poderão também ser detetáveis outras patologias no caso de uma infeção concomitante.<sup>24-27</sup>

Em áreas endémicas onde a transmissão é muito intensa, a população pode ser infetada pelo parasita, mas não desenvolver a patologia, pois estes portadores adquirem imunidade suficiente que impede a manifestação da doença, mas não a infeção por malária. Assim sendo, encontrar parasitas *Plasmodium* não é sinónimo de paludismo, o que constitui um falso positivo.<sup>23</sup>

A nível da comunidade, nem sempre a microscopia está acessível, uma vez que exige material adequado e a sua manutenção (como por exemplo o fornecimento regular de reagentes confiáveis), assim como pessoas especializadas. Por estes motivos começou a desenvolver-se na década de 90 um teste imunocromatográfico, de forma a permitir um diagnóstico mais simples e rápido, pensando fundamentalmente nos países subdesenvolvidos, onde a qualidade da análise microscópica não pode ser garantida.<sup>22,26,27</sup>

## Teste de diagnóstico rápido (RDT)

Os RDTs detetam os antígenos de *Plasmodium*. É constituído por uma placa de ensaio com agentes lisantes, tampão e um anticorpo marcado, onde é colocada uma amostra de sangue, de forma a ocorrer mistura destes compostos. Quando ocorre ligação entre o anticorpo marcado e o antígeno do parasita, o complexo migra através da membrana de nitrocelulose e encontra anticorpos fixos na tira (linha teste), com capacidade de se ligarem a diferentes epítomos do antígeno. Se ocorrer ligação entre o anticorpo fixo e o antígeno forma-se uma banda visível, indicando que o resultado é positivo.<sup>25-27</sup>

Existem vários tipos de RDT, sendo alguns específicos para a deteção de determinada espécie, enquanto que outros permitem a deteção de uma ou mais espécies infetantes:

1. *Histidine Rich Protein II* (HRP-2), baseado na deteção da proteína II rica em histidina, específico para diagnóstico da infeção por *P. falciparum*; no entanto, esta proteína permanece na corrente sanguínea até 5 semanas após o tratamento, não sendo assim possível distinguir novas infeções de infeções recentes que já foram tratadas.<sup>25-28</sup>

2. *Plasmodium Lactate Dehydrogenase* (pLDH), baseado na deteção da enzima desidrogenase da lactose, que pode ser específico ou não, ou seja, é possível detetar individualmente *P. falciparum* (teste pLDH-Pf) ou *P. vivax* (teste pLDH-Pv), e ainda o conjunto das espécies *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* (teste pLDH-Pvom) ou todas as espécies *Plasmodium* (teste pLDH-pan), estando este último exemplo representado na Figura 4.<sup>25-28</sup>

3. *Plasmodium aldose*, baseado na deteção da presença de aldose, sendo que esta não é específica do género *Plasmodium*, mas encontra-se presente em todas as suas espécies.<sup>25-28</sup>



**Figura 4. Exemplo de teste de diagnóstico rápido: Teste pLDH-pan e interpretação resultados.**<sup>25-28</sup> Resultados: **(1)** Infeção por *P. falciparum* ou infeção mista (*P. falciparum* + outra espécie de *Plasmodium*); **(2)** Infeção por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e/ou *P. knowlesi*; **(3)** Ausência de infeção/indetetável; **(4)** Teste inválido. (Adaptado da referência 28)

Estes testes possuem várias vantagens, tais como serem de fácil execução, pois geralmente basta uma picada no dedo para recolher o sangue, a interpretação dos resultados é simples e não exigem muito tempo até à obtenção de resultados (cerca de 15 minutos), permitindo o tratamento imediato. São especialmente úteis em zonas com poucos recursos, quer sejam materiais ou humanos, e onde a microscopia não é acessível.<sup>24,27</sup>

Contrariamente à microscopia, os RDTs detetam antigénios em vez de parasitas, o que poderá ser uma vantagem, uma vez que é possível detetar a patologia em doentes com baixa parasitémia, mas também uma desvantagem, pois deteta os antigénios remanescentes, isto é, que permanecem após o tratamento, originando falsos positivos.<sup>25-27</sup> Em situações com baixa densidade de parasitas ou com antigénios diferentes daqueles para os quais estão programados podem surgir falsos negativos.<sup>27</sup>

O RDT constitui um grande progresso para o diagnóstico da malária, no entanto apresenta menor sensibilidade e é mais dispendioso, quando comparado com a microscopia. Uma vez que é um teste unicamente qualitativo, não permite avaliar a parasitémia nem a evolução do tratamento, logo não exclui a necessidade de análises microscópicas.<sup>24,26</sup> Dadas as limitações de ambos os métodos, estes devem ser utilizados em paralelo sempre que possível. O RDT permite uma triagem e um diagnóstico rápido e o exame microscópico possibilita o acompanhamento da evolução da patologia e pode ainda ser utilizado na resolução de casos que suscitam dúvidas, como por exemplo, na confirmação de resultados negativos em doentes com diagnóstico clínico indicativo da doença.<sup>24-27</sup>

### **Diagnóstico por reação em cadeia de polimerase (PCR)**

O diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase (PCR) consiste num método de deteção molecular, ou seja, deteção do ácido nucleico do parasita. Comparativamente aos métodos mencionados anteriormente, apresenta maior sensibilidade e especificidade. Permite a deteção do parasita em indivíduos com baixos níveis de parasitémia, assim como permite avaliar o desenvolvimento da doença. É possível a identificação da espécie causadora da infeção ou das espécies causadoras, no caso de uma infeção mista. Para além da identificação, dada a capacidade de deteção do parasita em indivíduos com baixos níveis de parasitémia, é possível a sua quantificação e, assim, avaliar o desenvolvimento da doença.<sup>25,26,29,30</sup>

Apesar do rigor do diagnóstico, este método não é amplamente aplicado, visto que não há condições para a sua aplicação nos países endémicos, dados os elevados encargos financeiros associados, complexidade, necessidade de equipamento especializado e tempo de demora de todo o processo de análise. Este diagnóstico é especialmente útil na impossibilidade

de detecção da espécie através dos outros métodos mais frequentemente utilizados, sobretudo nos estudos epidemiológicos e nos estudos de resistência aos antimaláricos.<sup>25,26,29,30</sup>

## 2.6. Prevenção e controlo

A prevenção da malária é constituída por duas abordagens principais: Controlo do vetor e quimioprofilaxia. Toda a população em risco de contrair malária deve ter em conta as medidas de profilaxia, existindo maior ênfase no caso de grávidas, crianças e viajantes.<sup>20,31,32</sup>

As precauções a serem aplicadas devem ter em consideração o risco de infeção por paludismo, tal como considerar a zona geográfica e a época do ano, dado que a transmissão é heterogénea, avaliar as espécies predominantes, a resistência dos mosquitos aos inseticidas e a resistência do parasita a medicamentos antimaláricos e deve existir, sempre que possível, uma avaliação do risco individual.<sup>20,31,32</sup>

O controlo vetorial consiste na prevenção de picadas do mosquito *Anopheles*, responsável pela transmissão. As medidas gerais de prevenção são evitar a exposição nos períodos em que o mosquito é mais ativo (entre o anoitecer e o amanhecer), evitar os locais propícios à sua permanência, estabelecer uma barreira física usando roupa que minimize a exposição corporal à picada dos mesmos e recorrer ao uso de redes mosquiteiras e repelentes de interior. Em áreas de maior risco de transmissão, o vestuário e as redes mosquiteiras devem idealmente ser impregnadas com repelentes ou inseticida piretróide, como por exemplo, permetrina ou aletrina.<sup>20,31,32</sup>

Outro aspeto importante é o uso de repelentes tópicos, cuja eficiência e duração da proteção variam de acordo com as formulações, princípio ativo e a sua concentração. Apesar do amplo uso de repelentes ter vindo a desencadear resistências por parte de espécies de *Anopheles*, existem quatro compostos ativos para os quais a eficácia está comprovada: (1) DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida), sendo o mais usual e efetivo. (2) PMD (p-mentano-3,8-diol), repelente natural, primeiramente isolado como um subproduto de óleo de eucalipto citriodora (eucalipto-limão). (3) Icaridina (*hidroxietyl isobutil-piperidina carboxilato*), também conhecido pelo nome comercial Picaridina. (4) *Insect Repellent 3535* (*Etil-butil-acetilaminopropionato*), repelente sintético menos estudado. De entre as opções, o *gold standard* recomendado pela OMS é o DEET, comprovadamente eficaz na prevenção de picada de insetos. Para a sua eficiência é preponderante a concentração, que deve estar compreendida entre 20% a 50%, e a renovação frequente, de acordo com as instruções do fabricante.<sup>33-35</sup>

Em circunstâncias especiais e definidas, o controlo vetorial é complementado através da gestão de fontes de larvas. Os principais focos de atuação são a modificação e manipulação do habitat, a aplicação de larvicidas e o controlo biológico.<sup>36</sup> A modificação genética de mosquitos é também um método suplementar que permite conferir resistência à infeção por *Plasmodium*, diminuir a sua esperança média de vida ou modificar os mosquitos do género masculino (através da esterilização, por exemplo) de forma a reduzir a população de fêmeas.<sup>37</sup>

38

Adicionalmente às medidas de proteção contra a picada de mosquitos supracitadas, o recurso a fármacos contribui para evitar as manifestações clínicas, o desenvolvimento do parasita e o agravamento da doença, no entanto não previne na totalidade o risco de infeção. Na Tabela I estão mencionadas as recomendações de quimioprofilaxia no caso dos grupos de risco, destacados pela OMS.<sup>19,20,32</sup>

**Tabela I. Quimioprofilaxia recomendada pela OMS para grupos de risco.**<sup>19,20,32</sup>

Uso	Fármaco	Observações
<b>Grávidas</b>		
<b><i>Intermittent preventive therapy in pregnancy (IPTp)</i></b>	<b>Sulfadoxina-pirimetamina (SP)</b> Toma nas visitas pré-natal do 2º e 3º trimestres.  (Mínimo de 3 doses, com pelo menos 1 mês de intervalo entre doses)	Este fármaco não está a ser ampla e rapidamente distribuído dado o aumento da resistência a SP. Como solução, a combinação Dihidroartemisinina + Piperaquina está sob avaliação.
<b>Crianças &lt; 12 meses</b>		
<b><i>Intermittent preventive therapy in infants (IPTi)</i></b>	<b>Sulfadoxina-pirimetamina (SP)</b>	N/A
<b>Crianças &lt; 6 anos</b>		
<b><i>Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC)</i></b>	<b>Sulfadoxina-pirimetamina + Amodiaquina (SP + AQ)</b>  Toma mensal, durante a época de maior transmissão, até um máximo de 4 doses.	Foi largamente adotado e reduziu a malária em áreas de elevada transmissão sazonal no Sahel.
<b>HIV/SIDA</b>		
N/A	Infetados com HIV/SIDA e a tomar cotrimoxazol como profilaxia para infeções oportunistas estão protegidos contra malária.	N/A

As opções aplicáveis a viajantes, apresentadas na Tabela 2, devem ser adotadas de acordo com indicação médica, idealmente proveniente da Consulta do Viajante. A escolha do fármaco utilizado depende do local de destino, da duração de permanência, do itinerário e

atividades a realizar, do nível e da sazonalidade da transmissão, do padrão de resistência do parasita, do risco de toxicidade do fármaco, de antecedentes pessoais, do estado de saúde e de eventual gravidez.<sup>8,19,20,32</sup>

**Tabela 2. Opções de quimioprofilaxia aplicáveis a viajantes.**<sup>19,20,32</sup>

Posologia	Vantagens	Desvantagens
<b>Mefloquina</b>		
I comprimido/semana  Duração: 1 semana antes – 4 semanas após regresso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma toma semanal</li> <li>• Prático para viagens longas</li> <li>• Opção acessível</li> <li>• Seguro no caso de gravidez ou amamentação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viagens de última hora ou de curta duração</li> <li>• Doença psiquiátrica ou epilepsia</li> <li>• Alterações da condução cardíaca</li> <li>• Não recomendado a crianças com peso &lt; 5 kg</li> </ul>
<b>Atovaquona-proguanilo</b>		
I comprimido/dia  Duração: 1 dia antes – 1 semana após regresso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viagens de última hora ou de curta duração</li> <li>• Bem tolerada</li> <li>• Disponível em formulação pediátrica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opção cara</li> <li>• Toma diária</li> <li>• Insuficiência renal (CICr &lt; 30 ml/min)</li> <li>• Não recomendado no caso de gravidez ou amamentação</li> <li>• Não recomendado a crianças com peso &lt; 5 kg</li> </ul>
<b>Doxicilina</b>		
I comprimido/dia  Duração: 1 dia antes – 4 semanas após	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viagens de última hora</li> <li>• Opção acessível</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toma diária</li> <li>• Viagens curtas</li> <li>• Vulvovaginites fúngicas</li> <li>• Aumento da fotossensibilidade</li> <li>• Perturbações gástricas e esofagite de contacto</li> <li>• Contraindicado no caso de gravidez ou amamentação</li> <li>• Contraindicado a crianças com idade &lt; 8 kg</li> </ul>

Generalizando, a quimioprofilaxia deve ser iniciada antes da entrada na região endêmica, de forma a garantir concentrações de fármaco dentro da margem terapêutica. No caso de fármacos que são tomados pela primeira vez e com tendência a provocar intolerância, como é o caso da mefloquina, é aconselhável iniciar a medicação com a antecedência necessária para que seja possível detetar reações adversas e proceder à sua substituição se necessário.<sup>19,20,32</sup>

A profilaxia casual (fármacos que atuam na fase hepática) pode ser interrompida assim que deixa de existir exposição, contrariamente à profilaxia supressora (fármacos que atuam na fase eritrocitária) que deve ser mantida pelo menos durante 4 semanas após a saída da área endêmica, uma vez que existe a possibilidade de surgimento de parasitas que permanecem no fígado durante este período.<sup>19,20,32</sup>

### 2.6.1. Vacinação

A vacinação enquanto procedimento profilático contra o paludismo tem vindo a ser alvo de intensa investigação ao longo das últimas décadas. No entanto a complexidade do parasita dificulta esta pesquisa e o alcance dos resultados pretendidos. Dentro dos numerosos candidatos, destaca-se a vacina RTS,S/AS02 (também denominada Mosquirix™), que se encontra atualmente em fase III de desenvolvimento clínico. Destina-se a imunização de crianças, com idades compreendidas entre 6 semanas e 17 meses, em áreas endémicas de malária causada por *P. falciparum*.<sup>39-42</sup>

Um ensaio clínico de fase III (realizado entre 2009 e 2014), envolveu cerca de 15.000 crianças e permitiu retirar algumas conclusões promissoras relativamente à sua eficácia: Em crianças com idade compreendida entre 5 e 17 meses que receberam 4 doses da vacina RTS,S, foi possível prevenir aproximadamente 4 em 10 (39%) casos de malária não complicada e cerca de 3 em 10 (29%) casos de malária severa. Em recém-nascidos (de 6 a 12 semanas), os casos foram reduzidos cerca de 27%.<sup>39,43</sup>

Depois deste programa de estudo, e com base na revisão dos dados da avaliação de segurança, eficácia e qualidade, a vacina recebeu em 2015 um parecer positivo do Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), o que permitiu a criação de um projeto-piloto. Este programa, iniciado em 2019, consiste na administração da vacina a mais de 750.000 crianças, de 3 países da África subsariana (Gana, Quênia e Malawi).<sup>39,40</sup>

Este ensaio, assim como a continuidade da investigação, permitirá obter informação relacionada com a imunogenicidade e com o potencial da vacina, assim como avaliar a sua segurança e eficácia em contexto de rotina. Esta vacina poderá vir a constituir um forte pilar da prevenção e, portanto, estes resultados são essenciais para decisões futuras sobre a sua aplicação em maior escala.<sup>39</sup>

### 3. Terapêutica antimalárica atual

O tratamento tem como propósito a mitigação da sintomatologia e a eliminação do parasita do organismo humano e, assim, impedir a progressão da doença. A escolha da terapêutica deve ter em conta a área geográfica e as espécies e estirpes predominantes, assim como a suscetibilidade das mesmas aos antimaláricos disponíveis.<sup>19,20</sup>

A cloroquina (Figura 5) constitui um dos fármacos com mais sucesso na profilaxia e tratamento da malária, tendo sido utilizada em monoterapia por longos períodos. Pertencente à classe das 4-aminoquinolinas, apresentava como principais vantagens o baixo custo e a atividade contra todas as espécies causadoras de paludismo. No entanto, ao longo dos anos, tem sido evidente a extensão da resistência aos fármacos antimaláricos, em particular da espécie *P. falciparum* à cloroquina. Como consequência, já não é amplamente aplicável no combate a esta espécie e o seu uso passou a ser mais direcionado.<sup>19,20</sup>

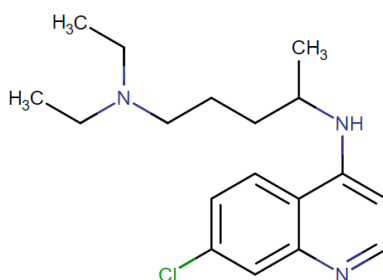
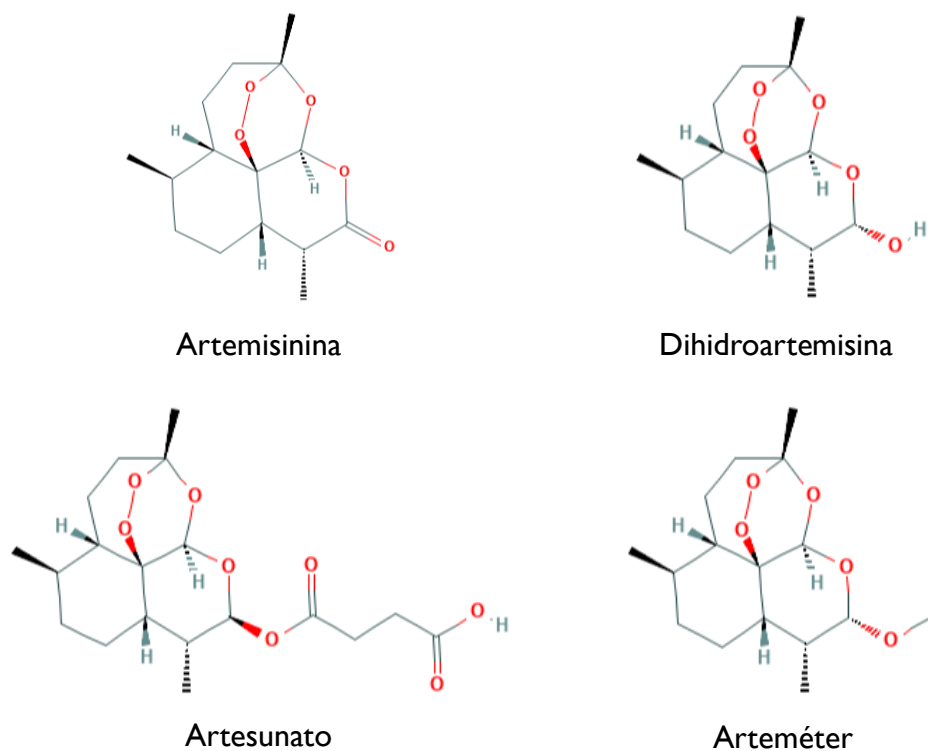


Figura 5. Estrutura química da cloroquina.<sup>44</sup>

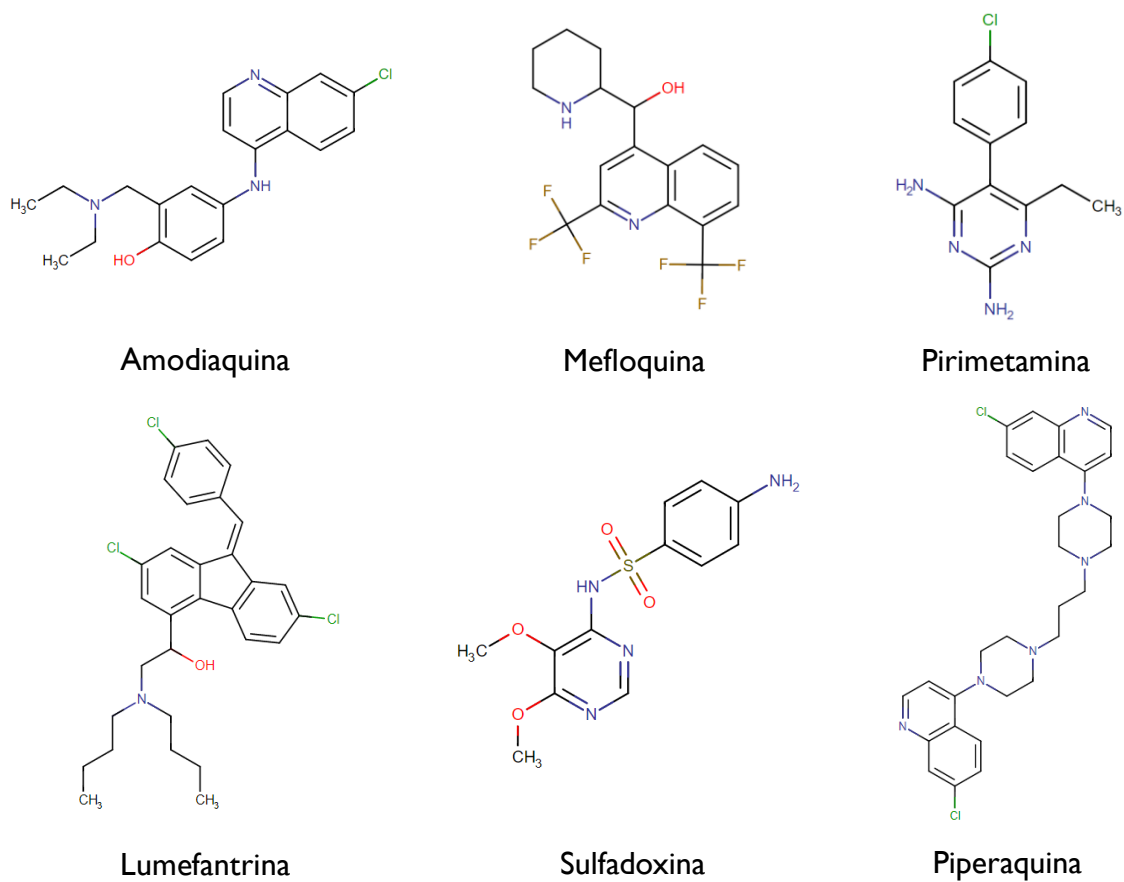
No caso de **malária não complicada** causada por *P. falciparum* é recomendada terapia combinada à base de derivados de artemisinina (ACT), sendo também eficaz relativamente a outras espécies, como por exemplo *P. knowlesi*. Esta terapêutica aplica-se a crianças e adultos, à exceção de grávidas no 1º trimestre de gravidez.<sup>19</sup> Em regiões endémicas de espécies não-*falciparum*, é utilizada cloroquina caso as espécies sejam suscetíveis à mesma ou, em caso contrário, é utilizada a ACT.<sup>19</sup>

A ACT é constituída por uma combinação de um derivado de artemisinina (Figura 6), que atua reduzindo rapidamente a parasitémia, e um fármaco complementar (Figura 7) que atua durante um maior período, responsável pela erradicação de parasitas residuais.<sup>19</sup> Este tratamento é bem tolerado, rápido (apenas 3 dias), acessível, apresenta uma eficácia superior a 90% e está associado a poucos efeitos secundários.<sup>19,20</sup>





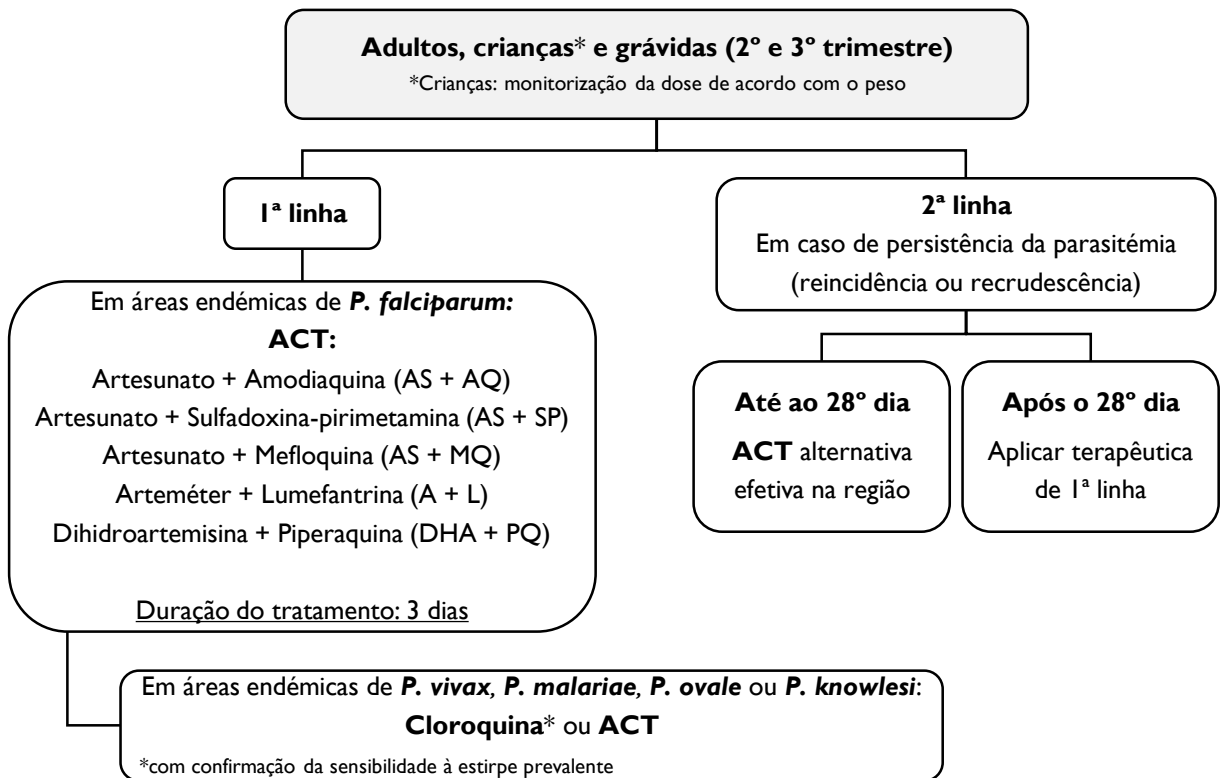
**Figura 6. Estrutura química da artemisinina e derivados.**<sup>45-48</sup>



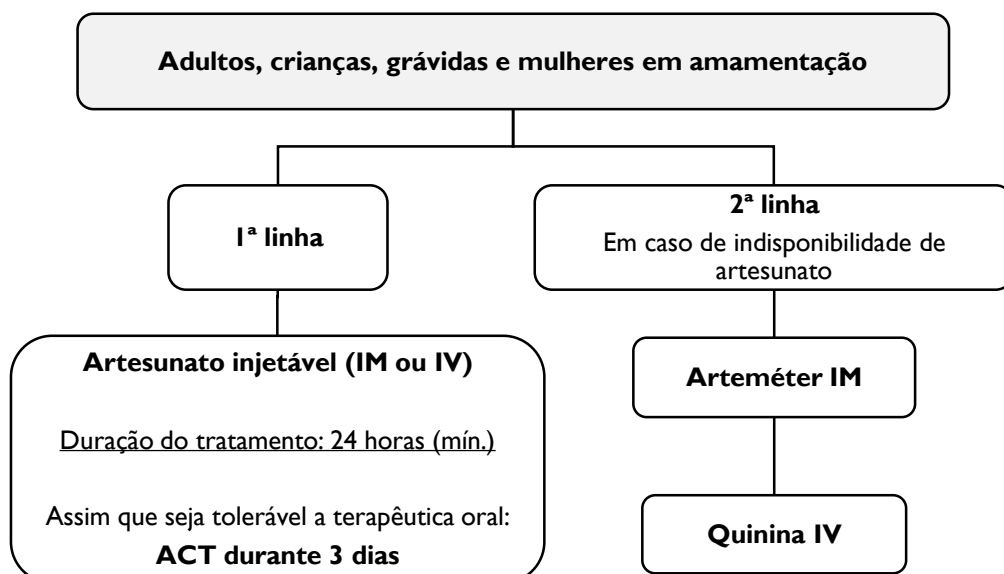
**Figura 7. Estrutura química dos fármacos complementares utilizados em ACT.**<sup>49-54</sup>

Em situações de **malária severa**, deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico o tratamento com artesunato injetável, via intravenosa (IV) ou via intramuscular (IM), por um período mínimo de 24 horas. Após a estabilização e assim que o doente tolerar, é estabelecida a terapêutica oral com ACT.<sup>19,20</sup>

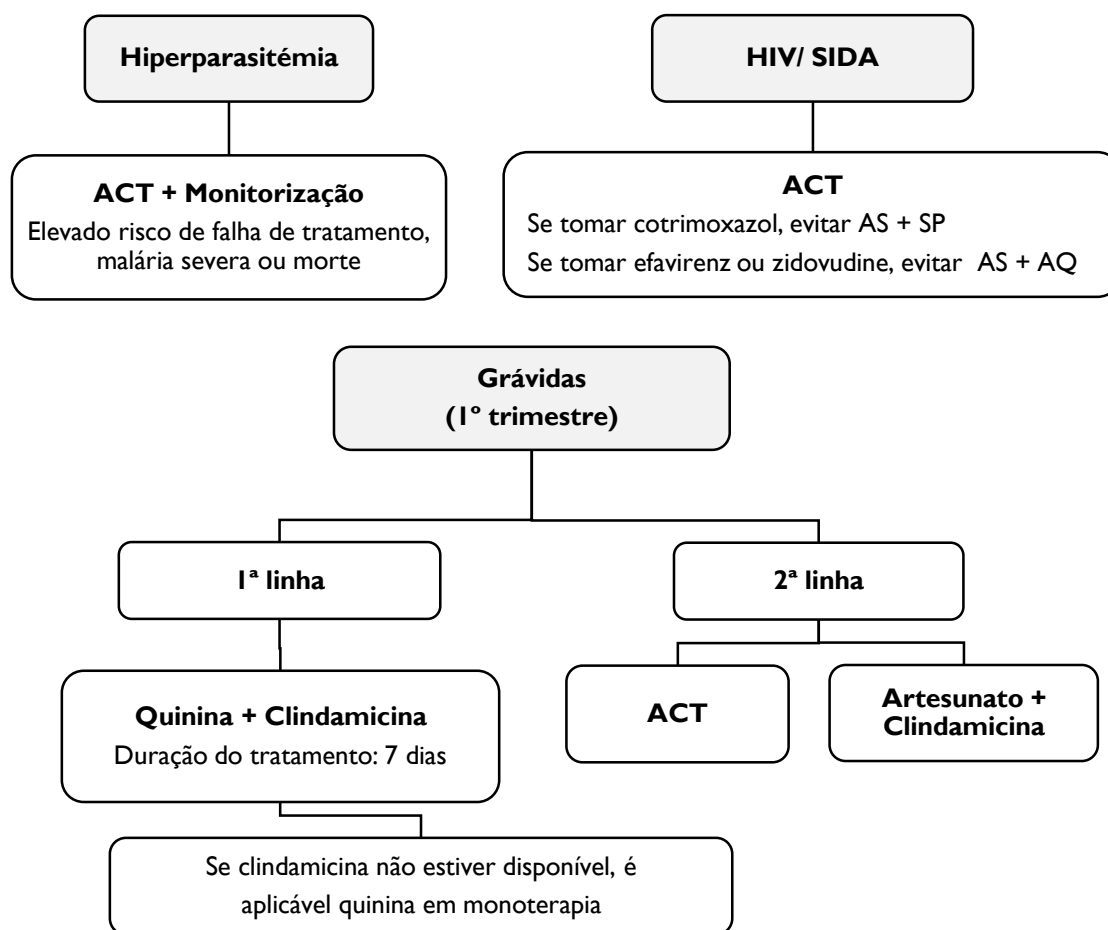
As terapêuticas aplicáveis nos casos de malária não complicada e malária severa são apresentadas, de forma resumida, nos Esquemas 1, 2 e 3, assim como o tratamento que deve ser aplicado em certos grupos de risco.



**Esquema 1. Tratamento de malária não complicada.**<sup>19,20</sup>



**Esquema 2. Tratamento de malária severa.**<sup>19,20</sup>



**Esquema 3. Tratamento de malária em certos grupos de risco** (Hiperparasitemia, HIV/SIDA e 1º trimestre de gravidez).<sup>19,20</sup>

### 3.1. Limitações da terapêutica

A falência terapêutica ocorre quando a ação do fármaco antimalárico não é totalmente eficaz na eliminação do agente etiológico ou dos sintomas clínicos associados.<sup>19</sup> Tal advém de diversos fatores, incluindo resistência aos antimaláricos, lacunas na adesão ao tratamento, falta de qualidade do medicamento, dosagem incorreta, alterações farmacocinéticas, interações medicamentosas, imunidade do hospedeiro ou elevada parasitemia inicial.<sup>19,55</sup> Contudo, é a resistência aos fármacos antimaláricos que constitui a maior ameaça ao controlo e erradicação da malária, com maior destaque para a espécie *P. falciparum*.<sup>19</sup>

#### 3.1.1. Resistência aos antimaláricos

A resistência aos antimaláricos é definida como a capacidade de a espécie sobreviver e se multiplicar apesar da administração e absorção do fármaco em doses iguais ou superiores às recomendadas, dentro do intervalo de tolerância do organismo humano. Generalizando, desenvolve-se a partir de um evento genético inicial, raro e espontâneo, que origina uma espécie cuja mutação ou amplificação é capaz de conferir resistência, isto é, a presença do

fármaco não se torna suficiente para a sua eliminação. Por conseguinte, a sobrevivência e seleção permite a esta estirpe prosseguir com a transmissão, contribuindo assim para a extensão da resistência.<sup>19,56-58</sup> Na Tabela 3 são referidos os fatores que influenciam a predisposição ao desenvolvimento de resistência aos antimaláricos.<sup>56</sup>

**Tabela 3. Fatores determinantes no desenvolvimento de resistência a fármacos antimaláricos.<sup>56</sup>**

<b>Fatores determinantes no desenvolvimento de resistência a antimaláricos</b>
Frequência intrínseca de ocorrência de alterações genéticas;
Custo biológico do mecanismo de resistência e <i>fitness</i> do parasita;
Carga parasitária exposta ao fármaco antimalárico;
Concentração de fármaco à qual os parasitas são expostos;
Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco;
Grau de resistência conferido pela alteação genética;
Padrão individual (adesão, dosagem, duração) e coletivo (qualidade, disponibilidade, distribuição) do uso de medicamentos;
Perfil de imunidade individual e da população;
Presença concomitante de outros fármacos (antimaláricos ou não) aos quais o parasita é suscetível (como por exemplo, o uso de monoterapia ou terapêutica combinada).

O surgimento de uma população parasitária não sensível ao tratamento é preeminente, uma vez que se torna muito difícil o controlo da doença não só a nível individual, mas também comunitário. Uma agravante é que para além da resistência adquirida a determinado fármaco, esta pode estender-se a outros, principalmente quando pertencem à mesma classe química ou os mecanismos de ação são semelhantes (resistência cruzada).<sup>19,56</sup>

A maioria dos antimaláricos conhecidos são alvo de resistência pelas espécies mais significantes, *P. falciparum* ou *P. vivax*. Tal como foi descrito, há vários mecanismos que permitem às espécies desenvolver tolerância ao tratamento, estando estes relacionados com os alvos terapêuticos ou com as bombas de influxo/efluxo. A identificação das mutações genéticas e o estudo de marcadores moleculares são a chave para a perceção do progresso da resistência do *Plasmodium sp.*, uma vez que a sua determinação em amostras clínicas permite avaliar o surgimento de resistência em regiões específicas e, conseqüentemente, colaborar no aconselhamento terapêutico.<sup>56-58</sup>

## 4. Novas estratégias terapêuticas

Dada a crescente necessidade do combate à malária, doença responsável por grande parte da mortalidade em países subdesenvolvidos, é imprescindível a continuidade do investimento em investigação científica. Têm surgido novas estratégias a nível terapêutico com o objetivo de contornar o aumento das resistências aos fármacos antimaláricos utilizados atualmente. Após a análise dos últimos avanços científicos, foram selecionadas três opções para um estudo mais completo, de forma a compreender o seu modo de atuação, a sua potencial atividade antimalárica e o impacto que poderão vir a ter na saúde pública.

### 4.1. Terapêutica tripla combinada com artemisinina (TACT)

Uma nova estratégia terapêutica que tem sido estudada recentemente é a terapêutica tripla combinada com artemisinina (TACT), que consiste na adição de um terceiro fármaco à atualmente utilizada ACT. Com este novo método pretende-se um tratamento de elevada eficácia, uma vez que o fármaco adicional irá promover uma eliminação mais lenta e prolongar o tempo de vida do medicamento, assim como se tenciona também retardar o surgimento de resistência à artemisinina.<sup>59-61</sup>

Um axioma no tratamento de doenças infecciosas é excluir a adição de um novo medicamento a um regime malsucedido, no entanto o conceito de TACT poderá ser uma ótima estratégia dado que beneficia de dois pontos-chave: A resistência à artemisinina não é total, isto é, os parasitas com mutações no gene *Kelch13* (K13) são eliminados por artemisininas, apesar da sua clearance ser mais lenta. Outro ponto-chave são os principais fármacos complementares da ACT, que possuem mecanismos contrários à resistência de medicamentos. Os mesmos polimorfismos transportadores que medeiam a diminuição da suscetibilidade à amodiaquina e à piperaquina (em menor grau), medeiam o aumento da sensibilidade à lumefantrina e à mefloquina.<sup>59-62</sup>

Esta hipótese foi alvo de um estudo recente, registado em ClinicalTrials.gov, NCT02453308 e publicado pelo jornal *The Lancet*. O ensaio clínico incidiu sobre um total de 1.100 pessoas em 18 hospitais de oito países (Camboja, Tailândia, Myanmar, Índia, Laos, Vietname, Bangladesh e República Democrática do Congo), com idades compreendidas entre 2 e 65 anos (mediana 23 anos) e 78% correspondente ao género masculino.<sup>59,60,61,63</sup>

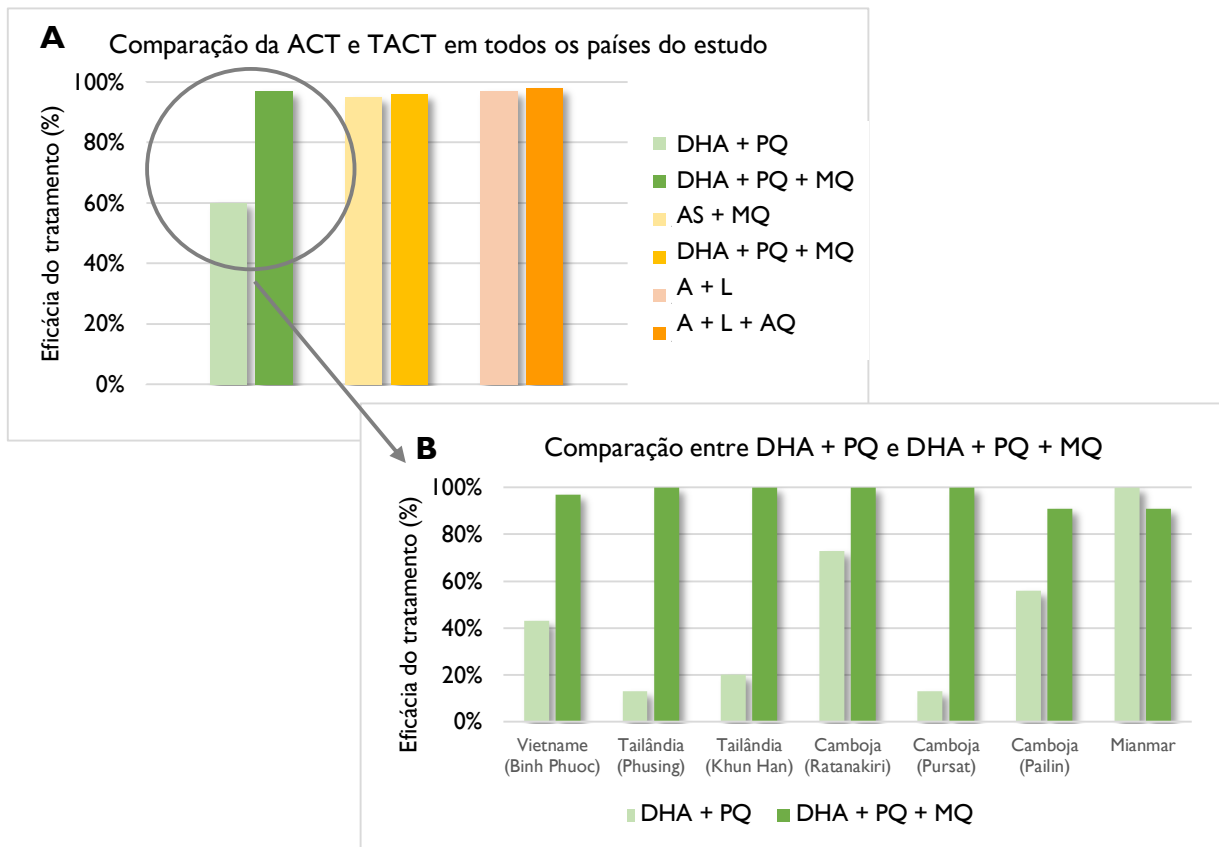
Foram selecionados pacientes com quadro clínico agudo de malária não complicada, provocada pela espécie *P. falciparum* (isolada ou misturada com espécies não-*falciparum*) que apresentavam febre igual ou superior a 37,5°C (ou histórico de febre nas últimas 24 horas).

Os critérios de exclusão foram a contraindicação a qualquer medicamento do estudo, o uso de artemisininas nos últimos 7 dias, gravidez ou amamentação, esplenectomia prévia, doença cardíaca, baixo nível hematócrito ou participação em ensaios clínicos nos últimos 3 meses. A eficácia do tratamento foi avaliada com base na ausência completa do parasita (com recurso a diagnóstico por PCR) e de características clínicas até 42 dias após o seu término, sendo também estudados os efeitos adversos durante este período.<sup>59,60,61,63</sup>

O estudo foi desenvolvido de forma a comparar a eficácia de três opções de ACT *standard*, dihidroartemisinina-piperaquina (DHA + PQ), artesunato-mefloquina (AS + MQ) e arteméter-lumefantrina (A + L) com duas TACT com mecanismos de resistência opostos, dihidroartemisinina-piperaquina com mefloquina (DHA + PQ + MQ) e arteméter-lumefantrina com amodiaquina (A + L + AQ) no tratamento de malária causada por *P. falciparum*, tal como representa a Figura 8-A.<sup>59,60,61,63</sup> Foi possível concluir que as TACTs poderão vir a ser uma opção viável, dados os níveis promissores de eficácia e segurança. As concentrações plasmáticas permaneceram adequadas para a depuração do parasita. Em locais onde a resistência à artemisinina não está estabelecida (Mianmar, Laos, Bangladesh, Índia e República Democrática do Congo) todos os fármacos em estudo mostraram resultados favoráveis, com tolerabilidade e toxicidade semelhante entre a ACT e a TACT.<sup>59,60,61</sup>

No entanto, a Figura 8-B mostra que uma considerável discrepância foi observada em locais como Vietname, Tailândia e Camboja, onde a resistência à artemisinina é significativa. Nestes a combinação DHA + PQ revelou ser pouco eficiente (eficácia média de 48%), com altas taxas de infeções recrudescentes, contrariamente aos excelentes resultados obtidos com a terapêutica tripla DHA + PQ + MQ (eficácia média de 98%).<sup>59,60,61</sup>

O fármaco AS + MQ foi efetivo em áreas como o Camboja (eficácia média de 95%), contudo este é conhecido por ser vulnerável ao surgimento de resistência à mefloquina em populações cuja resistência à artemisinina está presente.<sup>64</sup> Esta combinação foi altamente eficaz na Tailândia durante mais do que uma década, mas a resistência surgiu rapidamente após o aparecimento da estirpe de *P. falciparum* resistente à artemisinina e, portanto, é provável que este cenário se repetia em países como o Vietname e Camboja.<sup>59,60,61</sup>



**Figura 8-A. Representação da média da eficácia do tratamento de todas as terapêuticas em estudo nos 8 países selecionados. Figura 8-B. Representação da eficácia do tratamento da ACT com DHA + PQ e TACT com DHA + PQ + MQ.**<sup>59,60,61</sup>

Os fármacos A + L e A + L + AQ foram alvo de estudos apenas nos países onde a resistência à artemisinina não está estabelecida. Deste modo, as elevadas taxas de cura obtidas (eficácia média de 97% e 98%, respetivamente) estão de acordo com a baixa prevalência de mutações *PfKelch 13* nesses locais.<sup>59,60,61</sup> De forma a avaliar a situação mais alarmante, encontra-se em fase próxima de conclusão um ensaio clínico (NCT03355664) que aborda o efeito destes fármacos em áreas com altos níveis de *P. falciparum* multirresistente (Camboja e Vietname).<sup>65</sup> Este estudo servirá para perceber se os fármacos analisados poderão ser uma opção viável nos casos em que a implementação de artesunato, mefloquina ou piperquina está abaixo do ideal devido às potenciais resistências aos mesmos.<sup>59,65</sup>

Relativamente aos efeitos adversos, foram registadas taxas ligeiramente mais elevadas de vômito precoce (dentro de 1 hora após a toma oral), em particular no tratamento com DHA + PQ + MQ. A adição de amodiaquina a arteméter + lumefantrina (A + L + AQ) resultou em pequenos aumentos do intervalo QTc e em diminuição da frequência cardíaca, o que não é clinicamente relevante. Nenhum efeito adverso adicional foi encontrado para além dos associados à ACT.<sup>59,60,61</sup>

O estudo apresentou algumas limitações, tais como se tratar de um ensaio clínico aberto e a reduzida inclusão de população infantil que, apesar de constituírem um dos principais grupos afetados pela malária a nível mundial, correspondem a uma pequena proporção nas áreas afetadas com resistência à ACT.<sup>59,60,61</sup>

Em suma, o presente ensaio clínico apresenta resultados favoráveis à utilização da TACT. Espera-se que este novo tratamento consiga prolongar a vida útil dos antimaláricos eficazes e disponíveis e assim, dado a sua eficiência, potenciar a proteção à resistência. São necessários estudos complementares de forma a assegurar a segurança e tolerabilidade desta terapêutica para que possa vir a ser utilizada no futuro como substituição da ACT. Encontram-se em desenvolvimento dois estudos (NCT03923725 e NCT03939104) incidentes sobre artesunato-mefloquina com piperaquina e arteméter-lumefantrina com Amodiaquina, com foco na África subsariana.<sup>59,60,61</sup>

No sudeste asiático a resistência à artemisinina é uma realidade, apesar de não existir um agravamento nos últimos tempos, é importante agir de forma a reduzir o seu impacto. A continuação do uso de combinações de ACT incluindo as que já apresentam falhas na terapêutica, poderá levar a efeitos negativos sobre os fármacos complementares e perdas sucessivas dos mesmos, dificultando o combate ao paludismo. Pretende-se evitar a disseminação da resistência, especialmente ao continente africano (ainda sem registos de resistência à artemisinina) e impedir um conseqüente ressurgimento exponencial da malária.<sup>66</sup>

O uso de TACT adequa-se a regiões onde se verifica resistência à artemisinina e poderá vir a ser um recurso essencial no caso de surgirem aumentos da mesma.<sup>67</sup> Nos outros casos a sua utilidade é, para já, incerta. Tal deve-se ao facto de que, apesar da possibilidade de atrasar a propagação de resistências, a adição de novos medicamentos a regimes estabelecidos levanta questões relacionadas com a tolerabilidade ou interações medicamentosas.<sup>68</sup>

## 4.2. Tafenoquina

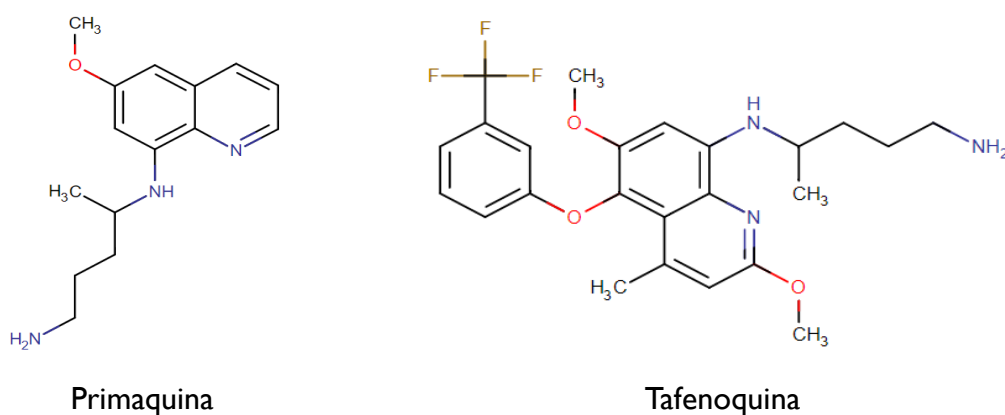
A primaquina (Figura 9) é um antimalárico pertencente à classe dos derivados da quinolina, mais concretamente às 8-aminoquinolinas. A espécie *P. falciparum* não apresenta sensibilidade à mesma, sendo a primaquina dirigida a espécies não-*falciparum*, com maior destaque para as espécies *P. vivax* e/ou *P. ovale*. A sua utilização não é generalizada, aplicando-se apenas em certos contextos de prevenção da reincidência de infeção.<sup>69,70,71</sup>



O seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, no entanto sabe-se que esta classe atua a nível do ciclo exo-eritrocítico, ou seja, impede que a infecção prossiga para os eritrócitos, estabelecendo também um papel preponderante na prevenção de uma possível reincidência, dado que é capaz de atuar contra os hipnozoítos intra-hepáticos. Adicionalmente, interfere na cadeia de transmissão dada a sua atividade contra os gametócitos.<sup>69,70,71</sup>

O regime de tratamento prolongado associado a este fármaco (14 dias) constitui uma desvantagem. Em primeiro lugar, dificulta a adesão ao tratamento e, portanto, o sucesso do mesmo; está também associado a elevado risco de anemia hemolítica aguda em doentes com deficiência de *glucose-6-fosfato desidrogenase* (G6PD); e, por último, poderá promover o surgimento de resistências.<sup>69,70,71</sup>

Como alternativa à primaquina, tem vindo a ser desenvolvido um antimalárico da mesma classe, a tafenoquina (Figura 9). Ambas as opções se destacam devido à ação contra os trofozoítos, responsáveis pela reincidência da doença, assim como ambas estão associadas a efeitos adversos como desconforto gastrointestinal, elevada creatinina e metahemoglobinémia.



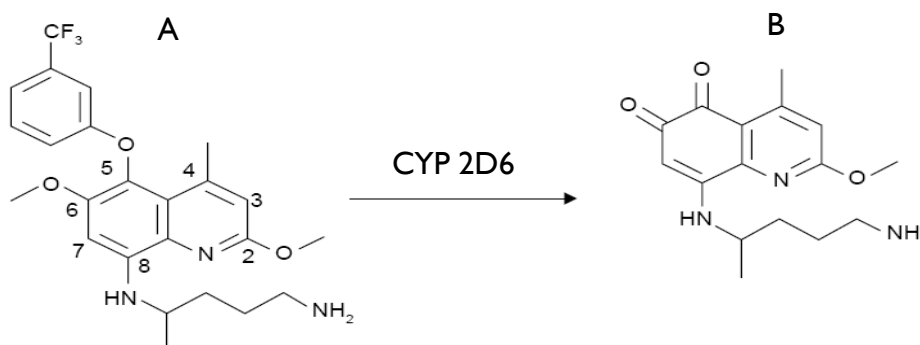
**Figura 9. Estrutura química da primaquina e da tafenoquina.**<sup>72,73</sup>

### Mecanismo de ação

Apesar do seu mecanismo de ação não estar bem estabelecido, existem estudos que procuram responder ao modo de atuação desta molécula. Trata-se de um fármaco de longa duração de ação, o seu tempo de semi-vida varia entre 14 a 19 dias, permitindo que a administração seja feita através de uma única dose, o que constitui um aspeto vantajoso no que diz respeito à adesão ao tratamento, comparativamente com a primaquina.<sup>69,70,71</sup>

A tafenoquina é um pro-fármaco, ou seja, necessita de ativação, que neste caso ocorre através do metabolismo das isoenzimas do complexo citocromo P450 2D6 (CYP 2D6),

originando então o grupo funcional ativo da tafenoquina, 5,6-orto-quinona (Figura 10). Este metabolito parece sofrer uma reação de redução e posterior oxidação por enzimas de *P. falciparum*, nomeadamente a ferredoxina-NADP<sup>+</sup> redutase e a diflavina redutase, que são reguladas nos gametócitos e nos estádios hepáticos. Uma vez no interior, o metabolito oxidado gera peróxido de hidrogénio e radicais hidroxilo, sendo que uma das hipóteses levantadas é que estas espécies reativas resultantes provoquem a morte do parasita.<sup>69</sup>



**Figura 10. Reação de metabolização da tafenoquina (A) através da ação da CYP 2D6, da qual resulta a 5,6-orto-quinona (B).**<sup>69</sup>

Para além do apresentado, a tafenoquina atua numa segunda via, ao nível da inibição do metabolismo da hemoglobina do parasita, tal como a cloroquina<sup>69</sup>. Esta atividade no ciclo eritrocítico, direcionada para a inibição da degradação da hemoglobina, resulta no impedimento da produção de hemozoína, uma molécula essencial para a sobrevivência de *Plasmodium sp.*<sup>69,74</sup>

#### Potencial clínico

O processo de desenvolvimento da tafenoquina tem sido meticoloso dada a toxicidade hematológica em pessoas com deficiência de G6PD associada a esta classe de fármacos. Relativamente ao perfil farmacocinético e farmacodinâmico, assim como ao perfil de segurança, não há registos clínicos significantes a relatar.<sup>69,71</sup>

A tafenoquina mostrou-se eficaz no tratamento, profilaxia causal e terminal de malária causada por *P. vivax*. Comparativamente à primaquina, demonstrou maior atividade antiparasitária *in vitro* e menos efeitos adversos. Os benefícios mais significativos dizem respeito à atuação em toda a fase assexuada (fase esquizogónica) e às expectativas de superior adesão à terapêutica.<sup>69</sup> A administração semanal de tafenoquina demonstrou ainda equivalência à mefloquina no que concerne a quimioprofilaxia, com superior benefício visto que não está associada a perturbações neuropsiquiátricas, o principal impedimento de uso de mefloquina.<sup>69,70</sup>

Os ensaios clínicos realizados até à data incidiram sobre indivíduos saudáveis. No entanto, foi erradamente incluído um doente com défice de G6PD, que desenvolveu anemia hemolítica.<sup>69</sup> Deste modo, é reforçada a necessidade de alargar o estudo a doentes com atividade anormal de G6PD, de forma a obter dados de segurança em populações especiais e avaliar minuciosamente o risco de desenvolvimento de anemia hemolítica grave.<sup>69,71</sup>

Tendo em conta a necessidade de aumentar as opções farmacológicas relativas à doença, e fundamentado nas evidências de maior eficácia e segurança na prevenção da infeção resultantes do ensaio clínico NCT01376167, a FDA aprovou a utilização de tafenoquina para duas indicações. O uso como profilaxia destina-se a adultos com idade superior a 18 anos viajantes para áreas endémicas de *P. vivax* e/ou *P. ovale*., já o uso como prevenção da reincidência da infeção provocada pelas mesmas espécies é aplicável a maiores de 16 anos. Em ambos os casos é exigido um teste prévio de confirmação de ausência de défice de G6PD.<sup>75-78</sup>

Respeitante à sua utilização global, a tafenoquina é ainda uma opção em estudo, no entanto bastante promissora, com possibilidade de constituir, num futuro próximo, uma alternativa consistente para a prevenção e terapêutica de malária causada por *P. vivax* e *P. ovale*. Trata-se de um agente antimalárico de ação mais extensa, de maior potência e de toxicidade reduzida que poderá vir a ultrapassar algumas lacunas do tratamento atual.<sup>71</sup>

### 4.3. Cipargamina

Dentro do portfólio dos antimaláricos da próxima geração, encontra-se em desenvolvimento a cipargamina (Figura 11), mais concretamente em ensaios clínicos de fase II para o tratamento de malária não complicada resultante da infeção por *P. falciparum* e *P. vivax*.. Esta molécula, primeiramente designada como NITD609 e agora renomeada KAE609 pertence à classe das espiroindolonas.<sup>71,79-81</sup>

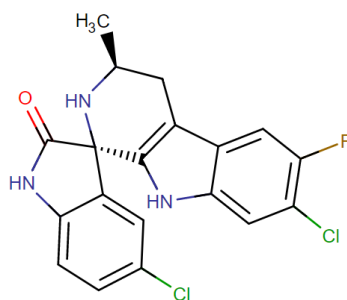


Figura 11. Estrutura química da cipargamina.<sup>82</sup>

### Mecanismo de ação

Na membrana plasmática do parasita, a enzima ATPase transportadora de catiões do tipo P (PfATP4) regula a concentração intracelular de  $\text{Na}^+$ , sendo que na fase intra-eritrocitária os parasitas expulsam ativamente o íon através desta via. O mecanismo de ação da cipargamina baseia-se na inibição da PfATP4, ou seja, existe uma perturbação da homeostase intracelular dos íons de  $\text{Na}^+$ , o que causa uma desregulação osmótica e um rápido aumento da concentração de  $\text{Na}^+$ , da qual resulta a morte do parasita. Esta ação afeta todos os estados de desenvolvimento do ciclo eritrocítico, o que justifica a rápida clearance do parasita aquando do tratamento com cipargamina. O modo de atuação descrito e a ATPase enquanto alvo molecular distinguem-se dos antimaláricos atuais, estando a ser explorados pela primeira vez.<sup>80,81,83,84</sup>

Uma das características mais promissoras da molécula é, sem dúvida, o facto de ser ativa em todas as fases do ciclo eritrocítico. Deste modo, é possível que também interfira com a produção de gametócitos, existindo um potencial bloqueio da transmissão. Esta propriedade foi estudada *in vitro* e comparada com outros agente antimaláricos (lumefantrina, arteméter e primaquina), onde se demonstrou ser a cipargamina o inibidor mais efetivo do desenvolvimento precoce e tardio dos gametócitos, reduzindo, assim, a transmissão do parasita ao vetor biológico, o mosquito *Anopheles*.<sup>81,85</sup>

### Potencial clínico

Um ensaio clínico de fase II (NCT01524341) realizado na Tailândia teve como objetivo avaliar a eficácia, a segurança e os efeitos adversos da cipargamina enquanto agente antimalárico. Incidiu sobre uma população reduzida de adultos com malária não complicada, causada por *P. falciparum* e *P. vivax*.<sup>80,86</sup>

Um dos parâmetros de avaliação da eficácia e a principal conclusão é referente ao tempo de semi-vida média de clearance que foi inferior a 1 hora. Até à data, os antimaláricos de ação mais rápida conhecidos são as artemisininas e derivados, no entanto, este estudo demonstrou que a cipargamina possui também uma rápida eficácia no tratamento e sugere que pode ter ainda uma mais rápida clearance do parasita, incluindo em pacientes com infeção por *P. falciparum* resistente a artemisina. A fácil absorção e o tempo de semi-vida de aproximadamente 20.8 horas, suportam o regime de dose única diária durante 3 dias. Registaram-se alguns efeitos adversos leves, sem necessidade de interrupção do tratamento e também casos de elevação de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST).<sup>80</sup>

Em suma, do ensaio clínico apresentado obtiveram-se resultados com potencial terapêutico, no entanto, trata-se de um estudo pouco abrangente a nível populacional.<sup>80</sup> Assim sendo, a investigação teve continuidade e já se encontra concluído um estudo clínico mais abrangente, de fase IIb, cuja publicação está em preparação. Se os resultados permanecerem favoráveis relativamente à segurança e eficácia, o desenvolvimento clínico deverá progredir para um estudo de fase IIb incidente sobre as diferentes combinações de doses de cipargamina assim como a associação a um composto e, posteriormente, para um estudo de fase III.<sup>84</sup>

Existe a necessidade de esclarecer as questões relacionadas com a segurança hepática, visto que foram registados casos de elevação de ALT e AST. Encontra-se completo o estudo NCT03334747, que incidiu sobre a segurança hepática em doses crescentes (dose única e doses múltiplas) e pretende também determinar qual a dose máxima dentro do intervalo de segurança; no entanto, até à data, não são públicos os resultados.<sup>71,87</sup>

A desregulação da homeostase de Na<sup>+</sup> parece ser excelente alvo terapêutico para novos fármacos antimaláricos e os estudos clínicos que têm vindo a ser realizados demonstram resultados promissores.<sup>81,84</sup> As características da cipargamina a nível do perfil farmacocinético são favoráveis e foi demonstrado que possui atividade antimalárica de ação rápida, o que constitui uma vantagem diferenciadora. Foi também demonstrada efetividade com doses baixas, assim como há dados que fundamentam a possibilidade de toma em dose única ou de toma única diária, aumentando a praticidade do regime terapêutico.<sup>80,81,84</sup>

## 5. Considerações Finais

A malária continua a ser uma ameaça global à saúde pública. As ações de prevenção já implementadas, isto é, o controlo do vetor e a quimioprofilaxia, constituem um método essencial no combate ao paludismo e, portanto, é relevante a sensibilização de toda a população em risco sobre a aplicação destas medidas, que pode ser realmente impactante, em especial nas áreas geográficas mais afetadas onde as condições precárias não permitem um acesso digno à saúde. Adicionalmente, continua a ser uma prioridade fundamental o desenvolvimento de vacinas com elevada eficácia na prevenção da infeção.

A cloroquina foi, durante um longo período de tempo, um dos fármacos com mais sucesso na profilaxia e tratamento da malária. Porém, o surgimento de resistências colocou em causa o seu uso, sendo a ACT a terapêutica de primeira linha atualmente. Esta baseia-se na combinação de um derivado da artemisinina que atua reduzindo de forma rápida a parasitemia, com um fármaco complementar de ação mais longa, responsável pela erradicação dos parasitas. No entanto, a situação repete-se, há diversos mecanismos que permitem às espécies desenvolver tolerância ao tratamento e já são conhecidas resistências à ACT em vários países. Assim sendo, têm vindo a ser desenvolvidas estratégias de forma a reduzir os casos da doença e a diminuir a mortalidade associada.

Após a análise dos avanços científicos mais recentes, foram selecionadas três opções para um estudo mais completo que, de uma forma geral, apresentam potencial atividade antimalárica.

Relativamente à nova estratégia TACT, conclui-se que o seu uso será a opção mais viável até ao momento nas regiões onde a resistência à artemisinina está identificada. A adição de um terceiro fármaco promove o tempo de vida útil do medicamento e assim, dado a sua eficiência, potenciar um possível atraso do surgimento de resistência. Apesar dos resultados da comparação com ACT serem favoráveis, o seu uso generalizado é ainda uma questão em aberto.

Dentro da subclasse das 8-aminoquinolinas e como alternativa à primaquina, surge a tafenoquina, que é um candidato antimalárico para a terapêutica de paludismo provocado por *P. vivax*. Para além de se destacar por ter ação contra os trofozoítos, responsáveis pela reincidência da doença (tal como a primaquina), trata-se de um fármaco de longa duração de ação, o que permite que a administração seja feita através de uma única dose, constituindo uma vantagem, visto que a adesão à terapêutica é uma das principais dificuldades a ultrapassar.

Dada a atuação em toda a fase assexuada (fase esquizogónica) e a ação mais extensa, de maior potência e toxicidade reduzida, a tafenoquina é uma opção promitente, com possibilidade de constituir, num futuro próximo, uma alternativa terapêutica.

A cipargamina é molécula que ainda se encontra em desenvolvimento, mais concretamente em ensaios clínicos de fase II, no entanto, possui duas características muito favoráveis: O facto de ser ativa em todas as fases do ciclo eritrocítico e a sua intervenção na transmissão do parasita do Homem para o mosquito. Adicionalmente, há dados clínicos que fundamentam a possibilidade de um regime de dose única ou de toma única diária e estudos demonstraram um perfil farmacocinético favorável e efetividade no combate à doença. Uma vez que o seu desenvolvimento ainda se encontra numa fase precoce, é necessário avaliar questões relacionadas com o perfil de segurança, particularmente o risco de hepatotoxicidade.

De uma forma geral, as opções abordadas demonstraram resultados bastante promissores no combate à malária e constituem potenciais candidatos à nova geração de antimaláricos. Os resultados apresentados até à data não dispensam, evidentemente, a continuidade do seu estudo, de forma a obter evidências clínicas da sua qualidade, eficácia e segurança.

Tendo em conta o rápido surgimento e a evolução de resistências ao tratamento aplicado atualmente, é de extrema importância reforçar a necessidade de investir na investigação e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, para que seja possível minimizar o impacto global da malária.

## Referências Bibliográficas

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Malaria** [Consultado a 8 de abril 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **World Malaria Report 2019** [Consultado a 8 de abril 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019.ISBN9789241565721>.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION STRATEGIC ADVISORY GROUP ON MALARIA - **Malaria eradication : benefits , future scenarios and feasibility: A report of the Strategic Advisory Group on Malaria Eradication** [Consultado a 8 de abril 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/malaria-eradication-benefits-future-scenarios-feasibility>. ISBN 9789240003675.
4. NADJM, BEHZAD; BEHRENS, RON H. - **Malaria: An Update for Physicians**. Infectious Disease Clinics of North America. ISSN 08915520. 26:2 (2012) 243–259. doi: 10.1016/j.idc.2012.03.010.
5. CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Malaria - About Malaria** [Consultado a 8 de abril 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/about/faqs.html>
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION REGIONAL OFFICE FOR EUROPE - **From over 90 000 cases to zero in two decades: the European Region is malaria free** . World Health Organization, 2016 [Consultado 10 de abril 2020]. Disponível em : <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2016/04/from-over-90-000-cases-to-zero-in-two-decades-the-european-region-is-malaria-free>
7. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL - **Malaria: Annual Epidemiological Report for 2017**. [Consultado a 10 de abril 2020] Disponível em: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-malaria.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-malaria.pdf)
8. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Orientação n.º 008/2017 de 17/05/2017 : Malária ou Paludismo** [Consultado a 10 de abril 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n0082017-de-17052017-pdf.aspx>



9. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Doenças de Declaração Obrigatória 2011-2014**. volume I [Consultado a 10 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2011-2014-volume-i-pdf.aspx>
10. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Doenças de Declaração Obrigatória 2013-2016**. volume I [Consultado a 10 de abril de 2020]. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/22529/1/Doen%C3%A7as%20de%20Declara%C3%A7%C3%A3o%20Obriga%C3%B3ria%202013-2016%2C%20Volume%20I%20-%20Portugal.pdf>
11. CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Malaria: Lifecycle** [Consultado a 7 de abril 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>.
12. SOUSA, JOÃO CARLOS; FERREIRA, WANDA CANAS - **Microbiologia - volume 3**. 4ª Ed. Lidel, 2002. ISBN 9789727571369.
13. OSII, ROWLAND S. *et al.* - **The Impact of Malaria Parasites on Dendritic Cell–T Cell Interaction**. *Frontiers in Immunology*. ISSN 16643224. 11:July (2020) 1–16. doi: 10.3389/fimmu.2020.01597.
14. SICILIANO, GIULIA; ALANO, PIETRO - **Enlightening the malaria parasite life cycle: Bioluminescent Plasmodium in fundamental and applied research**. *Frontiers in Microbiology*. ISSN 1664302X. 6:MAY (2015) 1–8. doi: 10.3389/fmicb.2015.00391.
15. ALY, AHMED S. I.; VAUGHAN, ASHLEY M.; KAPPE, STEFAN H. I. - **Malaria Parasite Development in the Mosquito and Infection of the Mammalian Host**. *Annual Review of Microbiology*. ISSN 0066-4227. 63:1 (2009) 195–221. doi: 10.1146/annurev.micro.091208.073403.
16. ASHLEY, ELIZABETH A.; WHITE, NICHOLAS J. - **The duration of Plasmodium falciparum infections**. *Malaria Journal*. ISSN 14752875. 13:1 (2014). doi: 10.1186/1475-2875-13-500.
17. STEVENS, GRETCHEN A. *et al.* - **Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: A systematic analysis of population-representative data**. *The Lancet Global Health*. ISSN

- 2214109X. 1:1 (2013) e16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
18. KASPER D, FAUCI A, HAUSER S, LONGO D, JAMESON JL, Loscalzo J. Harrison's - **Principles of Internal Medicine-19th Edition. In: Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition.** (2015) 1368-1383 ISBN 978-0-07-180216-1.
  19. WHO GLOBAL MALARIA PROGRAMME - **Guidelines for the treatment of malaria - third edition** [Consultado a 21 de abril 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
  20. ASHLEY, ELIZABETH A.; PYAE PHYO, AUNG; WOODROW, CHARLES J. - **Malaria.** The Lancet. ISSN 1474547X. 391:10130 (2018) 1608–1621. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30324-6.
  21. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Severe malaria.** Tropical Medicine and International Health. ISSN 0035-2640; 0035-2640. 19 (2014) 7–131. doi: 10.1111/tmi.12313.
  22. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - **Universal access to malaria diagnostic testing: An operational manual.** WHO Press. ISSN 1071-5754. 12:1 (2011) 31A. doi: 10.1097/00152192-198501000-00007.
  23. CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Malaria - Diagnosis & Treatment,** [Consultado a 14 de abril 2020]. Disponível em: [https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/diagnosis.html](https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/diagnosis.html)
  24. MATHISON, BLAINE A.; PRITT, BOBBI S. - **Update on Malaria Diagnostics and Test Utilization.** Journal of Clinical Microbiology. ISSN 1098660X. 55:7 (2017) 2009–2017. doi: 10.1128/JCM.02562-16.
  25. MOODY, ANTHONY - **Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites.** Clinical Microbiology Reviews. ISSN 08938512. 15:1 (2002) 66–78. doi: 10.1128/CMR.15.1.66-78.2002.
  26. WILSON, MICHAEL L. - **Laboratory diagnosis of Malaria: Conventional and rapid diagnostic methods.** Archives of Pathology and Laboratory Medicine. ISSN 00039985. 137:6 (2013) 805–811. doi: 10.5858/arpa.2011-0602-RA.
  27. MURRAY, CLINTON K. *et al.* - **Update on Rapid Diagnostic Testing for Malaria.** Clinical Microbiology Reviews. ISSN 08938512. 21:1 (2008) 97–110. doi: 10.1128/CMR.00035-07.

28. ALI, INNOCENT M. *et al.* - **Field evaluation of the 22 rapid diagnostic tests for community management of malaria with artemisinin combination therapy in Cameroon.** *Malaria Journal*. ISSN 14752875. 15:1 (2016) 31. doi: 10.1186/s12936-016-1085-0.
29. TANGPUKDEE, NOPPADON *et al.* - **Malaria diagnosis: A brief review.** *Korean Journal of Parasitology*. ISSN 00234001. 47:2 (2009) 93–102. doi: 10.3347/kjp.2009.47.2.93.
30. JOHNSTON, STEPHANIE P. *et al.* - **PCR as a confirmatory technique for laboratory diagnosis of malaria.** *Journal of Clinical Microbiology*. ISSN 00951137. 44:3 (2006) 1087–1089. doi: 10.1128/JCM.44.3.1087-1089.2006.
31. RAGHAVENDRA, KAMARAJU *et al.* - **Malaria vector control: From past to future.** *Parasitology Research*. ISSN 09320113. 108:4 (2011) 757–779. doi: 10.1007/s00436-010-2232-0.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Guidelines for Malaria Vector Control** [Consultado a 30 de abril 2020]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844152> ISBN 9789241550499.
33. STANCZYK, NINA M. *et al.* - **Mosquito repellents for travellers.** *BMJ*. (2015). doi: 10.1136/bmj.h99.
34. CHEN-HUSSEY, VANESSA; BEHRENS, RON; LOGAN, JAMES G. - **Assessment of methods used to determine the safety of the topical insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET).** *Parasites and Vectors*. ISSN 17563305. 7:1 (2014) 1–7. doi: 10.1186/1756-3305-7-173.
35. LUPI, ELEONORA; HATZ, CHRISTOPH; SCHLAGENHAUF, PATRICIA - **The efficacy of repellents against Aedes, Anopheles, Culex and Ixodes spp. - A literature review.** *Travel Medicine and Infectious Disease*. 11:6 (2013) 374–411.
36. TUSTING, LUCY S. - **Larval source management: A supplementary measure for malaria control.** *Outlooks on Pest Management*. ISSN 17431026. 25:1 (2014) 41–43. doi: 10.1564/v25\_feb\_13.
37. MCLEAN, KYLE JARROD; JACOBS-LORENA, MARCELO - **Genetic Control Of Malaria Mosquitoes.** *Trends Parasitol.* 32:3 (2016) 174–176. doi: 10.1016/j.pt.2016.01.002.

38. BERNARDINI, FEDERICA *et al.* - **Molecular tools and genetic markers for the generation of transgenic sexing strains in Anopheline mosquitoes.** *Parasites and Vectors.* 11 (2018). doi: 10.1186/s13071-018-3207-8.
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Q&A on the malaria vaccine implementation programme (MVIP).** Who. (2020) 1–5. [Consultado a 20 de outubro 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/malaria/media/malaria-vaccine-implementation-qa/en/>
40. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA.** *The Pharmaceutical Journal.* (2015) doi: 10.1211/pj.2015.20069061.
41. VEKEMANS, JOHAN; LEACH, AMANDA; COHEN, JOE - **Development of the RTS,S/AS malaria candidate vaccine.** *Vaccine.* ISSN 0264410X. 27:SUPPL.6 (2009) G67–G71. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.10.013.
42. ARAMA, C.; TROYE-BLOMBERG, M. - **The path of malaria vaccine development: Challenges and perspectives.** *Journal of Internal Medicine.* ISSN 13652796. 275:5 (2014) 456–466. doi: 10.1111/joim.12223.
43. RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP - **Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: Final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial.** *The Lancet.* ISSN 1474547X. 386:9988 (2015) 31–45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8.
44. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 24526, Chlorine** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chloroquine>.
45. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 68827, Artemisinin** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68827#section=Structures>
46. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 3000518, Dihydroartemisin** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3000518#section=Structures>

47. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 6917864, Artesunate** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6917864>
48. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 68911, Artemether** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68911#section=2D-Structure>
49. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 2165, Amodiaquine** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amodiaquine>
50. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 4046, Mefloquine** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4046>
51. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 4993, Pyrimethamine** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4993#section=Structures>
52. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 6437380, Lumefantrine** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lumefantrine>
53. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 17134, Sulfadoxine** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/17134>
54. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 122262, Piperaquine** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/122262#section=2D-Structure>
55. PLEWES, KATHERINE *et al.* - **Malaria: What's New in the Management of Malaria?** *Infectious Disease Clinics of North America*. ISSN 15579824. 33:1 (2019) 39–60. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.002.

56. WHITE, NICHOLAS J. - **Antimalarial drug resistance.** Journal of Clinical Investigation. ISSN 0021-9738. 113:8 (2004) 1084–1092. doi: 10.1172/jci200421682.
57. COWELL, ANNIE N.; WINZELER, ELIZABETH A. - **The genomic architecture of antimalarial drug resistance.** Briefings in Functional Genomics. ISSN 20412657. 18:5 (2019) 314–328. doi: 10.1093/bfgp/elz008.
58. HALDAR, KASTURI; BHATTACHARJEE, SOUVIK; SAFEUKUI, INNOCENT - **Drug resistance in Plasmodium.** Nature Reviews Microbiology. ISSN 17401534. 16:3 (2018) 156–170. doi: 10.1038/nrmicro.2017.161.
59. PLUIJM, ROB W. VAN DER *et al.* - **Triple artemisinin-based combination therapies versus artemisinin-based combination therapies for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: a multicentre, open-label, randomised clinical trial.** The Lancet. ISSN 1474547X. 395:10233 (2020) 1345–1360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30552-3.
60. ROSENTHAL, PHILIP J. - **Are three drugs for malaria better than two?** The Lancet. ISSN 1474547X. 395:10233 (2020) 1316–1317. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30560-2.
61. SRIMUANG, K., MIOTTO, O., LIM, P. *et al.* - **Analysis of anti-malarial resistance markers in pfmdr1 and pfprt across Southeast Asia in the Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration.** Malaria Journal 15, 541 (2016) doi: 10.1186/s12936-016-1598-6
62. CONRAD, MELISSA D.; ROSENTHAL, PHILIP J. - **Antimalarial drug resistance in Africa: the calm before the storm?** The Lancet Infectious Diseases. ISSN 14744457. 19:10 (2019) e338–e351. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30261-0.
63. CLINICALTRIALS.GOV - **A Study by the Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (TRAC)** [Consultado a 20 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453308>
64. PHYO, AUNG PYAE *et al.* - **Declining Efficacy of Artemisinin Combination Therapy Against P. Falciparum Malaria on the Thai-Myanmar Border (2003-2013): The Role of Parasite Genetic Factors.** Clinical Infectious Diseases. ISSN 15376591. 63:6 (2016) 784–791. doi: 10.1093/cid/ciw388.
65. CLINICALTRIALS.GOV - **Study to Compare the Triple ACT AL+AQ With the ACT AL in Cambodia and Vietnam** [Consultado a 20 de outubro 2020]. Disponível

em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03355664>

66. WOODROW, CHARLES J.; WHITE, NICHOLAS J. - **The clinical impact of artemisinin resistance in Southeast Asia and the potential for future spread.** *FEMS Microbiology Reviews*. ISSN 15746976. 41:1 (2017) 34–48. doi: 10.1093/femsre/fuw037.
67. WHITE, NICHOLAS J. - **Triple artemisinin-containing combination anti-malarial treatments should be implemented now to delay the emergence of resistance.** *Malaria Journal*. ISSN 14752875. 18:1 (2019) 338. doi: 10.1186/s12936-019-2955-z.
68. KRISHNA, SANJEEV - **Triple artemisinin-containing combination anti-malarial treatments should be implemented now to delay the emergence of resistance: The case against.** *Malaria Journal*. ISSN 14752875. 18:1 (2019) 339. doi: 10.1186/s12936-019-2976-7.
69. EBSTIE, YEHENEW ASEMAMAW *et al.* - **Tafenoquine and its potential in the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria: the evidence to date.** *Drug Design, Development and Therapy*. ISSN 1177-8881. Volume 10 (2016) 2387–2399. doi: 10.2147/DDDT.S61443.
70. BERMAN, JONATHAN D. - **Approval of tafenoquine for malaria chemoprophylaxis.** *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. ISSN 00029637. 100:6 (2019) 1301–1304. doi: 10.4269/ajtmh.19-0001.
71. ASHLEY, ELIZABETH A.; PHYO, AUNG PYAE - **Drugs in Development for Malaria.** *Drugs*. ISSN 11791950. 78:9 (2018) 861–879. doi: 10.1007/s40265-018-0911-9.
72. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 4908, Primaquine** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4908>
73. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 115358, Tafenoquine** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/115358>
74. CORONADO, LORENA M.; NADOVICH, CHRISTOPHER T.; SPADAFORA, CARMENZA - **Malarial hemozoin: From target to tool.** *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. ISSN 18728006. 1840:6 (2014) 2032–2041. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.009.

75. HASTON, JULIA C.; HWANG, JIMEE; TAN, KATHRINE R. - **Guidance for Using Tafenoquine for Prevention and Antirelapse Therapy for Malaria** — United States, 2019. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. ISSN 0149-2195. 68:46 (2019) 1062–1068. doi: 10.15585/mmwr.mm6846a4.
76. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Novel Drug Approvals for 2018** | FDA [Consultado a 27 de outubro 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2018>
77. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Drug Trials Snapshots: KRINTAFEL** [Consultado a 27 de outubro 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-krintafel>
78. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Tafenoquine Approved for Malaria Prophylaxis and Treatment \_ Travelers' Health \_ CDC** [Consultado a 27 de outubro 2020]. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/news-announcements/tafenoquine-malaria-prophylaxis-and-treatment>
79. COWMAN, ALAN F. *et al.* - **Malaria: Biology and Disease**. Cell. ISSN 10974172. 167:3 (2016) 610–624. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.055.
80. WHITE, NICHOLAS J. *et al.* - **Spiroindolone KAE609 for Falciparum and Vivax Malaria**. New England Journal of Medicine. ISSN 0028-4793. 371:5 (2014) 403–410. doi: 10.1056/nejmoa1315860.
81. BOUWMAN, SUZAN AM *et al.* - **The early preclinical and clinical development of cipargamin (KAE609), a novel antimalarial compound**. Travel Medicine and Infectious Disease. ISSN 18730442. 36 (2020) 101765. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101765.
82. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 44469321, Cipargamin** [Consultado a 23 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44469321>
83. TRAN, TINH HIEN *et al.* - **Estimation of the in vivo MIC of cipargamin in uncomplicated plasmodium falciparum malaria**. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. ISSN 10986596. 61:2 (2017). doi: 10.1128/AAC.01940-16.



84. SPILLMAN, NATALIE JANE; KIRK, KIARAN - **The malaria parasite cation ATPase PfATP4 and its role in the mechanism of action of a new arsenal of antimalarial drugs.** International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance. ISSN 22113207. 5:3 (2015) 149–162. doi: 10.1016/j.ijpddr.2015.07.001.
85. PELT-KOOPS, J. C. VAN *et al.* - **The spiroindolone drug candidate NITD609 potently inhibits gametocytogenesis and blocks Plasmodium falciparum transmission to Anopheles mosquito vector.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. ISSN 00664804. 56:7 (2012) 3544–3548. doi: 10.1128/AAC.06377-11.
86. CLINICALTRIALS.GOV - **Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KAF156 in Adult Patients With Acute, Uncomplicated Plasmodium Falciparum or Vivax Malaria Mono-infection** [Consultado a 28 de outubro 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524341>
87. CLINICALTRIALS.GOV - **Safety of KAE609 in Adults With Uncomplicated Plasmodium Falciparum Malaria** [Consultado a 28 de outubro 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334747>