

Eduarda Filipa de Almeida Resina

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vírus Zika - um problema emergente de saúde pública” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Isabel Rebelo, Dra. Mónica Pereira e da Professora Doutora Paula Cristina dos Santos Luxo Maia e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Capa: Nature – Vírus Zika. Disponível em:
<http://techaeris.com/2016/04/20/zika-virus-a-thermally-stable-structure/>

Eduarda Filipa de Almeida Resina

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vírus Zika - um problema emergente de saúde pública” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Isabel Rebelo, Dra. Mónica Pereira e da Professora Doutora Paula Cristina dos Santos Luxo Maia e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Eduarda Filipa de Almeida Resina, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012132528, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vírus Zika - um problema emergente de saúde pública” 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, 08 de setembro de 2017.

Eduarda Filipa de Almeida Resina

(Eduarda Filipa de Almeida Resina)

Agradecimentos

À minha família, em especial aos meus pais e irmão, pelo apoio incondicional, pela paciência, pelo carinho e por me terem proporcionado a concretização de um dos meus sonhos, sem eles não seria a pessoa que sou hoje. Obrigado por todo o esforço que fizeram para suportar os meus estudos e por todos os conselhos sábios.

Aos meus colegas de curso, principalmente à Ana Abrunheiro, à Adriana Oliveira, à Catarina Rodrigues e à Daniela Cadete, por todos os momentos partilhados, por todas as aventuras e gargalhadas e por me terem acompanhado neste percurso que também foi tão importante para cada uma delas. Amizades que pretendo manter para a vida.

Às minhas colegas de casa pelos bons momentos, pelos jantares, pela companhia, pelas gargalhadas e todo o apoio.

Aos meus amigos e namorado por todo o apoio e pela compreensão que tiveram quando não podia estar com eles, e por continuarem ao meu lado nos bons e maus momentos.

À equipa da Farmácia Estádio por me terem feito sentir em casa, obrigado por todo o carinho, por todo o conhecimento que me transmitiram, por estarem sempre disponíveis para me ajudar e pelos bons momentos que passei na farmácia. Um obrigado especial ao André que foi uma pessoa fantástica para mim e com o qual me diverti imenso.

À Silvia e à Dona Natália por todo o carinho com que me receberam no laboratório, obrigado por me terem feito sentir melhor e não me terem deixado ir abaixo. Obrigado pelas gargalhadas e pelo conhecimento transmitido, são duas pessoas fantásticas que adorei conhecer e sei que poderei sempre contar com elas e elas comigo. Obrigado aos meus colegas e amigos, João Ferreira e Adriana Oliveira que me acompanharam nesta aventura do mundo da indústria farmacêutica.

À Professora Doutora Cristina Luxo pela sua orientação, pela exigência, pela disponibilidade e por todo o conhecimento transmitido que me permitiu a concretização da Monografia. Um muito obrigado por todo o apoio.

E um obrigado a Coimbra que me acolheu durante estes 5 anos e que me proporcionou a concretização de um sonho. Serão 5 anos que não irei esquecer e que foram importantíssimos para mim.

Índice

Parte I – Relatórios de Estágio

Introdução.....'7

A- Relatório de Estágio de Farmácia Comunitária

Abreviaturas..... 8

Conceito de análise SWOT 9

Análise SWOT..... 9

1- Pontos Fortes..... 9

1.1- Acolhimento..... 9

1.2 - Integração na Equipa 10

1.3 - Plano de estágio..... 10

1.4 - Diferenciação dos estagiários..... 11

1.5 - Diversidade de clientes..... 11

1.6 - Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos 11

1.7 - Dermocosmética..... 12

1.8 - Atendimento ao público..... 12

1.8.1 - Dispensa de medicação mediante a apresentação de receita..... 13

1.8.2 - Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica 14

1.9 - Preparação de manipulados..... 15

2 - Pontos Fracos 16

2.1 - Estágio de curta duração..... 16

2.2 - Entregas de medicação às instituições 16

2.3 - Produtos de Uso Veterinário..... 17

3 - Oportunidades..... 17

3.1 - Formação contínua..... 17

3.2 - Participação em rastreios..... 17

3.3 - Prescrição por Denominação Comercial Internacional 18

3.4 - Serviço de Troca de *Kits*..... 18

3.5 - Filosofia Kaizen..... 19

4 - Ameaças 19

4.1 - Dificuldade na associação do princípio ativo ao nome comercial..... 19

4.2 - Venda de MNSRM fora das farmácias	19
4.3 - Tentativa de aquisição de MSRM.....	20
4.4 - Produtos homeopáticos	21
Casos Clínicos	22
Caso nº1	22
Caso nº2	22
Caso nº3	23
Bibliografia	25

B- Relatório de Estágio de Indústria Farmacêutica

Abreviaturas.....	27
Enquadramento da Indústria Farmacêutica	28
Análise SWOT.....	28
I - Pontos Fortes	28
1.1 - Conhecimentos adquiridos.....	28
1.2 - Contacto com diferentes profissionais	30
1.3 - Gestão de recursos materiais	31
1.4 - Ser a única estagiária	31
1.5 - Estágio de duração adequada	31
2 - Pontos Fracos	32
2.1 - Acolhimento.....	32
2.2 - Estágio muito observacional	33
2.3 - Lacunas no funcionamento do vitek e do isolador.....	33
3 - Oportunidades	34
3.1 - Visita à unidade fabril de cefalosporinas	34
3.2 - Possibilidade de experienciar o Controlo de Qualidade Físico-Químico.....	34
3.3 - Contacto com novos equipamentos	35
4 - Ameaças	36
4.1 - Alteração de cargos no laboratório de microbiologia.....	36
4.2 - Prazos curtos para disponibilização de resultados.....	36
Conclusão	38

Parte II – Monografia "Vírus Zika – um problema de saúde pública"

Resumo	40
Abstract	41
Abreviaturas.....	42
Introdução	43
História e Epidemiologia do vírus Zika.....	44
Características do vírus Zika.....	45
Vírus transmitido por artrópodes como os mosquitos do género <i>Aedes</i>	45
Ciclo de vida do mosquito <i>Aedes aegypti</i>	46
Estrutura do vírus Zika.....	47
Mecanismo de replicação viral.....	49
Principais vias de transmissão do vírus Zika.....	50
- Transmissão através da picada de mosquitos.....	50
- Transmissão por via sexual.....	51
- Transmissão vertical.....	52
- Transmissão por transfusão sanguínea.....	52
Diagnóstico Clínico de infeção por vírus Zika	52
Diagnóstico laboratorial.....	53
- Pesquisa de genoma viral.....	54
- Testes serológicos	54
Principais complicações associadas à infeção por vírus Zika	56
Microcefalia	56
Síndrome de Guillain-Barré.....	58
Tratamento da sintomatologia.....	59
Prevenção da transmissão do vírus Zika	59
Medidas para o controlo de mosquitos.....	59
Medidas a implementar nas habitações.....	61
Medidas que permitam prevenir a picada de mosquitos	61
Recomendações às grávidas	61
Desenvolvimento de vacinas para o ZIKV	62

Vacinas de DNA	62
Vacina inativada	63
Em fase de investigação:	63
Vacina viva atenuada	63
Vacinas de mRNA	63
Conclusão	65
Bibliografia	67

Parte I

Relatórios de Estágio

Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), compreende 5 anos de formação científica, teórica e prática, e destaca-se pela sua multidisciplinaridade. Tal é uma vantagem para os seus alunos, visto que estes adquirem competências e conhecimentos transversais, diferenciando-os dos demais estudantes e profissionais do medicamento. Graças a esta multidisciplinaridade podemos ocupar variados cargos nas mais diversas áreas do medicamento e na qual a intervenção do farmacêutico é uma mais-valia.

O farmacêutico sendo um agente do medicamento e de saúde pública tem a responsabilidade de aconselhar e esclarecer quaisquer dúvidas dos seus utentes, selando sempre pela sua saúde e segurança. Muitas das vezes será o último profissional de saúde a contactar com o utente desde a dispensa do medicamento até à sua toma.

No final destes 5 anos de formação, o MICF termina com a realização de um Estágio Curricular, com a duração mínima de 6 meses e na qual a vertente da Farmácia Comunitária é de natureza obrigatória. Contudo, temos ainda a oportunidade de optar por outra área, de entre uma lista que inclui a Indústria Farmacêutica, Farmácia Hospitalar, Análises Clínicas e entidades que disponibilizem serviços de Assuntos regulamentares.

Com base nas minhas motivações e interesses pessoais, e atendendo ao leque de oportunidades disponíveis pela FFUC, decidi optar, para além da Farmácia Comunitária, por desenvolver novos conhecimentos e experiências na Indústria Farmacêutica, mais concretamente na área do Controlo de Qualidade Microbiológico.

Ao longo deste relatório irei abordar o meu estágio em Farmácia Comunitária realizada na Farmácia Estádio e em Indústria Farmacêutica, sob a forma de uma Análise SWOT, na qual destacarei os pontos fortes e fracos bem como as oportunidades e ameaças sentidas ao longo da concretização destes estágios.

A- Relatório de Estágio de Farmácia Comunitária

Abreviaturas

AVC – Acidente Vascular Cerebral

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

HIV – Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)

IC – Insuficiência Cardíaca

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

p.a – Princípio ativo

PUV – Produtos de Uso Veterinário

RED – Receita Eletrónica Desmaterializada

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

Conceito de análise SWOT

A análise SWOT é vista como uma ferramenta importante de gestão e planeamento de uma empresa, podendo ainda ser aplicada noutras situações, como na análise de um Estágio Curricular. Esta análise é baseada numa análise interna, onde se abordam os Pontos Fortes (*Strengths*) e os Pontos Fracos (*Weaknesses*) e numa análise externa, na qual se identificam as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*), pontos fora do controlo da própria empresa/estágio. ¹

Tendo por base esta informação, ao longo do relatório considere:

- **Ponto Fortes** – todos os pontos que contribuíram de forma positiva para o meu estágio e me proporcionaram crescimento pessoal e profissional.
- **Pontos Fracos** – os pontos que tiveram um impacto negativo na minha aprendizagem e que de algum modo me impossibilitaram de ter um melhor desempenho.
- **Oportunidades** – as mais-valias que o estágio me proporcionou e aspetos que me permitiram colmatar algumas lacunas.
- **Ameaças** – elementos externos com capacidade de prejudicar a minha performance.

Análise SWOT

I - Pontos Fortes

I.1 - Acolhimento

A forma como somos recebidos influencia a primeira perceção que criamos à cerca do local e das pessoas.

No meu caso a receção foi um ponto forte, não só porque os meus colegas que já tinham iniciado o estágio me deixaram à vontade, como a própria equipa foi simpática e acolhedora.

Inicialmente o Dr. André apresentou-me a equipa e as instalações e posteriormente estive reunida com a Dr^a Ana Rebelo, que com a sua simpatia e carinho me transmitiu segurança e disponibilidade para o esclarecimento de qualquer dúvida associada ao estágio. Nessa reunião abordaram-se alguns pontos nomeadamente a história da farmácia, o organigrama, a filosofia Kaizen, o sistema de gestão de qualidade e todo o trabalho desenvolvido na farmácia. Para além disso recebi um manual de acolhimento com esta informação e fiquei a conhecer a estruturação do meu estágio.

1.2 - Integração na Equipa

A equipa da Farmácia Estádio é um exemplo de uma verdadeira equipa, na qual a união, a entreatuda e a boa disposição reinam. O facto de serem profissionais simpáticos e disponíveis permitiu-me integrar facilmente na equipa e em momento algum senti-me deslocada por ser estagiária.

Todos eles de diferentes formas contribuíram para a minha formação não só profissional como também a nível pessoal, tendo sido realmente uma mais-valia. E aos quais estou profundamente agradecida pela forma como fui tratada e ajudada.

1.3 - Plano de estágio

No primeiro dia fiquei a conhecer a divisão e estruturação do meu estágio. Basicamente este foi dividido em duas etapas de modo a percorrer todas as atividades da farmácia e permitir-me uma correta integração.

Na primeira etapa, que correspondeu ao primeiro mês, estive no *back office* o que me permitiu entender a organização e o funcionamento da farmácia. Assim, durante este tempo contatei com vários produtos e medicamentos, o que me possibilitou gradualmente conhecer as alternativas existentes para cada indicação terapêutica, e ir associando os princípios ativos aos nomes comerciais, bem como a localização destes. Para além disto, ainda aprendi a dar entrada de encomendas, a fazer devoluções aos fornecedores, a regularizar notas de devolução, a conferir receituário, a retirar a medicação para as várias instituições entre outras tarefas. Neste mês ainda tive formação relativamente ao gabinete do utente, na qual se abordou os vários serviços prestados na farmácia nomeadamente medição da glicémia, colesterol total, triglicéridos e pressão arterial e os aparelhos utilizados para cada determinação. O gabinete do utente conferiu-me o primeiro contacto com os utentes e a adequação do aconselhamento a cada situação.

A segunda etapa foi mais direcionada para o atendimento ao balcão e a todo o aconselhamento inerente.

O facto de ser um estágio faseado facilitou o atendimento ao balcão, uma vez que já tinha noção dos locais onde os medicamentos se encontravam arrumados e as alternativas existentes. Para além de que, durante o primeiro mês contatei com as funcionalidades do SIFARMA 2000[®] e portanto tornou-me mais capacitada e experiente para prestar o melhor atendimento possível.

1.4 - Diferenciação dos estagiários

A Farmácia Estádio apostou na diferenciação dos estagiários em relação aos elementos da equipa, através da atribuição de uma bata de diferente coloração. Esta diferenciação é uma medida de proteção para a farmácia, mas principalmente para os estagiários. Efetivamente os utentes tendem a ser mais tolerantes e pacientes, pois têm noção que estamos em fase de aprendizagem e podemos demorar mais tempo ou até ser incapazes de resolver problemas mais complexos, necessitando assim de auxílio.

Para além disso, há pessoas que preferem ser atendidas por farmacêuticos ou técnicos já experientes e portanto facilita a identificação dos estagiários por parte destes.

Na minha opinião foi um ponto forte, porque me senti mais protegida visto que, muitos dos utentes já sabiam que era estagiária e assim deixavam-me mais à vontade e não havia tanta pressão, tendo sido fundamental nos primeiros atendimentos.

1.5 - Diversidade de clientes

O facto de ser uma farmácia muito movimentada e com um público diversificado permitiu-me contactar com variadas situações. Desta forma fui confrontada com diferentes problemas, que foram uma mais-valia para o meu crescimento profissional, adquirindo assim conhecimentos em dermocosmética, puericultura, higiene oral, dietética entre outros.

1.6 - Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Um dos serviços prestados pela Farmácia Estádio, para além das consultas de nutrição e de podologia, é a medição da pressão arterial e a determinação de parâmetros bioquímicos nomeadamente a determinação do colesterol total, triglicéridos e glicémia, tal como abordei anteriormente. Tais serviços permitem uma maior aproximação aos utentes e o acompanhamento da sua evolução clínica.

A pressão arterial, sendo gratuita, atrai muitas pessoas e deste modo podemos acompanhar o estado do utente e alertar para a necessidade de ter a pressão arterial controlada, visto que a hipertensão é um fator de risco para o desenvolvimento de doença coronária, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca (IC).

No gabinete de utente, para além de fazer as medições e interpretar os valores, dava algumas recomendações sobre a alimentação, e incentivava a adoção de um estilo de vida saudável. Nos casos medicados a preocupação era verificar se os valores estavam controlados e em caso de discrepância tentar descobrir junto do utente se este procede à correta toma da medicação.

A participação ativa nestes serviços permitiu-me adquirir experiência e contribuir para a consciencialização dos utentes sobre a necessidade de controlar estes parâmetros visando sempre o seu bem-estar e saúde.

1.7 - Dermocosmética

Na nossa sociedade há uma crescente preocupação com a imagem e com a beleza, não só por parte do público feminino como também masculino.

A dermatocosmética é uma área muito diversificada visto que existem vários lineares e dentro de cada um há inúmeros produtos e cada um é específico para uma determinada situação e faixa etária. Assim, facilmente se percebe a dificuldade inerente ao aconselhamento e esta acresce pelo facto de na faculdade a disciplina de Dermofarmácia e cosmética não transmitir os conhecimentos suficientes.

No entanto, a equipa da Farmácia Estádio tem profissionais de excelência que me explicaram os vários produtos e o que aconselhar consoante a necessidade da pessoa e do seu tipo de pele.

Na Farmácia Estádio existem vários lineares como o da Darphin[®], Lierac[®], Caudalie[®], Avène[®], Eucerin[®] e Uriage[®]. Consoante a preferência da marca e do preço a que estão dispostos a pagar, direciona-se para um linear mais adequado.

Os cuidados básicos a ter com a pele são a limpeza, a sua hidratação e a proteção solar. Posteriormente existem cuidados mais específicos consoante as necessidades como anti-rugas, contornos de olhos, ação *lifting* ao nível do pescoço e peito, anti-estrias, anti-manchas entre outros.

Em termos dos cuidados capilares há duas marcas de excelência a Klorane[®] e a Phyto[®] que satisfazem uma grande variedade de problemas relacionados com o couro cabeludo, entre os quais se incluem produtos para prevenir a queda de cabelo, para fortalecimento e para a dermatite seborreica.

Com este estágio adquiri vários conhecimentos em Dermofarmácia estando mais apta para prestar um aconselhamento mais especializado e satisfazer as necessidades dos clientes, fazendo-os sentir-se cada vez melhor com a sua imagem.

1.8 - Atendimento ao público

Uma das funções mais relevante do farmacêutico é o atendimento ao público, que compreende a dispensa e o aconselhamento tanto de medicamentos como de produtos cosméticos, de higiene, de puericultura e outros produtos comercializados na farmácia.

A equipa zela pela execução de um atendimento personalizado baseado em evidências científicas, que seja objetivo e adequado à pessoa em questão, de modo a que esta compreenda a informação transmitida e desta forma promover a adesão à terapêutica.

Nos primeiros atendimentos o medo de errar e de não saber aconselhar foi uma constante. No entanto com o desenrolar do estágio, este medo começou a dissipar e a confiança surgiu. A equipa foi crucial nestes pontos, pois todos os colaboradores sempre se mostraram disponíveis para me ajudar a esclarecer as dúvidas que pudessem surgir durante o atendimento.

1.8.1 - Dispensa de medicação mediante a apresentação de receita

Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) são aqueles que necessitam obrigatoriamente de uma prescrição médica para serem disponibilizados numa farmácia. Assim sendo e de acordo com o artigo 114º do decreto-lei nº176/2006, de 30 de Agosto, considera-se MSRM todos aqueles em que se verifique as seguintes situações: 1) possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; 2) possam constituir um risco, direto ou indireto para a saúde, quando utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daqueles a que se destinam; 3) contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas sejam indispensáveis aprofundar; 4) destinem-se a ser administrados por via parentérica.²

Durante o atendimento contactei com os diferentes tipos de receituário nomeadamente receitas manuais, eletrónicas materializadas e desmaterializadas. Cada vez mais as receitas manuais estão a ser substituídas pelas eletrónicas visando diminuir os erros de interpretação da medicação prescrita, visto que a caligrafia dos médicos por vezes não é perceptível. Para além disso facilita a prescrição e a dispensa dos medicamentos. No futuro a tendência é para que todas as receitas sejam eletrónicas desmaterializadas.

As receitas manuais apenas são prescritas aquando de uma das 4 situações seguintes: a) Falência Informática; b) Inadaptação do prescritor; c) Prescrição ao domicílio; ou d) Até 40 receitas por mês.

A primeira etapa do atendimento ao balcão, no caso de o utente possuir uma receita, é a sua validação. Esta validação é crucial nas receitas manuais e eletrónicas materializadas, na qual se verifica a presença do nome do utente, número de beneficiário, entidade financeira responsável e plano de comparticipação, identificação do médico e do local de prescrição, verificação do prazo de validade e da assinatura do médico e identificação dos

medicamentos prescritos (DCI, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de unidades e posologia). Para além disso tem que se verificar a existência de alguma portaria ou despacho bem como exceções. No caso das exceções, a justificação do médico para a impossibilidade da alteração do medicamento prescrito pode ter em conta 3 hipóteses: a) margem terapêutica estreita; b) reação adversa prévia; c) continuidade do tratamento superior a 28 dias.

Após a validação da receita procede-se a uma análise crítica sobre a medicação prescrita, avaliando o objetivo do tratamento e a posologia. Quando a posologia era diferente da considerada normal, pedia auxílio a algum elemento da equipa para confirmar se realmente poderia ser usado naquelas quantidades.

O atendimento culmina com a dispensa dos medicamentos e a explicação da posologia ao utente. Se necessário escrevia a posologia nas caixas de modo a evitar erros na toma causados pelo esquecimento. No caso das receitas manuais e eletrónicas materializadas ainda é necessária a assinatura do utente de forma a comprovar que lhe foi dispensada a medicação.

A receita eletrónica desmaterializada (RED) acarreta vários benefícios, um dos quais é a possibilidade de prescrição de vários medicamentos por linhas e com várias embalagens, sendo que o utente pode ir aviando consoante a sua necessidade. Contrariamente {s receitas manuais e eletrónicas materializadas em que eram obrigados a aviar tudo ou então perdiam a oportunidade de levar posteriormente os medicamentos, requerendo assim uma nova receita. Para além disso, a RED já não necessita de verificação, apenas é necessário confirmar a validade de cada linha de medicamentos e o número de embalagens que o utente possui para levantar, sendo que os planos, despachos e exceções são imediatamente inseridos pelo médico aquando da prescrição, não havendo necessidade de ser o farmacêutico a tratar disso. A RED é realmente uma vantagem, pois diminui os erros e acelera o atendimento, e o mais importante de tudo é que o farmacêutico consegue prestar mais atenção ao utente.

1.8.2 - Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

Os MNSRM são medicamentos que devido ao seu perfil de segurança bem conhecido não necessitam de receita médica e podem ser publicitados, no entanto a sua dispensa não pode ser realizada à toa, visto que possuem efeitos adversos e contraindicações, tal como os MSRM. Normalmente os MNSRM destinam-se ao tratamento de problemas de saúde ligeiros.³

Antes da dispensa de um MNSRM cabe ao farmacêutico fazer uma série de questões de modo a esclarecer para quem se destina o medicamento, quais os sintomas que apresenta e se existem doenças associadas. Atendendo a esta informação o farmacêutico, com todo o seu conhecimento, irá aconselhar, se necessário, o melhor medicamento para a situação em questão. Para tal deve informar o utente sobre a posologia e a duração do tratamento complementando o aconselhamento com a indicação de algumas medidas não farmacológicas que possam contribuir para o sucesso da terapêutica.

A dispensa de MNSRM requer muito conhecimento e prática, não só por toda a diversidade de medicamentos como também pelas características do nosso utente, havendo necessidade de ajustar o aconselhamento a cada situação. Assim, desde o início considerei um dos desafios mais complicados e aliciantes a nível da farmácia comunitária. No entanto à medida que ia contactando com as diversas situações, os elementos da equipa ajudavam-me não só na escolha do medicamento mais indicado como também em recomendações importantes a transmitir ao utente. No terminar do estágio esta capacidade já estava muito mais desenvolvida e sentia-me mais autónoma e confiante.

1.9 - Preparação de manipulados

A Farmácia Estádio dispõe de um laboratório devidamente equipado para a produção de manipulados. Durante o estágio tive a oportunidade de ficar a conhecer os equipamentos, matérias-primas e as fichas de preparação. Nestas fichas está descrito o manipulado a produzir, a sua forma de preparação, quais as matérias-primas e excipientes bem como a sua quantidade, qual o médico prescriptor, e o utente a quem este se destina e ainda o cálculo do preço e a preparação do rótulo.

Durante o estágio vários foram os manipulados produzidos, no entanto apenas tive a oportunidade de ajudar na preparação de grandes quantidades de uma associação de enxofre com vaselina.

Apesar do reduzido contacto que tive com a produção de manipulados creio que foi uma oportunidade única de recordar os ensinamentos transmitidos na cadeira de Farmácia Galénica e de experienciar um serviço que nem todas as farmácias estão dotadas.

2 - Pontos Fracos

2.1 - Estágio de curta duração

Atendendo à quantidade de conhecimento teórico adquirido na FFUC, torna-se complicado colocar tudo em prática num período de tempo tão curto. Portanto, considero relevante apostar mais na vertente prática, implementando estágios no final de cada ano do ciclo do mestrado. Pois, na minha opinião, é na prática que mais se aprende, visto que nos deparamos com dúvidas e problemas que teremos que resolver ao longo da nossa profissão.

2.2 - Entregas de medicação às instituições

Um dos serviços que a Farmácia Estádio presta à comunidade é a entrega de medicação ao domicílio e às instituições que representa. Este serviço é importante visto que permite uma maior aproximação da farmácia com as instituições e com os utentes incapacitados ou com dificuldades de locomoção.

A maioria das instituições, diariamente, envia por *e-mail* a medicação em falta que posteriormente é preparada e quando tudo estiver pronto procede-se à entrega. Efetivamente esta função era da responsabilidade de uma funcionária em *part-time*, no entanto a grande maioria das vezes eram os estagiários que tinham que fazer as entregas.

No primeiro mês de estágio, enquanto estava na parte do *back office* fui praticamente todos os dias com outra colega fazer as entregas. Quando começamos no atendimento a frequência diminuiu mas ainda foram várias as dezenas de horas desperdiçadas em viagens, tanto na zona de Coimbra como na Figueira da Foz.

Apesar de tudo, nunca me importei em fazer as entregas e sempre me mostrei disponível, porque sabia que se não o fizesse teria que ser um farmacêutico a tratar disso e estes fazem mais falta no balcão de atendimento. Para além de que era desagradável terem que parar os seus afazeres para distribuir a medicação, quando tal função era da responsabilidade de outra pessoa.

No entanto, estas horas teriam sido importantes para estabelecer um contacto mais próximo com os utentes e aprender mais sobre o aconselhamento farmacêutico nas diversas situações, para além de aprofundar o conhecimento dos vários produtos existentes na farmácia.

2.3 - Produtos de Uso Veterinário

Os animais, tal como os homens, necessitam de cuidados que visem a defesa da sua saúde e do bem-estar sendo que, por vezes, tem que se recorrer a produtos de uso veterinário (PUV).

Atendendo à grande variedade de espécies e às suas diferenças é normal que exista uma grande diversidade de produtos. A nível teórico a formação que tive na faculdade não foi suficiente, e durante o estágio a procura destes produtos foi baixa e direcionada para questões mais básicas. Os PUV mais comercializados são os desparasitantes internos e externos bem como anticoncepcionais para animais de companhia caso do cão e gato.

O facto de ser uma farmácia localizada numa cidade explica que a procura destes produtos seja restrita e limitada, pelo que a experiência adquirida nesta área foi baixa, o que constitui uma desvantagem na minha formação.

3 - Oportunidades

3.1 - Formação contínua

A constante formação do farmacêutico é crucial para que este se mantenha atualizado sobre novos produtos e formas de tratamento, de modo a responder de forma eficaz aos utentes e apresentar alternativas, visto que atualmente as pessoas estão mais direcionadas para produtos naturais e homeopáticos.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de receber formação de forma contínua, não só por todo o conhecimento transmitido pelos elementos da equipa como também pelas formações externas.

As formações a que assisti foram diversificadas o que me permitiu aprofundar conhecimentos sobre alguns produtos e até colmatar algumas lacunas.

3.2 - Participação em rastreios

No dia 7 de Abril, dia mundial da saúde, foi realizada na Farmácia Estádio uma campanha gratuita de rastreios e de sensibilização para a necessidade de controlar os parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Assim, durante todo o dia participei de forma ativa na realização de rastreios de pressão arterial, glicémia e colesterol total a pessoas de diferentes faixas etárias com o objetivo de incentivar os cuidados a ter com a saúde, alertando sobre os fatores de risco e aconselhando medidas de promoção de saúde.

O *feedback* recebido dos utentes foi muito bom e senti-me útil na promoção da saúde dos utentes e na adesão à terapêutica.

3.3 - Prescrição por Denominação Comercial Internacional

A prescrição por Denominação Comercial Internacional (DCI) por substância ativa permite que o utente participe de forma ativa na aquisição de um medicamento, exercendo o poder de escolha entre um medicamento de marca ou genérico.

A prescrição por DCI constitui uma oportunidade para o farmacêutico esclarecer as dúvidas inerentes aos medicamentos genéricos, e informar que estes são semelhantes e portanto, têm a mesma eficácia e segurança quando comparados com os medicamentos de marca, para além disso permitem poupar na fatura da farmácia.

Com o decorrer do estágio apercebi-me que ainda existem vários utentes que consideram os genéricos como sendo medicamentos de eficácia inferior. Assim, é crucial educar a população de modo a desmistificar as dúvidas inerentes aos medicamentos genéricos e desta forma aumentar a credibilidade destes.

Ao longo do estágio tive oportunidade de explicar que existem genéricos de vários laboratórios, sendo uns mais económicos do que outros, mas no fundo o importante é garantir que o princípio ativo, a forma farmacêutica, a dosagem e o tamanho da embalagem estejam coincidentes com o prescrito pelo médico.

3.4 - Serviço de Troca de Kits

A Farmácia Estádio é uma farmácia que preza o bem-estar dos seus utentes e promove a saúde pública realizando várias campanhas de sensibilização. Como tal aderiu à campanha de Troca de *Kits* que tem como principal objetivo prevenir a transmissão de HIV entre consumidores de drogas injetáveis através da partilha de seringas e ainda por transmissão sexual.

Os *kits* são compostos por duas seringas, dois toalhetes desinfetantes, duas ampolas de água bidestilada, dois filtros, dois recipientes para a preparação da substância, duas carteiras de ácido cítrico, um preservativo e um folheto informativo.⁴ Sendo que estes *kits* são distribuídos gratuitamente em troca das seringas utilizadas.

No meu entender considero ser uma oportunidade, pois contribuí de alguma forma para travar a transmissão desta doença e promover assim uma maior consciencialização para a gravidade da partilha de seringas usadas.

3.5 - Filosofia Kaizen

A Farmácia Estádio implementou a filosofia Kaizen em março de 2016.

Esta filosofia é oriunda da cultura japonesa e baseia-se num constante melhoramento da empresa envolvendo toda a equipa de forma a maximizar a produtividade e a rentabilidade e minimizar o desperdício.⁵ Assim, todos os dias havia uma reunião de 10 a 15 minutos de modo a avaliar o ponto da situação das campanhas em vigor, a percentagem de venda de MNSRM, a faturação média quando comparada com igual período do ano anterior entre outros pontos. Após a apresentação destes pontos sugerem-se formas de melhoria de modo a alcançar os objetivos pretendidos.

Esta filosofia permitiu-me evoluir durante o estágio, pois foquei-me em alguns pontos considerados a melhorar, para além de que pude participar e dar a minha opinião.

4 - Ameaças

4.1 - Dificuldade na associação do princípio ativo ao nome comercial

Na faculdade, os medicamentos são abordados segundo o princípio ativo (p.a.) e raramente se fala no nome comercial. Tal situação dificulta a nossa integração na farmácia, pois fica complicado, num período tão curto, associar tantos p.a. ao seu nome comercial.

Assim, durante o primeiro mês de estágio estive a contactar com os medicamentos e a fazer estas associações, o que foi fundamental no momento do atendimento ao balcão visto que, quando um utente pedia um medicamento pelo nome comercial era mais fácil de perceber qual o p.a. e a indicação terapêutica a que se destina.

4.2 - Venda de MNSRM fora das farmácias

A comercialização de MNSRM fora das farmácias tornou-se uma realidade desde 2005, aquando da implementação do decreto-lei nº 134/2005 de 16 de Agosto, sendo que os principais objetivos deste alargamento eram garantir um maior acesso à medicação por parte da população e preços mais baixos.⁶

Assim, os MNSRM começaram a ser disponibilizados em vários postos de venda nomeadamente parafarmácias, estabelecimentos comerciais como lojas do Pingo Doce e grupo Wells, e em postos de abastecimento. Atualmente estes postos são responsáveis por 20% das vendas de MNSRM⁷ e constituem mais um fator de agravamento da situação financeira das farmácias portuguesas.

No entanto, a questão que me preocupa enquanto futura farmacêutica é a automedicação e o uso irracional de medicamentos, visto que grande parte dos responsáveis por estes postos de venda não têm qualificações mínimas para informar e prestar aconselhamento. E portanto estão a prejudicar todo o trabalho desenvolvido pelas farmácias a nível da promoção do uso racional dos medicamentos bem como da monitorização da sua segurança.

Os MNSRM, tal como o nome indica, não têm a necessidade de serem prescritos por um médico, pelo que é fundamental a intervenção de um farmacêutico para avaliar a situação e aconselhar o medicamento mais indicado para o indivíduo em questão. Por outro lado há grupos que necessitam de maior vigilância e cuidado, nomeadamente a população idosa e a pediátrica. Efetivamente, o envelhecimento provoca alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas pelo que as doses terapêuticas consideradas normais para a população adulta muitas das vezes são tóxicas para este grupo de pessoas, sendo necessário proceder ao ajuste das doses. Por outro lado, a polimedicação é outra preocupação para os farmacêuticos, pois estes têm que ter em atenção o risco de interações medicamentosas entre os medicamentos prescritos pelo médico e os MNSRM.

Infelizmente ao longo da realização do meu estágio estabeleci contacto com alguns utentes que se mostraram descontentes pela discrepância de preços dos MNSRM quando comparados com o das grandes superfícies. Alguns utentes disseram-me que preferiam recorrer a esses locais visto ficarem mais económicos. Tais situações preocupam-me, pois considero que estes locais não estão capacitados para a dispensa e esclarecimento de informações sobre os MNSRM, pelo que poderá advir daqui algum risco para a saúde da população.

4.3 - Tentativa de aquisição de MSRM

Os MSRM são de prescrição obrigatória e portanto as farmácias não estão autorizadas a disponibilizar estes tipos de medicamentos sem a apresentação de uma receita.

Durante o estágio várias foram as tentativas de aquisição de MSRM. Os principais grupos farmacológicos alvo destas tentativas são os antibacterianos, analgésicos e antipiréticos (Dol-u-ron Forte[®] e Ben-u-ron[®] Ig), analgésicos estupefacientes (Tramal[®] e a associação tramadol e paracetamol – Zaldiar[®]) e os anti-inflamatórios não esteróides (Brufen 600[®] e Voltaren 75[®]).

Durante estas tentativas de aquisição de MSRM eu explicava aos utentes que estes medicamentos só podem ser disponibilizados sob indicação médica e portanto é necessário a

apresentação de uma receita. Para além de que, se houvesse uma inspeção não teríamos como justificar a venda e seríamos punidos. Contudo eram poucos os utentes que percebiam e aceitavam que não podíamos dispensar o medicamento. A grande maioria dos utentes eram insistentes e tentavam contornar a situação dizendo que noutras farmácias não havia este problema e que lhes disponibilizavam os medicamentos em questão. Possivelmente era uma forma de me convencer, uma vez que era estagiária e portanto seria mais fácil de enganar. Nestas situações recorria sempre a um farmacêutico para me auxiliar, visto que têm mais experiência e conhecimento, e os utentes têm mais consideração.

Infelizmente tive algumas situações em que os utentes chegaram a ser mal-educados e a fazer ameaças.

4.4 - Produtos homeopáticos

Com o passar dos anos tem-se verificado uma crescente procura de produtos alternativos e naturais para a profilaxia e tratamento de alguns problemas de saúde.

Com a proximidade de uma clínica de Medicina Integrativa a procura destes produtos era considerável, no entanto normalmente vinham adquirir estes produtos com uma receita médica, sendo mais fácil para mim, visto não conhecer os nomes nem ter grande conhecimento sobre o assunto. Talvez esta falta de conhecimento esteja algo associado com a minha descrença em relação à ação destes produtos e também pelas diferentes opiniões de vários professores, não havendo um consenso sobre o assunto. Contudo o testemunho de vários utentes evidência melhorias significativas com o uso de produtos homeopáticos.

4.5 - Cartão saúde

O cartão saúde é uma mais-valia para os clientes das farmácias portuguesas, dado que ao realizarem compras de MNSRM, produtos de beleza e bem-estar e serviços farmacêuticos acumulam pontos. Posteriormente estes pontos podem ser trocados por produtos presentes nos catálogos ou então por vales de dinheiro a serem abatidos na conta da farmácia.⁸ Esta campanha constitui uma atração para os clientes o que por sua vez é uma vantagem para as farmácias visto que promove a venda dos produtos acima referidos, além de que é uma forma de contrariar os preços praticados nos postos de venda de MNSRM.

Apesar de todas as vantagens que o cartão saúde apresenta, para mim foi um ponto negativo na medida em os pontos rebatidos eram inferiores aos pontos atribuídos e esse rácio prejudicava os objetivos da equipa. Tal situação desencadeava um sentimento de culpa, pois gosto de dar sempre o meu melhor e neste aspeto não estava a ser suficiente. Contudo,

a equipa sempre foi impecável e nunca me responsabilizou pelos resultados, afirmando que não tinha culpa, pois se vendia mais produtos era normal que atribuísse mais pontos.

Casos Clínicos

Caso nº1

Uma mulher dirige-se à farmácia a solicitar um produto para os piolhos, porque a filha de 7 anos apresenta muita comichão e na escola avisaram os pais que havia um surto.

Intervenção farmacêutica: Para o tratamento da pediculose vários são os produtos disponíveis no mercado. Para tal comecei por perguntar se tinha alguma preferência no tipo de formulação, a qual me disse que preferia em champô e que não contivesse inseticidas. Assim aconselhei a utilização do Paranix[®] visto que atua de forma mecânica formando uma película que asfixia e desidrata os piolhos e lêndeas.⁹

A aplicação do champô deve ser efetuada em cabelo húmido, massajando desde a raiz até as pontas, com especial atenção à zona da nuca e atrás das orelhas, deixando atuar durante 10 minutos. Posteriormente deve-se enxaguar bem o cabelo e antes de o secar passar um pente de dentes finos de modo a remover lêndeas e piolhos mortos. De forma a garantir a eliminação completa deve-se repetir o tratamento após 1 semana. Para além disso falei da existência de um spray com ação preventiva que protege o couro cabeludo, pois cria uma película protetora que vai dificultar a adesão dos piolhos ao cabelo. Este deve ser aplicado diariamente, de preferência de manhã e sem enxaguar.⁹

Como medidas complementares sugeri a lavagem de lençóis, toalhas e roupas a temperaturas superiores a 60° de modo a eliminar os piolhos e evitar a partilha de escovas, toucas e toalhas.

Caso nº2

Um senhor de 36 anos dirige-se à farmácia a solicitar algum medicamento capaz de o aliviar visto estar com prisão de ventre e distensão abdominal.

Intervenção farmacêutica: Atendendo à situação comecei por colocar algumas questões de modo a perceber se é frequente sofrer de obstipação, se toma algum medicamento ou tem alguma doença associada e há quantos dias não defeca. O senhor disse-me que não andava a tomar nenhuma medicação e desconhecia qualquer patologia para além de que era uma situação pouco frequente e já não defecava há 3 dias.

Atendendo há diversidade de laxantes questioneei-o se pretendia um medicamento com ação mais rápida (supositórios ou enemas) ou se algo mais prático. Este referiu-me que preferia algo mais fácil de administrar, de preferência em comprimido. Perante isto dispensei Dulcolax[®] e aconselhei a toma de 2 comprimidos ao deitar, de modo a defecar ao acordar. O Dulcolax[®] é um laxante de contacto que estimula a mucosa intestinal e desta forma promove o peristaltismo, para além de promover a secreção de fluídos amolecendo as fezes e assim estimula a defecação e reduz o tempo de trânsito intestinal.¹⁰

Para além disso aconselhei algumas medidas de prevenção como beber muitos líquidos, ingerir alimentos ricos em fibras (pão integral, kiwi, ameixa, e legumes), praticar exercício físico e reeducar o intestino, isto é tentar defecar sempre à mesma hora e sem pressa.

Caso nº3

Senhora dirige-se à farmácia a solicitar um verniz para aplicar nas unhas, pois desconfia ter fungos. Descreveu a unha como estando com uma coloração amarela e quebradiça e comparativamente às outras está ligeiramente mais espessa, mas nada de relevante.

Intervenção farmacêutica: Perante esta informação conclui-se que é uma onicomicose, uma infeção fúngica a nível da unha e que frequentemente se desenvolve após uma infeção fúngica no pé, também designado por Pé-de-atleta. Esta confirmou que há umas semana sentia comichão no pé e a pele estava a escamar na região interdigital, tendo aplicado durante uns dias um antifúngico.

Assim comecei por recomendar uma solução de lavagem antisséptica (Cytéal[®]), para limpeza do pé. Aconselhei a aplicar 1 a 2 vezes por dia no pé seco e massajar durante uns minutos até formar uma espuma e posteriormente lavar abundantemente com água e secar com uma toalha, evitando usar essa toalha para limpar o pé saudável.¹¹ Para o tratamento da infeção fúngica na unha, recomendei o Locetar[®], um verniz antifúngico cujo princípio ativo é a amorolfina, capaz de penetrar e difundir-se pela unha de modo a erradicar fungos de difícil acesso. O Locetar[®] é constituído pelo verniz, compressas, espátulas e limas.

Antes de aplicar o verniz é necessário limar as áreas afetadas da unha e depois passar uma compressa embebida em álcool para a limpar. Após este procedimento deve-se aplicar o verniz com o auxílio de uma espátula e deixar secar. Este procedimento deve ser

efetuado uma a duas vezes por semana até à regeneração completa da unha, sendo um tratamento demorado de vários meses.¹²

Para complementar o atendimento aconselhei a arejar o pé sempre que possível e evitar sapatos tapados que provoquem grande transpiração, pois promove um ambiente propício ao desenvolvimento de fungos. Relativamente aos sapatos, o ideal é evitar usar sempre os mesmos e colocar pó de talco depois de os usar, de modo a remover a humidade. Para além destes cuidados, deve ainda manter as unhas curtas e trocar todos os dias de meias e ter atenção para não partilhar a toalha com que limpa o pé.

Bibliografia

1. Portal da Administração – **Análise Swot**. [Acedido a 12 março de 2017]. Disponível em: <http://www.portal-administracao.com/2014/01/analise-swot-conceito-e-aplicacao.html>
2. Decreto-lei nº 176/2006 de 30 de Agosto – **Medicamentos sujeitos a receita médica**. [Acedido a 07 de agosto de 2017]. Disponível em: https://placotrans.infarmed.pt/documentacao/circulares/035-e_dl_176_2006_9alt.pdf
3. Apifarma – **Medicamentos não sujeitos a receita médica** – [Acedido a 08 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.apifarma.pt/tratardemim/Medicamentos%20de%20Venda%20Livre/Paginas/default.aspx>
4. Observador – **Farmácias vão receber 2,40 euros por cada “kit” dispensado em troca de seringas** [Acedido a 04 de agosto de 2017]. Disponível em: [http://observador.pt/2016/12/01/farmacias-vao-receber-240-euros-por-cada-kit-X\]gdYbgJXc-em-troca-de-seringas/](http://observador.pt/2016/12/01/farmacias-vao-receber-240-euros-por-cada-kit-X]gdYbgJXc-em-troca-de-seringas/)
5. Portal da Administração – **Kaizen-filosofia da melhoria contínua** [Acedido a 04 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.portal-administracao.com/2014/10/kaizen-filosofia-melhoria-continua.html>
6. INFARMED- **Venda de MNSRM fora das farmácias** [Acedido a 03 de agosto de 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/FAQS_Locais_Venda_MNSRM.pdf/a9fe32d4-5c19-489f-95e4-b358b1a0f4ff
7. INFARMED – **Monitorização da venda de MNSRM fora das farmácias** [Acedido a 03 de agosto de 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1296906/Relat%C3%B3rio+mensal_dez-2016/0d450de2-4825-47f9-bd32-ca4f8fb4a02d
8. Farmácias Portuguesas – **Cartão saúde** [acedido a 09 de agosto de 2017] Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>
9. Paranix – **Sobre o paranix** [Acedido a 10 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.paranix.pt/produtos/sobre-paranix/>
10. Resumo das características do medicamento - **Dulcolax®** [Acedido a 10 de agosto de 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2863&tipo_doc=rcm

11. Resumo das características do medicamento – **Cytéal**[®] [Acedido a 11 de agosto de 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2286&tipo_doc=rcm

12. Farmácias Portuguesas – **Locetar**[®] [Acedido a 11 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/557131/s/locetar-verniz/category/973/>

B- Relatório de Estágio de Indústria Farmacêutica

Abreviaturas

CQ – Controlo de Qualidade

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GMP – Good Manufacturing Practice (Boas Práticas de Fabrico)

LCQM – Laboratório de Controlo de Qualidade Microbiológica

SOPs – Standard Operating Procedure (Procedimentos Operativos Standardizados)

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

UFC – Unidades Formadoras de Colónias

WFI – “*Water For Injection*”

Enquadramento da Indústria Farmacêutica

A indústria farmacêutica na qual realizei o estágio está mais vocacionada para o mercado hospitalar com a produção de soluções injetáveis de grande e pequeno volume e pós injetáveis (penicilinas e cefalosporinas), no entanto também tem uma unidade de produção de produtos sólidos (comprimidos e cápsulas) e semi-sólidos (pomadas e cremes). Para além do mercado hospitalar, esta empresa aposta no mercado internacional onde exporta grande parte da sua produção e ainda produz para várias campanhas nacionais e internacionais no regime de “*contract manufacturing*”.

Análise SWOT

I - Pontos Fortes

I.1 - Conhecimentos adquiridos

As disciplinas de Microbiologia geral e Bacteriologia e Análises clínicas foram cruciais na realização deste estágio, visto que me proporcionaram a aquisição de muitos conhecimentos fundamentais para a compreensão do trabalho realizado neste laboratório. Tal foi uma mais-valia, porque consegui enquadrar-me rapidamente no ritmo do grupo e acompanhar o trabalho desenvolvido, para além de que me facilitou na aprendizagem de novas técnicas e ensaios.

Os primeiros dias de estágio foram dedicados à leitura das normas gerais e SOPs relativas ao acesso às instalações; descrição e exigências do equipamento pessoal necessário nas diferentes áreas; circuito das amostras e de pessoas no Laboratório de Controlo de Qualidade Microbiológico (LCQM), gestão de resíduos e limpeza do laboratório. Para além disso contatei ainda com documentos internos da empresa referentes às atividades desenvolvidas onde descreviam o procedimento das análises.

Desde o início foram-me transmitidos conceitos de Boas Práticas de Fabrico (GMP), isto é, todos os passos das atividades de fabrico e controlo de qualidade (CQ) são efetuados de acordo com o descrito, de forma a obter-se produtos de elevada qualidade e segurança e garantir a reprodutibilidade entre lotes.² No LCQM todas as operações efetuadas, bem como o acesso a estufas, frigoríficos e outros equipamentos são assinados e datados pelo analista em questão. O mesmo acontece nas folhas de monitorização de limpeza presentes em cada sala. Estes registos são importantes para fornecer provas em como foram seguidos os procedimentos descritos na GMP.

No LCQM são desenvolvidos vários ensaios com a finalidade de descartar possíveis contaminações nos vários produtos a comercializar e desta forma garantir a qualidade pretendida, salvaguardando a saúde dos consumidores. Dos ensaios realizados vou destacar alguns nomeadamente:

➤ **Ensaio de Bioburden** – Este ensaio consiste na determinação da carga microbiana presente num produto ou preparação farmacêutica imediatamente antes da esterilização final.³ O ensaio é realizado em condições de assepsia e baseia-se na filtração da amostra através de uma membrana, recorrendo para tal a uma bomba de vácuo. No caso da existência de microrganismos na amostra, estes ficarão retidos na membrana e após incubação procede-se à contagem do número de microrganismos viáveis totais.

➤ **Ensaio de resistência ao calor** – O ensaio de resistência ao calor é efetuado quando um produto, após esterilização final, apresenta contaminação. O objetivo é determinar se a contaminação ocorreu durante a análise ou aquando das várias etapas de produção do produto farmacêutico. Se foi durante a produção, significa que a esterilização final não foi eficaz e portanto o microrganismo é resistente.

➤ **Ensaio de quantificação de endotoxinas bacterianas** – Uma das exigências que os produtos obrigatoriamente estéreis e os materiais usados no seu acondicionamento primário têm que cumprir é a ausência de endotoxinas bacterianas. As endotoxinas são lipopolissacarídeos resistentes ao calor que são libertados aquando da lise da membrana externa das bactérias Gram-negativas.⁴ Estes lipopolissacarídeos são tóxicos e desencadeiam um estado febril no indivíduo. O objetivo final deste ensaio é garantir a ausência destas toxinas em produtos estéreis como as formas farmacêuticas injetáveis, assegurando assim a qualidade e segurança destes produtos.

➤ **Monitorização microbiológica ambiental** – De forma a garantir a obtenção de produtos de elevada qualidade são realizadas monitorizações microbiológicas de superfícies e ar. A frequência das amostragens é dependente do tipo de salas em questão e tem como objetivo detetar a presença de microrganismos. De um modo geral, são amostradas placas de ar centrifugado e sedimentado, placas de contacto de superfícies e zaragatoas, quando necessário. Posteriormente estas placas serão incubadas 3 dias a 20-25°C e mais 3 dias a 30-35°C culminando no 7º dia com a leitura das placas.

➤ **Qualidade microbiológica de águas** – O controlo da qualidade da água na indústria farmacêutica é crucial, uma vez que a água será utilizada no processo de produção de medicamentos, quer seja como parte da formulação quer na lavagem de equipamentos e

instalações. Como tal toda a água é sujeita a processos de tratamento que visam a obtenção de dois tipos de água: a purificada e a WFI (*Water For Injection*).

A água WFI destina-se à produção de preparações injetáveis pelo que o seu controlo é mais rigoroso. A água purificada é usada nas outras formulações não parenterais bem como nas lavagens de materiais e equipamentos que não requeiram a utilização de uma água de pureza superior.

As amostras das águas são recolhidas em diversos pontos do circuito de tratamento para frascos esterilizados e despirogenados e a frequência da amostragem pode ser diária, semanal ou bissemanal, dependendo do estabelecido pela empresa.

Uma vez no LCQM, as águas serão filtradas recorrendo a uma bomba de vácuo para uma membrana filtrante incorporada no funil e a qual será aplicada numa placa com meio R2A (meio de baixo valor nutricional que permite o crescimento de bactérias tolerantes ao cloro).⁵ Após o período de incubação procede-se à contagem das unidades formadoras de colónias (UFC), e em caso de crescimento microbiano efetua-se a sua identificação.

➤ **Ensaio de fertilidade** – todos os lotes de placas a serem utilizados nas várias análises são amostrados e sujeitos a ensaios de fertilidade com o objetivo de comprovar que permitem o crescimento de microrganismos. Assim sendo, consoante o meio seletivo de crescimento da placa será inoculada a bactéria correspondente e avalia-se o seu crescimento após os 6 dias de inoculação.

1.2 - Contacto com diferentes profissionais

A equipa do LCQM é composta por profissionais com diferentes formações, o que no meu entender é benéfico, pois todos contribuem com a sua experiência e conhecimento para se ajudarem uns aos outros na resolução de problemas.

Na equipa há analistas que estão na empresa desde o seu início, e apesar de não terem formação superior, são profissionais sábios e com muita experiência, e com os quais aprendi imenso, não só a nível profissional como também pessoal. Para além destes, o grupo inclui ainda biólogas, técnica de farmácia e farmacêutica.

O contacto com todos estes profissionais proporcionou-me uma visão mais ampla da importância de ter equipas multidisciplinares que se complementem e se entremudem visando sempre o objetivo maior de garantir a qualidade do serviço e elevar o bom nome da empresa.

De forma geral, todos estes analistas contribuíram para a minha formação, não só a nível da transmissão de conhecimentos referentes às atividades que desenvolvem no

laboratório como também no desenvolvimento de outras competências como a responsabilidade, comunicação, gestão de recursos e capacidade de resolução de problemas.

1.3 - Gestão de recursos materiais

Para que um laboratório funcione corretamente é fundamental ter uma boa gestão dos recursos para que na altura da realização das diversas análises não falte material. Atendendo ao reduzido espaço de armazenamento dentro do laboratório há necessidade de gerir a quantidade de materiais, reagentes e meios a pedir ao armazém. Normalmente eram solicitadas quantidades para satisfazer as necessidades de 2 a 3 dias de trabalho. Para tal, os analistas tinham que fazer uma estimativa daquilo que necessitariam, consoante o montante de produtos acabados, semi-acabados e matérias-primas a analisar. Assim, desde o início foi-me inculcida esta ideia, e comecei a auxiliá-los nesta gestão, conferindo os stocks, validades e fazendo cálculos do material necessário para a execução de um determinado ensaio.

Após a elaboração da lista de necessidades, esta era enviada por *e-mail* interno para os responsáveis do armazém que prontamente colocavam no elevador. Posteriormente, eu e outra analista íamos buscar e arrumar nos devidos lugares, tendo sempre em atenção as datas de validade e os lotes dos materiais a utilizar.

Com este estágio adquiri uma maior capacidade de gestão das necessidades e redução do desperdício.

1.4 - Ser a única estagiária

O facto de ter sido a única estagiária nos primeiros dois meses permitiu-me ser mais acompanhada por parte dos analistas, visto que estes conseguiram disponibilizar mais tempo para me explicar e demonstrar os ensaios que executam.

1.5 - Estágio de duração adequada

No meu ponto de vista, a duração do estágio foi adequada, uma vez que tive tempo suficiente para ficar com uma visão geral das atividades desenvolvidas no laboratório. Para além disso consegui perceber o circuito que os produtos estão sujeitos desde a sua produção até à libertação dos lotes para comercialização.

No entanto, não posso descartar a ideia de que estes 3 meses possam ter interferido no tipo de estágio que me foi proporcionado. Se a duração fosse maior, talvez tivesse um estágio mais prático onde pudesse colocar em ação a informação teórica lida e a transmitida por todos os analistas do LCQM.

2 - Pontos Fracos

2.1 - Acolhimento

O acolhimento foi no meu entender um ponto fraco, uma vez que não houve nenhuma recepção por parte dos colaboradores responsáveis ao contrário do que acontece com os outros estagiários.

Normalmente, no primeiro dia há sempre uma recepção preparada pelos recursos humanos, cujo objetivo é darem-nos a conhecer a história da empresa bem como a sua estrutura e recursos humanos. Estes colaboradores também são responsáveis por transmitir as indicações de segurança, higiene e vestuário, sistema de gestão de qualidade e resíduos entre outros aspetos necessários para a correta inserção na empresa acolhedora.

No meu caso, e dos colegas que me acompanharam, tal não aconteceu devido a uma impossibilidade por parte destes colaboradores que na altura estavam com muito trabalho entre mãos. Atendendo a isto, foi nos comunicado que teríamos a recepção posteriormente, no entanto tal nunca se verificou.

Também é costume que todos os colaboradores e estagiários, antes de iniciarem funções, realizem exames médicos para despistar algumas doenças, principalmente aquelas que possam colocar em causa a obtenção de produtos farmacêuticos com a qualidade pretendida, uma vez que o lema da empresa é a obtenção de produtos de alta qualidade e que garantam segurança para os consumidores. Para além disso, outro objetivo é avaliar possíveis condições que possam restringir a execução de alguns ensaios ou tarefas, como por exemplo o teste de contagem de partículas visíveis a olho nu, pelo que, pessoas com problemas de acuidade visual não o poderão realizar, ou até alergias a algumas substâncias que possam colocar em perigo a vida dos colaboradores. Infelizmente também não fomos sujeitos a este rastreio, contudo no decorrer do estágio não houve nenhuma situação de contaminação.

Relativamente à recepção por parte da equipa do LCQM, ao início senti-me um pouco desorientada, porque a minha orientadora não se encontrava disponível, porém uma das colaboradoras teve a iniciativa de me apresentar à equipa, e mostrou-me as instalações bem como o percurso a realizar dentro deste laboratório, de modo a reduzir ao máximo o *bioburden*. Quando a minha orientadora regressou ao laboratório fez-me uma breve apresentação e comunicou-me o horário a efetuar. Para além disso deixou-me à vontade para acompanhar o trabalho desenvolvido pelos seus técnicos.

2.2 - Estágio muito observacional

A escolha do estágio no ramo do controlo de qualidade, e mais concretamente na área da microbiologia, teve em atenção os meus gostos pela área, que me foram conferidos durante o meu percurso académico e também pelo estágio de verão em análises clínicas. No entanto, face as minhas expectativas considerei o estágio muito observacional e pouco prático, uma vez que pretendia colocar em prática o conhecimento adquirido e realizar análises, de modo a experienciar o trabalho desempenhado por um técnico. Infelizmente tal não me foi permitido, visto que havia muitas análises em condições de assepsia e portanto, não poderia realizar, pois não tinha formação dentro da empresa para tal e era necessário garantir que não haveria contaminação dos produtos a analisar.

Contudo podia realizar algumas tarefas como colorações de Gram, inoculações e outros trabalhos para o qual tive formação académica e não havia uma exigência tão grande. Porém alguns colaboradores não se mostravam muito disponíveis para me deixar efetuar tais funções.

Ao longo dos 3 meses de estágio, a minha experiência baseou-se em observar o trabalho desenvolvido pelos vários técnicos, organizar e agraphar boletins de análise, ir buscar os produtos a analisar ao elevador bem como os reagentes e materiais necessários para a execução dos ensaios, levar o lixo, auxiliar algum técnico e autoclavar as placas. Mais tarde foi-me possível transferir e ler as placas de sedimentação e centrifugação provenientes das diferentes áreas de fabrico, e avaliar se havia presença de fungos e bactérias e em caso afirmativo, apontar o número de colónias. Posteriormente estas placas seriam analisadas pelos profissionais do laboratório.

2.3 - Lacunas no funcionamento do vitek e do isolador

Com este estágio fui confrontada com algumas situações que considero importante abordar no curso de Ciências Farmacêuticas e que seria uma mais-valia para os alunos que querem seguir indústria, uma vez que esta área aposta na inovação e em equipamentos mais sofisticados, que facilitem o trabalho ao analista, e que permitam a obtenção rápida e fiável de resultados.

No meu ponto de vista, o curso é muito teórico e pouco prático, o que por vezes é um problema aquando da realização dos estágios e no momento de candidatura a um emprego.

Durante a realização deste estágio senti necessidade de ter bases sobre o funcionamento do vitek visto que, na faculdade não abordamos este equipamento. Nas

cadeiras de Microbiologia e Bacteriologia foram abordados métodos mais antigos como a realização de testes bioquímicos em galerias de API, enquanto que na indústria estes testes foram substituídos pelo vitek (vitek 2 compact). Este equipamento facilita o trabalho do analista, sendo mais fácil e rápido e para além disso permite a identificação de várias colónias de bactérias e leveduras.⁶ O vitek inclui tarefas de inoculação, incubação e leitura de cartas e executa análises de identificação e de sensibilidade através da monitorização contínua do crescimento e da atividade do microrganismo no interior dos poços das placas.

Outro equipamento que reconheço ser relevante em abordar na faculdade é o isolador. Apesar de ter uma noção geral de que no interior deste equipamento o ambiente é asséptico e portanto permite a realização de análises em assepsia, importante para produtos farmacêuticos de administração endovenosa, a forma de funcionamento e toda a matéria referente à sua limpeza e preparação dos materiais e produtos a introduzir no seu interior é crucial e deveria ser abordada.

3 - Oportunidades

3.1 - Visita à unidade fabril de cefalosporinas

Após ter demonstrado interesse em visitar as unidades de produção para ficar a conhecer melhor o modo de funcionamento e os locais de onde provinham as amostras e as placas que eram analisadas no LCQM, foi-me concedido no último dia de estágio uma visita a uma dessas unidades de produção.

A visita foi realizada na unidade 4, local de produção de cefalosporinas, sob a orientação da Dra. Liliana, farmacêutica responsável pelo laboratório de controlo de qualidade físico-químico. Durante a visita tive a possibilidade de ver o percurso das matérias-primas, dos materiais de acondicionamento primário e de rotulagem desde o armazém até à unidade de produção, bem como as fases do processo de obtenção do produto farmacêutico, enchimento asséptico, rotulagem e embalamento.

Sem dúvida que foi uma experiência enriquecedora, pois tive a oportunidade de ver a realidade de uma unidade de produção industrial farmacêutica assim como de conhecer novos equipamentos e o seu funcionamento.

3.2 - Possibilidade de experienciar o Controlo de Qualidade Físico-Químico

Desde o início do estágio, eu e outro colega que me acompanhou, queríamos experienciar várias áreas, de modo a aproveitarmos ao máximo a oportunidade que tivemos

em realizar um estágio em indústria farmacêutica. Atendendo a isso falámos com as nossas orientadoras e foi possível na última semana trocarmos de laboratório. Eu fui para o laboratório de controlo de qualidade físico-químico e ele para o LQCM.

Durante esta semana tive a oportunidade de ficar a conhecer as análises que ali realizam bem como também realizar algumas. Considero uma semana bastante enriquecedora, pois deram-me autonomia e liberdade para realizar ensaios sozinha e sempre se mostraram disponíveis para me ajudar e esclarecer as dúvidas existentes. Das análises que este laboratório executa consegui fazer espectros de IV para avaliar a pureza do nosso produto, determinação de sódio, determinação de teor de água pelo método de Karl Fischer, pesquisa de partículas sub-visíveis e determinação de pH. Apesar da curta duração desta experiência, e de não ter conseguido percorrer todos os ensaios, o balanço foi muito positivo uma vez que me senti integrada na equipa e consegui por em prática alguns conhecimentos adquiridos na faculdade e aprender outros.

3.3 - Contacto com novos equipamentos

Este estágio proporcionou-me o contacto com equipamentos com os quais até ao momento não tinha tido formação como o caso do vitek 2. Apesar de não ter tido oportunidade de utilizar este equipamento, considero que foi vantajoso porque fiquei a conhecer a finalidade e o seu modo de funcionamento.

Com a expansão da empresa, e conseqüentemente aumento do número de produtos para análise, houve a necessidade de ampliar e melhorar o LCQM. Para tal, este laboratório teve que adquirir novos equipamentos como o vitek MS que tem a vantagem de identificar fungos e portanto já não é necessário enviar a amostra para um laboratório externo devidamente creditado.⁷

Um dos objetivos numa indústria farmacêutica é a redução do *bioburden*, de modo a minimizar a possível contaminação e permitir assim a obtenção de produtos de elevada qualidade. Assim, para além da limpeza diária, de bancadas e equipamentos, e semanal, limpeza a fundo incluindo paredes, portas, chão, equipamentos etc., todos os meses é realizado uma fumigação. A fumigação é uma técnica de esterilização de superfícies que consiste na vaporização de uma solução desinfetante utilizando um equipamento específico, designado fumigador. Anteriormente esta fumigação era realizada por elementos do LCQM em que colocavam o equipamento às costas e tinham que passar por todas as salas para fazer esta fumigação, utilizando sempre fatos e máscaras para a sua proteção. Atualmente este foi substituído por um novo equipamento muito mais sofisticado que tem a vantagem de

não necessitar que os técnicos estejam em contacto com o produto e para além disso consegue desinfetar várias salas ao mesmo tempo.

4 - Ameaças

4.1 - Alteração de cargos no laboratório de microbiologia

A reestruturação das funções dentro do laboratório acarretou várias mudanças e contribuiu para um ambiente mais tenso, o que se fez sentir também na realização do meu estágio. Esta reestruturação consistiu na divisão da chefia, sendo que a supervisão de todos os ensaios era realizado pela minha orientadora e outra doutora, que se encontrava em licença de maternidade aquando da realização do meu estágio, e depois fico a ser efetuada por mais 2 pessoas, recém chegadas à empresa. Esta mudança causou alguma entropia no interior do laboratório, pois cada analista era responsável por executar determinadas tarefas e tinha que prestar resultados à mesma pessoa e após esta mudança cada ensaio tinha um responsável diferente, o que por vezes causava alguma confusão. Para além disso, as duas novas responsáveis ainda estavam em período de habituação, pelo que não estavam tão à vontade para esclarecer dúvidas e resolver os problemas comparativamente aos profissionais que estão na empresa há vários anos.

4.2 - Prazos curtos para disponibilização de resultados

No laboratório de controlo de qualidade microbiológico bem como nos restantes laboratórios há prazos estipulados para a apresentação dos resultados dos produtos farmacêuticos provenientes dos diferentes lotes que são produzidos nas várias unidades de produção. Normalmente estes prazos são de curta duração pelo que não há grande margem para erros, uma vez que muitas das análises são demoradas, envolvendo vários dias. Como exemplo temos o caso da inoculação de placas e zaragoas provenientes das unidades de produção que ficam a incubar 3 dias na estufa de 20-25°C e posteriormente são transferidas para outra a 30-35°C por mais 3 dias. Só no 7º dia é que são lidas e no caso de terem contaminação, por bactérias ou fungos, terão que ser identificadas, exceto se forem placas de salas/ambientes de classe C e D que contenham apenas bactérias e que não ultrapasse o limite estipulado para aquela zona. Nestes casos as placas são guardadas no frigorífico por 1 mês.

Bibliografia

1. Portal da Administração – **Análise Swot** [Acedido a 12 março de 2017]. Disponível em: <http://www.portal-administracao.com/2014/01/analise-swot-conceito-e-aplicacao.html>
2. ISPE – **Boas práticas de fabrico** [Acedido a 11 junho de 2017]. Disponível em: <http://www.ispe.org/gmp-resources>
3. Prolab Biotecnologia – **Ensaio de Bioburden** [Acedido a 22 de julho de 2017]. Disponível em: <http://www.prolabnet.com.br/teste-de-bioburden>
4. Labor life science – **Endotoxinas** [Acedido a 22 de julho de 2017]. Disponível em: http://www.laborlifescience.com.br/produtos_endotoxinas.html
5. Neogen – **Placas de R2A** [Acedido a 23 de julho de 2017]. Disponível em: http://foodsafety.neogen.com/pdf/acumedia_pi/7390_pt_pi.pdf
6. Biomérieux – **Vitek 2 compact** [Acedido a 24 de julho de 2017]. Disponível em: <http://www.biomerieux.pt/microbiologia-industrial/industria-veterinaria/vitekr-2-compact>
7. Biomérieux – **Vitek MS** [Acedido a 24 de julho de 2017]. Disponível em: <http://www.biomerieux.pt/microbiologia-industrial/industria-veterinaria/vitekr-2-compact>

Conclusão

O estágio curricular finaliza o ciclo de estudos do MIFC, estágio este que constitui um elo de ligação entre os conhecimentos teóricos e laboratoriais adquiridos na FFUC e a sua implementação na realidade farmacêutica. No meu caso estes conhecimentos foram essenciais para o desenrolar dos meus estágios em Farmácia Comunitária e em Indústria Farmacêutica.

Cada um dos estágios proporcionou-me um crescimento profissional e pessoal, mostrando 2 realidades diferentes mas ambas de elevada importância e cujo objetivo primordial é a satisfação do utente e o seu bem-estar.

O estágio na Farmácia Estádio foi uma oportunidade única de integrar uma equipa de excelência, onde a boa disposição e o profissionalismo são uma constante. Com estes profissionais aprendi o que é ser realmente um farmacêutico com toda a dimensão humana e todo o conhecimento para um aconselhamento mais personalizado, para além da autonomia e do à vontade que comecei a adquirir com o evoluir do estágio e que me permitiu prestar um melhor atendimento. Todos os elementos da equipa contribuíram para a minha formação e transmitiram-me o quão importante é a formação contínua para nos mantermos atualizados e deste modo disponibilizar sempre as melhores opções para o utente.

O estágio em Indústria farmacêutica possibilitou-me experienciar outra realidade do que é ser farmacêutico e complementar o conhecimento adquirido ao longo do MIFC, com o aprimoramento de métodos de controlo de qualidade microbiológica. O controlo de qualidade microbiológico e físico-químico são fundamentais para assegurar que os medicamentos obtidos garantem eficácia, segurança e qualidade para se proceder à sua comercialização.

Com este estágio tive a oportunidade de experienciar as duas vertentes do controlo de qualidade e observar o processo de produção de uma unidade de antibióticos, tendo sido uma mais-valia para o meu enriquecimento profissional.

Para finalizar reforço a importância dos estágios para a aprendizagem e a necessidade de implementar uma vertente mais prática no MIFC, de modo que o estágio final seja uma oportunidade para relembrar e nos aperfeiçoar para o mercado de trabalho.

Parte II

Monografia

“Vírus Zika - um problema emergente
de saúde pública”

Resumo

O vírus Zika é um arbovírus, pertencente à família *flaviviridae* e ao género *flavivirus*. O seu genoma é constituído por uma molécula de RNA de cadeia simples e polaridade positiva, possui cápside icosaédrica e envelope. O genoma contém aproximadamente 11 kb que codifica uma poliproteína que origina três proteínas estruturais- C, prM e E e sete proteínas não estruturais – NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5. Este vírus surgiu pela primeira vez em Uganda em 1947 e foi-se disseminando para outras regiões do planeta ao longo dos anos. A transmissão ao ser humano ocorre maioritariamente por picadas de mosquitos do género *Aedes*, principalmente *aegypti* e *albopictus*, mas também por via sexual, vertical e transfusão sanguínea. Os sintomas mais comuns são febre baixa, erupção maculopapular, artralgia e conjuntivite. Para além disso está associado a microcefalia e a síndrome de Guillain-Barré. A confirmação de infeção por vírus Zika baseia-se na pesquisa do genoma viral em diversas amostras tais como o sangue, urina, saliva, sêmen e líquido amniótico e em exames serológicos para a deteção de anticorpos do tipo IgM. A reatividade cruzada existente entre os diferentes flavivírus dificulta o seu diagnóstico, sendo importante a execução do Teste de neutralização de redução em placa. A prevenção da transmissão do vírus inclui várias medidas, como usar repelente, roupas que cubram o máximo de pele possível, usar telas em janelas e portas, ar-condicionado, eliminar águas, usar inseticidas para matar larvas e mosquitos e uso de métodos contraceptivos de barreira, são alguns exemplos. Ainda não há vacina nem nenhum medicamento anti-viral, pelo que o tratamento é baseado no alívio dos sintomas.

Palavras-chave:

Vírus Zika, microcefalia, síndrome Guillain-Barré, mosquito *Aedes*, *flavivirus*.

Abstract

Zika virus is an arthropod-borne virus (arbovirus) belonging from the flaviviridae family and flavivirus genus. It is an icosahedral and enveloped virus with a single and positive RNA molecule. Your genome has 11 kb that encodes a polyprotein that originates three structural proteins – C, prM and E and seven non-structural proteins - NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5. Zika virus (ZIKV) was first identified in Uganda in 1947 and it spread to other regions of the planet along the years. ZIKV is transmitted mainly by *Aedes mosquito*'s bites, principally *aegypti* and *albopictus*, but also by sexual, vertical and blood transfusion. Most common symptoms are low-grade fever, rash, arthralgia and conjunctivitis. The virus was associated with some diseases like microcephaly and Guillain-Barré syndrome. The confirmation of Zika virus infection is based on viral genome screening in different samples such as blood, urine, saliva, semen and amniotic fluid, and serological tests for detecting IgM antibodies. Serological diagnosis is complicated by cross-reactivity between the members of flavivirus genus, so it is important to do a plaque reduction neutralization test. The important task of prevention of transmission can be done in manners such as using repellent, wearing appropriated clothes, use of screens for windows and doors, air-conditioner, using insecticides to kill larvae and mosquitoes and the use of preservative. There aren't any vaccines or antiviral medications so the treatment is based on supporting care.

Keywords:

Zika virus, microcephaly, Guillain-Barré syndrome, *Aedes mosquito*, flavivirus.

Abreviaturas

Ac – Anticorpo

ADE – “Antibody dependent enhancement”

Ag – Antígeno

AINE – Anti-Inflamatório Não Esteróide

Bti – *Bacillus thuringiensis* subspecies *israelensis*

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Centro de Controlo e Prevenção de Doenças)

cDNA – DNA (ácido desoxirribonucleico) complementar

DEET – Dietiltoluamida ou N,N- dietil-meta-toluamida

GM – Mosquitos geneticamente modificados

IFN – Interferão tipo I

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IMM – Integrated Mosquito Managment (Controlo Integrado de Mosquitos)

mRNA – RNA mensageiro

PRNT – Plaque Reduction Neutralization Test (Teste de neutralização de redução em placa)

RNA – Ácido ribonucleico

RT-PCR – Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Reação em cadeia da polimerase de transcriptase reversa)

SD – Standard Deviation (Desvio padrão)

SGB – Síndrome de Guillain-Barré

WHO – World Health Organization (Organização Mundial de Saúde)

ZIKV – Vírus Zika

Introdução

Ao longo dos anos, a sociedade tem vindo a ser afetada por várias epidemias e pandemias que têm contribuído para a propagação de numerosas doenças, muitas das quais com uma taxa de mortalidade significativa.

Com todas as mudanças ambientais e climáticas, com a extinção de muitos seres vivos e a crescente migração começam a surgir novos casos de doenças, que até então eram confinadas a uma região do planeta. Durante o século XXI fomos confrontados com uma das maiores pandemias: a gripe das aves que está associada a novas estirpes virais que surgiram devido às variações e novos cruzamentos antigénicos do vírus. As vacinas até então existentes não foram eficazes na proteção da população mais vulnerável, culminando em diversas mortes.

No ano de 2015 a sociedade confrontou-se com uma nova realidade no Brasil. As entidades de saúde pública confirmaram uma pandemia provocada pelo vírus Zika que teria tido origem durante a FIFA World Cup em 2014. Durante este evento desportivo estiveram presentes milhares de turistas vindos de várias regiões do mundo, inclusive das regiões que apresentam uma grande circulação do vírus Zika, caso da Polinésia Francesa. No Carnaval de 2015, as entidades de saúde pública emitiram um alerta para que toda a população e turistas se protegessem de eventuais picadas de mosquitos usando repelentes e para não se esquecerem de usar métodos contraceptivos de barreira aquando das relações sexuais. Durante os meses seguintes foram implementadas várias medidas com o objetivo de eliminar os principais transmissores do vírus Zika, os mosquitos do género *Aedes*, e a população foi aconselhada a tomar medidas de prevenção e a eliminar resíduos de águas estagnadas. Em paralelo foram realizadas várias campanhas de sensibilização a fim de alertar a população para o impacto desta infeção na saúde, principalmente nas grávidas.

Em 2016, com a realização dos Jogos Olímpicos, o Brasil bem como os seus habitantes e turistas já estavam mais consciencializados sobre o vírus Zika. Para além disso, a atividade dos mosquitos e o risco de picada era mais baixo, visto que os jogos ocorreram durante os meses de Agosto e Setembro, inverno no Brasil. No entanto havia sempre preocupação por parte dos atletas e familiares.

Ao longo deste trabalho serão abordadas algumas características do vírus Zika que permitirão compreender o impacto da infeção por este vírus na saúde pública.

História e Epidemiologia do vírus Zika

O vírus Zika (ZIKV) foi descoberto em 1947 por um grupo de cientistas que estava a estudar a febre-amarela na região do Uganda. Este vírus foi isolado, pela primeira vez, a partir do soro de macacos da espécie *rhesus* na floresta Zika, tendo surgido assim o nome do vírus.^{1,2} No ano seguinte descobriu-se a sua presença também no isolado de mosquitos do género *Aedes*.

A primeira infecção por ZIKV em humanos foi relatada em 1954 na Nigéria e a partir daí tem-se disseminado para outros países.³

Em 1977 apareceu na Malásia e Paquistão, em 2007 já havia um surto na Micronésia, em 2013 atingiu a Polinésia Francesa e múltiplos países do pacífico. Em 2015 confirmaram-se casos de infecção pelo Zika no Chile e a grande preocupação surgiu a partir do ano de 2015 quando atingiu o Brasil.^{1,2} (Figura 1)

O Brasil foi o país onde as autoridades de saúde pública manifestaram a sua maior preocupação, uma vez que, o número de casos ia aumentando constantemente. Com o aproximar das comemorações do Carnaval e meses depois os Jogos Olímpicos, o medo de transmissão e de propagação era enorme, visto que eram esperados milhares de turistas ao território brasileiro. Perante tal situação, o país entrou em alerta e foram tomadas medidas que pudessem consciencializar tanto a população como os visitantes, tendo como objetivo final minimizar o quanto possível a transmissão. Entre algumas das medidas temos a distribuição de contraceptivos de barreira, alertas para grávidas de modo a que não viajassem para estas regiões endémicas e a importância do uso de repelente.³

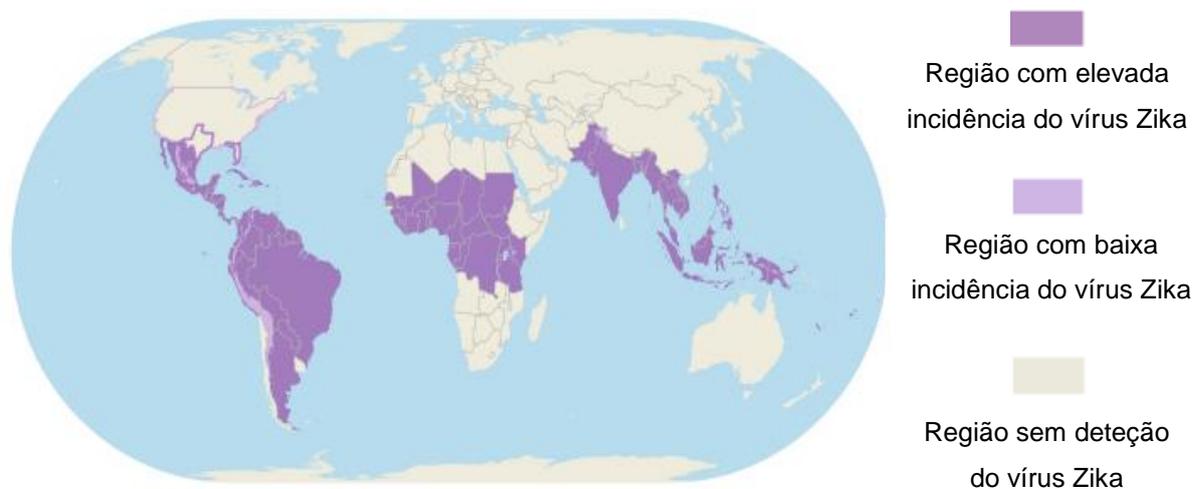


Figura 1 – Distribuição Mundial do Vírus Zika (Adaptado de 4)

Características do vírus Zika

O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus pertencente à família *flaviviridae* e ao género *flavivirus*. O género *flavivirus* inclui para além do ZIKV, o vírus do Dengue, o vírus do West Nile, o vírus da Febre-amarela, o vírus da Encefalite Japónica e o vírus Tick-borne Encephalitis, causadores de várias doenças emergentes.⁵

O diagnóstico clínico da infeção por vírus Zika é dificultado devido à semelhança dos sintomas clínicos com as infeções por vírus Dengue e Chikungunya. Para além desta situação, há ainda a possibilidade de reatividade cruzada entre eles nos testes serológicos, o que dificulta e até por vezes impede, a obtenção de um diagnóstico laboratorial diferencial.¹

Apesar de em termos de sintomatologia a infeção por ZIKV ser muito semelhante ao vírus do Dengue e ao vírus Chikungunya, filogeneticamente, o ZIKV é mais próximo do vírus Spondweni. O vírus Spondweni é um flavivírus que pertence ao mesmo grupo do ZIKV devido à grande semelhança genotípica.⁶ Esta semelhança é evidenciada através da comparação dos seus genomas, em que a única diferença que apresentam é ao nível da região codificante para a proteína NS2b.⁷

Atualmente são conhecidas 2 linhagens de vírus Zika: a **Africana**, cujo hospedeiro principal é o macaco e esporadicamente o homem, e a **Asiática**, em que o homem é o principal hospedeiro.⁸ Estudos de sequenciação do genoma indicam que a linhagem Africana encontra-se restrita ao continente africano, enquanto a Asiática se disseminou pelo planeta, e foi a responsável pelos diversos focos da doença.^{3,8,9}

Vírus transmitido por artrópodes como os mosquitos do género *Aedes*

O principal responsável pela transmissão do ZIKV é o mosquito *Aedes aegypti*. Este mosquito habita em regiões tropicais e subtropicais, sendo mais frequente em regiões africanas e americanas. Além disso, este mosquito vive normalmente mais próximo das pessoas do que as restantes espécies de *Aedes* e alimenta-se de sangue humano, sendo por isso a espécie que normalmente transmite a infeção^{3,8}

O *Aedes aegypti* tem a capacidade de procriar em pequenas quantidades de água e os seus ovos têm a vantagem de subsistir durante longos períodos de tempo mesmo em ambientes secos.³ Este mosquito é ainda responsável pela transmissão do vírus do Dengue, do vírus da Febre-amarela e do vírus Chikungunya.^{3,8}

O mosquito *Aedes albopictus*, segundo responsável pela propagação do vírus, é característico de regiões tropicais, subtropicais e temperadas, sendo mais frequente no sul

da Europa e Ásia. A probabilidade de causar infecções em humanos é relativamente mais baixa quando comparada com o *Aedes aegypti*, uma vez que se alimenta tanto de sangue humano como animal.^{3,8}

Ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti*

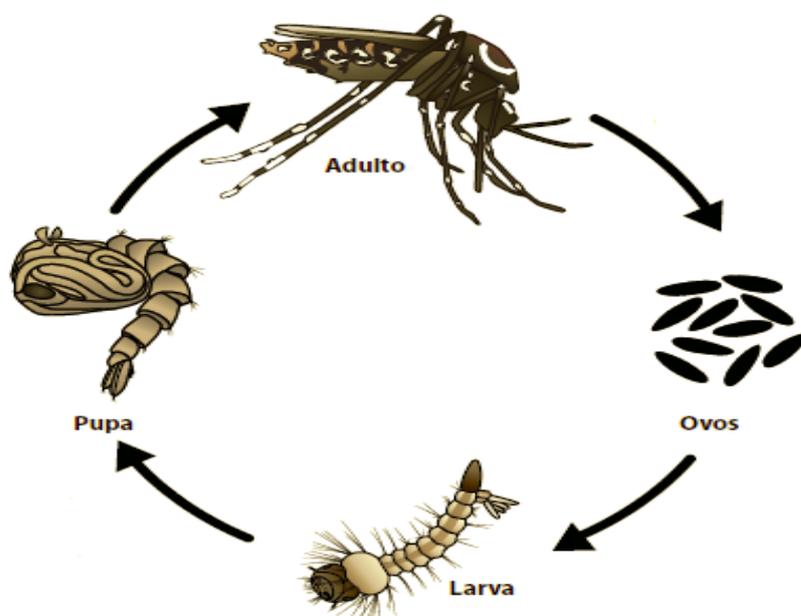


Figura 2 – Ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti* (Adaptado de <http://www.cdc.gov/zika>¹⁰).

O ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti* compreende 4 estágios: ovo, larva, pupa e mosquito adulto.¹⁰ (Figura 2)

Os mosquitos adultos machos alimentam-se de néctares de plantas e têm um tempo médio de vida de 10 dias. As fêmeas para além do néctar também necessitam de sangue humano para a maturar os seus ovos e subsistem 1 a 2 meses. Estas fêmeas após picarem o homem e sugarem o seu sangue, conseguem maturar os seus ovos em 2/3 dias se houver água suficiente. Cada fêmea consegue colocar cerca de 200 ovos de cada vez,² ovos esses que devido à sua elevada resistência conseguem permanecer viáveis durante 8 meses mesmo em condições de seca.¹⁰ As fêmeas depositam os seus ovos nas paredes de recipientes contendo água, onde os ovos aderem até ficarem submersos, momento em que estes eclodem e são libertadas as larvas.

As larvas vão-se alimentando da matéria orgânica presente no recipiente (como por exemplo frascos, pneus e bacias) e permanecem na água, onde facilmente são visíveis pelo facto de serem muito ativas. Passados uns 5 dias a larva transforma-se em pupa, que por sua vez em 2 ou 3 dias se transforma em mosquito adulto começando a voar e a necessitar de se alimentar.

Em situações propícias, os ovos podem eclodir e dar origem a mosquitos adultos em 9 a 10 dias.¹⁰

Estrutura do vírus Zika

O vírus Zika é um vírus de RNA, de cadeia simples e polaridade positiva, e apresenta um genoma de cerca de 11kb. Para além disso possui uma cápside icosaédrica e um envelope.^{3,7,11} (Figura 3)

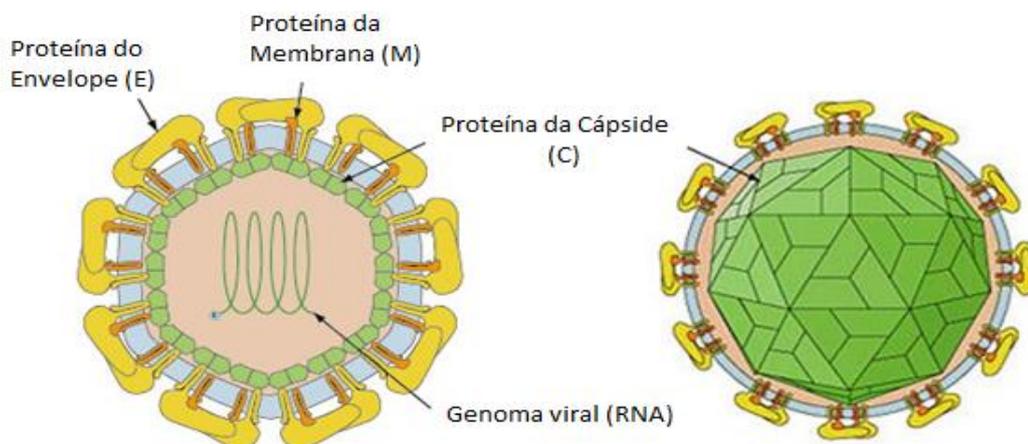


Figura 3 – Representação da estrutura do vírus Zika.

(Adaptado de <http://virologydownunder.blogspot.pt/2016/01/zika-virus-briefly.html>)

O genoma do ZIKV contém 2 regiões não codificantes (5' e 3') e uma região que codifica uma poliproteína que por ação de proteases virais e do hospedeiro, resulta em 3 proteínas estruturais – C, prM e E; e 7 proteínas não estruturais- NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5.^{5,12,13,14,15} (Figura 4)

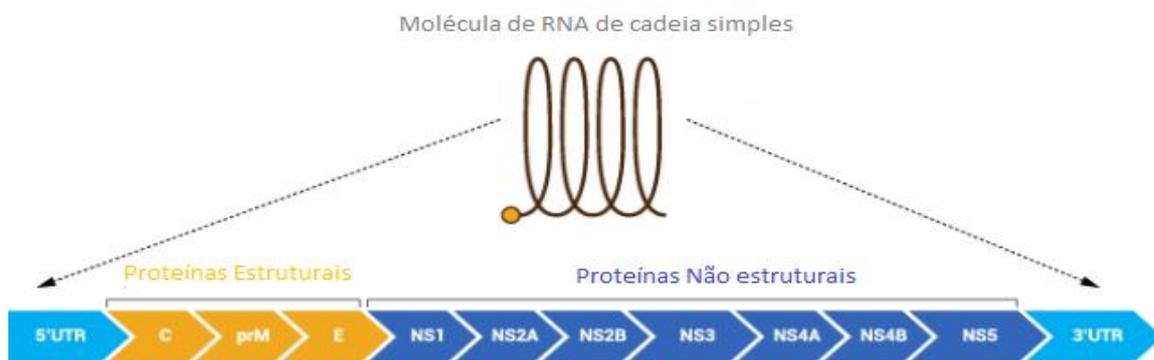


Figura 4 – Esquema representativo do genoma do vírus zika composto pelas proteínas estruturais (amarelo) e pelas proteínas não estruturais (azul). (Adaptado de <https://worldwide.promega.com/resources/pubhub/inspiration/zika-perspectives-responses/>)

A proteína C constitui a cápside do vírus, e juntamente com o genoma viral forma a nucleocápside. A cápside está envolvida por um envelope formado a partir da membrana do retículo endoplasmático e no qual as proteínas E e prM estão ancoradas e ligadas entre si.^{5,11} A prM funciona como uma proteína estabilizadora da glicoproteína E⁸ e será posteriormente clivada, no complexo de golgi, pela ação da protease furina-like, obtendo-se deste modo a proteína M (proteína da membrana).⁵ A glicoproteína E está envolvida na ligação do vírus aos receptores das células do hospedeiro e à sua fusão com a membrana da célula.^{5,11}

Relativamente às proteínas não estruturais, estas intervêm na replicação viral e na inibição da resposta imune por parte do hospedeiro.^{3,5,16}

A função da proteína NS1 ainda não está totalmente definida, mas parece desempenhar importantes funções a nível da replicação viral. Esta proteína como é muito imunogénica pode ser um componente a usar no desenvolvimento de vacinas.¹⁶

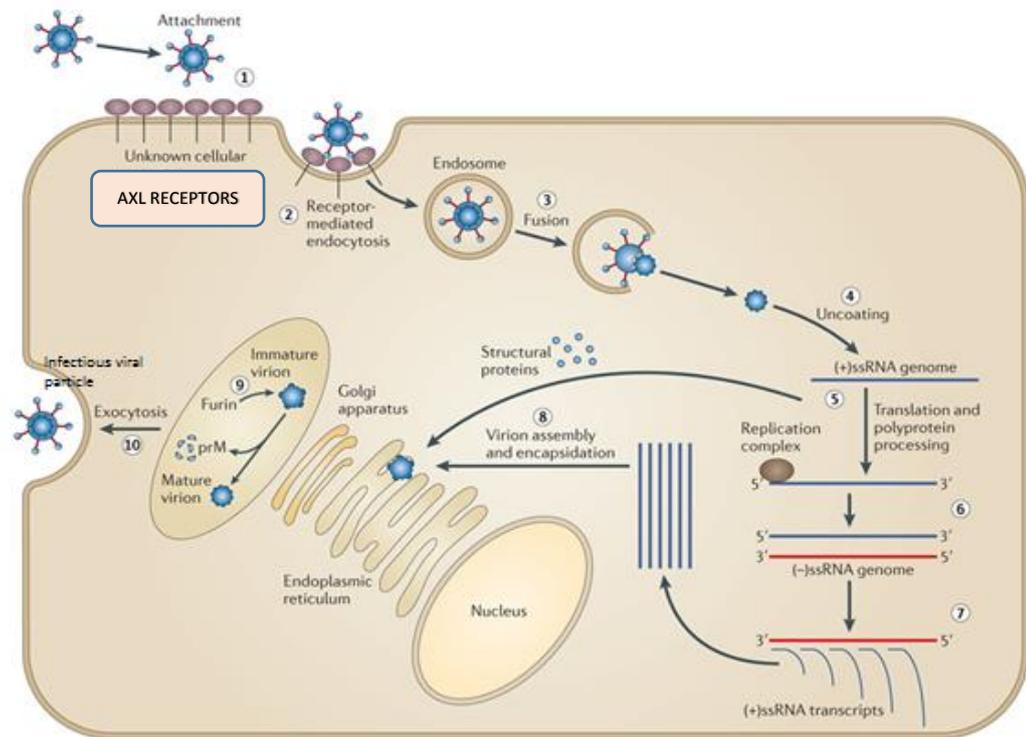
A proteína NS2B é um importante cofactor da proteína NS3. Por sua vez, a proteína NS3 é responsável pela clivagem da poliproteína nas suas proteínas não estruturais, sendo portanto uma protease de grande importância. Esta atividade é justificada pela presença de um domínio protease na sua região N-terminal. Para além disso, tem na sua região C-terminal um domínio de RNA helicase.^{16,17}

A proteína NS4A induz o reordenamento da membrana e a autofagia da célula do hospedeiro promovendo assim a replicação viral, enquanto a NS4B modula a resposta imune do hospedeiro.¹⁶

A proteína NS5 tem acção RNA-dependente-RNA-polimerase e é um potente antagonista do INF tipo I.^{16,18}

O INF do tipo I (INF α e β) é produzido pelas células infectadas por vírus com o objetivo de induzir um estado anti-viral nas células vizinhas. Este estado anti-viral é desencadeado pela ligação do IFN α e IFN β aos seus recetores (IFNAR1 e IFNAR2), ativando as cinases Janus (Jak 1 e Tyk2) e os transdutores de sinais de transcrição (STAT1 e STAT2) culminando assim, num aumento dos genes estimuladores do IFN. A proteína NS5 ao ligar-se ao STAT2 vai desencadear a sua degradação através do proteossoma. Desta forma, a proteína NS5 suprime a principal via de defesa do organismo.^{11,12,18}

Mecanismo de replicação viral



Nature Reviews | Microbiology

Figura 5 – Ciclo replicativo dos flavivírus. Na figura estão representadas as principais etapas do ciclo replicativo: ligação (1), endocitose mediada por receptores (2), fusão da membrana (3), descapsidação (4), tradução (5), replicação de RNA (6,7); montagem (8), maturação (9) e exocitose (10). [Adaptado de SUTHAR, M., et al. –**West Nile infection and immunity**. Nature reviews. ISSN 1740-1526 (2013) 115-128]

O ZIKV tal como os outros flavivírus entra na célula do hospedeiro por endocitose mediada por receptores, (2) na qual a glicoproteína E se liga aos receptores tirosina cinase (AXL, TYRO3 e MER). Os receptores AXL são os principais receptores do ZIKV e são expressos à superfície dos fibroblastos, células progenitoras neuronais, células da microglia, astrócitos, células endoteliais, entre outras.⁵ De seguida ocorre a fusão da membrana do endossoma com o envelope viral por acidificação do endossoma (3) e o RNA viral é libertado no citoplasma.^{5,8,19} (4) (Figura 5)

O RNA viral, uma vez no citoplasma, irá ser utilizado para a produção de proteínas virais (estruturais e não estruturais). Como o RNA viral é uma molécula de RNA de polaridade positiva, esta pode ser imediatamente traduzida ao nível dos ribossomas para obtenção de proteínas precoces (RNA-polimerase-RNA-dependente). A RNA-polimerase-RNA-dependente é fundamental à replicação viral, uma vez que vai produzir uma cadeia complementar à de polaridade positiva, obtendo-se assim uma cadeia de polaridade negativa que servirá de molde para a produção de mais RNA.⁷

Após a produção das proteínas estruturais e da replicação do genoma, a reunião e a montagem do virião ocorre no retículo endoplasmático, obtendo-se uma partícula viral imatura. Após esta etapa, a nucleocápside está envolvida por uma bicamada lipídica proveniente do RE com duas proteínas ancoradas à sua superfície e ligadas entre si, a prM e E.¹⁷ Posteriormente o virião imaturo vai para o complexo de golgi, onde sofre maturação por ação de uma furina, que cliva a prM em M ficando deste modo a glicoproteína E livre à superfície do virião. Após esta etapa de maturação a partícula viral torna-se infecciosa, sendo posteriormente transportada para a superfície da célula e libertada por exocitose.^{5,8,16}

Principais vias de transmissão do vírus Zika

- Transmissão através da picada de mosquitos

A principal forma de transmissão do vírus Zika é através da picada de mosquitos infectados, mais especificamente o *Aedes aegypti*.⁸

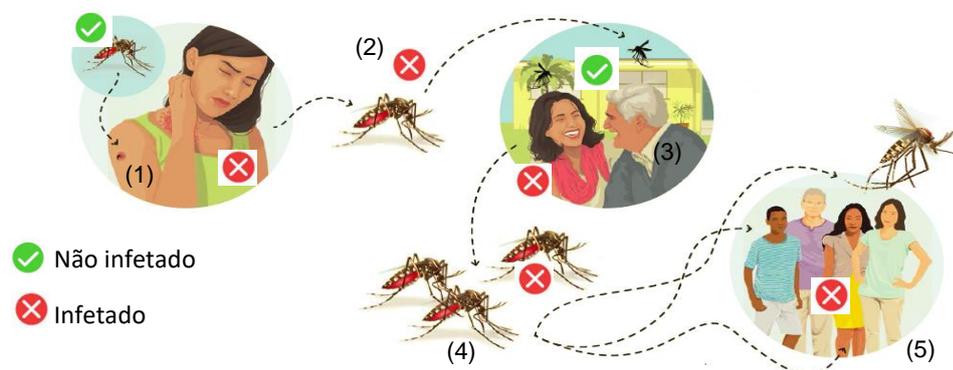


Figura 6 – Representação da transmissão do ZIKV por picada de mosquito (Adaptado de ²⁰)

Como referido anteriormente, os mosquitos fêmeas necessitam de sangue para maturar os seus ovos para posteriormente se desenvolverem novos mosquitos. Com base nesta evidência, a transmissão do ZIKV é baseada num ciclo homem-mosquito-homem¹ como representado na Figura 6. Nesta figura é visível que um mosquito fêmea saudável ao picar um indivíduo infectado com o vírus Zika (1) vai adquirir esse vírus, passando a ser um vetor de transmissão da infecção (2). Quando este mosquito infectado picar indivíduos saudáveis (3) vai-lhes transmitir o vírus através da saliva que injeta aquando da picada. Assim, estes indivíduos ficam infectados e posteriormente, quando forem picados por mosquitos

saudáveis, vão-lhes transmitir o vírus, tornando-os mosquitos vetores de transmissão (4). O ciclo continua assim sucessivamente culminando num aumento do número de indivíduos infetados (5).

- Transmissão por via sexual

Vários estudos demonstraram que a transmissão do ZIKV pode ocorrer por via sexual (oral, vaginal, anal ou por partilha de objetos de cariz sexual), independentemente do estágio da doença e mesmo quando a pessoa infetada é assintomática.² O vírus é transmitido tanto pelo sexo masculino como feminino, no entanto a transmissão de homem para mulher ocorre em maior percentagem.²¹ Para evitar tal situação é fundamental consciencializar a população para a prática de sexo seguro, com o uso de contraceptivos de barreira, não só para travar a propagação do vírus como de outras doenças sexualmente transmissíveis.

O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) e outras entidades recomendam especial atenção às grávidas e aos parceiros de grávidas que se dirijam para regiões endémicas do ZIKV. A abstenção de relações sexuais é uma das medidas mais drásticas aconselhadas pelas entidades de saúde pública. Esta abstenção tem o intuito de evitar ao máximo a transmissão sexual do ZIKV atendendo aos riscos que acarretaria para o feto.²² No entanto, o uso de preservativo poderá ser uma alternativa, mas deve ser usado de forma consciente e com precaução, pois nenhum método é 100% eficaz e a integridade deste pode ser comprometida durante a relação.

Atualmente estão em vigor algumas pesquisas com o objetivo de determinar o tempo que o vírus permanece no sémen e no fluido vaginal, de modo a calcular o período de tempo em que é possível haver transmissão.² No entanto sabe-se que o ZIKV persiste por períodos mais longos no sémen relativamente aos outros fluidos corporais, nomeadamente urina, sangue e fluidos vaginais. Tal pode ser explicado devido a um maior tropismo do ZIKV para o trato urogenital masculino, o qual pode atuar como reservatório, uma vez que persiste no sémen até 6 meses após o início dos sintomas de infeção.²¹ Atendendo à persistência do vírus no sémen é aconselhado a prática de sexo seguro, usando métodos de barreira pelo menos durante 6 meses após o contacto com o vírus.²¹

Chan conduziu um estudo relativo à suscetibilidade de células à infeção pelo ZIKV e confirmou que células testiculares, prostáticas e renais apresentavam um aumento da proteína não estrutural NSI, sem evidenciar qualquer efeito citopático, o que poderá explicar a replicação viral persistente.^{21,23}

- Transmissão vertical

Quando uma mulher grávida fica infetada com o ZIKV há a probabilidade deste vírus atravessar a placenta durante a gravidez e ir infetar o feto, podendo a criança nascer com microcefalia e outros defeitos cerebrais graves como calcificações cerebrais e ventriculomegalia. No entanto, a infeção também pode ser adquirida no momento do parto.²⁴

A presença do ZIKV no líquido amniótico, placenta e tecido cerebral de fetos mortos comprova a possibilidade de transmissão do ZIKV por via vertical.^{25,26}

Relativamente há possibilidade de transmissão do vírus durante a amamentação ainda não há resultados conclusivos. Apesar de se ter verificado a presença do vírus no leite materno, ainda não há relatos de crianças infetadas nem situações que justifiquem o cessar dos benefícios que o leite materno apresenta para os recém-nascidos e bebés.^{2,24}

- Transmissão por transfusão sanguínea

A transfusão sanguínea é de todas as vias de transmissão a menos provável e preocupante, uma vez que todos os sangues doados são sujeitos a exames rigorosos bem como os seus dadores são sujeitos a questionários sobre possíveis situações de risco, de modo a descartar qualquer doença e infeção. Contudo, nos primeiros tempos poderão ter existido alguns casos de transmissão por esta via, visto que a infeção pelo ZIKV é maioritariamente assintomática e por conseguinte, os dadores não se apercebiam que já estavam infetados.⁸ No entanto, considera-se como fonte mais provável a exposição, percutânea e através de mucosas, de profissionais de saúde ao sangue e a outros fluidos corporais de doentes infetados com o ZIKV durante a prestação de cuidados de saúde.²⁵

Diagnóstico Clínico de infeção por vírus Zika

A infeção por ZIKV é normalmente assintomática e auto-limitada. Em casos de manifestação de sintomas, a infeção tem a duração de aproximadamente uma semana.^{9,24,27}

Tal como referido anteriormente, os sintomas são semelhantes às infeções causadas pelo vírus do Dengue e o vírus Chikungunya o que dificulta o diagnóstico clínico. Deste modo é crucial associar os sintomas a uma área geográfica, de forma a perceber qual o vírus que circula naquela região.¹

Os sintomas mais frequentes de infeção por ZIKV são febre baixa, erupção maculopapular, conjuntivite não purulenta e artralgia, principalmente nas pequenas articulações das mãos e pés e pode ser acompanhado por inchaço. Os indivíduos infetados

podem também apresentar náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, vertigo, prurido e mialgia.^{9,21,24,27,28}

Tabela I – Diagnóstico clínico do vírus Zika, do vírus Dengue e do vírus Chikungunya^{1,9,25,24,30}

Sintomas	Vírus Zika	Vírus Dengue	Vírus Chikungunya
Artralgia	Frequente em mãos e pés; intensidade leve a moderada	Rara e ligeira	Frequente em múltiplas articulações; moderada a severa
Conjuntivite	50-90% dos casos	Raro	30% dos casos
Febre	Baixa <38.5°C ou inexistente (1 a 2 dias)	Alta ≥ 38°C e intensa (4 a 7 dias)	Alta > a 38°C (2-3 dias)
Erupção maculopapular (frequência)	Elevada (90-100%)	Moderada (30-50%)	Moderada (± 50%)
Dor de cabeça	Frequente e moderada	Frequente e muito intensa	Frequente e moderada
Edema (articulações)	Ocasionalmente mas ligeiro	Raro	Frequente e moderado a severo
Hemorragia *	Não	Sim	Não
Mialgia	Moderada	Muito frequente e intensa	Frequente e moderada a ligeira

* sangramento de gengivas, nariz e olhos e em casos mais graves sangramento intestinal e hemorragia interna.²⁹

Diagnóstico laboratorial

Inicialmente o diagnóstico baseia-se na sintomatologia clínica e numa breve conversa, entre o profissional de saúde e o utente no sentido de saber se o indivíduo viajou para regiões endémicas ou praticou relações sexuais com alguém que tenha estado em zonas onde exista transmissão do ZIKV.

Para confirmar uma infeção por ZIKV, recorre-se a exames laboratoriais nomeadamente a pesquisa do genoma viral e exames serológicos para deteção de anticorpos do tipo IgM.²

- Pesquisa de genoma viral

A pesquisa do genoma viral é um dos primeiros testes a ser efetuado para despistar uma infecção por vírus Zika, recorrendo-se para tal à técnica de RT-PCR. Normalmente é uma análise que deve ser executada durante a primeira semana após o aparecimento dos sintomas.

As amostras mais utilizadas para a pesquisa do genoma viral são o sangue e a urina, no entanto também se pode recorrer a saliva, sémen e líquido amniótico.¹³ Estas amostras devem ser colhidas tendo em consideração o seu pico de virémia, assim sendo, recomenda-se que a pesquisa do genoma viral no sangue seja realizada entre 1 a 5 dias (ideal, podendo ir até 7 dias) após o início dos sintomas, a urina entre 5 a 14 dias e a saliva entre 6 a 8 dias. A utilização de amostras de saliva e de urina têm a vantagem de não requererem uma técnica de colheita invasiva ao contrário do sangue.^{7,8}

Após a escolha da amostra a analisar e a sua colheita, procede-se à execução do RT-PCR de modo a amplificar as regiões dos genes que codificam para a proteína do envelope (prM e E), devido as características únicas que permite diferir dos outros flavivírus,⁸ e a sequência codificadora para a proteína NS5.^{3,14}

Se for detetado RNA viral na amostra (RT-PCR +) então conclui-se que estamos perante uma infecção por ZIKV. Quando não há deteção do genoma viral (RT-PCR -) tem que se realizar testes serológicos para se confirmar que é negativo. O teste serológico é efetuado para descartar falsos negativos causados quando a análise não é efetuada no período do pico da carga viral, pois os ácidos nucleicos, por norma, não permanecem durante muito tempo nos fluidos corporais.^{24,27,30}

Nas regiões endémicas recorre-se ao ensaio Trioplex RT-PCR em tempo real que permite de uma só vez fazer a deteção e diferenciação qualitativa de RNA do vírus Zika, do vírus Dengue e o vírus Chikungunya.³¹

- Testes serológicos

Os testes serológicos baseiam-se na deteção de anticorpos do tipo IgM e IgG que permitem avaliar, se o indivíduo tem infecção, se tem imunidade ou se nunca contactou com o vírus.

Os anticorpos do tipo IgM surgem por volta do 4º dia e podem ser detetáveis até às 12 semanas.²⁶ Os anticorpos IgG surgem dias depois dos anticorpos IgM, por volta do 12º dia, e podem durar meses ou anos.^{9,30}

Os testes serológicos têm o problema de não serem específicos, pelo que, no momento da interpretação dos resultados é necessário ter em atenção à reação cruzada que

pode existir entre os anticorpos do tipo IgM do vírus Zika e de outros flavivírus devido à co-circulação dos vírus Dengue e Chikungunya. O indivíduo pode já ter contactado com um destes vírus ou ter sido vacinado para a febre-amarela ou encefalite japónica, e deste modo já contém IgG.^{8,26} Todas estas situações podem contribuir para a obtenção de falsos positivos.^{24,30}

Para contornar esta situação temos o **Teste de neutralização de redução em placa** (PRNT) que permite determinar os títulos de anticorpos neutralizantes específicos de um vírus,²⁴ isto é, determinar a quantidade de anticorpo necessário para neutralizar um vírus.^{8,24} O soro em análise, contendo os anticorpos, é diluído e posteriormente misturado com uma suspensão viral (consoante o vírus que pretendemos avaliar), deixando-se incubar de modo a haver interação Ag-Ac e seguidamente é vertido sob uma monocamada de células hospedeiras (Vero ou LLC-MK2, células dos rim do macaco *rhesus*). A superfície celular é depois coberta com ágar de modo a evitar que o vírus se disperse.^{8,24} A concentração de unidades formadoras de placas (UFP) é depois determinada tendo em conta o número de placas com células infetadas que posteriormente são comparadas com as UFP formadas sem soro, de modo a determinar a capacidade dos Ac em reduzir a infecciosidade do vírus.

Avaliando a concentração de soro necessário para reduzir para metade o número de placas infetadas comparativamente as placas sem soro, obtém-se a quantidade e eficácia do anticorpo. Se este anticorpo não fosse o específico para o vírus a testar, as placas estariam todas infetadas independentemente da concentração do soro.²³ Perante esta situação concluíam-se que a infeção não é causada por esse vírus mas sim por outro.

O termo título é relacionado com a máxima diluição do soro em que se verifica a capacidade neutralizante dos anticorpos, isto é, a última diluição em que ainda é visível células não infetadas.³² O CDC considera que para ser confirmado uma infeção por vírus Zika é necessário que o resultado do PRNT apresente títulos superiores a 10 para o ZIKV e que o mesmo seja inferior a 10 para os outros flavivírus testados. Se os títulos forem inferiores a 10 para o ZIKV, então considera-se como um resultado negativo para a infeção por este vírus. Caso, o resultado do PRNT tenha títulos superiores a 10 para vários flavivírus, então considera-se que há infeção recente por um flavivírus.

Principais complicações associadas à infecção por vírus Zika

Atualmente a infecção por ZIKV é associada a complicações graves como a microcefalia e outras mal formações cerebrais, o Síndrome Congénito do Zika e ainda o Síndrome de Guillain-Barré.^{9,27}

Microcefalia

As grávidas são uma população de risco relativamente à infecção por vírus Zika. Uma grávida, após ser infetada pelo ZIKV, pode transmitir o vírus ao feto por via placentária. Desta forma, o feto pode desenvolver lesões cerebrais, microcefalia e em casos mais graves, Síndrome congénito do Zika.²¹

O vírus começa por infetar a placenta e depois atinge as células progenitoras neuronais do cérebro fetal. Esta situação vai provocar uma diminuição da sua viabilidade e crescimento, pois vai desencadear uma sub-expressão nos genes envolvidos no desenvolvimento e uma sobre expressão dos genes reguladores das respostas imunes culminando na inibição da proliferação e diferenciação, e aumentando a apoptose neuronal.^{9,12}

Desde março de 2015 a fevereiro de 2016 o número de casos diagnosticados com microcefalia aumentou 20 vezes comparativamente aos últimos anos.⁹

A microcefalia consiste numa má formação congénita caracterizada por uma diminuição considerável do perímetro cefálico (2 desvios padrões ou mais), quando comparado com o expectável para a mesma idade, sexo e período de gestação.^{25,30} A WHO considera como perímetro cefálico normal, para fetos entre as 37 e as 41 semanas e até 6 dias após o nascimento, 34,5 cm para o sexo masculino (-2 SD=31,9 cm e -3 SD=30,7cm) e 33,9 cm para o sexo feminino. (-2 SD=31,5 cm e -3 SD=30,3 cm).²⁵ A gravidade da infecção em fetos é tanto maior quanto mais precoce ocorrer a infecção, isto é, há riscos maiores para o feto quando as grávidas infetadas estão no 1º e 2º trimestre de gravidez.^{9,21}

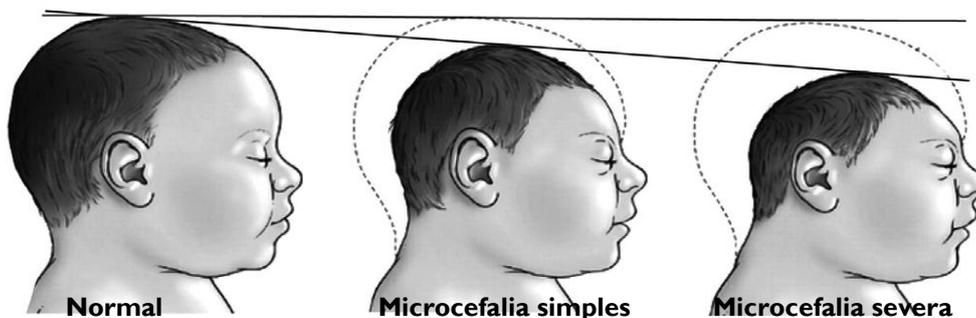


Figura 7 – Representação de perímetro cefálico normal e a sua comparação para recém-nascidos com microcefalia (simples e severa). (Adaptado de ²⁵).

A microcefalia consoante a diminuição do perímetro cefálico pode ser classificada em simples, quando esta diminuição é superior a 2 desvios padrão, ou severa, quando é superior a 3 desvios padrão (Figura 7). Esta situação pode ser detetada durante a gravidez ou depois do nascimento, aquando da avaliação do desenvolvimento do recém-nascido,²⁵ estando associada a problemas de visão, dificuldade na fala e na aprendizagem, atrasos no desenvolvimento, perda de audição e por vezes convulsões.³⁰

A infeção por vírus Zika não é a única causa de microcefalia, esta também está associada a infeções STORCH (o acrónimo STORCH refere-se a doenças infecciosas capazes de provocar problemas congénitos como Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes simplex), a exposição a toxinas e a produtos teratogénicos entre outros, sendo importante avaliar a sua origem.²⁴

Segundo o CDC, grávidas que vivam ou tenham viajado para regiões endémicas e que apresentem sintomas que correspondam aos da infeção por ZIKV devem fazer testes laboratoriais para pesquisa do genoma viral, se ainda estiverem na primeira semana após o início dos sintomas, ou testes serológicos para pesquisa de anticorpos do tipo IgM caso tenha sintomatologia há mais tempo ou no caso de não se ter detetado o genoma por RT-PCR.

No caso da pesquisa do genoma viral ter sido positiva ou terem sido detetados anticorpos do tipo IgM, as mulheres grávidas devem fazer ecografias para avaliar o desenvolvimento fetal e verificar a existência de microcefalia, calcificações cranianas ou outras alterações e avaliar a sua evolução. A ecografia deve ser efetuada entre as 18 e 20 semanas de gestação, e em casos de suspeita ou inconclusão, posteriormente a cada 3-4 semanas até ao nascimento. Se houver suspeita de microcefalia a amniocentese deve ser colocada como uma opção a partir da 15ª semana de gestação.^{24, 30}

Após o nascimento e de acordo com o quadro clínico o recém-nascido deve ser acompanhado por profissionais de saúde e submetido a vários exames, entre os quais a medição do perímetro cefálico e a avaliação de possíveis lesões cerebrais, tais como atrofia dos lobos frontais, ventriculomegalia e hipoplasia cerebral.^{24,30}

A situação mais grave associada à transmissão vertical do ZIKV é designada por síndrome congénito do Zika. Os recém-nascidos que desenvolvem o síndrome congénito do Zika apresentam um conjunto de cinco alterações nomeadamente microcefalia severa,²⁶ tecido cerebral reduzido com lesões cerebrais, lesões na região posterior do olho, contraturas e limitações nos movimentos corporais.³¹

Síndrome de Guillain-Barré

O síndrome de Guillain-Barré (SGB) também tem sido associado a infecções pelo vírus Zika, no entanto a percentagem de casos é relativamente baixa. A primeira vez que foi observado foi durante o surto na Polinésia Francesa no ano de 2013, tendo sido posteriormente reportado noutros países como a Colômbia entre 2015 e 2016.²¹

O SGB é uma doença autoimune em que o próprio sistema imunitário destrói as células nervosas periféricas, provocando desmielinização inflamatória e degeneração das mesmas levando a uma alteração da função motora. O mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido, mas de forma generalista considera-se que há produção de auto-anticorpos que vão reconhecer os antigénios da bainha de mielina como sendo estranhos, desencadeando assim a ativação precoce do complemento (Ag-auto-Ac). Seguidamente há formação de um complexo de ataque à membrana na superfície das células de Schwann e degeneração das vesículas de mielina seguida da sua remoção por macrófagos, obtendo-se neurónios desmielinizados e por conseguinte diminui a transmissão de impulsos, demorando mais tempo e enfraquecendo os músculos.³³

Em termos de incidência, o SGB é mais frequente em homens e é tanto mais grave quanto maior a idade.³⁰ Esta doença é caracterizada por fraqueza muscular, perda de sensibilidade a nível dos membros superiores e inferiores, paralisia, insuficiência respiratória e pode culminar na morte. No entanto, normalmente regride e tem uma duração de cerca de quatro semanas.^{13,25,30,33}

O diagnóstico é baseado na observação dos sintomas e em exames neurológicos para avaliação dos reflexos. Considerando que é uma doença autoimune o tratamento pode passar pela remoção dos anticorpos da corrente sanguínea através de uma técnica designada por plasmaferese. Para além disso pode-se injetar por via endovenosa imunoglobulina humana, que irá atuar na neutralização dos auto-anticorpos patogénicos e impedir desta forma a ativação do complemento mediado pelos complexos Ag-auto-Ac. A imunoglobulina humana, a injetar, contém anticorpos naturais do tipo IgG contra idiotipos (anticorpos anti-idiotipo). Estes anticorpos anti-idiotipo são capazes de interagir com os idiotipos de outros anticorpos, formando dímeros e desta forma bloqueiam a ligação dos auto-anticorpos patogénicos às células nervosas.^{34,35} Ao impedir a ativação do complemento referido anteriormente, inibe o processo inflamatório culminando numa diminuição das lesões a nível dos nervos, numa redução da remoção de mielina e num melhoramento da clínica.^{9, 33}

Tratamento da sintomatologia

Atualmente, ainda não há vacina nem nenhum tratamento antiviral específico para a infecção pelo vírus Zika, recorrendo-se desta forma apenas a cuidados de suporte com o objetivo de aliviar a sintomatologia associada à infecção.²

A primeira recomendação consiste em descansar e ingerir muitos líquidos para evitar casos de desidratação. Relativamente a situações de febre e dores pode-se recorrer à toma de acetaminofeno (paracetamol) e deve-se evitar o uso de aspirina e qualquer AINE (Anti-Inflamatório Não-Esteróide) até haver confirmação de que não se trata de infecção provocada pelo vírus do Dengue, pois iria aumentar o risco de hemorragia. Após se ter excluído a infecção pelo vírus do Dengue poderão ser utilizados estes medicamentos, no entanto crianças com menos de 12 anos não deverão tomar aspirina nem outro salicilato devido ao risco de desenvolver Síndrome de Reye. Os AINE's também deverão ser tomados com prudência para evitar o seu potencial nefrotóxico e não são recomendados a crianças com menos de 6 meses, pois não existem informações farmacocinéticas. Para aliviar o prurido e a conjuntivite não purulenta (vírica ou alérgica) deverão ser utilizados anti-histamínicos.^{2,9,30}

Na grande maioria dos casos esta medicação de suporte é suficiente e a infecção resolver-se de forma espontânea num prazo de 12 dias.

Prevenção da transmissão do vírus Zika

Uma vez que ainda não existe nenhuma vacina que permita prevenir esta infecção é necessário recorrer a outras medidas de prevenção para evitar a transmissão do vírus e salvaguardar a população residente em locais endémicos e os turistas. Tendo em conta as formas de transmissão, devem ser implementadas medidas que permitam controlar os mosquitos, prevenir as picadas destes e prevenir a transmissão sexual de forma a assegurar a proteção de grávidas.

Medidas para o controlo de mosquitos

Uma das medidas cruciais é o combate à população de mosquitos *Aedes aegypti* visto serem os principais vetores da transmissão da infecção em humanos. Para tal, é necessário eliminar os seus locais de proliferação, nomeadamente locais onde há acumulação e estagnação de águas como bacias, latas de lixo, pneus descartados, piscinas, pratos para vasos de plantas e outros locais.³

Quando temos locais com muita água e não é possível a sua eliminação, caso dos poços e lagos, podemos usar uma bactéria presente nos solos que não apresenta toxicidade

para as pessoas, a Bti (*Bacillus thuringiensis* subspecies *israelensis*).² A Bti é uma bactéria anaeróbia facultativa usada como inseticida devido à capacidade de produzir inclusões cristalinas compostas por proteínas, em forma de cristais, também designadas por delta endotoxinas. Estas proteínas apresentam toxicidade para a ordem Diptera, a qual inclui moscas e mosquitos.³⁶ Deste modo, a Bti é usada nos Estados Unidos para o controlo de mosquitos transmissores dos vírus Zika, Dengue e Chikungunya pois mata as larvas dos mosquitos, impedindo que se desenvolvam os mosquitos adultos.³¹

Para além da Bti pode-se recorrer a inseticidas como os **larvicidas**, que são específicos para matar as larvas dos mosquitos, e os **adulticidas**, que vão matar os mosquitos adultos. Assim, consoante o estágio de desenvolvimento procede-se à pulverização com um destes inseticidas, tendo em atenção que o larvicida só deve ser colocado em águas não utilizadas para a ingestão.³⁷

Paralelamente, os governos locais têm utilizado uma abordagem designada por controlo integrado de mosquitos (IMM, do inglês Integrated Mosquito Management) para controlar a população de mosquitos. O IMM é baseado no conhecimento do ciclo de vida, da biologia do mosquito e a forma como este transmite o vírus. Estes métodos compreendem a identificação, o número e tipo de mosquito, remoção de águas estagnadas, controlo de larvas e mosquitos adultos e programas de monitorização. Para diminuir o número de mosquitos adultos pode se usar um adulticida (a nível interno ou externo).³⁸

Adicionalmente o CDC considera ainda a possibilidade de utilização de mosquitos geneticamente modificados (GM) e mosquitos infetados com a Wolbachia (bactéria), visto que vão interromper o ciclo de vida do mosquito evitando que a próxima geração sobreviva antes de se tornar adulta. Este método permite a redução da população em 4 a 6 semanas sendo necessário para tal, libertar grandes quantidades destes mosquitos modificados ou infetados pela Wolbachia.³¹

A Wolbachia é uma bactéria intracelular capaz de infetar artrópodes e de induzir uma incompatibilidade citoplasmática nos mosquitos provocando assim, uma alteração no ciclo reprodutivo. Os mosquitos *Aedes aegypti* são infetados com estirpes da Wolbachia e quando há cruzamento entre mosquitos machos infetados com a bactéria e fêmeas não infetadas, obtém-se ovos inviáveis, ou seja, incapazes de eclodirem. A transmissão da bactéria para as gerações descendentes ocorre quando ambos os mosquitos contêm a bactéria. Para além deste mecanismo, a Wolbachia interfere na replicação do vírus, diminuindo a transmissão dos arbovírus.^{39,40,41}

Medidas a implementar nas habitações

Nas habitações é fundamental a utilização de telas de malha mais apertada em janelas e portas de maneira a impedir a entrada de mosquitos. Nos dias de calor, o ar condicionado pode ser uma boa alternativa, uma vez que refresca e permite ter janelas e portas fechadas.^{3,30,42} Caso haja mosquitos no interior da habitação pode-se recorrer a um nebulizador para ambiente interno, de tetrametrina ou cipermetrina, com ação média de 6 semanas.⁴³

Adicionalmente, todas as semanas devem ser esvaziados e limpos os recipientes que contenham água.

Medidas que permitam prevenir a picada de mosquitos

A picada de mosquitos pode ser evitada com a aplicação de repelentes como o DEET e a picaridina, ambos seguros para grávidas e mulheres a amamentar. A sua aplicação é crucial em áreas onde existam muitos mosquitos e deve ser efetuada sempre que, se saia de casa, se entre em contacto com água ou após ter passado o tempo de proteção indicado na embalagem do repelente. Os repelentes devem ser colocados em todo o corpo após o protetor solar, excluindo boca, olhos, mãos e zonas lesionadas da pele.³⁰ O DEET confere uma proteção de 6 a 13h consoante a concentração, no entanto aplicar uma quantidade maior não irá aumentar a proteção. Para remover o repelente basta lavar com água e sabão.²

Em crianças com menos de 2 meses não é recomendado a utilização de repelentes. Em alternativa deve-se usar um mosquiteiro à volta do carrinho e berço, de preferência com borda elástica para garantir que fica bem apertado e desta maneira previne a entrada de mosquitos, especialmente do género *Aedes*.²

Com o mesmo objetivo deve-se usar roupas apropriadas, de preferência claras, que cubram o máximo possível a superfície corporal com o objetivo de minimizar a exposição da pele à picada. Deve-se preferir calças a calções, bem como camisas de manga comprida a t-shirt ou roupa de cavas. Se quiserem usar calções ou saia, usar sempre umas meias por baixo.² Em roupas e acessórios pode ser usada a permetrina devido as suas propriedades inseticidas, acaricidas e repelentes, no entanto não pode ser aplicada diretamente sobre a pele, uma vez que pode causar irritação.²

Recomendações às grávidas

Para além das medidas descritas anteriormente, as grávidas são aconselhadas a não viajar para regiões endémicas e a abster-se de ter relações sexuais, ou utilizar obrigatoriamente preservativo para prevenir uma infeção por ZIKV.²

Desenvolvimento de vacinas para o ZIKV

Nos últimos anos com o aumento do número de casos de infeções causada pelo vírus Zika, surgem novas preocupações no que diz respeito à prevenção, principalmente das grávidas, devido às complicações que apresenta para o feto. Assim, o desenvolvimento de uma vacina que seja segura, eficaz e imunogénica é uma prioridade.

Atualmente, entre os vírus da família *flaviviridae* ainda só há vacinas para o vírus da encefalite japónica (vacina viva atenuada e vacina inativada) e para o vírus da febre-amarela (vacina viva atenuada).^{14,25}

O desenvolvimento de uma vacina demora vários anos, e inclui uma série de etapas, desde a compreensão do mecanismo de infeção do vírus, passando pela conceção da vacina, o seu desenvolvimento e todos os ensaios clínicos necessários para garantir segurança e eficácia.⁴⁴

Relativamente ao vírus Zika estão em estudo alguns tipos de vacinas, que serão abordadas a seguir, no entanto ainda existe pouca informação e há alguns riscos inerentes devido ao pouco conhecimento sobre o vírus e os seus mecanismos de infeção, bem como a sua interação com o hospedeiro.

Vacinas de DNA

Em Março de 2017, duas vacinas de DNA para o vírus Zika concluíram os testes de fase II. A técnica baseia-se na injeção de um plasmídeo, que contém genes que codificam para as proteínas da pré-membrana e do envelope (prM-E) do vírus zika.⁴⁵ Estas proteínas são expressas e reconhecidas pelo organismo como sendo proteínas estranhas e a resposta culminará na produção de anticorpos neutralizantes. Estas vacinas de DNA estão a ser desenvolvidas por duas empresas a INOVIO e a NIAID (US National Institute of Allergy and Infectious Diseases).^{11,14,25,44}

As vacinas de DNA induzem a produção de proteínas antigénicas nas células do hospedeiro na sua forma natural desencadeando uma resposta imune e humoral. Esta resposta origina uma memória imunológica significativa de longo termo não necessitando da presença do agente infeccioso. Para além disso estas vacinas de DNA são facilmente produzidas em larga escala e com um custo relativamente baixo.⁴⁴ Como contrapartida, a técnica é relativamente recente, e portanto, as respostas imunológicas são ainda um pouco desconhecidas. Além disso, é necessário ter em atenção que um indivíduo infetado pela primeira vez por um flavivírus, como o ZIKV ou um dos quatro serotipos do vírus Dengue, vai produzir anticorpos capazes de neutralizar a infeção e desta forma, há a destruição do vírus. Num segundo contacto com outro flavivírus ou outro serotipo do Dengue, devido à

similaridade, os anticorpos produzidos na primeira infeção vão-se ligar aos antígenos expressos pelo vírus mas não os consegue neutralizar. Isto ocorre devido à reatividade cruzada entre os flavivírus, em que diferentes antígenos expressam epítomos idênticos. Assim, esses anticorpos ao não neutralizarem o vírus vão aumentar a patogenicidade para a segunda infeção, visto que vão promover a entrada do vírus heterólogo nas células que expressam o recetor Fc, desencadeando um aumento da proliferação do vírus e da viremia. A este fenómeno de aumento da patogenicidade aquando da segunda infeção designa-se **“Antibody dependent enhancement”**.^{11,44,46}

Vacina inativada

A WRAIR (Walter Reed Army Institute of Research) está a desenvolver uma vacina que contém na sua constituição partículas virais inativadas do vírus Zika e portanto, incapazes de se multiplicarem mantendo no entanto a capacidade de serem reconhecidas pelo sistema imunitário e induzir imunidade. O facto da partícula viral permanecer intacta permite o seu reconhecimento pelo sistema imunitário e desta forma a produção de anticorpos contra as proteínas do envelope.^{11,25}

As vacinas inativadas têm uma segurança superior quando comparadas com as vacinas atenuadas no entanto requerem reforços para manter o estado de imunidade no hospedeiro.

Em fase de investigação:

Vacina viva atenuada

As vacinas vivas atenuadas baseiam-se na administração do vírus vivo atenuado capaz de se multiplicar mas sem capacidade para provocar a doença. Este tipo de vacina estimula uma resposta imunológica mais rápida e duradoura, requerendo apenas uma imunização.⁴⁴ Esta vacina está em ensaios de fase I nas Universidades de Johns Hopkins e Vermont.²⁵ No entanto, estas vacinas estão associadas a alguns riscos, uma vez que o vírus pode reverter para a forma infecciosa, ou sofrer mutações, tornando-o mais virulento. Por este motivo, este tipo de vacinas não será uma aposta para a proteção das grávidas.

Vacinas de mRNA

As vacinas de mRNA vão induzir as células hospedeiras a expressar proteínas codificadas pela molécula de mRNA específica, desencadeando assim uma resposta imune.²⁵ Com base nisso, a molécula de mRNA que codifica para as proteínas estruturais, prM e E, do

vírus Zika é incorporada numa nanopartícula lipídica e vai induzir as células do hospedeiro a produzir essas proteínas, culminando no aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes.⁴⁷

As vacinas de mRNA apresentam como vantagens a capacidade do mRNA ser facilmente modificado permitindo melhorar a imunogenicidade e de ser diretamente traduzido no citoplasma, não havendo qualquer risco de possível integração deste material genético no genoma das células do hospedeiro.⁴⁸

Conclusão

O vírus Zika é um vírus emergente que poderá ser detetado em qualquer parte do mundo onde existam mosquitos do género *Aedes*.

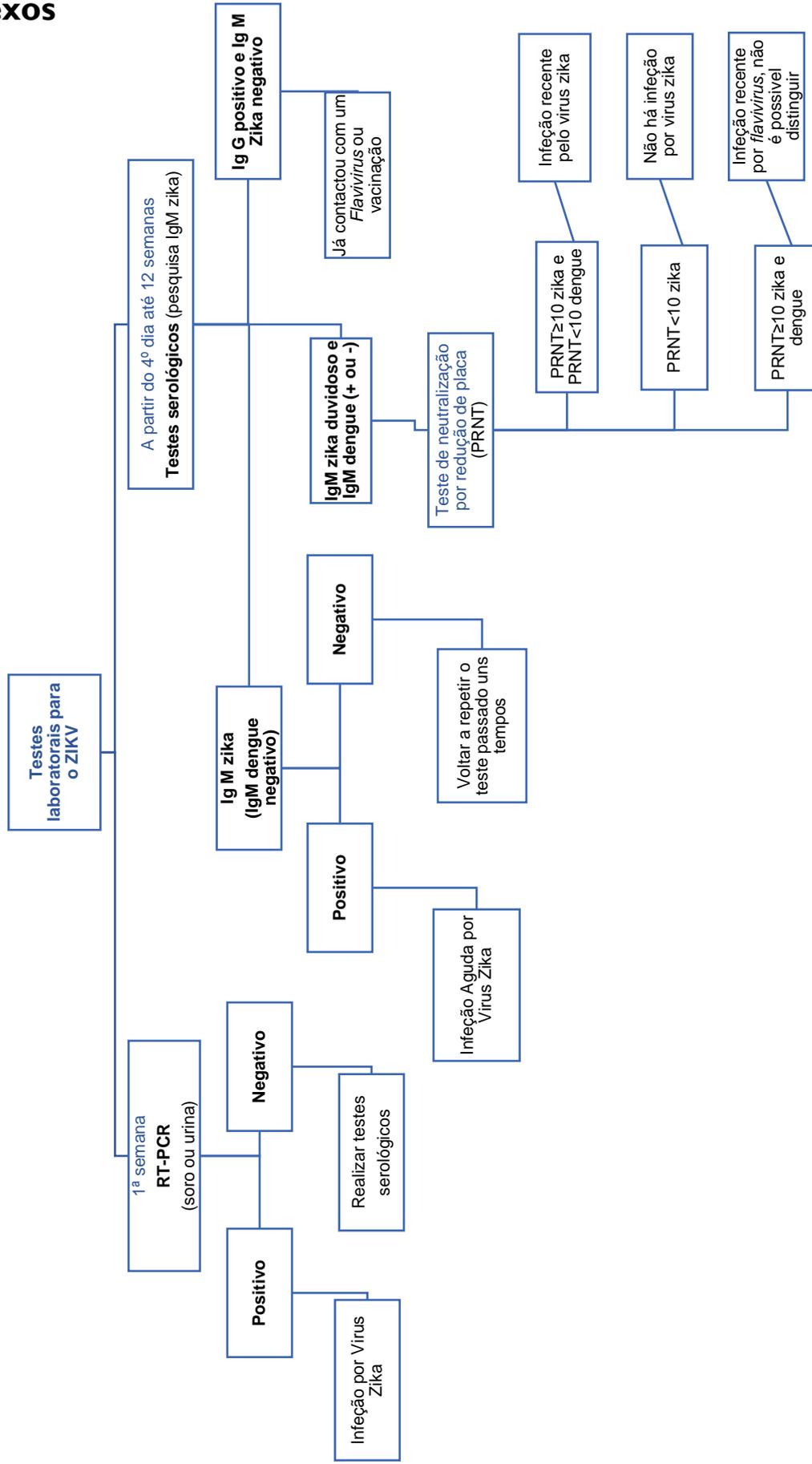
Apesar do Zika ter sido descoberto há mais de meio século, há algumas incertezas relativamente ao seu mecanismo de infeção e à forma como este potencia e desencadeia doenças. Portanto, é preciso clarificar a relação existente entre a infeção provocada pelo vírus Zika e as lesões fetais, o Síndrome de Guillain-Barré e os mecanismos de infeção subjacentes. É necessário continuar a apostar no desenvolvimento de vacinas que sejam seguras, eficazes e que garantam uma proteção a longo prazo da população, principalmente mulheres em idade fértil e grávidas, de forma a reduzir os casos de microcefalia provocados por esta infeção.

O desenvolvimento de novas vacinas deve ter em atenção a capacidade imunogénica das diferentes proteínas virais, estruturais e não estruturais. A proteína NSI devido à sua imunogenicidade poderá ser uma boa aposta. Para além das vacinas, as técnicas de diagnóstico deverão ser outra vertente a desenvolver, de modo a contornar o problema da reatividade cruzada existente entre os flavivírus permitindo assim obter um diagnóstico conclusivo.

Atualmente a população está mais consciencializada sobre o vírus Zika, as suas formas de transmissão e as precauções a ter. No entanto, deve-se continuar a apostar na divulgação de informação e na educação da população mais jovem de modo a evitar comportamentos de risco.

Anexos

Quadro Resumo do diagnóstico de infecção por vírus



Bibliografia

1. GOEIJENBIER, M. et al. - **Zika virus and the current outbreak: an overview.** The Netherlands Journal of Medicine. 74:3 (2016) 104-109.
2. MURRAY, J.S. - **Understanding Zika virus.** Journal for Specialists in Pediatric Nursing (2016) 1-9.
3. CHANG, C., et al. - **The Zika outbreak of the 21st century.** Journal of Autoimmunity. 68 (2016) 1-13.
4. CDC - **World Map of Areas with Risk of Zika.** [Acedido a 05 de julho de 2017]. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/world-map-areas-with-zika>
5. PARDIGON, N. - **Pathophysiological mechanisms of Flavivirus infection of the central nervous system.** Transfusion Clinique et Biologique. (2017).
6. CDC- **Arbovirus catalog-Spodweni** [Acedido a 7 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://wwwn.cdc.gov/arbocat/VirusDetails.aspx?ID=452&SID=1>
7. ARMSTRONG, N., HOU, W., TANG, Q.- **Biological and historical overview of Zika virus.** World Journal of Virology. ISSN 2220-3249. 6:1 (2017) 1-8.
8. SHARMA, A., LAL, S. - **Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention.** 8:110 (2017) 1-14.
9. ATIF, M., et al. - **Zika virus disease: a current review of the literature.** Infection. 44:6 (2016) 695-705.
10. CDC - **Ciclo de vida do mosquito.** [Acedido a 06 de julho 2017]. Disponível em: https://portugues.cdc.gov/img/cdc/PT_47941.pdf
11. WANG, A., et al. - **Zika virus genome biology and molecular pathogenesis.** Emerging Microbes and Infections. (2017) 1-6.
12. LI, H., et al. - **Neurobiology of Zika Virus.** Neuron review. 92:5 (2016) 949-958.
13. BOEUF, P., et al. - **The global threat of Zika virus to pregnancy: epidemiology, clinical perspectives, mechanisms, and impact.** BMC Medicine. (2016) 1-9.

14. DAWES, B.E., et al - **Research and development of Zika virus vaccines.** Nature Partner Journals (npj). 1 (2016) 1-7.
15. MIRZA, M., et al. - **Towards peptide vaccines against Zika virus: Immunoinformatics combined with molecular dynamics simulations to predict antigenic epitopes of Zika viral proteins.** (2016) 1-17.
16. GARCIA, L.L., PADILLA, L., CASTANO, J.C. - **Inhibitors compounds of the flavivirus replication process.** Virology Journal. 14:95 (2017) 1-12.
17. YUN, S., LEE, Y. - **Zika virus: An emerging flavivirus.** Journal of Microbiology. ISSN 1225-8873. 55:3 (2017) 204-219.
18. GRANT, A., et al. - **Zika virus targets human STAT2 to inhibit type I interferon signaling.** Cell Host Microbe. 19:6 (2017) 882-890.
19. NG, W., et al. - **The 5´ and 3´ Untranslated Regions of the Flaviviral Genome.** MDPI Journal. (2017) 1-14.
20. CDC – **Informações básicas sobre o Zika.** [Acedido a 15 de julho de 2017]. Disponível em: https://portugues.cdc.gov/img/cdc/PT_56374.pdf
21. BAUD, D., et al - **Zika virus: A new threat to human reproduction.** Wiley. (2016) 1-13.
22. CDC – **Transmissão sexual e prevenção.** [Acedido a 12 de julho de 2017]. Disponível em: <https://portugues.cdc.gov/zika/prevention/sexual-transmission-prevention.html>
23. ROEHRING, J., HOMBACH, J., BARRETT, A.D.T. - **Guidelines for Plaque-Reduction Neutralization Testing of Human Antibodies to Dengue Viruses.** Viral immunology. 21:2 (2008) 123-132.
24. DOGAN, A., et al - **The Zika virus and pregnancy: evidence , management, and prevention.** The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. ISSN 1476-7058. 30:4 (2017) 386-396.
25. ALAM, A., et al. - **Recent trends in ZikV research: A step away from cure.** Biomedicine and Pharmacotherapy. 91 (2017) 1152-1159.
26. CARVALHO, N., et al. - **Zika virus and pregnancy: An overview.** American Journal of Reproductive Immunology. (2017) 1-8.

27. HAJRA, A., et al. - **Zika and pregnancy: A comprehensive review.** American Journal of Reproductive Immunology (2016) 1-7.
28. JUNIOR, V., LUZ, K., PARREIRA, R., FERRINHO, P. - **Zika Virus: A Review to Clinicians.** Revista científica da Ordem dos Médicos. 28:6 (2015) 760-765.
29. RATHER, I.A., et al. - **Prevention and Control Strategies to Counter Dengue Virus Infection.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 7 (2017) 1-8.
30. FALCAO, M., et al. - **Management of infection by the Zika virus.** Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. (2016) 1-15.
31. CDC - **Doenças causadas pelo vírus Zika.** [Acedido a 18 de julho de 2017]. Disponível em: https://portugues.cdc.gov/img/cdc/PT_47885.pdf
32. CDC - **Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results.** [Acedido a 17 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6521e1.htm>
33. YUHI, N., HARTUNG, H. - **Guillain–Barré Syndrome.** The New England Journal of Medicine (2012).
34. SIMON, H.U., SPATH, P.J. - **IVIG – mechanisms of action.** Allergy. ISSN 0105-4538. (2003) 543-552.
35. FERNANDEZ-CRUZ, E., ALECSANDRU, D. - **Mechanisms of action of immune globulin.** The Journal of Translational Immunology. 157 (2009) 1-2.
36. WHO Guidelines for Drinking water Quality- **Bacillus thuringiensis israelensis (Bti) in drinking-water.** [Acedido a 25 de julho de 2017]. Disponível em: http://www.who.int/water_sanitation_health/gdwqrevision/RevisedFourthEditionBacillusthuringiensis_Bti_July272009_2.pdf
37. CDC - **Controlo de mosquitos aquando de um surto.** [Acedido a 16 de julho de 2017]. Disponível em: https://portugues.cdc.gov/img/cdc/PT_57042.pdf
38. CDC – **Controlo Integrado de Mosquitos** [Acedido a 20 julho de 2017]. Disponível em: https://portugues.cdc.gov/zika/vector/integrated_mosquito_management.html
39. GURUPRASAD, N.M., JALALI, S.K., PUTTARAJU, H.P. - **Wolbachia- a foe for mosquitoes.** Asian Pacific Journal Of Tropical Disease. 4:1 (2014) 78-81.

40. TELSCHOW, A., et al.- **Infections of Wolbachia may destabilize mosquito population dynamics.** Journal of Theoretical Biology. 428 (2017) 98-105.
41. Zara, A.L.S.A., et al. - **Estratégias de controle do Aedes aegypti : uma revisão.** Epidemiologia e serviços de saúde. 25:2 (2016) 391-404.
42. DUCA, L.M., BECKHAM, J.D., TYLER, K.L., PASTULA, D.M.- **Zika Virus Disease and Associated Neurologic Complications.** Neurological Infections (2017) 1-8.
43. CDC – **Controlo de Mosquitos em casa.** [Acedido a 12 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://portugues.cdc.gov/zika/prevention/controlling-mosquitoes-at-home.html>
44. VALENTINE, G., MARQUEZ, L., PAMMI, M. - **Therapy Zika Virus Epidemic : An Update.** Expert Review of Anti-infective Therapy. ISSN 1478-7210. (2016)
45. LIMA, N.S., ROLLAND, M., MODJARRAD, K., TRAITMANN, L. - **T Cell Immunity and Zika Virus Vaccine Development.** Cell Press. (2017) 1-12.
46. PRIYAMVADA, L., HUDSON, W., AHMED, R., WRAMMERT, J. - **Humoral cross-reactivity between Zika and dengue viruses: implications for protection and pathology.** Emerging Microbes and Infections. (2017)1-6.
42. RICHNER, J.M., et al. - **Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus** Article **Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection.** Cell. 168:6 (2017) 1114-1125.
43. LAGUNAS-RANGEL, F.A., VIVEROS-SANDOVAL, M.E., REYES-SANDOVAL, A. - **Current trends in Zika vaccine development.** Journal of virus Eradication. (2017) 124-127.