



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Luísa de Serra Henriques

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A importância de *Streptococcus pneumoniae* em população de risco” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Ana Maria Duarte Coelho da Cunha Martins Rico e da Professora Doutora Gabriela Conceição Duarte Jorge 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 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Luísa de Serra Henriques

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A importância de *Streptococcus pneumoniae* em população de risco” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Ana Maria Duarte Coelho da Cunha Martins Rico e da Professora Doutora Gabriela Conceição Duarte Jorge Silva, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro 2021

## Declaração de honra

Eu, Ana Luísa de Serra Henriques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016227792, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A importância de *Streptococcus pneumoniae* em população de risco” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 18 de outubro de 2021.

Ana Luísa de Serra Henriques

(Ana Luísa de Serra Henriques)

## **Agradecimentos**

Chega, assim, ao fim o meu percurso académico, uma etapa imensamente marcante na minha vida e que será para sempre lembrada com uma enorme saudade. Desta forma, só me resta agradecer a todas as pessoas que comigo se cruzaram, que me acompanharam e que tornaram isto possível.

Ao meu pai, mãe e irmã, por todo o apoio incondicional que me deram ao longo destes últimos cinco anos, por nunca deixarem de acreditar em mim, mesmo nos momentos mais complicados. Sem eles, nada disto seria possível.

À minha restante família (avó, tios, tias e primos), por todo o carinho e amor que me transmitiram, por me acompanharem em todas as etapas da minha vida e me ajudarem, sempre com um enorme sorriso. Não podia pedir uma família melhor.

Às minhas grandes amigas de infância e a todos os amigos e amigas que tive o privilégio de conhecer nesta etapa, por todo o companheirismo, amizade e apoio. Foram incansáveis.

À TAUC (Tuna Académica da Universidade de Coimbra), por todos os momentos vividos, pelas amizades e pelos constantes ensinamentos, que contribuíram para um enorme crescimento pessoal.

À Professora Doutora Gabriela Silva, pela constante disponibilidade, orientação, ajuda e simpatia durante estes últimos meses.

À Doutora Marília João Rocha e à restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do CHUC, por toda a disponibilidade e empenho para que tudo corresse da melhor forma.

À Dra. Ana Maria Rico e a toda a equipa da Farmácia Central, por me fazerem sentir parte da equipa, por todos os conhecimentos que me transmitiram e por toda a confiança que depositaram em mim.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por todos os ensinamentos importantes que nos inculuiu que possibilitaram o meu crescimento, tanto a nível pessoal como profissional e por toda a dedicação.

O meu enorme obrigada a todos!

# Índice

## Parte I: Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas .....	7
1. Introdução .....	8
2. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. ....	8
3. Análise SWOT .....	9
3.1. Pontos Fortes .....	10
3.1.1. Rotação pelos diversos setores onde o farmacêutico hospitalar atua.....	10
3.1.2. Presença de mais estagiários .....	11
3.1.3 Possibilidade de estar 2 semanas no ambulatório.....	12
3.2. Pontos Fracos .....	12
3.2.1. Impossibilidade de passar por todos os setores dos SF .....	12
3.2.2. Curta duração do estágio .....	12
3.2.3. Estágio predominantemente observacional .....	13
3.3. Oportunidades.....	13
3.3.1. Execução de inquéritos epidemiológicos .....	13
3.3.2. Interação com outros profissionais de saúde.....	14
3.3.3. Visita à UPC e hospital de dia de oncologia .....	14
3.4. Ameaças .....	15
3.4.1. Pandemia originada pela COVID-19.....	15
3.4.2. Plano de estudos do MICF.....	16
4. Conclusão .....	17
5. Referências Bibliográficas .....	18
6. Anexo.....	19

## Parte II: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas .....	22
1. Introdução .....	23
2. Farmácia Central .....	23
3. Análise SWOT .....	24
3.1. Pontos Fortes .....	25
3.1.1. Arrumação dos medicamentos por grupo farmacoterapêutico .....	25
3.1.2. Única estagiária na farmácia.....	25
3.1.3. Integração na equipa técnica .....	26
3.1.4. Localização e público da farmácia .....	26
3.2. Pontos Fracos .....	27
3.2.1. Erros de stock.....	27
3.2.2. Ausência de preparação de manipulados .....	27
3.3. Oportunidades.....	27
3.3.1. Utilização do programa Sifarma 2020® .....	27
3.3.2. Diversidade de tarefas realizadas .....	28
3.4. Ameaças .....	29
3.4.1. Medicamentos esgotados.....	29
3.4.2. Proximidade entre farmácias.....	30
3.4.3. Barulho exterior.....	30
4. Casos Práticos .....	31
5. Conclusão .....	33

6. Referências Bibliográficas .....	34
<b>Parte III: Monografia “A importância de <i>Streptococcus pneumoniae</i> em população de risco”</b>	
Abreviaturas .....	36
Resumo .....	38
Abstract .....	39
1. Introdução .....	40
2. Epidemiologia .....	41
3. Fatores de Virulência.....	42
3.1. Cápsula polissacarídica.....	42
3.2. Pneumolisina.....	43
3.3. Protease da Imunoglobulina A1 .....	43
3.4. Proteínas de superfície pneumocócicas.....	44
3.5. <i>Pili</i> .....	45
4. Patogénese.....	45
5. Populações de risco.....	48
5.1. Coinfeções virais.....	49
5.1.1. Coinfeção por SARS-coV-2.....	50
5.1.2. Coinfeção pelo vírus <i>Influenza</i> .....	52
5.2. Doenças Respiratórias Crónicas.....	54
6. Tratamento.....	56
7. Prevenção.....	57
8. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	59
9. Referências Bibliográficas .....	61

# **PARTE I**

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR**

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

## **Abreviaturas**

<b>AUE</b>	Autorização de Utilização Excepcional
<b>CHUC, E.P.E.</b>	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
<b>DIP</b>	Declaração de Isolamento Profilático
<b>FH</b>	Farmacêutico Hospitalar
<b>HG</b>	Hospital Geral
<b>HP</b>	Hospital Pediátrico
<b>HSC</b>	Hospital Sobral de Cid
<b>HUC</b>	Hospitais da Universidade de Coimbra
<b>MBB</b>	Maternidade Bissaya Barreto
<b>MDD</b>	Maternidade Daniel de Matos
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>PAP</b>	Programa de Acesso Precoce a Medicamentos
<b>SARS-CoV-2</b>	<i>Severe Respiratory Acute Syndrome</i>
<b>SF</b>	Serviços Farmacêuticos
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
<b>UMIV</b>	Unidade de Misturas Intravenosas
<b>UPC</b>	Unidade de Preparação de Citotóxicos
<b>VIH</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana

## **I. Introdução**

Chegando ao último semestre do 5.º ano, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), confere-nos a oportunidade de efetuar um estágio nas mais diversas áreas de intervenção farmacêutica, de forma a consolidar e a aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos anteriores, numa vertente mais prática. A realização do Estágio Curricular englobada no MICF é, a meu ver, um dos pontos mais altos e desafiantes do nosso percurso académico uma vez que nos proporciona uma primeira experiência no mundo profissional, e um contacto bem próximo do mercado de trabalho que iremos integrar, permitindo assim adquirir as ferramentas necessárias para a vida profissional futura.

Atendendo ao papel que o farmacêutico desempenha nas várias áreas de intervenção, o contexto da farmácia hospitalar sempre foi aquele que mais me cativou, não só por ser uma área em que há uma permanente proximidade entre o doente e o medicamento, mas também por ser uma área que não é muito explorada e aprofundada no nosso curso. Então, tendo a oportunidade de realizar parte do meu estágio em farmácia hospitalar decidi aproveitar e adquirir um maior conhecimento nesta área.

Assim, realizei o meu estágio em Farmácia Hospitalar durante o período compreendido entre 11 de janeiro e 12 de março de 2021, nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC), sob a orientação da Doutora Marília João Rocha.

## **2. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.**

O Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC, E.P.E.), sendo uma instituição com um elevado índice de referência, a nível nacional, mas também internacional, guia-se por elevados padrões de diferenciação clínicos, científicos, técnicos, de qualidade e de segurança. Após a implementação do Decreto-Lei n.º 30/2011, de 02 de março, que visa a fusão das unidades hospitalares, o CHUC, E.P.E. passou a funcionar como um “centro hospitalar geral, central e universitário”, constituído por 6 unidades hospitalares (HUC, HG, HP, HSC, MDD E MBB)<sup>1</sup>.

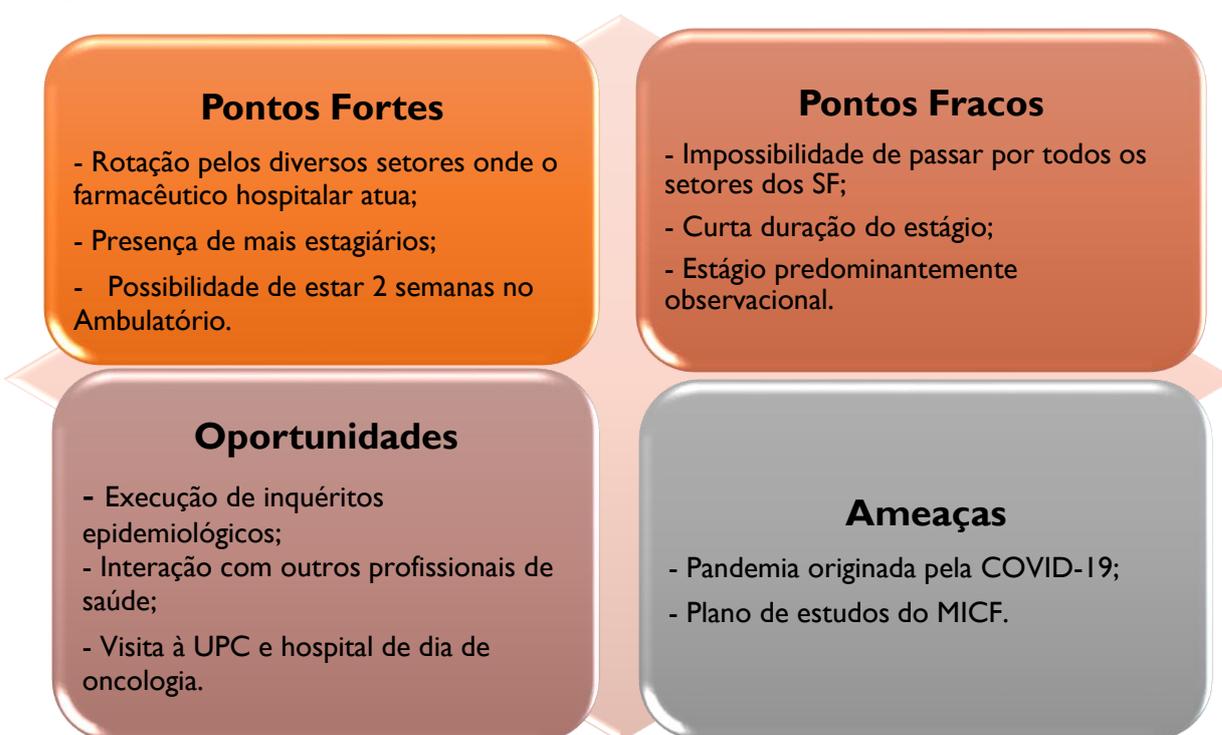
Os Serviços Farmacêuticos (SF) dos CHUC, E.P.E. são regulamentados de acordo com o Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro de 1962 que estabelece o conjunto de atividades farmacêuticas a desempenhar em contexto hospitalar, e em serviços ligados a este<sup>2</sup>. Estes são departamentos com autonomia técnica e científica, subjugados à orientação geral dos Órgãos

de Administração do Hospital, aos quais respondem pelos resultados do seu exercício. Os SF são responsáveis por supervisionar todas as atividades que envolvam o medicamento e garantir o uso racional dos medicamentos em todo o seu circuito. A direção dos SF é obrigatoriamente assegurada por um farmacêutico hospitalar que é nomeado pelo conselho de administração<sup>3</sup>. No caso dos SF dos CHUC, E.P.E., o Diretor, atualmente, é o Dr. José António Lopes Feio.

Com a fusão das várias unidades hospitalares, ocorreu uma centralização dos Serviços Farmacêuticos no pólo dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC - Edifício Central), no piso -2, onde funcionam de forma ininterrupta, isto é, 24 horas por dia, durante 7 dias por semana e onde se encontram os vários farmacêuticos dos diferentes setores existentes nos SF.

### 3. Análise SWOT

O relatório de estágio está escrito sob a forma de uma análise SWOT, que apresenta como significado: *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). A análise SWOT contém uma dimensão interna, onde se avaliam os pontos fortes e os pontos fracos (*Strengths* e *Weaknesses*) e uma dimensão externa que permitirá analisar as oportunidades e as ameaças (*Opportunities*, e *Threats*) inerentes à realização do meu estágio.



**Esquema I:** Síntese esquemática da análise SWOT relativa ao estágio em Farmácia Hospitalar.

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Rotação pelos diversos setores onde o farmacêutico hospitalar atua**

Os Serviços Farmacêuticos dos CHUC, E.P.E. são constituídos por diversos setores (Auditoria Interna, Cuidados Farmacêuticos, Distribuição, Ensaio Clínicos, Farmacotecnia, Gestão e Aprovisionamento e Serviço de Informação de Medicamentos e Dispositivos Médicos) onde atuam os respetivos farmacêuticos hospitalares (FH) dotados de diferentes responsabilidades e funções, tendo sempre como missão principal assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes, com a respetiva segurança, qualidade e eficácia<sup>3</sup>. Cada FH apesar de estar inserido num determinado setor, para o qual executa as tarefas no seu quotidiano, deve dominar e ser dotado de conhecimentos específicos para os restantes setores, não só para compreender e estar a par de todo o circuito do medicamento, mas também para poder atuar em qualquer um destes setores, em situações de “Urgência”. Assim, importa referir, desde já, o quão relevante e essencial se torna a passagem pelos diversos setores, e dentro de cada setor, a passagem pelas diferentes áreas.

Inicialmente, os dois primeiros dias de estágio foram ocupados com pequenas palestras sobre a função e o modo de funcionamento de cada um dos setores, permitindo, deste modo, adquirir algumas noções e fundamentos mais básicos relativamente às tarefas que iríamos visualizar e executar. Após esta componente mais teórica e tendo em atenção todos os conteúdos que me foram transmitidos, iniciei a vertente prática do estágio onde tive oportunidade de compreender como funcionam os setores da Farmacotecnia, da Gestão e Aprovisionamento e da Distribuição, já que foram as secções onde estive alocada durante os dois meses de estágio.

Relativamente ao setor da Farmacotecnia (primeiro local onde comecei o meu estágio), tive o privilégio de conseguir estagiar nas cinco unidades distintas deste setor, passando, primeiramente, pela Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV) e pelo laboratório de não estéreis, onde houve a oportunidade de entrar nas salas de produção para poder auxiliar e visualizar, os Técnicos de Farmácia, na preparação de medicamentos e de bolsas nutritivas nas respetivas câmaras de fluxo laminar. Posteriormente, estive na Radiofarmácia que tem como principal função a preparação e o controlo de qualidade dos radiofármacos aí preparados, para depois estes serem utilizados nas análises radiológicas. De seguida, estive no Hospital Pediátrico (HP), no setor da Farmacotecnia, que me permitiu estabelecer um contacto mais próximo com os múltiplos protocolos de quimioterapia existentes para as várias

crianças/bebés. Por fim, passei pela Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) localizada no Hospital de Dia de Oncologia (Edifício de São Jerónimo), onde para além de analisar os vários protocolos terapêuticos e sua respetiva complexidade, pude observar todo o circuito do medicamento, desde a validação das prescrições até à libertação de lote, passando, separadamente, por cada uma das diferentes etapas na área de produção.

No setor da Gestão e Aprovisionamento estive integrada nas diversas tarefas do Armazém -4 e Armazém -2, que têm por objetivo tratar dos aspetos mais técnicos e científicos dos SF, incluindo a garantia de qualidade dos medicamentos (frio, luz, humidade, entre outros), a gestão e a reposição dos stocks dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos e a gestão dos seus prazos de validade, a seleção e aquisição de produtos farmacêuticos através dos concursos, bem como a aquisição de medicamentos e respetiva justificação para a Autorização de Utilização Excepcional (AUE) ou para o Programa de Acesso Precoce a Medicamentos (PAP).

Quanto ao setor da Distribuição, durante o período de estágio passei pelo ambulatório dos HUC, local onde se realiza a cedência de medicamentos para determinadas patologias (Esclerose múltipla, Hepatite B e C, VIH, entre outras) e pela sala dos farmacêuticos onde, para além de se proceder à validação das prescrições dos doentes que se encontram em regime de internamento, também é efetuada a distribuição dos medicamentos sujeitos a controlo especial, como é o caso dos estupefacientes e psicotrópicos, pelas enfermarias dos diferentes Serviços Clínicos do Hospital.

Tendo em vista, as múltiplas e diferentes tarefas que o FH tem à sua responsabilidade, ter tido a oportunidade de realizar o meu estágio nos variados setores, na minha opinião, é um ponto bastante forte, já que me deu a conhecer as distintas realidades associadas a cada setor e permitiu elucidar-me quanto às atividades que um FH executa, caso, no futuro, eu pretenda enveredar, profissionalmente, por esta via.

### **3.1.2. Presença de mais estagiários**

Durante o período em que realizei o estágio nos CHUC, E.P.E. tive a possibilidade de contactar com outras estagiárias do MICEF, bem como de outros cursos, o que para mim foi uma mais-valia para conseguir apresentar um melhor desempenho ao longo deste estágio. Cada estagiária estava distribuída num setor/unidade distinta, de forma a obter um melhor acompanhamento e acolhimento pelos diversos profissionais de cada unidade, não afetando o normal funcionamento dos SF. Não obstante, a presença de outras estagiárias trouxe, a

oportunidade de partilhar as experiências vividas por cada uma de nós, nos diferentes setores relativamente às tarefas executadas e conhecimentos adquiridos. Permitiu também uma comunicação mais rápida e eficaz entre todas, especialmente nas ocasiões em que surgiam informações relevantes do estágio, o que, desde o início, me deixou bastante mais segura e confiante para o concretizar com sucesso.

### **3.1.3 Possibilidade de estar 2 semanas no ambulatório**

Inicialmente foi-me disponibilizado um plano de estágio que enunciava os vários setores/unidades onde eu iria estar integrada, as principais tarefas a executar, assim como a respetiva calendarização para as várias semanas de estágio. Esse plano definia que a passagem por cada unidade tinha a duração mínima de uma semana, sempre que fosse possível. No meu caso, estive uma semana em cada área, excetuando no Ambulatório (Distribuição), onde tive a oportunidade de permanecer durante duas semanas. Tal facto, acabou por se tornar num ponto forte, dado ter sido o local onde eu mais gostei de estagiar. Não só por me permitir estabelecer um contacto mais próximo com os doentes, mas também por ter sido o sítio onde consegui intervir de uma forma mais ativa, ajudando bastante nas tarefas do dia-a-dia.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Impossibilidade de passar por todos os setores dos SF**

Este estágio apesar de me ter possibilitado a integração em três setores dos SF (Gestão e Aprovisionamento, Distribuição e Farmacotecnia), não permitiu a minha passagem por todos os setores existentes. No meu caso, tenho pena de não ter tido a possibilidade de realizar estágio no setor dos Ensaio clínicos, visto ser uma área com tarefas bastante distintas dos outros setores, onde os farmacêuticos apresentam um papel de enorme relevo. Independentemente disso, importa ressaltar que nos foi proporcionada uma pequena palestra com farmacêuticos deste setor, de forma a elucidar-nos quanto ao circuito dos ensaios clínicos, as suas diferentes fases, em que é que consistem e a função específica dos FH, o que nos permitiu uma aproximação à realidade vivida neste setor.

### **3.2.2. Curta duração do estágio**

A duração do estágio em farmácia hospitalar (2 meses) é bastante reduzida, tendo em conta a quantidade de setores diferentes que os SF contêm e as múltiplas responsabilidades e

tarefas a que está sujeito o FH. Consequentemente, este facto acarreta desvantagens para nós enquanto estagiários, já que impede a passagem por alguns setores e reduz de forma evidente o tempo que permanecemos num setor/área específica. Indiretamente, isto obriga a uma assimilação muito mais rápida de todos os conhecimentos e impossibilita, por vezes, a correta e completa compreensão e aprendizagem destes. Ainda assim, este período de estágio não só permitiu-me adquirir uma noção generalizada do modo de funcionamento dos SF e do papel do FH, como também estabelecer contacto com esta realidade profissional.

### **3.2.3. Estágio predominantemente observacional**

No início foi-nos transmitido que a execução deste estágio iria funcionar, na sua maioria, de forma observacional, em virtude de o país estar a atravessar uma nova vaga derivada da pandemia COVID-19, mas também pelo facto do farmacêutico em âmbito hospitalar assumir um papel de enorme responsabilidade, enquanto profissional de saúde responsável por todo o circuito do medicamento. Como é evidente, este ponto fraco foi mais notório em determinadas áreas, designadamente no setor da Gestão e Aprovisionamento (Armazém -4 e Armazém -2), em que apesar de nos serem sempre fornecidas as explicações teóricas sobre as diversas tarefas que o farmacêutico estava a efetuar, não havia, praticamente, nenhuma atividade concreta que pudesse ser desempenhada pelos estagiários de forma autónoma. Contudo, penso que a grande maioria dos farmacêuticos que me orientou, tentou proporcionar-me o melhor estágio possível dentro das suas possibilidades, tentando sempre conciliar a minha ajuda nos diversos afazeres.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Execução de inquéritos epidemiológicos**

No decurso do estágio foi proposto a minha participação numa iniciativa de voluntariado para o apoio na vigilância epidemiológica da COVID-19, divulgada pela Universidade de Coimbra, face à situação crítica que o país atravessava. A incapacidade de resposta dos serviços de saúde pública devido ao aumento exponencial de número de novos casos que se registavam a cada 24 horas, desde o início deste ano civil foi o mote principal para que as Autoridades de Saúde Pública, nomeadamente o Delegado de Saúde Regional, fizesse este apelo de carácter urgente. A participação neste voluntariado tinha como principais objetivos diminuir a transmissão do vírus SARS-CoV-2, informar e consciencializar a população sobre as medidas e os cuidados a ter, realizar a vigilância/monitorização dos sintomas na

população e emitir Declarações de Isolamento Profilático (DIP) para justificar as faltas no trabalho ou escola. Para além disso, pretendia diminuir e quebrar as longas cadeias de transmissão que se encontravam ativas, bem como evitar a formação de outras, através da identificação de todos os indivíduos de risco, quer fossem considerados contactos de alto ou baixo risco. Assim sendo, a nossa função era agir como delegados de saúde pública, em que nos distribuíamos, consoante a nossa disponibilidade, casos positivos, isto é, pessoas que tinham testado positivo à COVID-19, e depois tínhamos que entrar em contacto, por via telefónica, com esses “casos” para efetuarmos o rastreio de contactos. Se necessário, também tínhamos a responsabilidade de passar os testes laboratoriais.

Ainda que, inicialmente, tenha ficado bastante reticente quanto à minha participação como voluntária nesta iniciativa, decidi aceitar este enorme desafio assim que me consciencializei do importante contributo que iria estar a dar para a Saúde Pública, tomando também em conta o meu futuro papel de profissional de saúde. Realizar esta experiência que exigia enorme responsabilidade deu-me a oportunidade de sair da minha zona de conforto e de poder vivenciar e participar noutra tipo de atividades, para além daquelas que o meu estágio em farmácia hospitalar me proporcionou. Em suma, no final de dar o meu contributo nesta causa de tão grande importância, posso assumir que foi uma oportunidade bastante gratificante e marcante, nomeadamente em termos pessoais, pois sei que contribuí e ajudei no combate à pandemia em Portugal.

### **3.3.2. Interação com outros profissionais de saúde**

Ao longo do estágio pude presenciar a interação que existe entre os farmacêuticos e os restantes profissionais de saúde que desempenham funções nos CHUC, E.P.E., desde médicos, enfermeiros, técnicos de farmácia, assistentes operacionais, entre outros. Na semana em que estive alocada na Radiofarmácia, foi particularmente, onde eu assisti a esta interação de forma mais comum e rotineira. Tal deve-se ao facto de ser uma unidade que não funciona dentro dos SF, mas sim no Serviço de Medicina Nuclear (pisos -1), que é composto essencialmente por médicos, enfermeiros, técnicos de imagem médica e assistentes operacionais.

### **3.3.3. Visita à UPC e hospital de dia de oncologia**

No meu último dia de estágio em farmácia hospitalar tive a oportunidade de ir à UPC, onde a par de uma breve explicação detalhada quanto ao funcionamento e ao papel do FH

nesta unidade, foi-me realizada uma visita guiada ao hospital de dia. Esta, para além de me permitir uma melhor compreensão e perceção relativamente à importante localização que a UPC apresenta no edifício, também serviu para demonstrar todo o processo a que os doentes oncológicos estão sujeitos, cada vez que vão ser submetidos ao tratamento.

A passagem por esta unidade, na minha opinião, é bastante relevante porque apesar do esquema de trabalho ser muito semelhante ao da UMIV, na UPC há um circuito específico na preparação do medicamento, que é constituído por quatro etapas: validação, individualização, preparação e libertação de lote. Cada etapa tem uma sala própria onde se desempenham as tarefas necessárias, com exceção das duas últimas etapas que são efetuadas na mesma sala. Como resultado desta organização, todo o trabalho é desempenhado com mais eficiência e maior dinâmica tal como é exigido, dado o elevado número de prescrições e de doentes que realizam os vários tratamentos diariamente.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Pandemia originada pela COVID-19**

A realização do estágio curricular é um enorme desafio para nós enquanto estudantes, já que nos proporciona o primeiro contacto com a realidade do mundo profissional, obrigando-nos a desenvolver determinadas competências e a sair da nossa zona de conforto. O desafio torna-se ainda maior, quando vivemos em tempos de pandemia e tudo se transforma numa grande incerteza, principalmente porque no começo do nosso estágio em farmácia hospitalar estávamos a atravessar uma nova vaga desta pandemia, em que todos os dias era atingido um novo recorde diário de casos, o que me levou a crer, por diversas vezes, que a realização do nosso estágio no hospital estava em risco. Para além disso, o facto de estarmos a estagiar num hospital que vivia dias de enorme pressão e, onde a probabilidade de ficar infetada era significativa, fez com que nos primeiros dias o meu principal sentimento fosse o medo, apesar da enorme motivação e curiosidade que tinha para a realização deste estágio. No entanto, apesar da COVID-19 ter-se revelado como a principal ameaça no decorrer do estágio, também me levou a poder experienciar outro tipo de tarefas que seriam inexistentes caso não estivéssemos a passar por esta fase de pandemia. Um exemplo disto foi o caso da preparação das vacinas contra a COVID-19 a que pude assistir e que é um assunto que se encontra tanto em voga, nos dias que correm.

### **3.4.2. Plano de estudos do MICF**

O plano de estudos do nosso curso engloba várias unidades curriculares, com o intuito de nos serem fornecidas bases nas mais variadas áreas, onde o farmacêutico pode vir a intervir. Como tal, torna-se bastante difícil que todas as áreas sejam aprofundadas da mesma forma, havendo certas áreas que são predominantemente mais abordadas que outras. No caso de farmácia hospitalar, esta é uma das áreas que apresenta uma abordagem bastante reduzida ao longo do curso, já que, durante os cinco anos, apenas existe uma única unidade curricular (Farmácia Hospitalar) que se destina à aprendizagem dos conceitos referentes a esta área. Ora, após ter tido a oportunidade de efetuar o estágio em farmácia hospitalar, tenho a plena noção que os conhecimentos adquiridos nesta e noutras unidades curriculares relevantes são insuficientes para um bom e correto desempenho do papel de FH face à imensidão de atividades/tarefas que este tem a responsabilidade de executar. Portanto, penso que seria importante haver um aprofundamento mais acentuado das noções que esta área farmacêutica exige, nomeadamente no que concerne à multiplicidade de medicamentos que são cedidos em regime de ambulatório na farmácia do hospital, sobre os quais não temos grandes conhecimentos, e onde, senti mais falhas quanto às bases adquiridas durante o curso.

## 4. Conclusão

O estágio curricular em farmácia hospitalar foi, para mim, uma experiência que superou todas as expectativas e que teve um enorme contributo para a minha formação, para a minha visão do mercado de trabalho, e sobretudo para o meu futuro profissional. Não só me deu a possibilidade de desenvolver novas competências pessoais e técnicas, como também aprofundou os meus conhecimentos nesta área dando-me uma nova perspetiva e um novo olhar ao importante papel do farmacêutico em âmbito hospitalar. Desta forma, percebi a importância e a responsabilidade que recai sobre o farmacêutico hospitalar para assegurar os mais altos níveis de segurança, qualidade e eficácia ao longo de todo o circuito do medicamento, no hospital.

Importa ressaltar que, a realização deste estágio também serviu para investir no meu conhecimento científico já que, como futura profissional de saúde tenho o dever de me manter permanentemente atualizada face às inovações que vão surgindo na área da saúde, particularmente na área farmacêutica que se pauta por uma constante investigação e desenvolvimento de novos medicamentos. A par deste raciocínio, saliento ainda que o estágio me permitiu “viver” em primeira linha, os esforços empreendidos e as responsabilidades acrescidas do farmacêutico hospitalar sob as condições adversas impostas pela pandemia, levando a um aumento da preparação e distribuição dos medicamentos, face ao aumento exponencial dos internamentos hospitalares, dia após dia.

Assim, em jeito de conclusão, importa ainda enaltecer o contributo da Faculdade, por nas circunstâncias de saúde pública já expostas, nos dar a oportunidade de poder realizar o estágio em diversas áreas de intervenção farmacêutica, uma vez que para além de ser uma mais-valia na formação, nos transmite um mais vasto conhecimento de outras saídas profissionais que o MICF apresenta.

## 5. Referências Bibliográficas

1. CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, E.P.E. - **Regulamento interno do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.** Coimbra, novembro de 2019. [Acedido a 27 de março de 2021]. Disponível em: [https://www.chuc.minsaude.pt/media/Regulamento\\_Interno/RegulamentoInterno\\_CHUC-Homologado\\_SES\\_2020.pdf](https://www.chuc.minsaude.pt/media/Regulamento_Interno/RegulamentoInterno_CHUC-Homologado_SES_2020.pdf)
2. INFARMED – **Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962: Regulamento geral da Farmácia Hospitalar.** Diário da República. [Acedido a 27 de março de 2021]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto\\_lei\\_44204-1962.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf)
3. CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR - **Manual da Farmácia Hospitalar.** Março de 2005. [Acedido a 29 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>

## 6. Anexo

**Anexo I** – Resumo pormenorizado das diversas atividades executadas, em cada setor, ao longo do estágio.

### *Estágio em farmácia hospitalar (resumo)*

1ª semana - UMIV e laboratório de não estéreis: visualização, bem como auxílio na produção de várias preparações farmacêuticas (Soro Autólogo, Melfalano, nutrições para bebés, Remdesivir) quer na camara de fluxo laminar, quer na câmara horizontal. Também observei e ajudei na execução de uma pomada, na parte dos produtos não estéreis; visualização da validação das prescrições efetuadas pelos médicos, sobretudo do Remdesivir, já que este só pode ser administrado de acordo com determinados critérios e validação das preparações; ajuda na individualização do medicamento para o respetivo doente, o que consiste na colocação do preparado no saco, devidamente etiquetado e selado.

2ª semana – Armazém do piso -4: visualização dos pedidos de encomenda dos medicamentos e de outro tipo de produtos em falta; elaboração de um Excel com o objetivo de organizar os dados relativos a doentes com COVID-19 que tivessem tomado o Remdesivir; contabilização dos estupefacientes que se encontram nos diversos cofres dos armazéns e reposição dos estupefacientes pedidos pelo sector da distribuição no respetivo cofre; visualização e explicação da forma como são feitos os concursos para a escolha dos melhores fornecedores; elucidação da forma como é feita a receção do plasma, quando este chega ao hospital.

3ª semana – Distribuição HUC: observação da validação da prescrição dos medicamentos para os doentes que se encontram internados, assim como a observação da verificação e validação dos medicamentos que necessitem de justificação clínica por terem uma indicação *off-label* ou por ser necessário essa mesma justificação para o doente poder começar a fazer o tratamento; ajuda na tarefa diária de tirar os mapas de estupefacientes necessários para cada serviço, executando a parte do embalamento e rotulagem dos estupefacientes de cada doente; colaboração na contabilização dos estupefacientes presentes no cofre da distribuição, quer ao início, quer ao longo da manhã após se retirarem os estupefacientes prescritos para os diversos doentes; visualização e explicitação das diversas etapas e locais da distribuição nos serviços farmacêuticos, desde a validação até à reembalagem; esclarecimento da forma como se procede com os medicamentos hemoderivados.

4ª e 5ª semana – Distribuição HUC piso -1: realização da cedência dos medicamentos aos utentes que se deslocam presencialmente à farmácia hospitalar, com o objetivo de ir buscar a sua medicação. Quer os doentes internos, quer os doentes externos que são seguidos noutras instituições e trazem a receita em papel. Todo este processo consiste numa pequena conversa com o utente para verificar a quantidade de medicação que o doente ainda dispõe em casa e verificar a data da próxima consulta, para depois nós, os farmacêuticos, podermos dispensar a medicação tendo em consideração a quantidade máxima que lhe pode ser cedida (normalmente 2 meses); execução e ajuda na tarefa dos atendimentos programados; colaboração, também, no atendimento dos PemProxi (Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade); observação do atendimento de altas, em que as auxiliares vão buscar a medicação para os doentes que têm alta, bem como a cedência de medicamentos ao hospital de dia de endocrinologia; visualização e elucidação da forma como se procede à reposição dos medicamentos no CONSYS (armário de distribuição automático).

**6ª semana – Armazém do piso -2:** observação e explicação da forma como são efetuadas as Autorizações de Utilização Excepcional dos medicamentos(AUE), bem como os Programas de Acesso Precoce a medicamentos (PAP) a nível hospitalar; ajuda na tarefa de contabilização e balanço dos estupefacientes que ficaram nos respetivos cofres após terem sido efetuados os pedidos pelos diversos polos do hospital, por exemplo o Hospital Pediátrico ou por outros serviços farmacêuticos, como é o caso da distribuição; realização de um documento Excel com o contacto dos fornecedores e outras entidades relevantes para o Sector de Gestão e Aprovisionamento; elucidação da forma como é delineada a gestão dos prazos de validade dos medicamentos, nomeadamente os que estão com o PV a terminar, de maneira a minimizar o mais que possível os gastos efetuados para a compra daquele medicamento e poupar, desta maneira, milhares de euros.

**7ª semana – Radiofarmácia:** visualização da manipulação/preparação de vários tipos de radiofármacos a serem usados nos respetivos exames de diagnóstico, assim como em determinados tratamentos; realização do controlo de qualidade dos geradores e de alguns dos radiofármacos preparados; receção dos kits quentes e dos kits frios; no final de semana, normalmente à sexta-feira, faz-se a verificação dos stocks e procede-se aos débitos dos consumos em falta. Também se efetuam os pedidos de encomenda de radiofármacos.

**8ª semana – Hospital pediátrico (citotóxicos e manipulados):** ajuda na preparação de vacinas contra a COVID-19 a serem administradas no hospital pediátrico; análise de vários protocolos de quimioterapia de crianças e recém-nascidos; observação da preparação de nutrições para as crianças; visualização da libertação de lote dos medicamentos citotóxicos após a preparação destes.

**UPC (Unidade de preparação de citotóxicos):** passagem pelas quatro etapas do circuito do medicamento citotóxico, onde o farmacêutico apresenta um papel fundamental em cada uma delas: 1. Validação da prescrição; 2. Individualização; 3. Preparação do citostático (o farmacêutico apenas supervisiona se o medicamento está a ser preparado de acordo com as boas práticas, uma vez que a preparação propriamente dita é realizada pelo técnico); 4. Libertação de lote (o medicamento é libertado para a sala de tratamento correspondente após o farmacêutico validar a preparação).

## **PARTE II**

### **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Farmácia Central

## **Abreviaturas**

<b>FC</b>	Farmácia Central
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamentos não sujeitos a receita médica
<b>PA</b>	Princípio Ativo
<b>PIM</b>	Preparação Individualizada da Medicação
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

## **I. Introdução**

O farmacêutico comunitário tem assumido ao longo dos anos, um papel imprescindível na linha da frente dos cuidados de saúde, enquanto especialista do medicamento e agente de saúde pública. A sua principal missão é atuar ao nível do aconselhamento aos utentes e no acompanhamento farmacoterapêutico, assegurando e promovendo, sempre, o uso racional dos medicamentos. Desta forma, as funções de um farmacêutico passam pela gestão da terapêutica onde se inclui a advertência para interações medicamentosas, contraindicações e reações adversas, a administração de medicamentos, a determinação de parâmetros, a identificação de pessoas em risco, a sensibilização da população para a adoção de estilos de vida saudáveis e a deteção precoce de diversas doenças, através da identificação de sinais de alerta<sup>1,2</sup>.

Portanto, importa frisar que a Farmácia Comunitária não é apenas um local de dispensa de medicamentos, mas, muitas das vezes, é o primeiro local onde os utentes se dirigem quando lhes surgem algumas questões de saúde, o que permite destacar o impacto e a importância que a Farmácia Comunitária detém na sociedade e no sistema de saúde.

De acordo com o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), no âmbito da unidade curricular “Estágio”, realizei o meu estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Central (FC), em Coimbra, sob a orientação da Dra. Ana Maria Rico, Diretora Técnica da farmácia. O estágio teve início no dia 19 de abril e término no dia 30 de julho de 2021, o que corresponde a uma duração total de 648 horas. Assim, neste relatório irei apresentar uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) referente ao meu estágio, onde vão ser explorados os seus pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças.

## **2. Farmácia Central**

A Farmácia Central encontra-se localizada na Baixa de Coimbra, na Rua da Sofia e é uma das farmácias mais antigas da cidade de Coimbra, estando em funcionamento desde 1830. Nesta farmácia, os utentes têm à sua disposição uma variedade de serviços. Não só é efetuada a cedência de medicamentos, como também a dispensa de produtos de uso veterinário, suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de dermocosmética, produtos de saúde e bem-estar, artigos de puericultura, produtos contra a COVID-19, serviços farmacêuticos como a medição da tensão arterial, a medição de parâmetros bioquímicos

(glicémia, colesterol, triglicéridos) e a Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e serviços de saúde, como por exemplo as consultas de nutrição e os variados rastreios promovidos pela FC, nomeadamente o rastreio capilar e o rastreio nutricional.

A equipa técnica desta farmácia é constituída por 5 colaboradores, entre os quais, 4 são farmacêuticos e 1 é técnica de farmácia. Como existe uma enorme variedade de funções a desempenhar na farmácia, torna-se essencial que cada colaborador seja responsável por certas tarefas, particularmente a receção e o armazenamento das encomendas, a realização da PIM, a conferência da faturação e do receituário, entre outras.

### 3. Análise SWOT



**Esquema I:** Síntese esquemática da análise SWOT relativa ao estágio em Farmácia Comunitária.

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Arrumação dos medicamentos por grupo farmacoterapêutico**

Após a receção das encomendas, procede-se à arrumação dos medicamentos e dos restantes produtos que a compõem, nos locais previamente definidos. No caso dos medicamentos, estes são arrumados e organizados em gavetas de acordo com o grupo farmacoterapêutico, o que, a meu ver, foi um ponto bastante forte no meu estágio, não só porque permitiu uma fácil e rápida associação de cada medicamento à sua função, mas também porque me obrigou a conhecer e a dominar melhor os diversos princípios ativos (PAs) de cada grupo farmacoterapêutico, aperfeiçoando os conhecimentos obtidos na unidade curricular de “Farmacologia”. Obviamente que, nos primeiros dias de estágio, esta tarefa foi um enorme desafio e era bastante morosa já que havia vários PAs, bem como vários nomes comerciais, que eram para mim desconhecidos, complicando um pouco a tarefa. Mas com o decorrer do estágio, rapidamente comecei a conseguir associar facilmente a que se destinava o medicamento só pelo PA ou pelo nome comercial. Assim, esta arrumação veio a revelar-se bastante benéfica e vantajosa para a minha aprendizagem, principalmente em situações de aconselhamento terapêutico, isto porque me dirigia diretamente para as gavetas, onde eu sabia que poderiam estar os medicamentos que resolvessem o problema descrito pelo utente, evitando assim uma morosidade na sua procura.

#### **3.1.2. Única estagiária na farmácia**

No período em que realizei o estágio na FC fui, quase sempre, estagiária única, com exceção das minhas duas primeiras semanas de estágio em que estive acompanhada por mais duas estagiárias de MICF. Ainda que no início tivesse receio do estágio se tornar um pouco aborrecido, com o passar do tempo, isto tornou-se, a meu ver, num ponto extremamente positivo, uma vez que o facto de ser a única estagiária levou a que toda a equipa técnica da FC estivesse focada em me ajudar, orientar e apoiar em exclusivo, contribuindo assim, significativamente, para melhorar o meu desempenho durante a realização do estágio.

Desta forma, toda a equipa técnica pode acompanhar o meu dia-a-dia e a minha evolução de maneira mais criteriosa, estando sempre disponível para me explicar, corrigir e ajudar nas várias tarefas que ia executando, para que, também, a minha confiança e autonomia fossem crescendo.

### **3.1.3. Integração na equipa técnica**

A equipa técnica da FC caracteriza-se pela simpatia, competência e profissionalismo, tendo sempre como foco o cliente, que é o ponto chave para conseguir conquistar e satisfazer um maior número de utentes. Para isso, contribui o facto desta equipa ser constituída por 5 pessoas com idades bastante díspares umas das outras e, conseqüentemente, com experiências diferentes, o que é bastante benéfico, não só para o funcionamento da farmácia, mas também, para mim, enquanto estagiária, já que pude lidar com uma equipa multifacetada que partilhou comigo muitos conhecimentos teóricos, conselhos, experiências e saberes, que possibilitaram uma aprendizagem mais completa e enriquecedora, tanto a nível profissional como a nível pessoal. Importa frisar, o apoio, a disponibilidade, o companheirismo e a confiança que toda esta equipa técnica me transmitiu durante o meu período de estágio, que se refletiu, totalmente, no meu desempenho e na minha dedicação nas variadas tarefas que me foram propostas realizar. Apenas posso estar completamente satisfeita e agradecida pela forma como fui rapidamente e facilmente integrada nesta incrível equipa de trabalho.

### **3.1.4. Localização e público da farmácia**

A Farmácia Central, como referido anteriormente, localiza-se na Baixa de Coimbra, que é uma zona histórica e emblemática da cidade. Esta zona apresenta uma elevada densidade populacional e caracteriza-se por ser uma zona de comércio, que tem ainda à disposição da população uma variedade de serviços, como é o caso das instituições bancárias e outro tipo de instituições, que potenciam a afluência de utentes. Também as diversas paragens de autocarros e as praças de táxi que existem nesta zona da cidade, fazem com que este seja um local de passagem para muitos, o que permite às pessoas dirigir-se de maneira mais fácil e mais cómoda a esta farmácia. Além do mais, é uma zona bastante frequentada por turistas durante o ano inteiro. Juntando todos estes fatores, é fácil compreender que o público que frequenta a FC é bastante diversificado, englobando diversas faixas etárias e estratos socioeconómicos, o que foi um aspeto bastante importante no meu estágio, já que pude contactar com realidades distintas e ajustar a minha linguagem de acordo com cada pessoa e situação.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Erros de stock**

Este tipo de erros pode acontecer nas mais variadas etapas do circuito do medicamento/produto, desde que este chega à Farmácia. Pode ser originado durante a receção das encomendas, nas devoluções, nas vendas ou até mesmo, nas quebras. Se num atendimento existir um erro no *stock* referente a um produto que o utente precise, isso levará a uma perda de tempo à procura do produto que poderá nem estar disponível, levando a que haja implicações quer para a farmácia, quer para o utente. Assim sendo, é essencial que estes erros sejam evitados ao máximo e sempre que sejam detetados, devem ser rapidamente corrigidos.

### **3.2.2. Ausência de preparação de manipulados**

Na FC não se efetua a preparação de medicamentos manipulados, devido ao facto de ser uma farmácia de dimensões bastante reduzidas, que não reúne as condições previamente exigidas para a preparação deste tipo de medicamentos. Desta forma, este aspeto constituiu, na minha opinião, um ponto fraco no meu estágio, porque, para além de não poder contactar nem adquirir experiência nesta área, não pude aprofundar e colocar em prática os conhecimentos adquiridos na unidade curricular de “*Farmácia Galénica*”. Ainda assim, a grande variedade de formulações existentes no mercado, está a provocar um decréscimo na procura e na necessidade de preparação de medicamentos manipulados, o que leva a que este seja um serviço que, cada vez mais, esteja a cair em desuso nas farmácias comunitárias. Em certas circunstâncias, como em certos medicamentos que seja necessário ajuste de dose ou que ainda não estejam disponíveis no mercado, é mesmo necessário proceder à sua preparação, pelo que o utente terá de recorrer a outras farmácias que tenham esse serviço.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Utilização do programa Sifarma 2020<sup>®</sup>**

O Sifarma 2020<sup>®</sup> é a versão mais recente do sistema informático usado nas farmácias portuguesas, que entrou em vigor há pouco mais de um ano, em setembro de 2020. Este ainda apresenta algumas falhas e ainda não está desenvolvido na sua totalidade, pelo que só é possível utilizá-lo no módulo de atendimento. Por isso, é necessário recorrer muitas vezes ao Sifarma 2000<sup>®</sup> para efetuar as restantes operações que não estão disponíveis no novo *software*. Contudo, na minha opinião, senti que o Sifarma 2020<sup>®</sup> é muito mais fácil de operar e muito

mais intuitivo que o Sifarma 2000<sup>®</sup>, o que me permitiu ter um melhor desempenho nos primeiros atendimentos que realizei. Além do mais, puder contactar com este novo sistema informático deu-me a possibilidade de aprender o seu modo de funcionamento e de adquirir todas as ferramentas necessárias para que no futuro, possa ter uma melhor performance a trabalhar com este, caso enverede por esta área. Por tudo isto, considero que ter a oportunidade de utilizar o Sifarma 2020<sup>®</sup> durante o meu período de estágio, foi uma enorme mais-valia, tanto a nível pessoal como profissional.

### **3.3.2. Diversidade de tarefas realizadas**

A realização do estágio na FC possibilitou-me ter, não só uma noção generalizada das várias funções que o farmacêutico tem à sua responsabilidade, como também me permitiu aprender a executar as mais diversas tarefas que devem ser realizadas pelo farmacêutico para que haja um bom funcionamento da farmácia. Nesse sentido, nas minhas primeiras duas semanas de estágio estive mais focada no trabalho de *back-office*, onde fiquei responsável pela receção e armazenamento das encomendas que chegavam à farmácia, designadamente as encomendas diárias e instantâneas (que eram efetuadas aos armazenistas que trabalham com a FC) e as encomendas realizadas diretamente ao laboratório.

Aquando da receção das encomendas, foi-me realçada a importância da verificação dos prazos de validade, das margens e o cálculo dos preços, permitindo-me ter o primeiro contacto com o programa informático Sifarma 2000<sup>®</sup> e a explorar melhor este sistema. De seguida, procedia ao armazenamento das encomendas, de forma a começar a conhecer as embalagens dos vários medicamentos e a ter contacto com os mais variados produtos existentes no mercado, a aprender os locais e a organização dos medicamentos e produtos na farmácia e a associar o nome comercial com o respetivo princípio ativo, com o objetivo de conseguir ser mais eficaz e rápida quando começasse a realizar os atendimentos ao público.

Nas semanas seguintes passei a visualizar os atendimentos que eram feitos pela equipa técnica da FC, para observar como se efetuava todo o processo no sistema informático, os cuidados a ter no ato da dispensa e os aconselhamentos dados. Poucos dias depois, comecei o atendimento ao público, inicialmente acompanhada por outro farmacêutico, mas à medida que fui ganhando mais prática e confiança pude começar a realizar os atendimentos de forma autónoma, sabendo que teria sempre o apoio e a ajuda dos meus colegas, caso necessitasse.

Além das tarefas referidas anteriormente, tive a oportunidade de realizar muitas mais, tais como a reposição de *stock* ou as devoluções, que, normalmente, são motivadas pela

aproximação do limite do prazo de validade de um produto, pela chegada de um produto danificado, pela desistência do utente na aquisição do produto ou pela vinda de um produto que foi enviado incorretamente. Também fiz o controlo de prazos de validade, a reorganização da farmácia (exposição dos produtos consoante as campanhas existentes, entre outros), a prestação de serviços farmacêuticos e ajudei na Preparação Individualizada da Medicação (PIM).

Assim, ter a oportunidade de realizar e ajudar nas múltiplas tarefas e funções que são realizadas numa farmácia foi fundamental para conseguir adquirir grande parte das competências necessárias, caso enverede por esta área profissional, bem como me permitiu contactar e ficar a conhecer melhor todo este mundo, que são as Farmácias Comunitárias.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Medicamentos esgotados**

Os medicamentos encontram-se esgotados quando há uma rutura de *stocks* nos próprios armazenistas, o que tem implicações de forma direta, para as Farmácias já que leva à rutura dos seus *stocks*.

No decorrer do meu estágio pude verificar, com bastante frequência, que vários medicamentos se encontravam esgotados por longos períodos de tempo, sendo que alguns eram mesmo utilizados em tratamentos prolongados de doenças crónicas. Isto, por um lado, poderá ter consequências graves para o doente, no sentido em que poderá levar à suspensão da terapêutica caso não exista nenhuma alternativa similar disponível. Por outro lado, também provoca descontentamento e insatisfação por parte dos utentes, o que dificulta os atendimentos e compromete a imagem da farmácia, aos olhos destes.

Sucedem que, em algumas situações, em virtude de o utente não compreender que existem medicamentos equivalentes (ou seja, de marca diferente, mas com o mesmo princípio ativo, que produzem o mesmo efeito), não permite a sua troca por um similar, ainda que em seu próprio prejuízo, o que torna muito mais difícil a resolução destes casos.

Por conseguinte, tudo o que foi referido, contribui para que a rutura dos *stocks* constitua uma importante ameaça para o mercado das farmácias.

### **3.4.2. Proximidade entre farmácias**

A Baixa de Coimbra, onde se situa a FC, é um local onde existem várias farmácias muito próximas umas das outras, bem como um local de venda de MNSRM. Este fator contribui para que haja uma grande oferta o que, por sua vez, possibilita que os utentes tenham um maior poder de escolha, dispersando-se pelas diversas farmácias. Evidentemente que esta situação é uma enorme ameaça, pelo que é necessário encontrar estratégias para a colmatar da melhor maneira possível. Desta forma, para que a FC se destaque das restantes e consiga ter a preferência dos utentes é fundamental que haja a prestação de serviços inexistentes noutras farmácias, que se efetuem diversas campanhas, bem como outro tipo de *marketing* farmacêutico e, sobretudo, que haja um excelente atendimento. Só assim será possível satisfazer, cativar e convencer os utentes a regressarem de novo a esta farmácia.

### **3.4.3. Barulho exterior**

A FC, para além de se situar na Rua da Sofia, que é uma das ruas mais movimentadas da cidade, tem também, sempre as portas de acesso à rua abertas, pelo que o ruído que se faz sentir no interior da farmácia, durante o dia, é muito grande. Consequentemente que este problema é bastante prejudicial para o correto e normal funcionamento da farmácia, o que gera vários inconvenientes para os utentes e para a equipa técnica. Em detalhe, dificulta a comunicação com o utente, pelo que, muitas das vezes, temos que lhe pedir para voltar a repetir o que estava a dizer e origina, também, um ambiente mais desagradável e cansativo, quando este se deveria pautar como um ambiente calmo e profissional. Aliado a este fator, este ano, devido à pandemia da COVID-19, a comunicação foi, ainda mais dificultada por causa do distanciamento social, que exigia o uso de máscara, não permitindo a leitura dos lábios e a utilização dos acrílicos no balcão. Deste modo, é possível concluir que todos estes fatores são uma verdadeira ameaça pois não garantem as condições necessárias para haver um bom e adequado atendimento/aconselhamento farmacêutico.

## **4. Casos Práticos**

### **Caso Prático 1**

Um senhor com cerca de 60 anos dirige-se à farmácia e pede uma pomada para tratar a descamação e as lesões que apresentava na pele, mais especificamente na palma das mãos. Após analisar o aspeto e o estado das suas mãos, verifiquei que o grau de descamação era muito elevado e em algumas zonas tinha mesmo feridas abertas em forma de golpes. Questionei se era a primeira vez que este tipo de situação lhe acontecia e se tinha colocado as mãos em contacto com algum produto corrosivo ou outro tipo de produto que fosse alérgico, ao qual o utente afirmou que era a primeira vez que se encontrava assim e que não tinha estado em contacto com nenhum tipo de produto que o levasse a ficar com as mãos neste estado. Como as lesões não eram características de nenhum tipo de distúrbio de pele comum, como a dermatite atópica ou o eczema, também procurei saber a duração das mesmas e se tinha algum sintoma associado, tal como a comichão. O senhor acabou por referir que no início apenas tinha as mãos com alguma descamação, mas com o tempo foi piorando, começando a aparecer as respetivas lesões. Apesar disso, não se queixava de comichão, mas sim de dor no local das lesões.

Então, foi-lhe recomendado que marcasse uma consulta médica para lhe ser efetuado o diagnóstico. Contudo, para tentar regredir a evolução das lesões e da descamação e melhorar a sintomatologia enquanto o senhor aguardava pela consulta, aconselhei-o a aplicar um creme bastante hidratante, várias vezes ao dia, para colmatar a descamação da pele, proveniente da secura excessiva desta e, também, uma pomada com corticosteroides, nomeadamente com hidrocortisona. Na dispensa desta pomada alertei-o para os cuidados a ter na sua utilização, tais como a sua aplicação apenas nas áreas afetadas 2-3 vezes por dia e expliquei-lhe que a mesma devia ser utilizada no máximo durante 7 dias e depois deveria parar a sua aplicação. Também lhe recomendei que evitasse, ao máximo, o contacto com alérgenos e com outros produtos, como produtos de limpeza, que pudessem agravar o estado da sua mão.

### **Caso Prático 2**

Uma jovem dirige-se à farmácia e queixa-se dos seguintes sintomas: dor ao urinar, sensação de peso na bexiga e vontade frequente de urinar, ainda que em pouca quantidade. Perguntei-lhe há quanto tempo tinham tido início estes sintomas, ao que ela revelou que tinha sentido dor ao urinar, pela primeira vez no dia anterior. Desta forma, rapidamente percebi

que se devia tratar de uma infecção urinária e que esta se encontrava numa fase inicial, pelo que lhe recomendei a toma de uma a duas cápsulas de Planta Uri<sup>®</sup> por dia. Este é um suplemento alimentar à base de flores de hibisco, muito útil para as vias urinárias já que contém vitamina C que contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário e para a proteção das células contra as oxidações indesejáveis.

Além do mais, aconselhei a jovem a aumentar a ingestão de água e adverti-a para consultar um médico, caso não se sentisse melhor ao fim de 4 dias, visto que isso quereria dizer que a infecção urinária já estaria numa fase mais avançada e a sua resolução passava pela toma de um antibiótico.

### **Caso Prático 3**

Um utente na casa dos 35 anos desloca-se à farmácia e refere que se encontra obstipado há já alguns dias, o que lhe tem gerado bastante incomodo e desconforto. Questiona-me se lhe poderia ceder algo que melhorasse este seu estado, uma vez que este se tem vindo a agravar de dia para dia.

Neste caso, como o senhor precisava de um medicamento que tivesse efeito imediato, achei que a melhor opção seria dispensar um laxante de contacto, nomeadamente o Pursennide<sup>®</sup>, que é constituído por Glicósidos do Sene (Senósidos A e B). Desta forma, recomendei-lhe a toma de 2 comprimidos ao deitar, mas informei-o que caso não surtisse nenhum efeito com apenas 2 comprimidos, podia tomar até 6 comprimidos por dia. No entanto, alertei-o para não tomar este medicamento por mais de uma semana e para caso persistisse obstipado após esse tempo, consultar o médico. Por fim, reforcei ao utente a importância de este adotar algumas medidas não farmacológicas, em simultâneo com a toma do laxante, designadamente ter uma alimentação rica em fibra, praticar exercício físico regularmente e ingerir, diariamente, água em abundância.

## 5. Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária foi uma etapa muito importante e marcante no meu percurso académico, que me possibilitou adquirir inúmeras competências para o meu futuro no mercado de trabalho e me ajudou a superar vários desafios, quer a nível pessoal, quer a nível profissional. A realização deste estágio permitiu-me consolidar os conhecimentos que foram adquiridos ao longo destes cinco anos no MICF e colocá-los em prática em contexto real, integrar-me no modo de funcionamento das farmácias comunitárias e na realização das várias tarefas a executar no dia-a-dia, aprender a trabalhar em equipa, perceber a melhor maneira de comunicar com cada utente e compreender o papel relevante que o farmacêutico comunitário detém na sociedade, enquanto profissional de saúde.

Desta forma, pude concluir que o farmacêutico comunitário é um profissional multifacetado e que a sua profissão não se resume apenas à dispensa de medicamentos, funcionando múltiplas vezes como elo de ligação entre os restantes profissionais de saúde e o utente. Apesar de ser um trabalho bastante exigente e desgastante, este acaba por ser, na minha opinião, um trabalho muito gratificante já que estamos permanentemente em contacto com as pessoas e a contribuir para a saúde e o bem-estar da população.

Em suma, o primeiro contacto com esta realidade profissional assumiu-se como uma experiência extremamente enriquecedora e com grande impacto na minha formação e no meu futuro, possibilitando o meu crescimento e desenvolvimento enquanto pessoa e farmacêutica. Todo sucesso desta etapa se deve, sobretudo, à incrível equipa técnica da Farmácia Central, por quem estarei sempre grata, que me acompanhou, ajudou e apoiou durante estes quatro meses, demonstrando sempre um enorme carinho e dedicação para comigo.

## 6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Áreas Profissionais: A Farmácia Comunitária.** [Acedido a 2 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. APEF – **Farmácia Comunitária.** [Acedido a 2 de setembro de 2021]. Disponível em: <http://apef.pt/farmacia-comunitaria/>

## **PARTE III**

### **MONOGRAFIA**

“A importância de *Streptococcus pneumoniae* em população de risco”

## Abreviaturas

<b>APCs</b>	<i>Antigen-presenting cells</i>
<b>BgaA</b>	$\beta$ -galactosidase
<b>CbpA</b>	Proteína A de ligação à colina
<b>CbpE</b>	Proteína E de ligação à colina
<b>CBPs</b>	Proteínas de ligação à colina
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>ChoP</b>	Fosforilcolina
<b>CPS</b>	Cápsula polissacarídica
<b>DGS</b>	Direção-Geral da Saúde
<b>DNA</b>	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
<b>DPI</b>	Doença Pneumocócica Invasiva
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crónica
<b>Eno</b>	Enolase
<b>Fab</b>	Fragmentos de ligação ao antigénio
<b>Fc</b>	Fragmento cristalizável
<b>IFN</b>	Interferão
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferões gama
<b>IgA1</b>	Imunoglobulina A1
<b>LytA</b>	Autolisina A
<b>LytB</b>	Autolisina B
<b>LytC</b>	Autolisina C
<b>NanA</b>	Neuraminidase A
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PAF</b>	<i>Platelet-activating factor</i>

<b>PAFR</b>	<i>Platelet-activating factor receptor</i>
<b>PavA</b>	<i>Pneumococcal adherence and virulence factor A</i>
<b>PiaA</b>	<i>Pneumococcal iron acquisition A</i>
<b>PIGR</b>	<i>Polymeric Immunoglobulin Receptor</i>
<b>PitA</b>	Transportador pneumocócico de ferro
<b>PiuA</b>	<i>Pneumococcal iron uptake A</i>
<b>Ply</b>	Pneumolisina
<b>Pn13</b>	Vacina polissacarídica conjugada de 13 valências
<b>Pn23</b>	Vacina polissacarídica de 23 valências
<b>PsaA</b>	Adesina A de superfície pneumocócica
<b>PSNC</b>	Proteínas não clássicas
<b>PspA</b>	Proteína A de superfície pneumocócica
<b>PspC</b>	Proteína C de superfície pneumocócica
<b>ROS</b>	<i>Reactive Oxygen Species</i>
<b>RT-PCR</b>	<i>Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction</i>
<b>SARS-coV-2</b>	<i>Severe Respiratory Acute Syndrome</i>
<b>StrH</b>	N-β-acetilglucosaminidase
<b>TNF- α</b>	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
<b>VIH</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>VSR</b>	Vírus sincicial respiratório
<b>ZmpA</b>	Metaloprotease de zinco pneumocócica

## Resumo

*Streptococcus pneumoniae* é um patógeno bacteriano responsável por causar um grande espectro de doenças denominadas por doenças pneumocócicas, que englobam, por exemplo, a pneumonia, a meningite e a otite média. Anualmente, milhões de mortes a nível mundial são registadas como consequência desta bactéria, que apesar de colonizar de forma assintomática a superfície mucosa do trato respiratório superior, pode, em determinadas condições, invadir outros órgãos e tecidos provocando este tipo de doenças. Para este efeito contribuem os inúmeros fatores de virulência que este patógeno detém, bem como a capacidade de este escapar às respostas do sistema imunológico do hospedeiro.

Portanto, para tratar a doença pneumocócica, foram introduzidos, ao longo dos anos, vários tratamentos antimicrobianos, que têm vindo a perder eficácia devido ao aumento expressivo das resistências a este tipo de fármacos. Assim, a prevenção, sobretudo, ao nível da vacinação, tem assumido um papel preponderante no combate e na prevenção deste tipo de infeções, principalmente em populações de risco que evidenciam uma maior predisposição para serem infetados por *S. pneumoniae*, como é o caso das crianças com idade inferior a 2 anos e os idosos que são os grupos que apresentam taxas mais elevadas de contração da doença pneumocócica. Desta forma, torna-se relevante conhecer os variados grupos de risco associados a este patógeno e estudar os mecanismos que estejam na origem deste fenómeno.

Por isso mesmo, esta monografia tem como foco principal o impacto e a importância que esta bactéria apresenta na sociedade, nomeadamente em populações de risco, abordando de forma minuciosa três tipos diferentes de populações de risco: indivíduos coinfectados por SARS-coV-2, indivíduos coinfectados com o vírus *influenza* e indivíduos que tenham algum tipo de doença respiratória crónica.

**Palavras-chave:** *Streptococcus pneumoniae*, Doença Pneumocócica, coinfeção, SARS-coV-2, *Influenza*, Doenças Respiratórias Crónicas, tratamento, prevenção.

## Abstract

*Streptococcus pneumoniae* is a bacterial pathogen responsible for causing a large spectrum of diseases, called pneumococcal diseases, that include, for example, pneumonia, meningitis and otitis media. Yearly, millions of deaths are registered worldwide as a consequence of this bacterium infection, which despite asymptomatic colonization of the mucosal surface of the upper respiratory tract, can, under certain conditions, invade other organs and tissues, causing disease. Numerous virulence factors to the infection by this pathogen, as well as its ability to escape the host's immune system responses.

Therefore, to treat a pneumococcal disease, several antimicrobials treatments have been introduced, over the years, that have been losing efficiency due to the growing resistance to these types of drugs. Thus, prevention, especially at the level of vaccination, has assumed a preponderant role in combating and preventing this type of infections, especially in populations at risk that show a greater predisposition to be infected by *S. pneumoniae*, as is the case of children under the age of 2 years and the elderly, which are the groups with the highest rates of developing pneumococcal diseases. Thus, it is relevant to know risk groups that are associated to this pathogen and to study the mechanisms that are at the origin of this event.

For this reason, this monograph has its main focus on the impact and importance of this bacterium in society, mainly on groups at risk, thoroughly addressing three different types of at-risk populations: individuals co-infected with SARS-coV-2, individuals co-infected with the *influenza* virus, and individuals who have some type of chronic respiratory disease.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal disease, co-infection, SARS-coV-2, *Influenza*, Chronic Respiratory Disease, treatment, prevention.

## I. Introdução

*Streptococcus pneumoniae* é um agente patogénico do trato respiratório que detém uma enorme relevância para o Homem. Não só porque é o principal responsável pelas infeções pulmonares inerentes na sociedade, mas também por ser um patógeno que se tem vindo a afirmar uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo inteiro<sup>1,2</sup>. Estimou-se, recentemente, que, só nos Estados Unidos, anualmente, a doença pneumocócica seja a responsável por cerca de 4 milhões de infeções, 445 000 internamentos e 22 000 mortes<sup>3</sup>.

Sendo *S. pneumoniae* uma bactéria comensal, esta evidencia uma relação complexa com o Homem e é uma das bactérias que é responsável pela colonização da nasofaringe, no trato respiratório superior. Todavia, quando o sistema imunológico do hospedeiro não atua de forma eficaz, este microrganismo torna-se patogénico para o Homem, evidenciando capacidade para invadir determinados locais, como os pulmões, o ouvido médio, o coração ou a corrente sanguínea, podendo provocar uma série de infeções denominadas por doenças pneumocócicas<sup>4</sup>. No geral, as infeções pneumocócicas mais comumente encontradas na sociedade são a pneumonia, a meningite e a otite média, podendo as duas primeiras ser potencialmente fatais para o Ser Humano, principalmente em determinados grupos de risco. Nestes grupos de risco destacam-se as crianças com menos de 2 anos de idade, os adultos com mais de 65 anos (idosos) e indivíduos com determinadas comorbidades (doenças crónicas, por exemplo), com o sistema imunológico comprometido ou que tenham sido coinfetados por determinados vírus, como SARS-coV-2, VIH, entre outros, que possam, de certa forma, aumentar a predisposição destas populações às infeções pneumocócicas<sup>2</sup>.

A elevada capacidade de virulência que esta bactéria possui através dos fatores de virulência e da versatilidade do seu genoma, denota a evidente necessidade da existência de tratamentos que a consigam colmatar, como é o caso de algumas terapêuticas antimicrobianas já existentes. Para além disso, importa salientar o importante papel da vacinação contra *S. pneumoniae* a partir de uma certa idade ou em populações de risco, de forma a prevenir uma possível infeção<sup>5</sup>. Ainda assim, em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou *S. pneumoniae* como um dos microrganismos prioritários face às inúmeras resistências aos antibióticos que este tem vindo a adquirir, contribuindo, por sua vez, para uma elevada ineficácia do tratamento e, conseqüentemente, uma maior taxa de mortalidade associada a esta bactéria<sup>1</sup>.

## 2. Epidemiologia

*Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria Gram-positiva que pertence à família *Streptococcaceae* e que se apresenta na forma de cocos, daí ser, também, vulgarmente conhecida por pneumococo. A sua transmissão ocorre, sobretudo, de forma direta, isto é, contacto direto pessoa a pessoa, através de secreções respiratórias contaminadas, como por exemplo aerossóis/gotículas respiratórias. Mas, também, pode ser transmitida através de fomites, ou seja, objetos inanimados usados por pessoas infetadas que transportam a bactéria ajudando à sua disseminação. Apesar disso, esta bactéria não é considerada altamente contagiosa<sup>5,6,7</sup>.

Atualmente, já foram identificados mais de 90 serotipos diferentes desta bactéria, que diferem entre si consoante a composição química da cápsula polissacarídica que envolve este microrganismo e que é um dos constituintes responsáveis pela virulência de *S. pneumoniae*<sup>6,8</sup>. Ainda assim, devido à elevada quantidade de serotipos que esta bactéria apresenta, a sua virulência varia bastante conforme o tipo sorológico. Portanto, apesar de todos os serotipos poderem provocar doenças graves, apenas alguns deles, como o 3, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ou 23F, é que são responsáveis por desencadear a Doença Pneumocócica Invasiva (DPI) e estão presentes em 90% das infeções em crianças e 60% em adultos<sup>3,8</sup>.

*S. pneumoniae*, para além de ser o principal agente da pneumonia e meningite bacteriana adquirida na comunidade, é também a principal causa de outras infeções que poderão ocorrer ocasionalmente, como por exemplo a sinusite, a otite média e a bacteriemia<sup>9</sup>. Segundo estudos efetuados pela agência “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC), esta bactéria é a responsável por, aproximadamente, 30% da pneumonia adquirida em adultos, do qual advém um valor de caso-fatalidade associada a esta de 5 a 7%, podendo estes números serem mais acentuados numa população mais idosa. No caso da meningite bacteriana, *S. pneumoniae* é considerado, nos Estados Unidos, a principal causa desta infeção em crianças com idade inferior a 5 anos, provocando cerca de 50% da totalidade dos casos desta doença, em que a taxa de letalidade ronda os 8% em crianças e 22% em adultos. Abordando, por último, a bacteriemia, como outra das doenças mais fatais provocadas pelo pneumococo, estima-se que ocorram, anualmente, 5.000 casos desta infeção, sendo esta a DPI mais comum em crianças com idade igual ou inferior a 2 anos. Como consequência, a taxa de letalidade ronda os 20%, podendo atingir os 60% em populações mais envelhecidas<sup>10</sup>. Desta forma, a OMS, em 2005, estimou que 1.6 milhões de mortes que ocorrem ano após ano, são o resultado da infeção por *S. pneumoniae* principalmente no que concerne a crianças e idosos. Não obstante, é

necessário ter em atenção que este valor pode não corresponder ao real, já que, muitas das vezes, o agente etiológico que tem por base a morte da pessoa não está completamente identificado<sup>11</sup>. Contudo, importa salientar a elevada mortalidade associada às infeções pneumocócicas, principalmente em países em desenvolvimento, bem como o número de infeções que advêm deste microrganismo<sup>12</sup>.

### **3. Fatores de Virulência**

Os pneumococos apresentam uma elevada patogenicidade que se encontra relacionada com algumas das estruturas que constituem a bactéria e que se localizam à superfície desta, como por exemplo a cápsula ou a parede celular<sup>13</sup>. No entanto, cada estirpe de *Streptococcus pneumoniae* apresenta uma capacidade para produzir e expressar fatores de virulência de forma diferente e, por conseguinte, a maneira como cada estirpe provoca a infeção e a forma como o sistema imunológico responde também varia. Desta forma, os diferentes tipos de DPI contraída pelo Homem, estão relacionados com os fatores de virulência do respetivo serotipo pneumocócico responsável por essa mesma infeção<sup>14</sup>. Assim sendo, o conhecimento e o estudo pormenorizado dos fatores de virulência de *S. pneumoniae* é uma das principais estratégias para conseguirmos controlar de forma mais eficiente o desenvolvimento da doença associado a este patógeno<sup>15</sup>.

Alguns dos fatores de virulência expressos pelos pneumococos e que, seguidamente, irão ser descritos de forma mais detalhada são a cápsula polissacarídica, a pneumolisina, a protease da imunoglobulina A1, as proteínas de superfície pneumocócicas e os *pili*. Outros fatores de virulência são os componentes da parede celular, síntese de peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), entre outros<sup>15</sup>.

#### **3.1. Cápsula polissacarídica**

A cápsula polissacarídica (CPS) é, sem dúvida, o principal fator de virulência de *Streptococcus pneumoniae*. A CPS apresenta como funções inibir a fagocitose mediada pelas células imunitárias inatas, previne o reconhecimento da bactéria pelos recetores do hospedeiro e pelos fatores do complemento e evita o aprisionamento pelos neutrófilos. Para além disso, é o fator de virulência que coopera no início da infeção uma vez que possibilita que a bactéria adira às células do hospedeiro provocando a inflamação e, em simultâneo, fornece-lhe a proteção necessária do sistema imunitário<sup>15</sup>. De notar que ao nível da colonização na nasofaringe, a cápsula também exhibe um papel fundamental já que inibe algumas

defesas mecânicas do hospedeiro, como é o caso das camadas de muco e dos movimentos ciliares, de eliminarem a bactéria, conseguindo, assim, esta ter acesso às superfícies epiteliais onde depois se dá início ao processo de infecção<sup>15,16</sup>. Portanto, a patogenicidade da cápsula está associada à sua carga negativa que advém da presença na sua composição de polissacarídeos e fosfatos ácidos. Logo, como o muco e as células fagocíticas também apresentam carga negativa, isso faz com que ocorra um evento denominado por repulsão eletrostática, que provoca uma redução na *clearance* de *S. pneumoniae*<sup>15</sup>.

### **3.2. Pneumolisina**

A pneumolisina (Ply) é uma proteína pneumocócica existente no citoplasma desta bactéria que pertence à família das toxinas e é capaz de formar poros nas membranas celulares, tornando-se, assim, tóxica para as células hospedeiras<sup>17,15</sup>. A sua principal ação está subjacente à ligação ao colesterol membranar, o que, conseqüentemente, permite a formação de poros que vão induzir a lise celular das células do hospedeiro, desregular os níveis de alguns iões ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{K}^+$ ), promover a formação de biofilmes, reduzir a eliminação de muco da bactéria e interferir com o sistema imunológico do hospedeiro, através da ativação do sistema do complemento (conjunto de proteínas que intensificam a capacidade das células fagocíticas e dos anticorpos eliminarem os microrganismos patogênicos) e da diminuição da fagocitose pelas células de imunidade inata. De acordo com estudos realizados, foi possível perceber que a pneumolisina também pode provocar danos no DNA, por meio da estimulação da quebra da sua dupla cadeia. Isso acontece devido à capacidade que a Ply evidencia para formar poros, ou seja, criam-se canais iônicos que vão interferir com os níveis de cálcio intracelular e que, por sua vez, levam à sobreprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS) que são as responsáveis por provocar os danos no DNA das células do hospedeiro<sup>15</sup>.

### **3.3. Protease da Imunoglobulina A1**

*S. pneumoniae* produz uma metaloprotease de zinco (ZmpA), mais comumente designada por protease da Imunoglobulina A1 (IgA1), que apresenta como alvo específico a IgA1 que constitui aproximadamente mais de 90% da Imunoglobulina A presente nas vias aéreas do Homem<sup>16</sup>. Tendo os anticorpos IgA como função agregar e opsonizar os patógenos, a protease da IgA1 evidencia um papel importante como fator de virulência porque cliva a região do fragmento cristalizável (região Fc) da IgA1 humana. Portanto, apesar dos fragmentos de ligação ao antígeno (região Fab) permanecerem íntegros e manterem a sua capacidade de

ligação ao antígeno devido a serem monovalentes, estes deixam de ter a capacidade aglutinante uma vez que a sua ligação aos epítomos existentes na superfície da bactéria, impede o acesso das células imunitárias e dos anticorpos de atuarem, o que impossibilita a eliminação deste microrganismo e resulta na sua contínua proliferação. A adesão pneumocócica é também favorecida pela IgA1 hidrolisada dado que a região Fab que permanece à superfície da bactéria após a proteólise neutraliza a carga negativa da cápsula<sup>18</sup>.

### 3.4. Proteínas de superfície pneumocócicas

Na superfície de *S. pneumoniae* existe uma enorme diversidade de proteínas que possuem importantes funções para a sua patogénese. No caso das proteínas de superfície pneumocócicas, estas são classificadas em quatro grupos: as proteínas de ligação à colina (CBPs), as lipoproteínas, as proteínas não clássicas e as proteínas covalentemente ligadas à parede celular da bactéria por uma carboxi (C)-esterase terminal, com a formação LPXTG (sendo X, um qualquer aminoácido)<sup>15</sup>.

As proteínas de ligação à colina são proteínas que se ligam à fosforilcolina (ChoP) presente na parede celular dos pneumococos e têm uma relevância notável para a adesão desta bactéria às células hospedeiras. Estas atuam, sobretudo, ao nível do sistema do complemento do hospedeiro, impedindo a sua ativação e minorando a capacidade de o sistema imunitário eliminar o patógeno. Algumas CBPs modificam, também, a superfície das células hospedeiras, de forma a estabelecer-se uma ligação entre a bactéria e os recetores das células hospedeiras. Como exemplo de CBPs presentes em *S. pneumoniae* temos a proteína A de superfície pneumocócica (PspA), a proteína C de superfície pneumocócica (PspC), a autolisina A (LytA), a autolisina B (LytB) e a autolisina C (LytC)<sup>15,16</sup>.

De seguida, as lipoproteínas são proteínas de ligação a metais que são imprescindíveis para a virulência pneumocócica. Foram identificadas, aproximadamente, 50 lipoproteínas presentes à superfície celular, de entre as quais destacam-se a adesina A de superfície pneumocócica (PsaA), a *pneumococcal iron acquisition A* (PiaA), a *pneumococcal iron uptake A* (PiuA) e o transportador pneumocócico de ferro (PitA)<sup>15</sup>.

As proteínas não clássicas (PSNC) atuam como as adesinas que se ligam às moléculas do hospedeiro, proporcionando a invasão pneumocócica nas células deste. Atualmente, as duas PSNC com maior relevância são a *pneumococcal adherence and virulence factor A* (PavA) e a Enolase (Eno)<sup>15</sup>.

Por fim, as proteínas ligadas à parede celular (LPXTG) apresentam um importante papel na colonização, aumentando a adesão da bactéria às células da nasofaringe. A Neuraminidase A (NanA), a  $\beta$ -galactosidase (BgaA) e a N- $\beta$ -acetilglucosaminidase (strH) são exemplos deste tipo de proteínas<sup>15</sup>.

### 3.5. Pili

Estas estruturas podem ser encontradas à superfície de *S. pneumoniae* e têm como principal função facilitar a adesão do pneumococo nas células epiteliais da nasofaringe e dos pulmões promovendo uma colonização mais efetiva. Além do mais, também impedem que as bactérias sejam fagocitadas pelas células do sistema imunitário do hospedeiro e estimulam as respostas inflamatórias deste<sup>15</sup>.

Os *pili* podem ser de diferentes tipos, sendo os principais: os *Pili-1* e os *Pili-2*. O primeiro é expresso em maior quantidade nos estágios iniciais da colonização e é o mais frequentemente encontrado nesta bactéria. Também os *pili* do tipo I são constituídos por três proteínas estruturais, RrgA, RrgB e a RrgC, sendo a RrgA uma proteína com um papel fundamental na adesão às células do epitélio respiratório<sup>15,17</sup>.

Interessa salientar que nem todos os pneumococos apresentam estas estruturas na sua constituição pois não são capazes de as expressar<sup>17</sup>.

## 4. Patogênese

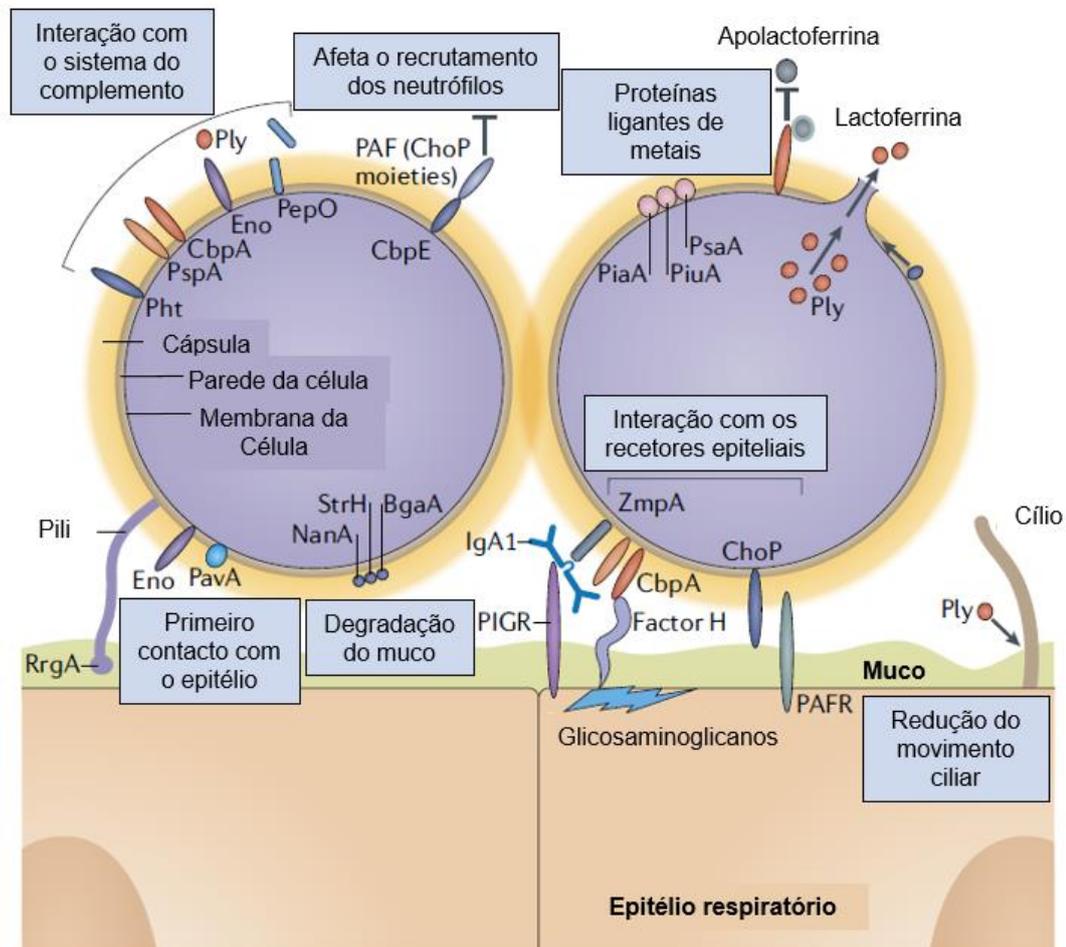
A nasofaringe humana, nas vias aéreas superiores, é o reservatório natural de *S. pneumoniae*. Aqui, atua como comensal, procedendo à colonização da nasofaringe de forma assintomática, durante um período, normalmente, de 6 semanas e após isso, é eliminada do corpo humano do hospedeiro, sem provocar nenhum sintoma<sup>18</sup>. Portanto, a colonização do pneumococo na nasofaringe é considerada como um pré-requisito imprescindível para que ocorra a infecção pneumocócica<sup>1,14</sup>.

Durante o processo de colonização, *S. pneumoniae* terá de competir com as defesas do hospedeiro, assim como com outros elementos existentes na microbiota nasofaríngea<sup>1</sup>. Porém, para que o pneumococo tenha a capacidade de colonizar e, por conseguinte, permanecer de forma duradoura à superfície da mucosa com a densidade e duração necessárias, são precisos alguns fatores bacterianos, nomeadamente fatores de virulência (como os que abordados anteriormente), que auxiliem na transmissão e no desenvolvimento

da Doença Pneumocócica Invasiva. Portanto, as etapas que constituem o processo de colonização são o estabelecimento do primeiro contacto com o epitélio e recetores epiteliais, a interação com o sistema do complemento, a degradação do muco, a ligação de metais, a redução da atividade dos neutrófilos e, por fim, os efeitos pro-inflamatórios da toxina pneumolisina (Ply)<sup>4</sup>. Este conjunto de processos é facilitado pelas seguintes características: a aderência às células hospedeiras e tecidos, a evasão da *clearance* pelo fluxo mucociliar e a subversão da mucosa através da imunidade inata e adaptativa<sup>4</sup>. Como tal, a primeira defesa presente na nasofaringe que os pneumococos encontram é o muco, que contribui para que estes permaneçam na nasofaringe, graças à sua composição rica em mucina, oferecendo-lhes um nicho bastante favorável e com os nutrientes necessários. Todavia, *S. pneumoniae* dispõe de várias estratégias para combater esta primeira barreira. São elas a presença de enzimas pneumocócicas como a NanA, a BgaA e a StrH que degradam o muco, promovendo, a inibição da *clearance* mucociliar, a presença da CPS que possui uma carga negativa, o que impossibilita o aprisionamento da bactéria no muco e a libertação facilitada da Ply estimulada pela LytA que danifica o epitélio, provocando uma diminuição do movimento ciliar. Para além destas estratégias, outras são empregues pelo pneumococo para conseguir ultrapassar as restantes defesas que são impostas pelo organismo do hospedeiro, refira-se a CPS, tal como outras proteínas pneumocócicas (PspA, por exemplo) que bloqueiam de forma direta ou indiretamente a deposição do complemento. Também a PspA se liga à lactoferrina por forma a conseguir obter ferro e, assim, bloquear o efeito antimicrobiano da apolactoferrina. A CbpE, outra das proteínas de ligação à colina, interfere no recrutamento dos neutrófilos através da degradação do fator de ativação plaquetar (PAF), que é um fosfolípido inflamatório. Para além destas, destaca-se a protease da imunoglobulina AI que interfere na imunidade humoral da mucosa através da clivagem da IgAI, as ChoP existentes no ácido teicóico que imitam o PAF do hospedeiro, o que proporciona a ligação ao seu recetor, bem como as estirpes que contêm os *pili* evidenciam uma maior capacidade para aderir à mucosa graças à adesina RrgA (proteína estrutural) presente na sua composição<sup>4</sup>.

Finda a colonização e tendo os pneumococos conseguido superar todos os mecanismos de defesa de um indivíduo por meio das estratégias referidas anteriormente, segue-se a progressão da doença invasiva<sup>1</sup>. Isto sucede-se como consequência da disseminação de *S. pneumoniae* a partir da nasofaringe até outras partes do corpo, mais especificamente pulmões, podendo depois espalhar-se pelo sangue e atingir o cérebro<sup>18</sup>. Para que tal aconteça, é necessário que ocorra a transgressão da barreira epitelial e/ou endotelial e a penetração em determinados tecidos. No caso específico da meningite pneumocócica, também é preciso que

a bactéria consiga romper a barreira hematoencefálica<sup>4</sup>. Para além destas condições, o estado imunológico do hospedeiro no momento da colonização, tal como a virulência da estirpe presente no indivíduo são, também, fatores preponderantes e que determinam se o pneumococo manter-se-á confinado na nasofaringe ou se se irá tornar invasivo<sup>13</sup>.



**Figura I:** Mecanismos moleculares envolvidos na colonização e na invasão pneumocócica da superfície hospedeira.

Abreviaturas: Pht (*pneumococcal histidine triad protein*), PepO (Endopeptidase). (Adaptado de<sup>4</sup>)

Um dos mecanismos de invasão, como podemos visualizar na Figura I, compreende a interação entre a ChoP e o recetor do fator de ativação plaquetar (PAFR) na superfície do epitélio respiratório ativado por citocinas e células endoteliais vasculares. Esta interação estimula a criação de vacúolos, onde a bactéria vai ser transportada, permitindo o movimento desta entre as diferentes barreiras epiteliais e endoteliais<sup>4,19</sup>. Outro dos mecanismos que o pneumococo apresenta para conseguir penetrar nos tecidos do hospedeiro é a ligação entre a proteína de superfície pneumocócica, CbpA, e o recetor polimérico da imunoglobulina (PIGR) nas células epiteliais respiratórias humanas. Isto deve-se à subversão da via de reciclagem do PIGR, ou seja, ao sequestro do PIGR da zona apical da célula hospedeira, que proporciona a internalização e a passagem de *S. pneumoniae* através das células epiteliais.

Também a interação que ocorre entre a CbpA e o Factor H facilita a aderência e a consequente internalização da bactéria por meio dos glicosaminoglicanos. Assim, todas estas interações (ChoP-PAFR, CbpA-PIGR e CbpA-Factor H) são relevantes para que a bactéria adquira capacidades para atravessar o endotélio e, conseqüentemente, entre na corrente sanguínea. Por fim, importa referir que independentemente do mecanismo ou do local de invasão, a cápsula impossibilita a adesão e a invasão das células hospedeiras já que impede as interações entre as ChoP da parede celular ou as proteínas de superfície e os recetores do hospedeiro. Todavia, no processo de invasão, os pneumococos têm competências que lhe permitem reduzir, de forma acentuada a espessura da sua cápsula, sempre que estão em contacto próximo com as células epiteliais<sup>4</sup>.

## 5. Populações de risco

As doenças pneumocócicas causadas por *Streptococcus pneumoniae* são prevalentes em todo o mundo, mas apresentam uma maior incidência em indivíduos com determinados fatores de risco<sup>15</sup>.

A idade é um dos principais fatores que está na base da predisposição às DPI, particularmente crianças com idade inferior a 2 anos e adultos com mais de 65 anos (idosos), evidenciam uma maior facilidade para contrair este tipo de doenças<sup>2</sup>. No caso dos idosos, isso deve-se a um sistema imunológico mais débil e fragilizado, como resultado da própria deterioração natural deste (processo ao qual é atribuído o nome de imunossenescência), que faz com que haja uma diminuída capacidade para eliminar o patógeno, enquanto que no caso das crianças menores de 2 anos esta situação é justificada pela imaturidade imunológica e a ausência de imunidade adquirida<sup>15,20</sup>. Também indivíduos que apresentem outras comorbidades, como é o caso de doentes crónicos ou que sejam portadores de alterações nos mecanismos de defesa (imunocomprometidos), como por exemplo a diminuição do reflexo da tosse, uma fraca função ciliar, e evidência de deficiências imunitárias, como leucopenia, asplenia ou problemas no sistema do complemento, por exemplo, são fortes fatores de risco<sup>2,20</sup>. Outras condições de risco importantes e que estão inerentes à incidência da DPI são o sexo (o gênero masculino parece ter um risco acrescido), a raça (mais comum em raça negra), a localização geográfica (muito prevalente em nativos do Alasca, em afro-americanos e em certos grupos de índios americanos), os fatores socioeconómicos (a pobreza, baixo nível de escolaridade e os ajuntamentos são impulsionadores na DPI), os fatores genéticos, o tabagismo e o abuso de álcool (Esquema I)<sup>10,20</sup>.

Fatores de alto risco	Fatores de risco moderado	Fatores de baixo risco
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crianças com menos de 2 anos e adultos com mais de 65 anos;</li> <li>• Alcoolismo;</li> <li>• Asplenia ou hipoesplenismo;</li> <li>• Diabetes <i>mellitus</i>;</li> <li>• Infecção recente pelo vírus <i>Influenza</i>;</li> <li>• Defeitos na imunidade humoral (sistema do complemento ou imunoglobulina);</li> <li>• Infecção por VIH;</li> <li>• Aquisição recente de uma nova estirpe virulenta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimorfismos genéticos;</li> <li>• Populações isoladas;</li> <li>• Pobreza e grandes aglomerados populacionais;</li> <li>• Baixo uso da vacina pneumocócica;</li> <li>• Tabagismo;</li> <li>• Doença pulmonar crónica;</li> <li>• Doença hepática grave;</li> <li>• Deficiente função ciliar;</li> <li>• Outras infeções virais prévias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposição recente a antibióticos;</li> <li>• Defeitos na imunidade celular e nos neutrófilos;</li> <li>• Redução do reflexo da tosse;</li> <li>• Pneumonia por aspiração;</li> <li>• Inibidores da bomba de prótons e outros inibidores do ácido gástrico;</li> <li>• Elevada quantidade de organismos nas vias aéreas superiores;</li> <li>• Infantários.</li> </ul>

**Esquema 1:** Fatores de risco para a Doença Pneumocócica Invasiva. (Adaptado de<sup>5</sup>)

As principais populações de risco são, então, indivíduos que possuam doenças subjacentes, tais como a diabetes *mellitus*, a doença hepática grave, a doença renal crónica, a doença cardíaca crónica, como por exemplo a insuficiência cardíaca congestiva e a doença pulmonar crónica, onde se incluem algumas doenças como a asma, a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e o enfisema. Para além destas, destacam-se também outras importantes populações de risco tais como os indivíduos com asplenia funcional ou anatómica (como referido anteriormente), com anemia falciforme, com vazamento do líquido cefalorraquidiano e, ainda, pessoas que detenham uma coinfeção por VIH, pelo vírus *Influenza* ou pelo vírus que atualmente se mais tem vindo a falar e que vai assolando o mundo, o SARS-coV-2<sup>10,20</sup>.

### 5.1. Coinfeções virais

Hoje em dia sabe-se que as infeções virais debilitam a imunidade do hospedeiro, promovendo um papel importante no desenvolvimento das coinfeções virais/bacterianas. Estas coinfeções podem ser causadas por diversos vírus respiratórios, tais como o vírus *Influenza*, o vírus *parainfluenza*, o vírus sincicial respiratório (VSR), o Adenovírus, o metapneumovírus e, também, o SARS-coV-2<sup>21</sup>.

Embora os vírus sejam, frequentemente, associados como os principais agentes que estão na origem das infecções respiratórias agudas nas vias aéreas superiores e inferiores, na maioria dos casos o que acontece é que os pacientes são infectados, simultaneamente, por patógenos virais e bacterianos, pelo que foi possível concluir que as coinfeções são bastante comuns, muitas das vezes por interação sinérgica entre a bactéria, o vírus e o sistema imunológico do hospedeiro. Ainda assim, é importante referir que esta interação existente entre a bactéria e o vírus e que é necessária para que se dê o fenómeno da coinfeção ainda não se encontra totalmente compreendida, apesar dos vários estudos que têm vindo a ser efetuados ao longo dos vários anos. Como é de esperar, as coinfeções adquiridas através dos mais diversos vírus, vão levar a um aumento significativo da taxa de mortalidade destes pacientes, daí a relevância do estudo destas populações de risco<sup>21</sup>.

Seguidamente, serão abordadas algumas das coinfeções virais mais prevalentes, a coinfeção por SARS-coV-2 e a coinfeção pelo vírus *Influenza*, em situações em que ocorre simultaneamente uma infeção provocada por *Streptococcus pneumoniae*.

### **5.1.1. Coinfeção por SARS-coV-2**

A doença coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença infecciosa causada por um novo coronavírus denominado SARS-coV-2, que significa Síndrome respiratória aguda grave – Coronavírus 2 e que foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 na China<sup>21,22</sup>. Normalmente, esta manifesta-se através da infeção do trato respiratório, podendo apresentar como sintomas a febre e a tosse, por exemplo, progredindo, em algumas situações, para uma pneumonia grave, que poderá, como consequência, provocar a falência de múltiplos órgãos e, conseqüentemente, levar à morte, principalmente em idosos e indivíduos com determinadas comorbilidades<sup>23</sup>.

Portanto, segundo o que já foi possível compreender sobre este novo vírus, as coinfeções bacterianas, incluindo as causadas por *Streptococcus pneumoniae*, em pacientes com COVID-19 são bastante incomuns quando comparadas com as outras coinfeções provocadas pelos vírus respiratórios sazonais. Todavia, as evidências de pneumonia bacteriana em indivíduos com COVID-19 permanecem ainda muito limitadas e o seu diagnóstico é ainda um desafio, sendo difícil detetar a coinfeção bacteriana, devido às duas doenças possuírem algumas características importantes em comum, nomeadamente uma apresentação clínica muito semelhante, marcadores inflamatórios elevados em ambas as infeções e alterações radiológicas<sup>24</sup>.

Como já foi anteriormente referido, o trato respiratório superior é colonizado por diversos microrganismos que se podem tornar patógenos, onde se inclui *S. pneumoniae*. Tomando como base este facto, os possíveis mecanismos que permitem explicar este fenómeno de coinfeção pensa-se que sejam, por um lado, provocados e induzidos pelos vírus respiratórios uma vez que estes promovem a superinfecção bacteriana através da rutura da barreira epitelial respiratória, da disfunção da fagocitose bacteriana mediada pelas células do sistema imunitário inato e da aderência bacteriana ao epitélio respiratório superior. Por outro lado, a presença de bactérias também promove a infeção viral no sistema respiratório dado à sua capacidade para contribuir para o aumento da produção e da libertação do vírus a partir das células epiteliais infetadas<sup>25</sup>.

Num estudo efetuado no Hospital San Joan Despi Moises Broggi, em Barcelona, foram analisados os resultados microbiológicos dos pacientes internados neste hospital durante um determinado período de tempo previamente estabelecido e com infeção pelo SARS-coV-2 confirmada pela técnica RT-PCR através de um esfregaço nasofaríngeo. Os resultados obtidos foram os seguintes: 3% (87) dos 2782 pacientes testaram positivo à COVID-19 e 9% (87) dos 917 que testaram positivo para a infeção pneumocócica testaram, também, positivo à COVID-19, ou seja, apresentavam, simultaneamente, uma infeção pneumocócica e uma infeção pelo SARS-coV-2, sendo a hipertensão a comorbilidade mais comum presente nestes pacientes coinfetados<sup>24</sup>. Com base nestes resultados é possível concluir que a coinfeção bacteriana é pouco frequente em pacientes hospitalizados com COVID-19 e a co-prevalência de *S. pneumoniae* é baixa. Apesar de tudo, quando o paciente infetado com COVID-19 apresenta, associado a este diagnóstico, uma coinfeção por *S. pneumoniae* ou por outro patógeno, a probabilidade deste doente morrer é 5.82 vezes maior do que se não detivesse a coinfeção, o que é revelador da elevada mortalidade e da influência que a coinfeção representa para os indivíduos mais vulneráveis<sup>24,26</sup>. É de salientar que a compreensão da patogénese da pneumonia pneumocócica em indivíduos com COVID-19 evidencia um importante papel para melhorar a caracterizar os pacientes em risco de coinfeção, principalmente em populações onde a taxa de vacinação antipneumocócica é baixa. Isto reforça o quanto a vacinação contra este patógeno é essencial para prevenir e proteger contra a doença originada por *S. pneumoniae* em pacientes positivos à COVID-19<sup>24</sup>.

Em suma, torna-se fulcral avaliar atentamente os pacientes diagnosticados com COVID-19 para possíveis coinfeções com a bactéria *S. pneumoniae*, bem como com outros patógenos para entender completamente o efeito da coinfeção por SARS-coV-2 e, conseqüentemente, se conseguir atuar de maneira mais rápida e eficaz no tratamento do

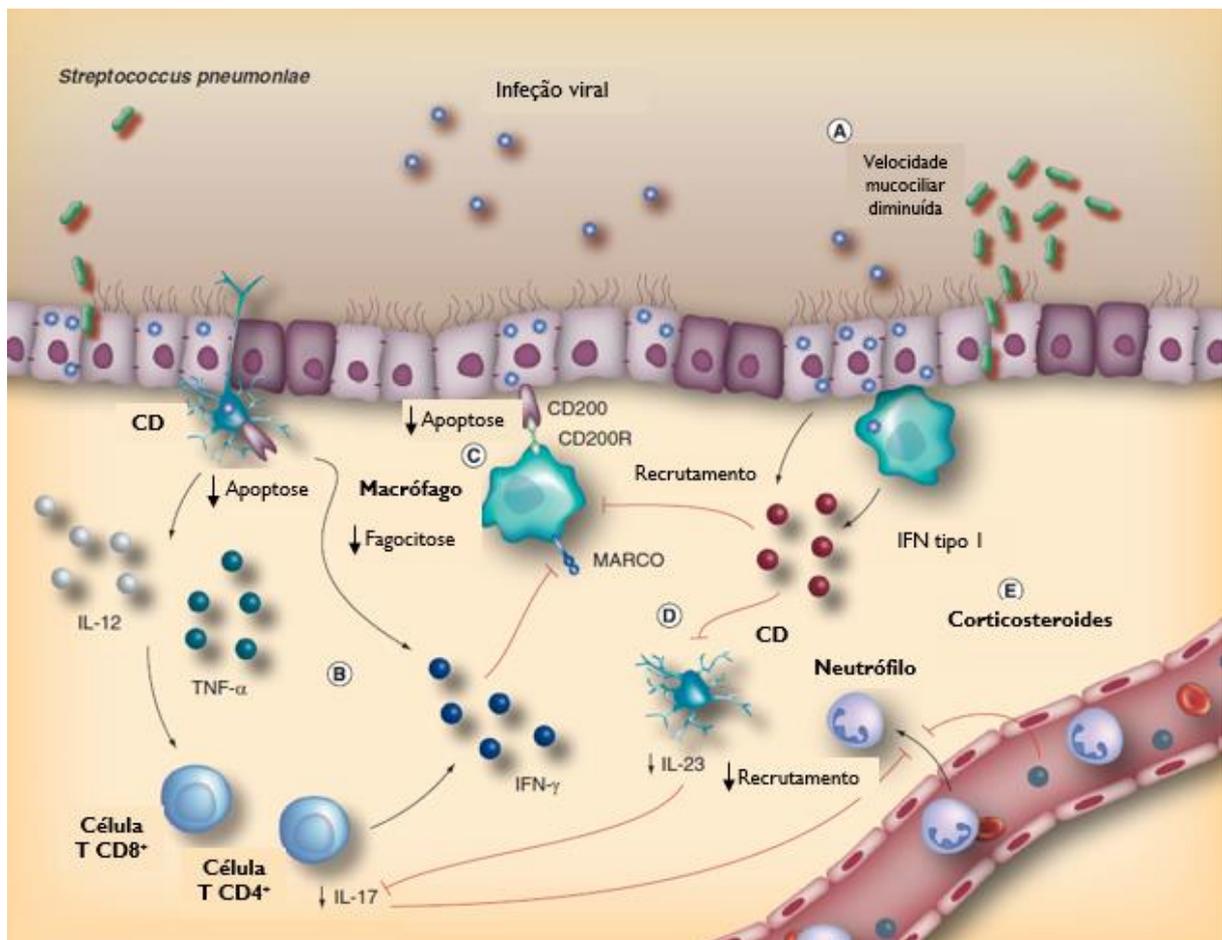
doente, evitando, assim, um agravamento do seu estado clínico e, por sua vez, reduzindo o risco de mortalidade<sup>27</sup>.

### **5.1.2. Coinfeção pelo vírus *Influenza***

A gripe é uma infecção viral dos pulmões e das vias aéreas que tem origem e está associada a três tipos de vírus *Influenza* distintos: o vírus *Influenza A* que é o responsável pela maioria dos casos de gripe, o vírus *Influenza B* e o vírus *Influenza C* que é o que ocorre com menos frequência. Anualmente, o vírus da gripe é responsável por inúmeras infecções e, em determinadas condições, pode mesmo levar à morte<sup>28</sup>. A sua elevada virulência é, então, considerada como a principal responsável pela alta taxa de mortalidade e morbidade, a que está associada este vírus, em doentes mais suscetíveis<sup>29</sup>.

À semelhança da situação anterior, a patogénese e o impacto da coinfeção bacteriana, mais especificamente de *S. pneumoniae* com o vírus *Influenza*, ainda não estão completamente definidos e compreendidos, mas sabe-se que esta contribui significativamente na mortalidade e morbidade mundial e que é bastante frequente em pacientes que se encontram num estado crítico provocado por *S. pneumoniae*, que é o microrganismo e patógeno bacteriano mais frequente em casos de gripe<sup>29,30</sup>. O envelhecimento, a debilidade do paciente e a imunossupressão são, também, fatores de risco determinantes em pacientes que apresentem esta coinfeção. No caso da imunossupressão, para além de ser um fator de risco em indivíduos coinfectados é, em simultâneo, um fator de risco independente, por si só, para a mortalidade. No entanto, os mecanismos imunológicos sistémicos exercem uma função primordial no desenvolvimento da coinfeção, no que concerne à complexidade da interação do hospedeiro e dos patógenos virais e bacterianos<sup>29</sup>.

Com base nas pandemias do vírus *Influenza A* que ocorreram no século XX, chegou-se à conclusão de que a infecção com este vírus favorece a progressão de *S. pneumoniae*, microrganismo comensal, a converter-se num patógeno potencialmente fatal. Além do mais, verificou-se que a maioria das mortes registadas não foram originadas pela infecção viral primária, mas sim pela infecção bacteriana, causada, maioritariamente, pelo pneumococo, sendo que o aumento da incidência deste ocorre, principalmente, durante os surtos sazonais do vírus *Influenza A*<sup>30</sup>.



**Figura 2:** Mecanismos induzidos pelo vírus *influenza* que contribuem para a infecção pneumocócica. (Adaptado de<sup>30</sup>)

Portanto, tendo por base a Figura 2, a entrada do vírus *Influenza* através das células epiteliais e a sua, subsequente, replicação viral origina uma diminuição da velocidade mucociliar, pelo que a capacidade de eliminação de possíveis patógenos, neste caso de *S. pneumoniae*, pelo muco ficará afetada e muito mais diminuída. Por outro lado, a infecção derivada pelo vírus da gripe provoca uma produção dependente de IL-12 e TNF- $\alpha$  pelas células T e uma produção de IFN- $\gamma$  endógeno pelas células apresentadoras de antígeno (APCs). Os IFN- $\gamma$  vão regular negativamente o recetor MARCO, expresso pelos macrófagos alveolares e com a função fagocitária, o que gera uma inibição da fagocitose bacteriana e, portanto, uma diminuição da *clearance* desta. Como resposta à infecção originada pelo vírus *Influenza*, as células imunes apoptóticas, tais como as células dendríticas e os macrófagos, aumentam a sua expressão de superfície à glicoproteína CD200, o que irá permitir a sua interação com o seu respetivo recetor inibitório, CD200R, que se encontra expresso nos macrófagos e células dendríticas mieloides. Isto resulta numa dessensibilização prolongada aos estímulos (padrões moleculares específicos) relacionados com os patógenos bacterianos e, por sua vez, suprime a resposta imunitária. Outro dos mecanismos envolvidos que facilitam a coinfeção é a produção dos IFNs do tipo I através das células epiteliais e das células do sistema imunitário

inato que inibem, também, o recrutamento dos neutrófilos e dos macrófagos através da inativação do eixo IL-23-IL-17<sup>30</sup>. Destaca-se, assim, o papel primordial que a indução dos IFNs, tanto os IFN do tipo I como dos IFN- $\gamma$ , evidenciam na patogénese da coinfeção, bem como no decurso da própria doença causada pelo *Influenza* quando existe coinfeção com *S. pneumoniae*<sup>25</sup>. Por último, é preciso ter em conta que após a infeção pelo vírus, o organismo aumenta os níveis séricos de corticosteroides para tentar combater esta. Tal facto leva a uma diminuição do influxo de neutrófilos, o que levará à supressão da resposta inflamatória nas infeções secundárias, neste caso em concreto, da infeção pneumocócica<sup>30</sup>.

Assim sendo, e com base no que foi referido anteriormente, é possível concluir que as coinfeções com o vírus *Influenza* e *S. pneumoniae* propiciam um aumento da gravidade da doença e do quadro clínico do paciente, o que, conseqüentemente, poderá ser fatal para o doente. Desta forma, torna-se evidente a necessidade do conhecimento e da compreensão das variadas interações dinâmicas que são estabelecidas entre o hospedeiro, *S. pneumoniae* e o vírus *Influenza*, a fim de prevenir situações clínicas graves e complexas que possam colocar em risco a vida do doente<sup>30</sup>.

## 5.2. Doenças Respiratórias Crónicas

As doenças respiratórias crónicas são definidas como uma alteração da condição normal das vias aéreas ou de outras estruturas do pulmão, que se desenvolvem e permanecem ao longo da vida. De entre as várias doenças que fazem parte deste grupo, importa destacar a Asma e a Doença Obstrutiva Pulmonar crónica (DPOC), que são as que afetam uma centena de milhões de pessoas em todo o Mundo, o que é demonstrativo da incidência destas na sociedade<sup>31</sup>.

Os pacientes que sofrem deste tipo de doenças respiratórias crónicas evidenciam uma maior predisposição para contrair determinadas infeções respiratórias provocadas por alguns patógenos, nomeadamente por *S. pneumoniae*, devido a uma menor capacidade de eliminação destes pelo trato respiratório face às alterações provocadas pela doença, que afetam os múltiplos mecanismos de defesa, quer mecânicos, quer imunológicos. Nestas alterações incluem-se a produção de muco excessivo que algumas destas doenças incitam, o que leva a que haja um fornecimento adicional de nutrientes necessários para o desenvolvimento destes microrganismos. A diminuição da *clearance* mucociliar, bem como a eliminação microbiana como resultado da patogénese destas doenças também são outras das alterações que podem

ocorrer e apresentam uma função importante, uma vez que proporcionam a que a bactéria facilmente consiga atingir e instalar-se nas vias aéreas, causando a infeção<sup>32</sup>.

Segundo estudos efetuados, conseguiu-se entender que existem fatores inerentes às doenças respiratórias crónicas que podem agudizar e aumentar o risco de contração de determinadas doenças pneumocócicas invasivas por meio de *S. pneumoniae*, nomeadamente: a gravidade da condição respiratória, principalmente em pacientes que tenham uma idade superior ou igual a 65 anos, pois é nesta faixa etária que o risco de infeção pneumocócica é bastante mais elevada pelas razões supramencionadas; indivíduos que apresentem uma doença pulmonar moderada a grave é outro dos fatores de risco, quando comparado com indivíduos com doença pulmonar leve ou normal; pacientes que tenham uma exacerbação moderada a grave de DPOC, que requeiram internamento é outro fator, principalmente quando a idade dos pacientes é igual ou superior a 45 anos. Por último, verificou-se que a utilização de determinados medicamentos que são frequentemente usados no tratamento da DPOC, como é o caso, em concreto, dos corticosteroides por via inalatória, são igualmente uma condição em que o risco das DPI está aumentado, ao contrário da utilização dos agonistas  $\beta_2$  - adrenérgicos, que não evidenciam risco. De referir, que a utilização de inaladores que contenham câmara expansora podem, também, trazer um risco aumentado que se encontra relacionado com a contaminação do inalador ou, até mesmo, com a inalação dos aerossóis pressurizados, o que facilita a intromissão dos patógenos nos brônquios<sup>33</sup>.

Portanto, dentro das doenças respiratórias crónicas, os pacientes que sofrem de DPOC revelam ter, independentemente da idade, um risco mais elevado para desenvolverem as DPI, em comparação com os asmáticos, por exemplo. Isto, possivelmente, deve-se ao facto de nestes indivíduos a defesa inata e os mecanismos de defesa das vias aéreas serem bastante mais reduzidos e estarem mais fragilizados, mas também devido à utilização dos corticosteroides. Ainda assim, a falta da vacina pneumocócica e a idade aumentada são fatores críticos importantes e que devem ser levados em conta, de maneira a prevenir as infeções associadas ao *S. pneumoniae*, em indivíduos que já possuam uma doença respiratória subjacente<sup>33</sup>.

## 6. Tratamento

No tratamento da DPI é primordial que haja um início precoce da terapia antimicrobiana, de forma a conseguir eliminar rapidamente o patógeno e, assim, evitar que a situação clínica do paciente se agrave e que este corra risco de vida<sup>34</sup>.

O tratamento de eleição deverá ser o padronizado, adotando como referência os padrões locais de sensibilidade aos antibióticos<sup>34</sup>. Os testes de sensibilidade *in vitro* podem, também, desempenhar um papel importante na escolha de outros antimicrobianos para o tratamento, em situações em que os pacientes sejam alérgicos a uma certa classe de antibióticos ou que estejam infetados com uma estirpe com um elevado nível de resistência<sup>2</sup>.

Os primeiros antibióticos que foram administrados para tratar as infeções pneumocócicas, com maior destaque para a pneumonia pneumocócica, foram as sulfonamidas, mas devido ao aumento de resistência que os pacientes sujeitos a este tratamento adquiriram, foi introduzida a penicilina, principalmente a amoxicilina, que se tornou, por mais de meio século, como tratamento preferencial graças à sua eficácia, à sua atividade uniforme contra o microrganismo e à sua baixa toxicidade<sup>34,35</sup>. Além destas, outras alternativas de tratamento foram surgindo como forma de colmatar as diversas resistências associadas a estes antibióticos. Como tal, a combinação de dois antibióticos antipneumocócicos, nomeadamente um  $\beta$ -lactâmico (a cefalosporina de 3<sup>a</sup> geração é a mais comum) e um macrólido é outro dos tratamentos com maior evidência e que parece ser um dos melhores a adoptar neste tipo de infeções<sup>34</sup>. Em situações específicas, em que os indivíduos sejam alérgicos aos  $\beta$ -lactâmicos ou que a estirpe, em concreto, de *S. pneumoniae* seja resistente às penicilinas, as fluoroquinolonas, tais como a levofloxacina e a moxifloxacina, são uma alternativa a ter em conta e demonstraram ser bastante ativas e ter uma grande atividade contra a maioria dos pneumococos. De notar que o seu uso prolongado poderá desencadear o aparecimento de resistências e, conseqüentemente, levar a falha terapêutica<sup>2,34</sup>. Para além destes antibióticos, existem outras alternativas de tratamento como os carbapenemos, a clindamicina a linezolida, a vancomicina, entre outros<sup>2</sup>. No caso das meningites pneumocócicas, em que a estirpe detenha uma elevada probabilidade de ser resistente aos  $\beta$ -lactâmicos também se admite a possibilidade de adicionar a rifampicina em combinação com uma cefalosporina<sup>34</sup>.

A emergente resistência a estes antibióticos que se tem vindo a verificar e a agravar-se nas duas últimas décadas tem transformado o tratamento das infeções pneumocócicas, num processo muito mais complicado, o que tem gerado uma enorme apreensão na comunidade científica<sup>2</sup>. Por outro lado, este problema levou a que novos estudos fossem efetuados, com

o objetivo de desenvolver outras classes antimicrobianas com atividade antipneumocócica que fossem eficazes no combate a esta bactéria<sup>35</sup>. Assim, é de notar que a principal forma de combater a infeção e a resistência antimicrobiana é a prevenção pneumocócica, que inclui a vacinação, a redução de determinados comportamentos de risco e o controlo de outras condições concomitantes que predisponham o indivíduo à infeção.

## 7. Prevenção

*S. pneumoniae* evidencia uma elevada diversidade genética comprovada pelas diversas estirpes que se encontram, até aos dias de hoje, identificadas. Como anteriormente referido, a enorme variabilidade deste microrganismo está associada à estrutura da CPS, principal fator de virulência, onde já são conhecidos mais de 90 polissacarídeos estruturalmente diferentes, ainda que apenas alguns destes sorotipos sejam os responsáveis por provocar a infeção pneumocócica e sejam os denominados agentes patogénicos, implicados, efetivamente, nos processos de decurso e de transmissão da doença.

Desta forma e em função da enorme variabilidade genética, a vacinação antipneumocócica é a medida de prevenção primordial que deve ser adotada em situações em que se pretenda reduzir ao máximo o risco de infeção por *S. pneumoniae*<sup>36</sup>. Assim sendo, existem dois tipos de vacinas antipneumocócicas distintas: as vacinas polissacarídicas que são constituídas por, apenas, polissacarídeos da cápsula e as vacinas polissacarídicas conjugadas, em que os polissacarídeos capsulares são conjugados com uma proteína transportadora adjuvante<sup>37</sup>. No entanto, há que salientar que ambas as tipologias da vacina foram concebidas tendo por base a estrutura da CPS, pelo que a proteção conferida por estas é limitada a um certo número de serotipos<sup>38</sup>.

Atualmente, em Portugal, segundo a norma I I/2015 da DGS, as vacinas pneumocócicas que estão aprovadas para a prevenção da doença pneumocócica são a vacina polissacarídica de 23 valências (Pn23), que constitui proteção contra 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F) e a vacina polissacarídica conjugada de 13 valências (Pn13) que confere proteção contra 13 serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F)<sup>39,40</sup>. Esta última (Pn13) é a vacina que está incluída no Programa Nacional de Vacinação, segundo o qual deve ser administrada em três doses distintas: a primeira aos dois meses de vida, a segunda aos quatro meses e a terceira e última dose aos 12 meses<sup>41</sup>. Os adultos que pertençam a um determinado grupo de risco descrito nesta norma e que, por isso, apresentem um risco aumentado em contrair a DPI, é recomendado que sejam

vacinados, pelo que também têm direito à vacinação gratuita segundo o esquema vacinal previamente estabelecido<sup>39</sup>.

Portanto, a vacina Pn23 apesar de conferir proteção contra um maior número de serotipos, evidencia ter uma baixa eficácia, ou seja, uma baixa imunogenicidade, em crianças com idade inferior a dois anos. Sendo assim, a sua administração é aconselhada, apenas, a indivíduos que pertençam a grupos de risco para a infeção pneumocócica e que tenham idade superior a dois anos. Quanto à vacina Pn13, esta detém algumas vantagens sobre a outra vacina, nomeadamente o facto de induzir memória imunológica, diminuir o transporte e a transmissão do pneumococo e, por conseguinte, conferir proteção de uma forma indireta a pessoas que não tenham sido imunizadas com a vacina. Além do mais, esta apresenta um alto nível de eficácia não só em indivíduos com idade superior a dois anos, mas também em lactentes e em crianças com menos de dois anos de idade, grupos etários que adquirem infeções graves por *S. pneumoniae*<sup>37</sup>.

Assim, ainda que a vacinação seja considerada como a principal forma de combater a DPI, existem, até aos dias de hoje, alguns fatores a ter em consideração e que devem ser tidos em conta quando falamos das vacinas antipneumocócicas. Por um lado, a constituição das vacinas apenas contem um número limitado de serotipos (mais concretamente 13 ou 23) quando existem mais de 90 identificados. Por outro lado, devido à elevada variabilidade genética associada, esta bactéria tem a capacidade de conceber novos serotipos que não estão incluídos na formulação vacinal, mas que podem ser os precursores necessários para criar e desenvolver a infeção<sup>4</sup>. Portanto, outras medidas preventivas devem ser praticadas, de maneira a ajudar a prevenir as infeções causadas por este agente patogénico, como por exemplo controlar as doenças crónicas que possam agravar rapidamente o estado de saúde da pessoa, evitando internamentos hospitalares, lavar frequentemente as mãos, evitar o contacto próximo com pessoas que apresentem sintomas de pneumonia, ter uma vida saudável com a prática regular de exercício físico e uma alimentação equilibrada, evitar ambientes frios, muito secos, húmidos, poluídos e mal ventilados e, por último, arejar diariamente os locais onde permanecemos durante mais tempo<sup>36</sup>.

## 8. Conclusão e perspectivas futuras

A bactéria *S. pneumoniae* é considerada como uma das principais causas de mortalidade e morbidade a nível global, tendo a si associada um maior número de mortes do que qualquer outra doença infecciosa<sup>42</sup>. Isto deve-se, muito em parte, à virulência que este patógeno extracelular apresenta, principalmente, por meio dos diversos fatores de virulência. Estes, para além de estarem implicados na patogénese da doença pneumocócica, são, também, um importante obstáculo a ultrapassar quando se procuram obter novas vacinas com um design eficaz contra *S. pneumoniae*, face à diversidade e à heterogeneidade demonstrada pelos fatores de virulência, particularmente pela CPS<sup>43</sup>.

Os fatores de risco e outras comorbilidades que os indivíduos tenham associadas, também, desempenham um importante papel na predisposição às infeções pneumocócicas. Neste sentido, três tipos de populações de risco distintas foram analisadas detalhadamente: indivíduos coinfectados por SARS-coV-2, indivíduos coinfectados pelo vírus *Influenza* e indivíduos que sofrem de doenças respiratórias crónicas. Nos três casos foi possível concluir que a probabilidade destes indivíduos contraírem a doença pneumocócica, comparativamente com um indivíduo saudável, é muito maior. No entanto, os mecanismos responsáveis por este fenómeno ainda não se encontram totalmente esclarecidos e definidos, principalmente no primeiro caso (coinfeção por SARS-coV-2), em que estamos perante um vírus descoberto muito recentemente e que ainda há muito pouca informação completamente esclarecedora<sup>21</sup>. Por isso, a permanente e a contínua investigação relativa aos mecanismos envolvidos nestas populações de risco são imprescindíveis, para que se consiga compreender todo o processo e descobrir formas eficazes de tratamento e de prevenção da infeção por *S. pneumoniae* neste tipo de populações.

Este microrganismo tem, assim, emergido como um patógeno de elevada prioridade e que traz enormes preocupações para a saúde pública. A resistência a múltiplas classes de antibióticos que têm sido reportadas de forma cada vez mais acentuada ao longo dos anos, bem como a facilidade com que este se adapta à pressão imunitária adquirida pela vacina são o mote principal para a sua emergência<sup>1,44</sup>.

Desta forma, torna-se evidente a necessidade de descobrir e de estudar novos tratamentos que combatam a infeção contra *S. pneumoniae*, em alternativa aos antibióticos convencionais, assim como novas estratégias para a formulação de vacinas eficazes, como por exemplo a adição de proteínas pneumocócicas ou a inclusão de um maior número de

serotipos. Ambos os processos são importantes e necessários para que haja um maior controlo e um decréscimo do número de infeções associadas este patógeno na sociedade<sup>4,44</sup>.

## 9. Referências Bibliográficas

1. SUBRAMANIAN, Karthik; HENRIQUES-NORMARK, Birgitta; NORMARK, Staffan - **Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen.** Cellular Microbiology, 21:11 (2019) 1–10.
2. ÖRTQVIST, Åke; HEDLUND, Jonas; KALIN, Mats - ***Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology, risk factors, and clinical features.** Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 26:6 (2005) 563–574.
3. CDC, Centers for disease control prevention - **Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases.** [Acedido a 23 de maio 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt11-pneumo.html>
4. WEISER, Jeffrey N.; FERREIRA, Daniela M.; PATON, James C. - ***Streptococcus pneumoniae*: Transmission, colonization and invasion.** Nature Reviews Microbiology, 16:6 (2018) 355–367.
5. POLL, Tom VAN DER; OPAL, Steven M. - **Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia.** The Lancet, 374:9700 (2009) 1543–1556.
6. JACOBS, Michael R. - ***Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and patterns of resistance.** The American journal of medicine, 117 Suppl:2004) 3S–15S.
7. NEWS MEDICAL LIFE SCIENCES - **What are Fomites?.** 2021. [Acedido a 23 de maio 2021]. Disponível em: <https://www.news-medical.net/health/What-are-Fomites.aspx>
8. MANUAL MSD - **Infecções pneumocócicas.** 2019. [Acedido a 25 de maio 2021]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/cocos-gram-positivos/infec%C3%A7%C3%B5es-pneumoc%C3%B3cicas>
9. ENGHOLM, Ditte Høyer *et al.* - **A visual review of the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*.** FEMS Microbiology Reviews, 41:6 (2017) 854–879.
10. CDC, Centers for disease control prevention - **Pneumococcal Disease.** 2020. [Acedido a 25 de maio 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/index.html>
11. LEE GOLDMAN, Andrew I. Schafer - **Goldman-Cecil Medicine, 26th Edition.** Twenty-Six ed. [S.l.] : Elsevier Inc., 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53266-2.00273-3>.

12. OBARO, Steven; ADEGBOLA, Richard - **The pneumococcus: Carriage, disease and conjugate vaccines.** *Journal of Medical Microbiology*, 51:2 (2002) 98–104.
13. ALONSODEVELASCO, E. *et al.* - ***Streptococcus pneumoniae*: Virulence factors, pathogenesis, and vaccines.** *Microbiological Reviews*, 59:4 (1995) 591–603.
14. PATRICK R. MURRAY, KEN S. ROSENTHAL, Michael A. Pfalle - **Medical Microbiology.** Ninth ed. [S.l.]: Elsevier Inc., 2020. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323673228000191>.
15. BROOKS, Laida R. K.; MIAS, George I. - ***Streptococcus pneumoniae*'s virulence and host immunity: Aging, diagnostics, and prevention.** *Frontiers in Immunology*, 9:JUN (2018).
16. KADIOGLU, Aras *et al.* - **The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease.** *Nature Reviews Microbiology*, 6:4 (2008) 288–301.
17. MITCHELL, A. M.; MITCHELL, T. J. - ***Streptococcus pneumoniae*: Virulence factors and variation.** *Clinical Microbiology and Infection*, 16:5 (2010) 411–418.
18. LOUGHRAN, Allister J.; ORIHUELA, Carlos J.; TUOMANEN, Elaine I. - ***Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation.** *Microbiology Spectrum*. 7:2 (2019) 3-4.
19. RADIN, Jana N. *et al.* -  **$\beta$ -arrestin 1 participates in platelet-activating factor receptor-mediated endocytosis of *Streptococcus pneumoniae*.** *Infection and Immunity*, 73:12 (2005) 7827–7835.
20. LYNCH, Joseph P.; ZHANEL, George G. - ***Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology, risk factors, and strategies for prevention.** *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 30:2 (2009) 189–209.
21. MIRZAEI, Rasoul *et al.* - **Bacterial co-infections with SARS-CoV-2.** *IUBMB Life*, 72:10 (2020) 2097–2111.
22. SNS24, Serviço Nacional de Saúde - **Doenças infecciosas: COVID-19.** 2021. [Acedido a 17 de julho 2021]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/>
23. AMIN-CHOWDHURY, Zahin *et al.* - **Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of**

- Pneumococcal Coinfection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): prospective national cohort study, England.** *Clinical infectious diseases*, 72:5 (2021) e65-e75
24. ANTON-VAZQUEZ, Vanesa; CLIVILLÉ, Raquel - ***Streptococcus pneumoniae* coinfection in hospitalised patients with COVID-19.** *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 40:6 (2021) 1353–1355.
  25. AYKAC, Kubra et al. - **Pneumococcal carriage in children with COVID-19.** *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 17:6 (2021) 1628–1634.
  26. RODRIGUEZ-NAVA, Guillermo et al. - **A retrospective study of coinfection of SARS-CoV-2 and *Streptococcus pneumoniae* in 11 hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia at a single center.** *Medical Science Monitor*, 26:(2020) 1-6.
  27. TSUKAMOTO, Tetsuya et al. - **Lung Pathology of Mutually Exclusive Co-infection with SARS-CoV-2 and *Streptococcus pneumoniae*.** *Emerging infectious diseases*, 27:3 (2021) 919–923.
  28. MANUAL MSD - ***Influenza (gripe)*.** 2021. [Acedido a 20 de julho 2021]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/v%C3%ADrus-respirat%C3%B3rios/influenza-gripe>
  29. MARTIN-LOECHES, Ignacio; SOMEREN GRÉVE, Frank VAN; SCHULTZ, Marcus J. - **Bacterial pneumonia as an *influenza* complication.** *Current Opinion in Infectious Diseases*, 30:2 (2017) 201–207.
  30. SHORT, Kirsty R et al. - **Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and *influenza* virus: a mutually beneficial relationship?.** *Future Microbiol*, 7:5 (2012) 609-24.
  31. REABILITAÇÃO RESPIRATÓRIA EM REDE - **Doenças Respiratórias Crônicas.** 2019. [Acedido a 21 de julho 2021]. Disponível em: <http://3r.web.ua.pt/doencas-respiratorias-cronicas/>
  32. WELP, Allison L.; BOMBERGER, Jennifer M. - **Bacterial Community Interactions During Chronic Respiratory Disease.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10:May (2020) 1–18.

33. ANTONI, Torres et al. - **Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease.** *Thorax*, 70:10 (2015) 984–989.
34. FITZGERALD, Deirdre; WATERER, Grant W. - **Invasive Pneumococcal and Meningococcal Disease.** *Infectious Disease Clinics of North America*, 33:4 (2019) 1125–1141.
35. BRIDY-PAPPAS, Angela E. et al. - ***Streptococcus pneumoniae*: Description of the pathogen, disease epidemiology, treatment, and prevention.** *Pharmacotherapy*, 25:9 (2005) 1193–1212.
36. MOVA, Movimento doentes pela vacinação - **A Pneumonia Pneumocócica.** 2018. [Acedido a 23 de julho 2021]. Disponível em: <https://www.mova.pt/pneumonia-pneumococica/>
37. SPP, Sociedade Portuguesa de Pediatria - **Recomendações para a vacinação anti-pneumocócica.** 2009. [Acedido a 23 de julho 2021]. Disponível em: [https://www.spp.pt/UserFiles/file/Comissao\\_de\\_Vacinas/Vacina\\_Antipneumococica\\_2009.pdf](https://www.spp.pt/UserFiles/file/Comissao_de_Vacinas/Vacina_Antipneumococica_2009.pdf)
38. KATHERINE L. O'BRIEN, MD, MPH, MEENA RAMAKRISHNAN, MD, MPH, ADAM FINN, MD PHD †, RICHARD MALLEY, MD - **Pneumococcus, Pneumococcal Disease, and Prevention.** *The Vaccine Book*. Second ed. [S.l.]: Elsevier Inc., (2016). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802174-3.00012-6>. p. 225-243
39. DGS, Direção-Geral da Saúde - **Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP).** 2015. [Acedido a 23 de julho 2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112015-de-23062015-pdf.aspx>
40. COSTA, Rui P.; GONÇALVES, Carlos; SOUSA, Jaime Correia De - **A doença pneumocócica e recomendações GRESP para a vacinação antipneumocócica na população adulta (≥ 18 anos).** *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, (2016) 70-74
41. Despacho n° 12434/2019 de 30 de dezembro. **Diário da República. 2ª série. N° 250.** 2019. [Acedido a 24 de julho 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/127608823>

42. HENRIQUES-NORMARK, Birgitta; TUOMANEN, Elaine I. - **The Pneumococcus: Epidemiology, Microbiology, and Pathogenesis.** Cold Spring Harbor Laboratory Perspectives in Medicine, 3:10 (2013) 1–16.
43. GARCÍA-SUÁREZ, María Del Mar; VÁZQUEZ, Fernando; MÉNDEZ, Francisco J. - ***Streptococcus pneumoniae* virulence factors and their clinical impact: An update.** Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 24:8 (2006) 512–517.
44. CHERAZARD, Regine *et al.* - **Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications.** American Journal of Therapeutics, 24:3 (2017) e361–e369.