

Inês Louro dos Santos

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ébola, um Vírus Emergente: Passado, Presente e Perspetivas Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro 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

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

*Imagens de capa retiradas de pixabay.com*

*Fotografias de capa tiradas na Farmácia São José com autorização de Dr. Paulo Monteiro*

Inês Louro dos Santos

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ébola, um Vírus Emergente: Passado, Presente e Perspetivas Terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro 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

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

*Eu, Inês Louro dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2011159848, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ébola, um Vírus Emergente – Passado, Presente e Perspetivas Terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.*

*Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda a 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, 14 de julho de 2017,*

*Inês Louro dos Santos*

---

*(Inês Louro dos Santos)*

## **AGRADECIMENTOS**

**Aos meus pais**, devo-lhes a vida, a educação, a formação, as experiências que me oferecem, tudo o que hoje sou. Obrigada mãe, por me indicares sempre o melhor caminho a seguir, por nunca teres baixado os braços. Pelo teu amor sem fim! Pela tua energia, garra e profissionalismo. Obrigada por me ensinares a viver. Dizer que és a melhor mãe seria pouco! Quem me dera ser como tu... Ao meu pai, pelo exemplo de entrega àquilo a que te propões. Por me transmitires o sentido de responsabilidade, a tua determinação, a tua personalidade. Obrigada por teres deixado de fumar, por nós. Obrigada pelo teu amor e pelo teu enorme coração.

**Aos meus avós** que desde pequenina me encham de carinho, conselhos e amor. À vó Nana, por me ensinares a ler, escrever, rezar, contar, economizar, a arte de viver feliz, com sabedoria e amor. Por me mostrares que o pouco é muito e que na maioria das vezes o muito, é tão pouco. Pela tua entrega à família, paz e serenidade. Ao vô, pelos conselhos, pelos valores, pelo teu colo. Pela energia e garra, pelo espírito trabalhador e empreendedor, pela tua auto-confiança. Por seres o exemplo de Homem. Apesar das adversidades, consegues chegar sempre tão longe, em tudo o que idealizas! Obrigada por me mostrares que o respeito pelo outro é a base para ser respeitado, que nunca devemos deixar o que podemos fazer hoje para amanhã e que estas são as duas condições para construir a vida que amanhã quero ter.

**A ti, mano**, pela tua energia contagiante, pelo brilho dos teus olhos que me aquece a alma. Por seres a melhor prenda que recebi e por diariamente me surpreenderes com a tua inteligência e humanidade. És a esperança de que o amanhã será um dia fantástico!

**Ao Leo**, pela confiança, respeito e amor que nos une. Pela tua presença tão importante nesta etapa da minha vida, pela tua preocupação e por me irradiares com a tua beleza interior e com a tua alegria contagiante. Se existem almas gémeas, acredito que somos uma delas.

**À restante família e aos amigos** que têm passado pela minha vida, aos momentos que levo para a vida e àquilo que fui crescendo com cada um de vocês.

**À Natureza**, ao sol, à praia, ao campo e à terra que me viu nascer. São o refúgio e a fonte da minha energia e vitalidade. Ao nosso país, à nossa cultura, que tem mostrado ser tão grande!

**À Saúde**, que me permite ser tão feliz, a nível pessoal e profissional. A Saúde é uma bênção!

**A Deus**, que me protege e guia pelo caminho da vida. À fé que me foi transmitida...

**OBRIGADA!**

**Aos professores** da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que se dedicam de coração à arte da Ciência e se preocupam diariamente em ensinar futuras gerações. Obrigada!

Um agradecimento especial à **Professora Doutora Paula Cristina dos Santos Luxo**, que, pelo seu percurso, pelo seu conhecimento, pela sua visão prática em relação ao dia-a-dia, pela sua sinceridade constante e pela sua personalidade em geral, é para mim um exemplo de Professora, farmacêutica, mulher!

**A toda a equipa da Farmácia São José**, pelo acolhimento, por me terem mostrado as responsabilidades do trabalho de equipa e por terem partilhado comigo os frutos que desse bom trabalho resultam, tanto a nível profissional como pessoal. Obrigada por me considerarem membro da vossa equipa, por reconhecerem as minhas virtudes e me elevarem o ego dia-após-dia.

Por me terem mostrado o quanto é bela a profissão do farmacêutico comunitário.

Um agradecimento especial ao **Doutor Paulo**, por me ter acolhido, pela sua orientação, pelas suas palavras sábias e experientes, pelas conversas enriquecedoras e por ter aprendido tanto...

À Ágata Teles, pelo seu dom de ensinar, pela forma como me transmitiu os seus conhecimentos. Pelas palavras de incentivo, pelo exemplo enquanto profissional de saúde, pela energia e alegria.

À Andreia Madanelo, pelas palavras amigas, pela pessoa que és. Por me mostrares o que é ser boa profissional, por tantas vezes estares a meu lado e teres sempre uma resposta assertiva na ponta da língua. Pela tua experiência, pelos teus abraços, pela tua simpatia, obrigada!

À Carla Oliveira, por termos muito em comum e pelo teu exemplo de trabalho em equipa. Pela tua disponibilidade constante em ensinar, pela tua simpatia, pela tua energia. Obrigada!

À Deolinda, por nunca se esquecer de mim. Por valorizares o meu gosto por aprender e me permitires continuar a integrar formações que tanto têm contribuído para o meu enriquecimento pessoal e profissional.

À Susana, por partilhares comigo a tua experiência no ramo da Dermocosmética, que é tão vasta. Um dia, espero conseguir ter a tua capacidade neste ramo.

À Carla Sousa, à Isabel, à Joana, à Lígia, à Marta, ao Sr. João, ao Pedro e ao Paulo Mora, por estarem sempre disponíveis para transmitir os seus conhecimentos.

**Um Obrigada é pouco** a todos aqueles com quem partilhei esta etapa tão feliz da minha vida académica. Convosco, caríssimos Professores e colegas de equipa, tudo foi mais fácil.

## ÍNDICE

<b>PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....</b>	<b>8</b>
Introdução.....	9
I) Análise SWOT.....	10
I.1) Pontos Fortes.....	11
I.1.1) Competências Pessoais.....	11
I.1.2) Competências Profissionais.....	12
a) Formação multidisciplinar do MICF.....	12
b) Formações internas e externas e sua aplicabilidade.....	12
c) Receitas manuais, receitas eletrônicas e processamento do receituário.....	12
d) Prática na realização de análises bioquímicas.....	13
e) Prática na preparação de medicamentos manipulados.....	13
f) Processamento de encomendas, devoluções e regularizações.....	13
g) <i>Marketing</i> em Farmácia Comunitária.....	14
h) Organização de faturação.....	14
I.2) Pontos Fracos.....	15
I.2.1) Competências pessoais.....	15
a) Insegurança inicial.....	15
b) Línguas estrangeiras e linguagem gestual.....	15
I.2.2) Competências Profissionais.....	15
a) Relação DCI / nome comercial / dosagem / posologia.....	15
b) Aconselhamento de certos produtos.....	16
c) Administração de vacinas e injetáveis e Suporte Básico de Vida.....	16
d) Farmacovigilância.....	16
e) Revisão e acompanhamento farmacoterapêutico.....	16
f) Certificação.....	17
I.2.3) Equilíbrio Vida Pessoal – Vida Profissional.....	17
I.3) Oportunidades.....	18
I.3.1) Formação contínua e promoção da saúde comunitária.....	18
I.3.2) O novo consumidor e as suas necessidades.....	19
a) Rótulo de qualidade dos produtos vendidos em Farmácia Comunitária.....	19
b) Disponibilidade de diálogo farmacêutico-doente e dispensa ativa.....	19
c) Implementação de consulta farmacêutica.....	19
d) Implementação de <i>software</i> para acompanhamento individualizado.....	19
e) Dispensa de medicamentos ao domicílio.....	19
f) Acordos com empresas e lares.....	20
g) Investigação em contexto de Farmácia Comunitária.....	20

1.4) Ameaças .....	21
1.4.1) Formação do farmacêutico.....	21
1.4.2) Conjuntura política, social e económica.....	21
a) Venda de MNSRM e dispositivos médicos fora da farmácia .....	21
b) Gestão de tempo e alturas de maior afluência.....	22
c) Flutuação constante dos preços dos medicamentos.....	22
d) Rutura de <i>stocks</i> nacionais .....	22
e) Retirada de lotes de medicamentos e a comunicação pelos <i>media</i> .....	22
f) Atualização tecnológica e falhas no sistema.....	23
g) Novo perfil do consumidor .....	23
2) A importância do farmacêutico .....	24
2.1) Um caso de hipertensão que fidelizou a utente.....	24
2.2) Um caso de infeção urinária recorrente.....	25
2.3) Uma abordagem descontraída que conquistou a confiança da utente.....	25
2.4) Um caso de varicela, com uma utente habitual.....	27
2.5) Uma abordagem individualizada no alívio dos sintomas de prurido.....	28
2.6) Um caso de onicomicose .....	29
2.7) Uma abordagem individualizada no tratamento de uma onicomicose.....	28
Considerações Finais .....	30
Referências Bibliográficas.....	31

## **PARTE II: ÉBOLA, UM VÍRUS EMERGENTE: PASSADO, PRESENTE E PERSPETIVAS TERAPÊUTICAS .....**

Abreviaturas.....	35
Resumo .....	36
Abstract .....	37
Introdução.....	38
1) Classificação taxonómica, características gerais e epidemiologia.....	39
1.1) <i>Zaire ebolavirus</i> .....	40
a) A grande epidemia de 2013-2016 .....	41
b) Surto de abril/maio de 2017.....	42
1.2) <i>Sudan ebolavirus</i> .....	43
a) O surto do ano 2000 – Uganda.....	43
1.3) <i>Reston ebolavirus</i> .....	43
1.4) <i>Tai Forest ebolavirus</i> .....	44
1.5) <i>Bundibugyo ebolavirus</i> .....	44
2) Ciclo de vida – do reservatório à infeção .....	45



3) Desenvolvimento científico – Uma necessidade urgente.....	49
3.1) Modelos animais e a sua utilidade na descoberta de novas terapêuticas .....	49
a) Roedores .....	50
b) Suínos .....	51
c) Primatas não humanos.....	52
3.2) Ensaios clínicos .....	54
3.2.1) Fármacos Candidatos.....	54
a) Favipiravir .....	55
b) ZMapp® .....	56
c) Interferão $\beta$ -I .....	58
3.2.2) Vacinas Candidatas .....	59
a) rVSV-ZEBOV-GP.....	60
b) GamEvac-Combi.....	61
c) Ad26.ZEBOV & MVA-BN-Filo® .....	62
Considerações Finais .....	63
Referências Bibliográficas.....	64

## **PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

### **ABREVIATURAS**

APCER	<i>Associação Portuguesa de Certificação</i>
CC	<i>Cartão de Cidadão</i>
CCF	<i>Centro de Conferência de Faturas</i>
CE	<i>Contraceção de Emergência</i>
DCI	<i>Designação Comum Internacional</i>
FFUC	<i>Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra</i>
FPS	<i>Fator de Proteção Solar</i>
HMG-CoA redutase	<i>3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase</i>
IMC	<i>Índice de massa corporal</i>
INFARMED, I.P.	<i>Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.</i>
MICF	<i>Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas</i>
MNSRM	<i>Medicamentos não sujeitos a receita médica</i>
MSRM	<i>Medicamentos sujeitos a receita médica</i>
OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
PNV	<i>Plano Nacional de Vacinação</i>
PVP	<i>Preço de Venda ao Público</i>
RAM	<i>Reação adversa a um medicamento</i>
SNF	<i>Sistema Nacional de Farmacovigilância</i>
SNS	<i>Sistema Nacional de Saúde</i>
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats (Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades, Ameaças)</i>

## Introdução

A profissão do farmacêutico comunitário teve origem por volta do século XIII, altura em que os boticários eram responsáveis por comercializar produtos ligados à saúde. Até ao século XIX, era nas boticas que se transmitiam os conhecimentos, se partilhavam opiniões e se formavam novos boticários. No ano de 1836 foi criada a Escola de Farmácia anexa à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, tendo nascido o ensino superior farmacêutico. Contudo, só em 1902 foi aprovada a reforma que passou a obrigar todos os candidatos a futuros farmacêuticos à frequência do curso de Farmácia<sup>1</sup>.

A formação técnico-científica fez com que o farmacêutico comunitário fosse muito bem reconhecido pela sociedade. Ao longo dos anos, a profissão do farmacêutico tem vindo a sofrer algumas alterações, fruto do desenvolvimento industrial e dos contextos sócio económicos. Atualmente, o Farmacêutico Comunitário tem a capacidade de adquirir, armazenar, dispensar, aconselhar e administrar medicamentos e produtos de saúde; preparar medicamentos manipulados; gerir o funcionamento de uma farmácia; determinar parâmetros bioquímicos e fisiológicos; administrar vacinas e medicamentos injetáveis; realizar Suporte Básico de Vida a indivíduos em perigo; educar e promover a saúde e qualidade de vida; atuar preventivamente, acompanhar o doente a nível farmacoterapêutico e intervir quando necessário; implementar formulários e protocolos terapêuticos, gerindo a terapêutica do utente; identificar os riscos clínicos e tomar medidas de farmacovigilância; investigar e publicar projetos que contribuam para o desenvolvimento científico<sup>2</sup>.

Pelo vasto leque de oportunidades de trabalho que a Farmácia Comunitária apresenta, considero ser uma área bastante aliciante para qualquer jovem farmacêutico recém-graduado, com motivação e espírito pró-ativo e de iniciativa. Tendo em conta a exigência cada vez maior da sociedade em que vivemos, torna-se necessário que o farmacêutico saiba fazer um autodiagnóstico das suas potencialidades e que reconheça os pontos que pode melhorar, de modo a avançar progressivamente no sentido de melhoria da qualidade dos serviços que oferece à população. É também no reconhecer das ameaças da profissão que nos poderemos munir das capacidades necessárias para ultrapassar esses mesmos obstáculos. De olhos postos no futuro, somos nós, nova geração de farmacêuticos, quem tem maior facilidade em aceitar a mudança e devemos como tal agarrar as oportunidades que aparecem, ganhando terreno neste mundo cada vez mais tecnológico e desmaterializado e implementando estratégias inovadoras no seio da comunidade, que um dia, nos agradecerá.

## I) Análise SWOT

Associo a vertente interna da análise SWOT, que depende apenas de mim, a uma balança, à qual pretendo estar sempre atenta. O meu objetivo é que o prato dos meus pontos fortes esteja sempre mais pesado que o dos pontos fracos e que a diferença entre um e outro vá sempre aumentando ao longo da vida, tal como foi aumentando ao longo do estágio. Reconhecer os pontos fracos é o ponto-chave para os tornar fortes e os pontos fortes terão de ser trabalhados, para não se tornarem fracos.

### PONTOS FORTES

#### COMPETÊNCIAS PESSOAIS

#### COMPETÊNCIAS PROFISSIONAIS

*Formação multidisciplinar do MICF*  
*Formações internas e externas e sua aplicabilidade*  
*Receitas manuais, eletrónicas e processamento de receituário*  
*Prática na realização de análises bioquímicas*  
*Prática na preparação de medicamentos manipulados*  
*Processamento de encomendas, devoluções e regularizações*  
*Marketing em farmácia comunitária*  
*Organização de faturação*

### PONTOS FRACOS

#### COMPETÊNCIAS PESSOAIS

*Insegurança inicial*  
*Línguas estrangeiras e linguagem gestual*  
**COMPETÊNCIAS PROFISSIONAIS**  
*Relação DCI / nome comercial / dosagem / posologia*  
*Aconselhamento de certos produtos*  
*Administração de vacinas e injetáveis e suporte básico de vida*  
*Farmacovigilância*  
*Revisão e acompanhamento farmacoterapêutico*  
*Certificação*

#### EQUILÍBRIO VIDA PESSOAL – VIDA PROFISSIONAL

A análise externa, não dependendo apenas de mim, encaro-a como uma bússola, em que as oportunidades que o meio envolvente oferece, me indicarão o melhor caminho a seguir. O truque é estar atento às ameaças que nos rodeiam, para que consigamos evoluir.

### OPORTUNIDADES

#### FORMAÇÃO CONTÍNUA E PROMOÇÃO DA SAÚDE

#### O NOVO CONSUMIDOR E AS SUAS NECESSIDADES

*Rótulo de qualidade dos produtos vendidos em farmácia*  
*Disponibilidade de diálogo farmacêutico-doente; dispensa ativa*  
*Implementação de consulta farmacêutica*  
*Implementação de software para acompanhamento*  
*Dispensa de medicamentos ao domicílio*  
*Acordos com empresas e lares*  
*Investigação em contexto de farmácia comunitária*

### AMEAÇAS

#### FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO

#### CONJUNTURA POLÍTICA, SOCIAL E ECONÓMICA

*Venda de MNSRM e dispositivos médicos fora da farmácia*  
*Gestão de tempo e alturas de maior afluência*  
*Flutuação constante do preço dos medicamentos*  
*Rutura de stocks nacionais*  
*Retirada de lotes e a comunicação pelos media*  
*Atualização tecnológica e falhas no sistema*  
*Novo perfil do consumidor*

A análise SWOT tem importância não só ao longo do estágio, mas ao longo do percurso profissional que se seguirá, permitindo a evolução contínua.

## **I.1) Pontos Fortes**

### **I.1.1) Competências Pessoais**

Ao longo do meu estágio na Farmácia São José, tive oportunidade de me conhecer a mim mesma enquanto profissional e de desenvolver algumas características e aprimorar outras em relação à minha personalidade. Confesso que me surpreendi a mim mesma, de uma forma muito positiva, pela facilidade que tive em comunicar com os utentes, com a equipa e com as relações de confiança criadas entre ambos. Uma boa comunicação entre todos é a base para o estabelecimento de uma boa imagem de nós mesmos e da farmácia em geral. Existem aspetos que poderão também ajudar a criar uma boa imagem, como a pontualidade, a responsabilidade, o sentido de organização, o dinamismo, a simpatia, o pensamento flexível, a capacidade de resposta às questões colocadas, a capacidade de integração, os cuidados com a imagem pessoal, postural, colocação da voz e gestos efetuados, aspetos que tive sempre em atenção para nunca dececionar a entidade que me acolheu. Ao longo do estágio, fui-me mantendo atenta aos profissionais que me rodeavam, uma equipa impecável, que pelo seu exemplo me mostrou como deveria ser e agir para me equiparar minimamente à qualidade desta grande equipa. Fui aprendendo com cada um deles e quando dei por mim, estava tão bem integrada que me fizeram sentir como se fosse membro daquela nobre equipa. Com o passar do tempo, verifiquei que o meu gosto por ajudar os outros não se aplicava apenas ao utente que me chegava ao balcão, mas também aos novos estagiários que iam entrando para a farmácia. Faziam-me recordar os dias em que entrei, as dúvidas iniciais que tive e como tal, ofereci sempre a minha ajuda aos novos elementos que em pouco tempo, se tornaram também eles, parte da equipa. Juntos, fomos conseguindo concretizar as missões que nos iam sendo destinadas e dia-após-dia, os laços foram-se fortificando.

Pessoalmente, constatei que a minha capacidade de inovação, autonomia, motivação, garra e entusiasmo foram os pilares para que ao longo do estágio nunca tivesse tido um único momento morto e que a força de vontade é o único fator impulsionador ou impeditivo de evolução. Um exemplo foi a iniciativa que tomei em iniciar na farmácia a recolha de tampinhas para crianças com paralisia cerebral, que teve uma boa aderência por parte da comunidade.

Concluí que uma equipa responsável, organizada e onde predomine a comunicação entre todos é a base para que qualquer negócio corra bem e percebi que a importância dos atributos de personalidade são tão ou mais importantes no futuro profissional do que quaisquer outras características.

## **1.1.2) Competências Profissionais**

### **a) Formação multidisciplinar do MICF**

A formação multidisciplinar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) permitiu-me ter uma base teórica sólida sobre as mais variadas temáticas relacionadas com o medicamento, a doença e aspetos relacionados com a qualidade de vida do utente. Ver aplicados os conhecimentos teóricos a situações práticas foi para mim a concretização de um sonho pessoal.

Também a deontologia, legislação farmacêutica e unidades curriculares direcionadas à gestão me ofereceram uma noção de como deveria agir em conformidade e trabalhar no sentido de oferecer à farmácia onde estagiei a melhor prestação possível. Estou grata à formação que recebi e considero ser um ponto bastante forte para o meu futuro.

### **b) Formações internas e externas e sua aplicabilidade**

As inúmeras formações que recebi foram um estímulo e uma grande ajuda no aconselhamento. Ao longo do meu estágio, inscrevi-me em todas as formações externas e frequentei todas as formações internas porque sem dúvida alguma, em todas elas aprendi alguma coisa que me ficará na memória para o futuro. Considero o gosto pela frequência nas formações um ponto bastante positivo em mim porque esta motivação leva-me a aprender mais e a acumular cada vez mais conhecimentos. Apesar de na maioria das vezes, as formações serem muito direcionadas para um produto em específico, levam-me a recordar conhecimentos teóricos aprendidos ao longo do meu percurso académico e a sua relação com a prática durante a formação ajuda-me a consolidar esses mesmos conceitos.

### **c) Receitas manuais, receitas eletrónicas e processamento do receituário**

Pelo contexto social onde a farmácia São José está enquadrada, tive oportunidade de contactar com muitas receitas manuais, o que me obrigou a estar atenta a vários aspetos que nas receitas eletrónicas muitas vezes passam ao lado. Estando cada vez mais em desuso, as receitas manuais obrigam a que o farmacêutico esteja atento a aspetos, como a(s) entidade(s) que participam a medicação, regimes especiais de participação, a validade da receita, a assinatura do médico prescriptor, bem como a sua vinheta, o número máximo de medicamentos prescritos por linha e por receita, o preenchimento correto do cabeçalho e a inexistência de rasuras na receita. Tive também a oportunidade de participar ativamente no processamento do receituário, conferindo os aspetos que pudessem levar à não-aceitação da receita por parte do Centro de Conferência de Faturas (CCF).

#### **d) Prática na realização de análises bioquímicas**

Acompanhei alguns utentes que recorriam à farmácia para controlo habitual da pressão arterial, o que me deu oportunidade de estabelecer laços de confiança com os utentes e de fidelizar utentes à farmácia, o que me deu muita satisfação por sentir que o meu valor enquanto profissional estava a ser reconhecido. Fiquei responsável pelos rastreios realizados no Dia Mundial da Saúde, nomeadamente de colesterol total, glicémia, pressão arterial e Índice de Massa Corporal (IMC), o que me deu oportunidade de por em prática os meus conhecimentos para aconselhar o utente.

#### **e) Prática na preparação de medicamentos manipulados**

Na farmácia São José, é utilizado o programa Softgaleno<sup>®</sup>, que possibilita um controlo de *stocks* de matérias-primas eficaz, bem como das respetivas validades. É um programa relativamente intuitivo onde se pode consultar tabelas de formulários e registar os medicamentos que vão sendo preparados. Ao longo do processo de registo, o programa vai solicitando o preenchimento dos requisitos necessários para que se consiga finalizar a operação. Preparei alguns medicamentos manipulados, sob orientação da farmacêutica responsável ao longo do meu estágio, tendo a possibilidade de por em prática conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação académica. Considero ser um ponto forte no sentido em que me sinto estimulada a frequentar o curso “Medicamentos Manipulados na Farmácia” para no futuro exercer esta função. A manipulação de medicamentos oferece a personalização do medicamento à exigência clínica do utente e este é um fator diferenciador que a farmácia poderá oferecer.

#### **f) Processamento de encomendas, devoluções e regularizações**

Sempre que um medicamento não se encontra em *stock* na farmácia ou que se pretenda garantir os *stocks* mínimos é necessário fazer a sua encomenda, seja ela instantânea, diária, ou diretamente aos laboratórios ou fornecedores. Para garantir uma boa gestão de *stocks*, é necessário dar entrada dos produtos assim que cheguem à farmácia, uma posterior arrumação estratégica dos mesmos e um controlo de validades periódico. Deve ser feita uma atualização de *stock* mínimo e máximo tendo em conta a rotatividade sazonal e a saída dos produtos, tendo de se analisar o histórico de vendas ao longo do tempo. Tive a oportunidade de realizar todas estas tarefas, bem como com o procedimento de devoluções de produtos e respetiva regularização ou quebra quando as mesmas não são aceites. O facto de ter estagiado numa farmácia onde o trabalho de *back office* é tão bem estruturado foi um ponto forte no sentido em que me sinto capacitada a realizá-las de forma autónoma.

### **g) Marketing em Farmácia Comunitária**

O *Marketing* em farmácia comunitária foi um aspeto que me atraiu muito desde início. Aprendi que a disposição dos lineares, gôndolas e montras é um fator crucial para aumentar a visibilidade de um produto e consecutivamente a sua venda. Tendo isto em mente, tive a oportunidade de dar asas à minha criatividade e usar medidas estratégicas para chamar a atenção do utente para um local da farmácia ou para um produto em específico. O *marketing* em farmácia comunitária, não só oferece vantagens económicas para a farmácia e para o utente, como também benefícios para a saúde do indivíduo. Exemplos disso são os rastreios de saúde capilar e de pele, que têm por objetivo a venda de uma gama de produtos, mas que podem contribuir para a deteção precoce de algumas patologias. Também o dia das mães e bebés tem como objetivo dinamizar o *stock* de produtos de puericultura, mas as ecografias grátis acabam por oferecer satisfação aos utentes, no sentido em que todas as mães saem da farmácia nesse dia com um sorriso enorme no rosto. Outros exemplos são os produtos sazonais, como a proteção solar, que pelo facto de estarem mais expostos nos lineares, são vendidos mais facilmente, sendo benéfico para a saúde da população.

Realço ainda o ***cross-selling*** e ***up-selling***, que são técnicas de venda diferenciadas que dão benefício tanto ao utente como à farmácia. Enquanto numa se apresenta um produto complementar àquele que foi solicitado, na outra é incrementado valor à compra sem que o preço aumente, como é o caso de promoções “leve 2, pague 1” ou por exemplo da possibilidade da aquisição de um produto através dos pontos do Cartão Saúde. Estas técnicas exigem uma escuta ativa para sermos capazes de resolver o problema inicial do utente, seguida da identificação das suas necessidades, com o objetivo de adicionar valor à venda, tanto para o utente, como para a farmácia.

Todas estas estratégias requerem um grande conhecimento dos produtos que estão à disposição na farmácia e um excelente aconselhamento dos mesmos para conseguir transformar as características de um produto em vantagens e benefícios para o utente. Procurei apreender informação junto da equipa da farmácia e estar a par de todas as formações pois foram fundamentais para o bom uso destas técnicas durante o estágio.

### **h) Organização de faturação**

Senti que a minha capacidade de organização foi um ponto forte no meu estágio no sentido em que me foi encarregue a função de organizar a faturação para a sua arquivação. Este é um processo moroso, que exige a máxima organização para que sempre que necessário, se encontre de forma rápida o documento pretendido, quando arquivado.



## **1.2) Pontos Fracos**

### **1.2.1) Competências pessoais**

#### **a) Insegurança inicial**

A duas primeiras semanas de estágio permitiram-me a ambientação ao sistema informático e a absorção de técnicas de aconselhamento, que me foram muito úteis a partir do momento em que comecei a fazer atendimento sozinha e a ser responsável pela cedência do medicamento ou produto à pessoa que chegava até mim. Contudo, essa responsabilidade, durante esse tempo, deixava-me receosa e insegura de mim mesma. Essa foi a primeira barreira que felizmente, consegui ultrapassar em pouco tempo. É certo que ainda hoje me sinto mais confortável a aconselhar determinados medicamentos ou produtos em relação a outros, mas estou ciente que quanto maior for a experiência e a formação contínua, na qual tenho apostado uma parte do meu tempo, maiores serão as probabilidades de num futuro próximo me sentir tranquila a aconselhar qualquer produto ou medicamento.

#### **b) Línguas estrangeiras e linguagem gestual**

Tendo em conta a importância da comunicação no contexto de farmácia comunitária, pretendo num futuro próximo apostar nas línguas estrangeiras porque ao longo do estágio apercebi-me que com a globalização, não só o inglês, mas também outras línguas são essenciais à comunicação e que não domino da forma que pretendo um dia dominar. Pretendo também apostar na linguagem gestual, pois embora haja sempre forma de comunicar com pessoas surdas ou mudas por outras vias, como a linguagem escrita por exemplo, penso ser uma forma de ajudar à sua integração na sociedade e que o profissional de saúde deverá dar o exemplo nesse sentido.

### **1.2.2) Competências Profissionais**

#### **a) Relação DCI / nome comercial / dosagem / posologia**

A grande panóplia de produtos e medicamentos deixaram-me um pouco confusa no sentido em que estabelecer a ligação entre designações comuns internacionais (DCI), nomes comerciais e a sua relação com a dosagem e posologia não foi fácil de início. Consegui ao longo do tempo trabalhar esse aspeto, não só pelo contacto que fui tendo com os medicamentos em contexto de atendimento, mas também adotando estratégias pessoais enquanto dava entradas de encomendas, enquanto inseria produtos no robot ou os arrumava nas respetivas prateleiras ou até enquanto conferia prazos de validade.

## **b) Aconselhamento de certos produtos**

De início muitas foram as questões que levantei. O acompanhamento que me foi dado sempre que levantava alguma questão ou me surgia alguma dúvida e todas as formações quase diárias, internas ou externas, que fui tendo ao longo do estágio, foram essenciais, principalmente em áreas que me sentia mais insegura, como a dermocosmética, puericultura, maternidade, produtos de emagrecimento, de ortopedia, colírios e gotas auriculares. As consultas de nutrição e de podologia, bem como os rastreios capilares e de pele e o dia das mães e bebés estimulam as vendas de produtos relacionados com as respetivas ações, exigindo um conhecimento mais abrangente dos mesmos, o que também me ajudou a melhorar. Os produtos homeopáticos são os que sinto maior dificuldade em aconselhar.

## **c) Administração de vacinas e injetáveis e Suporte Básico de Vida**

Apesar de ter assistido por várias vezes à administração de vacinas e injetáveis e de ter procedido à faturação das mesmas, nunca exerci essa função, sendo esse um ponto fraco que pretendo colmatar num futuro breve com o curso de administração de vacinas e injetáveis não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV). A mesma situação é aplicável ao Suporte Básico de Vida, em que, apesar de ter algumas noções, não tenho o curso e, portanto, não me sinto capacitada de exercer essa função. Todo o profissional de saúde deveria ter o Curso de Suporte Básico de Vida pois não só em contexto de trabalho, mas também no dia-a-dia, existirá sempre a probabilidade de presenciarmos situações de risco.

## **d) Farmacovigilância**

Não tive oportunidade de notificar nenhuma reação adversa a um medicamento (RAM) ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF).

Apesar de na teoria, ter uma noção de como se concretiza esse processo, não possuo qualquer experiência prática nesse sentido, considerando ser um ponto fraco.

## **e) Revisão e acompanhamento farmacoterapêutico**

A Farmácia São José não tem por hábito a realização de consultas de revisão e acompanhamento farmacoterapêutico por isso não tive ainda qualquer experiência prática em contexto laboral. Considero ser um ponto fraco no meu percurso enquanto estagiária, mas que no futuro, poderá ser facilmente ultrapassável graças às noções que me foram transmitidas nas disciplinas de Farmácia Clínica e Avaliação Farmacoterapêutica em Cuidados Primários de Saúde, que são bases sólidas para conseguir implementar consultas de revisão e acompanhamento farmacoterapêutico em qualquer Farmácia Comunitária.

## **f) Certificação**

A farmácia São José não é certificada pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER) mas possui uma excelente gestão, estando implementados internamente processos que ajudam na melhoria contínua da qualidade e que me ajudaram a desenvolver qualidades enquanto futura farmacêutica. Contudo, não possui toda a consequente envolvimento burocrática, como políticas de qualidade, auditorias internas, externas, entre outros. Considero que a nível burocrático é um ponto fraco por não ter sido trabalhado no estágio.

## **g) Conferência de receituário e gestão de psicotrópicos**

Os psicotrópicos e estupefacientes exigem um controlo rigoroso, pela capacidade de modulação do sistema nervoso central e indução de habituação. Desde a sua entrada, em que é emitido um duplicado que deverá ser rubricado e devolvido ao fornecedor como prova de chegada, é necessário realizar uma série de processos que garantam que o seu uso é estritamente para fins clínicos. No ato de dispensa, têm de ser cumpridos vários requisitos, nomeadamente o preenchimento de informações relativas ao prescriptor, ao doente a quem foi prescrita a medicação e ao adquirente, sendo obrigatória a apresentação do cartão de cidadão (CC). No final, são emitidos dois documentos que deverão ser guardados juntamente com a receita (caso não seja eletrónica) para que depois seja realizada a gestão dos mesmos. Sinto-me apta a dispensar psicotrópicos e estupefacientes, tendo-o feito por diversas vezes, mas não me sinto capacitada de conseguir realizar a conferência de lotes do receituário no final de cada mês.

### **1.2.3) Equilíbrio Vida Pessoal – Vida Profissional**

Um dos maiores desafios que senti relaciona-se com a realidade da sociedade atual. O Homem moderno tem de ser bom gestor do seu próprio tempo e energia, para conseguir concretizar aquilo que considera ser realmente importante.

Este estágio fez-me crescer enquanto pessoa pois ao olhar para trás, verifico que no futuro terei de priorizar os meus hábitos, reconhecer as minhas limitações e separar o tempo privado do contexto profissional. Sei que a vida nos exige constantemente que pensemos e façamos muitas coisas ao mesmo tempo e parece que essa exigência é a base para alcançarmos a perfeição humana. Aprendi que a perfeição humana é inalcançável e que é preferível ser paciente comigo mesma, sendo realista, do que ter uma vida ocupada de mais. Percebi que a dificuldade que senti neste campo é partilhada com muitas pessoas que chegam à Farmácia com receitas de benzodiazepinas, referindo que só assim conseguem acalmar e adormecer ao final de um dia desgastante de trabalho.

Verifiquei que, ao entrar na vida adulta, os níveis de ansiedade têm tendência a aumentar e que o *stress* diário gera desequilíbrios emocionais, psicológicos, sociais, alimentares e desordens músculo-esqueléticas. Aprendi que xenobióticos como a cafeína não deverão ser a fonte de energia do organismo, mas sim um ciclo sono-vigília regulado e que a rentabilidade do dia-a-dia não está diretamente relacionada com as horas de trabalho, mas com a qualidade do mesmo. Percebi que após um dia de trabalho bem-sucedido devemos celebrar cada progresso, mas que após um dia de trabalho não tão rentável nos devemos abstrair e desligar o botão profissional assim que chegamos a casa. Se assim não for, os níveis de irritabilidade tendem a aumentar. Uma caminhada e algum exercício após o trabalho não é uma perda de tempo, pois os níveis de endorfina elevam-se de tal modo que a sensação de cansaço parece diminuir e a energia renascer. É este binómio vida profissional – vida pessoal que me pareceu ser o ponto mais difícil de superar no futuro, pois tem de ser trabalhado diariamente com base nos objetivos de vida a curto, médio e longo prazo.

### **1.3) Oportunidades**

#### **1.3.1) Formação contínua e promoção da saúde comunitária**

A nível académico, uma grande oportunidade para os futuros farmacêuticos seria uma melhor adequação do plano de estudos às necessidades atuais do mercado de trabalho. No que toca à farmácia comunitária, deveriam ser lecionados conteúdos relacionados com produtos homeopáticos ou pelo menos abordar essa temática de modo a formular uma opinião geral concisa. Deveria ser reforçada a abordagem de alguns tópicos (como a farmacoeconomia) e introduzidos mais casos práticos em todas as unidades curriculares.

A possibilidade de formação contínua e o vasto leque de informação à disposição para atualizar constantemente os conhecimentos é a melhor forma do farmacêutico progredir na carreira e consecutivamente ajudar a saúde comunitária que o verdadeiro objetivo da profissão. A promoção da mesma é uma oportunidade que o farmacêutico tem para se distinguir da restante classe de profissionais de saúde pela facilidade em abordar o utente e dinamizar a relação com o mesmo, por exemplo, através de palestras temáticas sobre aspetos que vão estando no foco das atenções ou necessidades dos utentes ou atividades que sejam do seu interesse. Toda e qualquer atividade dinamizada pela farmácia oferece benefícios tanto para o utente como para o incremento das vendas, como para o farmacêutico que é obrigado a aprofundar conhecimentos e ainda para o reconhecimento da importância da profissão junto da população.

### **1.3.2) O novo consumidor e as suas necessidades**

#### **a) Rótulo de qualidade dos produtos vendidos em Farmácia Comunitária**

O rótulo de qualidade é por si só uma oportunidade que o farmacêutico tem para que consiga incrementar as vendas a um consumidor cada vez mais exigente.

#### **b) Disponibilidade de diálogo farmacêutico-doente e dispensa ativa**

A disponibilidade de diálogo entre o farmacêutico e o utente será sempre uma oportunidade, dependente da capacidade de gestão do tempo de atendimento.

A capacidade de realizar uma escuta ativa, usar a informação no momento certo, respeitar sempre a decisão do utente e ajudá-lo a resolver o problema que o trouxe à farmácia é o ponto chave para a concretização de uma relação de confiança.

#### **c) Implementação de consulta farmacêutica**

A implementação de consultas de revisão e acompanhamento farmacoterapêutico ou acompanhamento de certas doenças crónicas é uma oportunidade. O farmacêutico não tem a capacidade de diagnosticar, mas tem a capacidade de detetar precocemente sinais de alerta que deverão ser encaminhados para os respetivos especialistas, bem como de acompanhar o percurso de uma doença. Perante uma população polimedicada e a realidade sócio-económica atual, a implementação destes serviços é uma necessidade que acrescentará benefícios ao utente, à farmácia e à profissão.

#### **d) Implementação de *software* para acompanhamento individualizado**

A implementação de um *software* que facilite um acompanhamento individualizado do utente, será uma oportunidade para podermos intervir quando necessário que facilitará todo o processo de tomada de decisões e vendas.

#### **e) Dispensa de medicamentos ao domicílio**

A criação de um *software* compatível com *Android* e *iOS*, onde o consumidor comunique com o farmacêutico via *chat* ou videochamada oferece a possibilidade de manter o aconselhamento individualizado, ao mesmo tempo que o utente tem a capacidade de verificar os produtos que pode adquirir. A facilidade com que recebe a sua encomenda encantará tanto o utente idoso que tem dificuldade em se deslocar à farmácia como o novo consumidor que não tem tempo a perder e que gosta de um atendimento prático e eficaz. Esta situação requer um ajuste exigente. Porém, temos de agarrar as oportunidades e mostrar o nosso valor.

## **f) Acordos com empresas e lares**

Os acordos com empresas e lares contribuem para a fidelização de um mercado à farmácia. Esta realidade representa oportunidades de serviços diferenciados. Relativamente aos lares, onde a população é maioritariamente polimedicada, faz todo o sentido a implementação de um serviço de revisão e acompanhamento farmacoterapêutico. Também no contexto empresarial se poderia introduzir o conceito de dispensa e aconselhamento à empresa. Tanto em empresas como em lares, a integração do serviço de preparação individualizada da medicação (PIM), teria todo o benefício para o utente, no sentido em que conduziria a uma melhor adesão à terapêutica e vantagens em relação à eficácia e segurança<sup>3</sup>.

## **g) Investigação em contexto de Farmácia Comunitária**

Todas as novas oportunidades que o mundo oferece ao farmacêutico oferecem a possibilidade de concretização de investigação científica no seio da Farmácia Comunitária. Com a implementação de *softwares* auxiliares e de serviços que aproximem o farmacêutico do utente permitem um estudo cada vez mais rigoroso de vários aspetos relacionados com o medicamento. A possibilidade de acompanhamento do utente no seu dia-a-dia, no seu local habitual de trabalho, no seu lar ou na sua casa, permite uma perceção mais realista dos hábitos do utente e exclui fatores interferentes à análise de várias situações. Um exemplo disso é a medição da pressão arterial, que se sabe ser tão afetada pelo facto de o utente sair da sua zona de conforto. A minimização de muitos destes fatores e o aumento da perceção da realidade do utente, permite uma análise mais realista do assunto a investigar. O que se sabe em relação a interações medicamentosas, interações de medicamentos com alimentos ou até relacionado com a farmacovigilância de medicamentos, poderia ir muito mais além se em farmácia comunitária se praticasse o hábito de investigar todos esses assuntos, publicando posteriormente junto da comunidade científica as descobertas encontradas.

O farmacêutico comunitário poderá ter uma oportunidade enquanto investigador se tiver motivação para tal e se a farmácia o permitir. A exigência de um trabalho de investigação é imensa e talvez o impedimento a que seja feita muito pouca investigação em farmácia comunitária seja o tempo que esta necessita e a conjuntura económica envolvente.

No entanto, se o evoluir da nossa profissão for no sentido que tenho referido ao longo do meu relatório de estágio, a tecnologia e a digitalização de todos as observações, parâmetros, análises e comentários relacionados com a medicação facilita uma análise estatística mais rápida e eficiente e consecutivamente diminuirá o tempo prescindido para a análise dos resultados da investigação que se pretende por em curso.

## **1.4) Ameaças**

### **1.4.1) Formação do farmacêutico**

A formação é o maior ponto forte do farmacêutico no sentido em que a abrangência das suas bases académicas, lhe permitem ter um conhecimento amplo sobre as várias temáticas relacionadas com a saúde e a qualidade de vida. Passa a ser uma ameaça quando a formação recebida não se relaciona com a realidade em constante mutação. Relativamente ao Plano Curricular do MICF, este fornece sem dúvida as bases teóricas necessárias para que o recém-graduado seja capaz de enveredar pela sua área de atividade preferencial. Mas em relação ao ramo de Farmácia Comunitária, existem alguns pontos que a meu ver, poderão ser atualizados ou reformulados para deixarem de ser uma ameaça e passarem a representar uma forma de diferenciação do estudante da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). Em geral, todas as unidades curriculares deveriam aliar à formação teórica, casos práticos de modo a que seja mais fácil integrar os conhecimentos, mais estimulante para o estudante e melhor para o seu futuro em contexto laboral. A área da farmacoeconomia deveria ser mais desenvolvida, sendo relevante para o futuro da profissão existirem farmacêuticos especializados nesta área para que os obstáculos que se impõem à profissão sejam ultrapassados. Existe alguma carência de informação em alguns produtos, como é o caso das gotas auriculares, colírios, produtos de dermocosmética, puericultura, maternidade e ortopedia. Como a procura de terapêuticas homeopáticas tem aumentado nos últimos tempos, é importante que os futuros farmacêuticos tenham uma opinião uniforme em relação ao tipo de aconselhamento que irão prestar de modo a credibilizar a opinião por parte do profissional farmacêutico, para que este ponto não se torne uma ameaça à profissão. Esta uniformização de opinião só será possível se os estabelecimentos de ensino conseguirem dar resposta à mesma. Relativamente à formação contínua do farmacêutico, esta pode ser ameaçada pela sobrecarga horária do trabalhador.

### **1.4.2) Conjuntura política, social e económica**

#### **a) Venda de MNSRM e dispositivos médicos fora da farmácia**

Com a introdução do Decreto-Lei nº 134/2015 de 16 de agosto<sup>4</sup>, passou a ser permitida a comercialização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSR) fora das farmácias, em locais previamente registados no INFARMED, I.P. A nível económico, teve um impacto significativo nas farmácias, levando à diminuição do preço de venda ao público (PVP) dos produtos e consecutivamente à diminuição da margem, o que contribuiu para a fragilização de um mercado que outrora apenas pertencia ao farmacêutico.

Esta medida teve como consequência a banalização do uso do medicamento e a desvalorização do papel do farmacêutico, profissional do medicamento capaz de recomendar, aconselhar e dar resposta a situações em que o seu uso é desnecessário ou contraindicado. Cabe-nos ultrapassar esta ameaça, através da dispensa ativa. Contudo, nada impede que o utente recorra à farmácia para obter aconselhamento e se desloque ao espaço de venda de MNSRM para efetivar a compra do produto recomendado.

#### **b) Gestão de tempo e alturas de maior afluência**

A gestão do tempo é um fator crucial na qualidade do atendimento. Apercebi-me que cada pessoa requer uma gestão diferenciada do tempo de modo a que a mensagem que queremos transmitir seja apreendida e que os idosos são a faixa etária que mais exige de nós por na sua grande maioria serem polimedicados e precisarem da nossa atenção. A principal ameaça que o tempo oferece está relacionada com a população em idade ativa. Primeiro, porque são a faixa etária que normalmente aparece na farmácia entre as horas de maior afluência, sendo também aquela que tem menos tempo. Segundo, porque tendo em conta que se deslocam à farmácia depois de um dia de trabalho e numa hora em que já pretendiam estar em casa, o fator *stress* e concentração obriga a uma transmissão de informação concisa.

#### **c) Flutuação constante dos preços dos medicamentos**

A alteração dos preços dos medicamentos de referência e a entrada de novos genéricos para o mercado tem implicações na comparticipação, levando à flutuação constante do preço que o utente tem a pagar, situação que deve ser devidamente explicada.

#### **d) Rutura de stocks nacionais**

A rutura dos *stocks* a nível nacional acontece por variações inesperadas do padrão de consumo, por problemas de fabrico ou pela simples decisão da empresa deixar de comercializar o produto<sup>5</sup>. Para que não seja uma ameaça, a situação deverá ser explicada ao utente, tentando contorná-la caso haja um medicamento similar ou alternativa terapêutica.

#### **e) Retirada de lotes de medicamentos e a comunicação pelos *media***

A forma como a comunicação social processa a mensagem de retirada de lotes de medicamentos do mercado poderá oferecer uma ameaça pela desconfiança gerada em relação aos laboratórios e ao farmacêutico. Quando ocorrem retiradas de lotes, os utentes tentam trocar os seus medicamentos e procuram informação em relação ao sucedido. É dever do farmacêutico educar a população, responder às questões relacionadas e reforçar a ideia de que o objetivo da retirada é manter a qualidade e assegurar a segurança do produto.



## **f) Atualização tecnológica e falhas no sistema**

Os avanços na tecnologia têm facilitado em muitos sentidos o Sistema Nacional de Saúde (SNS) e o farmacêutico tem de estar constantemente atualizado.

Através do Despacho de 25 de fevereiro de 2016<sup>6</sup>, a prescrição eletrónica desmaterializada passou a ter carácter obrigatório, oferecendo uma maior autenticidade, segurança e fiabilidade. Desde esta grande alteração até ao mais pequeno ajuste do sistema, tudo requiere uma adaptação constante.

Presenciei a alteração do regime de comparticipação dos dispositivos médicos para apoio a doentes ostomizados. Para que a comparticipação seja efetuada, é obrigatório que a receita apresente a marca, modelo e referência do dispositivo prescrito, bem como a menção da portaria 92-E/2017 para os dispositivos de urostomia ou 92-F/2017 para dispositivos de colostomia, ileostomia e traqueostomia<sup>7</sup>.

Os erros de prescrição e as atualizações do sistema impedem a validação das receitas, como aconteceu no caso citado.

Qualquer falha exige tempo para ser resolvida, tempo que é crucial à satisfação do utente.

## **g) Novo perfil do consumidor**

O consumidor atual é exigente e prefere não ter de se deslocar para adquirir os bens que necessita e quanto menos tempo demorar todo este processo, mais satisfeito fica.

Todas estas imposições vêm ameaçar muito as Farmácias, tal como as conhecemos hoje.

É urgente uma adaptação ao perfil do novo consumidor antes que mercados concorrentes se imponham.

É necessário pensar numa estratégia que garanta a continuidade do aconselhamento e acompanhamento excecional da parte do farmacêutico, para que o mesmo não caia em desuso e comprometa a saúde e qualidade de vida da população.

No dia em que o farmacêutico passar a encarar a tecnologia como aliada no trilhar de um caminho diferente, conseguiremos fazer evoluir a nossa profissão, porque a tecnologia é o futuro.

## **2) A importância do farmacêutico**

### **2.1) Um caso de hipertensão que fidelizou a utente**

TS dirige-se à farmácia para levantar a medicação para o controlo da tensão arterial. Refere que trocou o habitual chá preto por chá de folha de oliveira na tentativa de ajudar a controlar a tensão, que diz estar descontrolada. Foi aconselhada a monitorizar regularmente a tensão arterial, comprando um tensiómetro ou deslocando-se à farmácia. A utente optou pelo acompanhamento na farmácia, tendo sido aconselhada a fazer caminhadas diárias de pelo menos uma hora, a suspender a infusão de folha de oliveira, pois a toma conjunta com anti hipertensores pode levar a uma descida abrupta da tensão e reforçada a ideia que não deve beber chá preto, pois este tende a aumentá-la<sup>8</sup>. Ao longo do acompanhamento, foi também estimulada a reeducar os seus hábitos alimentares, tendo-se verificado uma progressiva melhoria nos valores da hipertensão. Verificaram-se também os valores do colesterol total, que mesmo com as medidas não farmacológicas introduzidas, se mantinham superiores a 200 mg/dL. Foi aconselhada a toma de um comprimido de arroz vermelho à refeição, especificamente BioActivo<sup>®</sup> Arroz Vermelho<sup>9</sup>, constituído por monacolina K, que tem a capacidade de inibir a enzima HMG-CoA-redutase reduzindo a produção de colesterol endógeno<sup>10</sup>. Este composto revelou ser bem tolerado e eficaz na diminuição do colesterol total. Ao longo do acompanhamento, foram relatados vários problemas que a preocupavam, nomeadamente a celulite, sendo recomendado o Body-Slim Adelgaçante Global Lierac, produto que tem na sua constituição 10% de cafeína. Para além de ser antioxidante, estimulará a degradação da gordura localizada por promoção da lipólise e a circulação local na zona de aplicação através de massagem vigorosa no sentido ascendente, realizada de manhã e à noite<sup>11</sup>. A cafeína nesta formulação apresenta-se num complexo patenteado que promove uma melhor absorção pela pele. Como a utente pretendia um efeito mais rápido, foi-lhe explicado o efeito da papaína na redução da celulite, pela sua capacidade de fracionamento das fibras de colagénio, que permite a mobilização dos depósitos dos adipócitos. Por outro lado, atua também no processo inflamatório associado, levando à redução do edema localizado. Foi então aconselhada a tomar 4 cápsulas diárias, divididas em duas tomas espaçadas das principais refeições de papaia da Arkopharma<sup>12</sup>. Relativamente à preocupação com as estrias, aconselhou-se a aplicação de Velastisa<sup>®</sup> Antiestrias da Isdin, onde os triterpenos de centelha asiática são responsáveis por estimular a produção de colagénio e fibronectina, entre outros constituintes que têm como função reafirmar, melhorar a elasticidade da pele e reorganizar as fibras que unem o tecido elástico e o colagénio<sup>13</sup>.

## **2.2) Um caso de infecção urinária recorrente**

Senhora diabética desloca-se à farmácia para levantar tiras de medição de glicémia referindo que está novamente com infecção urinária. Aquando da dispensa das tiras, foi-lhe questionado se já estava a fazer algum tratamento para aliviar os sintomas associados à infecção. Como a resposta foi negativa, foi-lhe proposto que iniciasse a toma de uma cápsula de Roter Cystiberry® de 12 em 12 horas, durante 15 dias. As proantocianidinas do arando vermelho deste dispositivo médico diminuem a aderência da bactéria às células uroepiteliais<sup>14</sup>. Foi-lhe dito que a toma deste composto reduz os sintomas associados à infecção urinária no espaço de 1 a 4 horas após a primeira toma e que a eficácia será maior se tiver alguns cuidados associados, como a ingestão de bastante água ao longo do dia de modo a promover a eliminação mais rápida das bactérias causadoras da infecção, o uso de vestuário largo e confortável, bem como de roupa interior que permita a evaporação da transpiração e a não retenção de urina na bexiga durante muito tempo. Foi-lhe também recomendado o uso de toalhetes de higiene íntima para a lavagem da zona genital aquando das idas à casa de banho ou após relações sexuais, sempre de frente para trás e aconselhou-se também o uso de um gel de higiene íntima adequado, neste caso o Velastisa® Intim da Isdin<sup>15</sup>, de modo a promover uma melhor higienização e manutenção do pH ideal da zona genital, que é um fator essencial ao equilíbrio da flora vaginal. De modo a evitar futuras recidivas, foi-lhe aconselhada a toma de uma cápsula de Roter Cystiberry® durante 30 dias, de 4 em 4 meses.

## **2.3) Uma abordagem descontraída que conquistou a confiança da utente**

Jovem entre os 20 – 25 anos, de IMC aparentemente normal, dirige-se à farmácia com receita de Denille® (dienogest 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg). No decorrer do atendimento, a jovem relatou que tivera uma relação sexual desprotegida nessa mesma manhã e que só depois se recordara da toma da pílula. Assim que percebi que aquele atendimento não passava apenas pela cedência da pílula, convidei a utente que me acompanhasse ao gabinete, de modo a que se sentisse mais confortável. Após o levantamento de algumas questões referiu que tal nunca lhe tinha acontecido, mas que com a época de exames não se lembrara de iniciar novo blister, estando já em falta 3 comprimidos.

Tendo sido confirmado que não toma qualquer medicação que possa interferir com a contraceção de emergência (CE) e a inexistência de condição aparente que interfira com a eficácia da mesma, foi-lhe sugerida a sua toma no sentido de evitar uma possível gravidez não desejada, visto que segundo as orientações atuais da Organização Mundial de Saúde (OMS) este é o procedimento mais correto aquando de uma abordagem deste género com este tipo de pílula<sup>16</sup>.

Foi-lhe dito que existem duas possibilidades de CE: levonorgestrel (Postinor<sup>®</sup> ou Norlevo<sup>®</sup>), a opção mais económica, e acetato de uliprostal (Ellaone<sup>®</sup>). Embora ambas atrasem a ovulação, Ellaone<sup>®</sup>, modelador do recetor de progesterona, é cerca de 3 vezes mais eficaz na fase folicular, sendo a única que diminui a espessura do endométrio<sup>17,18</sup>. Tendo optado por Ellaone<sup>®</sup>, recomendou-se a sua toma imediata pois a eficácia é inversamente proporcional ao tempo decorrido entre a relação sexual e a toma da CE e que caso surjam vómitos ou diarreia nas 3 horas seguintes, se deveria tomar novo comprimido. Foi-lhe dito que poderia sentir desconforto gastrointestinal e dor de cabeça e que a próxima hemorragia de privação poderia adiantar ou atrasar. Caso o atraso fosse superior a 7 dias, deveria realizar teste de gravidez. Aconselhou-se a retomar a pílula normalmente, e o uso de preservativo nas relações sexuais, durante o próximo mês. Foi ainda sugerida a instalação de uma aplicação no telemóvel que lembrasse a toma da pílula à hora habitual.

Certo dia, voltei a atender a utente que pretendia aviar a pílula novamente, tendo questionado se tinha corrido bem a toma da CE. A resposta foi positiva e enquanto foram referidos aspetos que podem por em causa a eficácia da pílula, como a toma concomitante com antibióticos ou chá de hipericão, reparei que a utente tinha algumas borbulhas, poros dilatados e aspeto brilhante na zona T, salientando as promoções em produtos específicos para o seu tipo de pele. A utente referiu que já utilizou Benzac<sup>®</sup>, mas que agora apenas aplica vaselina antes de adormecer e que estaria interessada na compra de um produto com cor para disfarçar as marcas. Foi-lhe explicado que a vaselina não é de todo o produto ideal por ser muito gordurosa. Considerando que atualmente não parecia ser necessário Benzac<sup>®</sup><sup>19</sup>, produto à base de peróxido de benzoílo, antimicrobiano, que diminui a colonização bacteriana por *Propionibacterium acnes*, sugeriu-se o Gel Cleanance da Avène<sup>20</sup>, que para além de oferecer uma limpeza em profundidade, tem ação sebo-reguladora conferida pelo laurato de glicerilo. Apesar de inicialmente se mostrar interessada apenas na compra do creme, salientou-se a importância da limpeza da pele, que é um fator limitante à absorção do creme, dando o exemplo da aplicação de loção corporal sem anteriormente tomar duche. Dada a preferência da utente em relação às características do creme, aconselhou-se Effaclar Duo (+) FPS 30 da La Roche-Posay<sup>21</sup>, que para além de oferecer efeito hidratante e matificante, protege contra os raios ultra-violeta, prevenindo a formação de manchas. Sugeriu-se a máscara antibrilho Effaclar<sup>22</sup>, que ao ser aplicada 5 minutos uma a duas vezes por semana oferece ação purificante. Embora tenha optado por não levar a máscara, foi-lhe entregue um papel com as menções: Limpeza - Gel Cleanance Avène; Cuidado - Effaclar Duo (+) FPS30; Complemento - máscara Effaclar, para servirem de referência para uma futura compra.

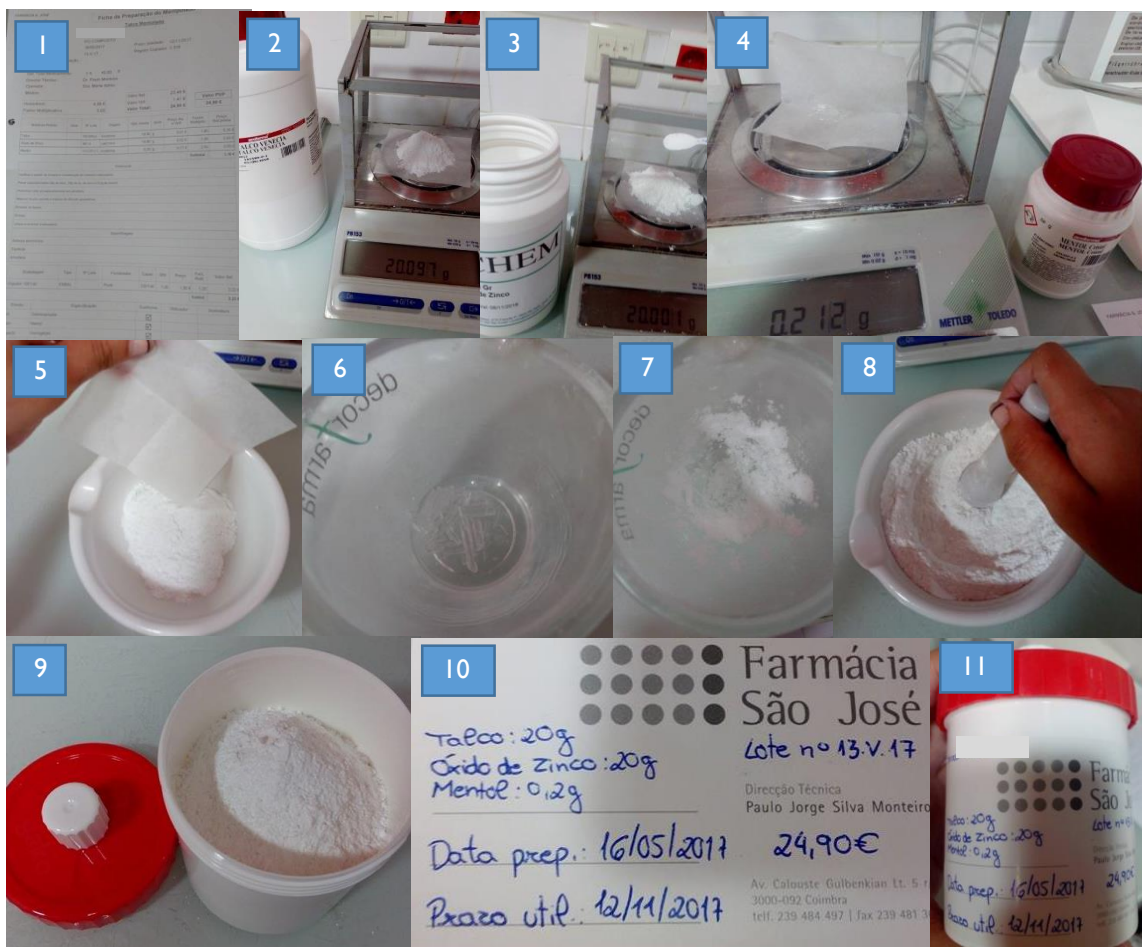
#### **2.4) Um caso de varicela, com uma utente habitual**

Mãe de um menino de 4 anos, desloca-se à farmácia para solicitar aconselhamento sobre o que poderá fazer ao filho, que está com varicela, apresentando febre e muitas erupções generalizadas por todo o corpo, não parando de se coçar e queixar. Iniciou-se o atendimento referindo que a varicela é uma doença auto-limitada e como tal não é necessário qualquer tratamento, mas sim alguns cuidados essenciais de modo a aliviar os sintomas da criança, tendo-lhe sido questionado que medidas tomou. Refere que tem colocado água oxigenada principalmente nas borbulhas que a criança coça mais, sendo a única medida adotada até ao momento. Foi-lhe recomendado Diaseptyl<sup>®</sup> Spray, da Ducray, pela sua fácil aplicação, que é um desinfetante à base de cloro-hexidina, ao invés da água oxigenada, sendo explicado que esta última não é a mais aconselhada por diminuir a irrigação local e cicatrização e consecutivamente contribuir para o aparecimento de marcas futuras<sup>23</sup>. Foi também recomendado o corte das unhas da criança para diminuir a probabilidade de ocorrência de feridas ao coçar e infeções secundárias por bactérias, bem como o banho diário com água tépida e óleo de duche lenitivo Aveeno<sup>®</sup> Skin Relief, que para além de limpar a pele, tem também ação na redução do prurido. Aconselhou-se a aplicação de Aveeno<sup>®</sup> Skin Relief creme lenitivo após o banho, mantendo-o no frigorífico no intervalo entre as aplicações pois a sua ação refrescante associada ao mentol, alivia imediatamente o prurido. Sendo cliente habitual e tendo conhecimento da insuficiência venosa crónica da utente, foi-lhe dito que também o poderia usar, massajando as suas pernas no sentido ascendente, colocando-as numa posição mais elevada que o corpo, para aliviar o sintoma de pernas cansadas do qual se queixa habitualmente. Em relação à promoção da cicatrização das lesões cutâneas da criança, recomendou-se a aplicação de Cicalfate loção, da Avène<sup>24</sup> de manhã e à noite, deixando cair uma gota sobre a lesão e espalhando-a de seguida, com o auxílio de uma compressa, oferecendo uma ação antibacteriana, reparadora e secante. O sucralfato incorporado na formulação formará um complexo com o exsudato, protegendo a zona lesada. O complexo de cobre e zinco da formulação favorece o processo de cicatrização das lesões. Como a utente não tinha compressas em casa, foram também dispensadas compressas de tecido não tecido. Foi-lhe ainda questionado se tinha em casa paracetamol e qual o peso da criança. A resposta foi afirmativa e que a criança tinha aproximadamente 22 kg. Recomendou-se a toma de uma colher e meia de 8 em 8 horas em caso de febre e que poderá colocar panos húmidos sobre a testa para ajudar a aliviar a dor de cabeça e mal-estar associados. Para além de todas as recomendações, foi dito à mãe da criança para a isolar de pessoas de risco, tal como pessoas imunodeprimidas ou grávidas suscetíveis, de modo a minimizar o risco de transmissão do vírus a essas mesmas pessoas.

## 2.5) Uma abordagem individualizada no alívio dos sintomas de prurido

Mãe de bebé de 18 meses, dirige-se à farmácia solicitando um preparado oficial de talco mentolado para o seu filho, que está com um episódio de dermatose pruriginosa.

O talco mentolado é uma abordagem relativamente comum no alívio do prurido por diversas razões. Uma delas é a sensibilidade cutânea de algumas crianças à aplicação de produtos que podem trazer severas consequências para a sua saúde, nomeadamente se forem alérgicas a excipientes contidos nas formulações disponíveis no mercado. Realizou-se então o preparado oficial de talco mentolado segundo as indicações compendiais do formulário (Imagem 1).



**Imagem 1** – Etapas de preparação do talco mentolado. (1) Ficha de preparação do manipulado; (2) Pesagem de 2 g de talco; (3) Pesagem de 2 g de óxido de zinco; (4) Pesagem de 0,2 g de mentol; (5) Passagem do talco e do óxido de zinco para dois almofarizes de porcelana diferentes para posterior pulverização dos mesmos; (6) Passagem do mentol para um almofariz de vidro; (7) Pulverização do mentol; (8) Mistura das matérias-primas; (9) Embalamento no frasco; (10) Rotulagem; (11) Manipulado pronto a ser dispensado

## 2.6) Um caso de onicomicose

Senhor dirige-se à farmácia solicitando um produto que o ajude a eliminar um fungo na unha do pé que já se encontra instalado há algum tempo. Primeiramente, foi-lhe pedido que mostrasse a unha, para que fosse possível verificar que se tratava de facto de uma onicomicose. Dispensou-se a caneta antifúngica Excilor<sup>®</sup>, pela sua facilidade de aplicação bi-diária, sendo necessário um minuto de espera para que este seque. Foi-lhe explicado que o período de tratamento é de pelo menos 3 a 4 meses, ou até ao restabelecimento total da unha. Não é necessário limar a unha, com este dispositivo médico, sendo apenas aconselhado o seu corte, assim que esta comece a crescer. É ainda de salientar a eficácia deste dispositivo comparado com a maioria dos antifúngicos, graças ao pequeno tamanho da molécula de ácido acético que atravessa facilmente as camadas da unha e da pele, reduzindo o pH nesse local, o que torna desfavorável o crescimento do fungo<sup>25</sup>.

## 2.7) Uma abordagem individualizada no tratamento de uma onicomicose

Idoso chega à farmácia solicitando a preparação de medicamento manipulado, constante na receita médica indicado para o tratamento de uma onicomicose grave. A fórmula magistral prescrita pelo médico inclui enxofre, resorcina e mentol, que em conjunto atuam como antifúngicos; ácido salicílico, com função queratolítica; nipagina, que atua como conservante da formulação; água, álcool e glicerina que funcionam como veículos, sendo que a glicerina é um veículo emoliente que acaba por oferecer uma consistência adequada à formulação. Realizou-se então a preparação do mesmo (Imagem 2).



**Imagem 2** – (1) Ficha de preparação do manipulado; (2) – Medição dos volumes e pesagem de todas as matérias-primas; (3) – Diluições e misturas das matérias-primas, conforme pré-estabelecido na ficha de preparação do manipulado; (4) – Transferência da solução final para um frasco de vidro, fecho do mesmo e rotulagem; (5) – Manipulado pronto a ser dispensado

Em ambos os casos 2.6 e 2.7, recomendou-se a utilização de AF-24 diariamente, um pó probiótico que ao ser colocado no sapato, cria uma barreira protetora que inibe o crescimento de fungos. Foi também aconselhada a correta higienização dos pés, mudança diária das meias, lavagem frequente do calçado e arejamento diário do mesmo.

## Considerações Finais

É com o objetivo de **melhoria contínua**, que todo e qualquer profissional deverá ao longo da sua carreira, fazer uma análise retrospectiva dos seus pontos fortes e fracos e das oportunidades e ameaças que se impõe à sua vida profissional.

**Pontos fortes: “Serviço é todo o trabalho que agrega valor, feito por uma pessoa, em benefício de outra.” (Karl Albrecht)**

Não são as empresas que fazem as pessoas, mas sim as pessoas que fazem as empresas e como tal, são os pontos fortes de cada trabalhador que contribuem para a qualidade de uma equipa. Se os serviços prestados superarem a expectativa do utente, este ficará mais facilmente fidelizado, o que poderá ser uma vantagem para o utente, porque terá a possibilidade de ser acompanhado ao longo da vida. O bom acompanhamento resultará em valor acrescido também para a farmácia e para o valor da nossa profissão.

**Pontos fracos: “50% dos consumidores irão mudar com apenas uma experiência negativa.” (Achieve Global<sup>26</sup>)**

Reconhecer as falhas e os pontos fracos é tão importante quanto prestar um bom serviço. Basta uma experiência negativa para mudar radicalmente a opinião de um utente e como tal, devemos ter muita atenção aos nossos erros e pontos fracos para que não se voltem a repetir e para que consigamos trabalhar no sentido de melhorar esse ponto.

**Oportunidades: “Reunir é um começo, permanecer juntos é um progresso, trabalhar em conjunto é um sucesso.” (Henry Ford)**

Para o bem da profissão, é necessário estar atento às oportunidades que o mundo nos oferece, de modo a que juntos as possamos agarrar e evoluir. Ser criativo e ter espírito de equipa e de iniciativa é só por si uma oportunidade que oferecemos à nossa profissão.

**Ameaças: “É impossível haver progresso sem mudança e quem não se consegue mudar a si mesmo não muda coisa alguma.” (George Bernard Shaw)**

Devemos mudar os hábitos que ameaçam a evolução, adaptando-os à realidade atual, indo ao encontro das necessidades dos utentes pelo sucesso da profissão.



## Referências Bibliográficas

1. DIAS, J. - **História da farmácia em Portugal** [Em linha] [Consult. 4 jul. 2017]. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst\\_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1900](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1900)>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Competências Farmacêuticas Farmácia Comunitária** [Em linha] [Consult. 4 jul. 2017]. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile1934.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile1934.pdf)>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Vontade para pagar por serviço de preparação individualizada da medicação** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 13 jul. 2017]. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst\\_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryId=1492&articleID=8431](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryId=1492&articleID=8431)>
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei nº134/2005 de 16 de Agosto. **Diário da República - I Série A**. 156:2015) 4763–4765.
5. INFARMED, I. P. - **Esclarecimento sobre as rupturas de stocks de medicamentos** [Em linha], atual. 2006. [Consult. 6 jul. 2017]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_returnToFullPageURL=%2F&\\_101\\_assetEntryId=1121160&\\_101\\_type=document&inheritRedirect=false&](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2F&_101_assetEntryId=1121160&_101_type=document&inheritRedirect=false&)>.
6. GABINETE DO SECRETARIADO DE ESTADO DA SAÚDE - Despacho nº2935-B/2016. **Diário da República**. 6702:2016) 2–3.
7. INFARMED, I. P. - **Circular Informativa nº028/CD/100.20.200** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 6 jul. 2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1878988/Pedido+de+participação+de+dispositivos+médicos+para+apoio+aos+doentes+ostomizados+ou+com+incontinência+ou+retenção+urinária/d95b68b8-3e8f-4c1e-9368-6682767b5799>>
8. OIPM - **Não misture produtos naturais com medicamentos** [Em linha] [Consult. 13 jul. 2017]. Disponível em: [http://www.oipm.uc.pt/download/flyers/2-flyers\\_polimedicados.pdf](http://www.oipm.uc.pt/download/flyers/2-flyers_polimedicados.pdf)>
9. PHARMA NORD - **BioActivo Arroz Vermelho** [Em linha] [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em: [https://www.pharmanord.pt/static/CKFinderJava/userfiles/images/2016/country-specific/pt/Product leaflets/Arroz Vermelho PIL.pdf](https://www.pharmanord.pt/static/CKFinderJava/userfiles/images/2016/country-specific/pt/Product%20leaflets/Arroz%20Vermelho%20PIL.pdf)>

10. HUANG, Chia Hsin *et al.* - Monacolin K affects lipid metabolism through SIRT1/AMPK pathway in HepG2 cells. **Archives of Pharmacal Research**. ISSN 02536269. 36:12 (2013) 1541–1551.
11. HERMAN, A.; HERMAN, A. P. - Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. **Skin Pharmacology and Physiology**. ISSN 16605527. 26:1 (2012) 8–14.
12. ARKOPHARMA - **Arkocápsulas Papaia** [Em linha] [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em: <http://www.arkopharma.pt/productos/ficha-arkocaps-papaya.html>>
13. ISDIN - **Velastisa** [Em linha] [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em: <http://www.isdin.com/pt-PT/saude-mulher/creme-para-as-estrias-velastisa-antiestrias>>
14. FELICIANO, Rodrigo P.; KRUEGER, Christian G.; REED, Jess D. - Methods to determine effects of cranberry proanthocyanidins on extraintestinal infections: Relevance for urinary tract health. **Molecular Nutrition and Food Research**. ISSN 16134133. 59:7 (2015) 1292–1306.
15. ISDIN - **Velastisa Intim** [Em linha] [Consult. 14 jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.isdin.com/pt-PT/saude-mulher/higiene-intima-velastisa-intim>>.
16. OMS - Selected practice recommendations for contraceptive use. **Selected practice recommendations for contraceptive use - 3rd ed.** ISSN 09320067. 275:6 (2016) 429–432.
17. SIMÓN, Aurora - A Contraceção de emergência na actualidade. **Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. 116:2015) 2–3.
18. BRACHE, Vivian *et al.* - Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. **Contraception**. 88:5 (2013) 611–8.
19. GALDERMA - **Benzac** [Em linha] [Consult. 15 jul. 2017]. Disponível em: <http://www.benzac.pt/sobre-acne>>
20. EAU THERMALE AVÈNE - **Cleanance Gel** [Em linha] [Consult. 15 jul. 2017]. Disponível em: <https://www.eau-thermale-avene.pt/rosto/cuidados-especificos/pele-de-tendencia-acneica/cleanance-gel>>
21. LRP - **Effaclar DUO (+) FPS 30** [Em linha] [Consult. 15 jul. 2017]. Disponível em: <http://www.laroche-posay.pt/produtos-cuidados/Effaclar/Effaclar-DUO-FPS-30-p23294.aspx>>
22. LRP - **Effaclar máscara antibrilho com textura cremosa** [Em linha] [Consult. 15 jul. 2017]. Disponível em: <http://www.laroche-posay.pt/produtos-cuidados/Effaclar/Effaclar-mascara-antibrilho-com-textura-cremosa-p23295.aspx>>

23. MEDSCAPE - **Antiseptics on Wounds: An Area of Controversy** [Em linha], atual. 2003. [Consult. 15 jul. 2017]. Disponível em: [http://www.medscape.com/viewarticle/456300\\_3](http://www.medscape.com/viewarticle/456300_3)>
24. EAU THERMALE AVÈNE - **Cicalfate Loção secante reparadora** [Em linha] [Consult. 15 jul. 2017]. Disponível em: <https://www.eau-thermale-avene.pt/corpo/cuidados-especificos/pele-irritada/cicalfate-locao-secante-reparadora>>
25. EXCILOR - Como atua? [Em linha] [Consult. 15 jul. 2017]. Disponível em: <http://excilor.com/pt-pt/fungica-das-unhas/excilor/>>.
26. ACHIEVEGLOBAL - **Why your Customers Stay or Stray** [Em linha], atual. 2013. [Consult. 8 jul. 2017]. Disponível em: [http://www.customerservicegroup.com/pdf/CX\\_Report-Stay\\_or\\_Stray.pdf](http://www.customerservicegroup.com/pdf/CX_Report-Stay_or_Stray.pdf)>.

**PARTE II: ÉBOLA, UM VÍRUS EMERGENTE: PASSADO, PRESENTE E**  
**PERSPETIVAS TERAPÊUTICAS**

*“A key lesson (...) is that the world cannot be complacent about communicable diseases  
and health disparities focused in one part of the globe.*

*First, it is globally immoral.*

*Second, we are too interconnected.*

***There is no “your problem” – global health is our collective responsibility.***

*As Ebola has taught us, to ignore it is at our collective peril”.*

*Rob Fowler, (2015)*

## Abreviaturas

ALP	<i>Fosfatase alcalina</i>
Ad26	<i>Adenovírus de serotipo 26</i>
Ad5	<i>Adenovírus de serotipo 5</i>
ALT	<i>Alanina aminotransferase</i>
BDBV	<i>Bundibugyo ebolavirus (Virus Ébola Bundibugyo)</i>
EBOV	<i>Virus Ébola</i>
EUAL	<i>Emergency Use Assessment and Listing</i>
GAVI	<i>The Global Alliance for Vaccines and Immunizations</i>
GOARN	<i>Global Outbreak and Responde Network</i>
GP	<i>Glicoproteína</i>
IFN $\beta$ -I	<i>Interferão do tipo <math>\beta</math>-I</i>
IgG	<i>Imunoglobulina G</i>
MVA	<i>Modified Vaccinia Ankara (Vacina Modificada de Ankara)</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NP	<i>Nucleoproteína</i>
NPCI	<i>Niemann-Pick C I</i>
OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
RESTV	<i>Reston ebolavirus (Virus Ébola Reston)</i>
RT-PCR	<i>Reverse transcription–polymerase chain reaction</i>
rVSV	<i>Recombinant Vesicular Stomatitis Virus (Virus da estomatite vesicular recombinante)</i>
SAGE	<i>Strategic Advisory Group of Experts</i>
sGP	<i>Secreted Glycoprotein (Glicoproteína secretada)</i>
SUDV	<i>Sudan ebolavirus (virus Ébola Sudão)</i>
TAFV	<i>Tai Forest ebolavirus (Virus Ébola Tai Forest)</i>
UFP	<i>Unidades Formadoras de Placas</i>
VP	<i>Viral Protein (proteína viral)</i>
VSV	<i>Vesicular Stomatitis Virus (Virus da estomatite vesicular)</i>
ZEBOV	<i>Zaire ebolavirus (Virus Ébola Zaire)</i>
(-)ssRNA	<i>Negative-sense single-stranded RNA (RNA de cadeia simples, polaridade negativa)</i>
(+)ssRNA	<i>Positive-sense single-stranded RNA (RNA de cadeia simples, polaridade positiva)</i>

## Resumo

O vírus Ébola, conhecido desde 1976, é atualmente considerado um vírus emergente. Pensa-se que os morcegos da fruta são os hospedeiros naturais do vírus e a transmissão para o humano pode ocorrer por contacto com fluidos ou tecidos de pessoas ou animais infetados. Com uma elevada taxa de mortalidade, o vírus Ébola origina a supressão do sistema imunitário, alterações hematológicas e falência de vários órgãos. Na ausência de terapêuticas aprovadas, as estratégias atuais baseiam-se em medidas preventivas e em cuidados de suporte destinados a melhorar a sintomatologia do doente. O surto que assolou a África Ocidental entre 2013 e 2016 acelerou o desenvolvimento científico com o intuito de encontrar uma solução terapêutica e preventiva de futuros acontecimentos semelhantes. Surgiu rapidamente a necessidade de testar fármacos *in vivo*. Devido à severidade desta doença, os modelos animais têm de ser criteriosamente escolhidos tendo em conta princípios de ética, as características em estudo e a similaridade modelo animal/humano. Também os ensaios clínicos são realizados de forma muito ponderada, por questões éticas. ZMapp, Favipiravir e o uso de interferões do tipo  $\beta$ -I são fármacos considerados prioritários, já em ensaios clínicos, que estão a ser estudados no sentido de avaliar a eficácia e segurança no tratamento da doença por vírus Ébola. As vacinas rVSV-ZEBOV-GP, GamEvac-Combi e Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo têm também mostrado resultados bastante promissores nos últimos tempos. Embora sejam necessários mais estudos para assegurar a eficácia e segurança dos fármacos e vacinas estudados, a comunidade científica atravessa uma fase otimista em relação ao trabalho desenvolvido até então.

**Palavras-chave:** Vírus Ébola, taxonomia, ciclo de vida do vírus, fármacos, vacinas.

## **Abstract**

Known since 1976, the Ebola is considered to be an emerging virus. Fruit bats are thought to be the natural hosts of this virus. The transmission to human beings can occur through contact with people or animal fluids or tissues infected. With a high mortality rate, it causes suppression of the immune system, hematological changes and organs failure. In the absence of approved therapies, current strategies are based on preventive measures and supportive care to improve the patient's symptomatology. The 2013-2016 outbreak in West Africa has accelerated the scientific development in order to find a therapeutic and preventive solution for future progressions. The need for testing drugs *in vivo* quickly arose. Due to the severity of this disease, animal models have to be carefully chosen, taking into account ethical principles, the characteristics under study and the animal model/human similarity. The clinical trials are carried out in a very cautious way, for ethical reasons. ZMapp, Favipiravir and the use of interferons  $\beta$  are drugs that are already under clinical trials and considered as a priority, that are being studied in order to evaluate the efficacy and safety on the treatment of the Ebola virus disease. The rVSV-ZEBOV-GP, GamEvac-Combi and Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo vaccines are also presenting quite promising results in recent times. Although further studies are needed to ensure the efficacy and safety of the drugs and vaccines studied, the scientific community is optimistic about the work done so far.

**Keywords:** Ebola virus, taxonomy, viral life cycle, drugs, vaccines.

## Introdução

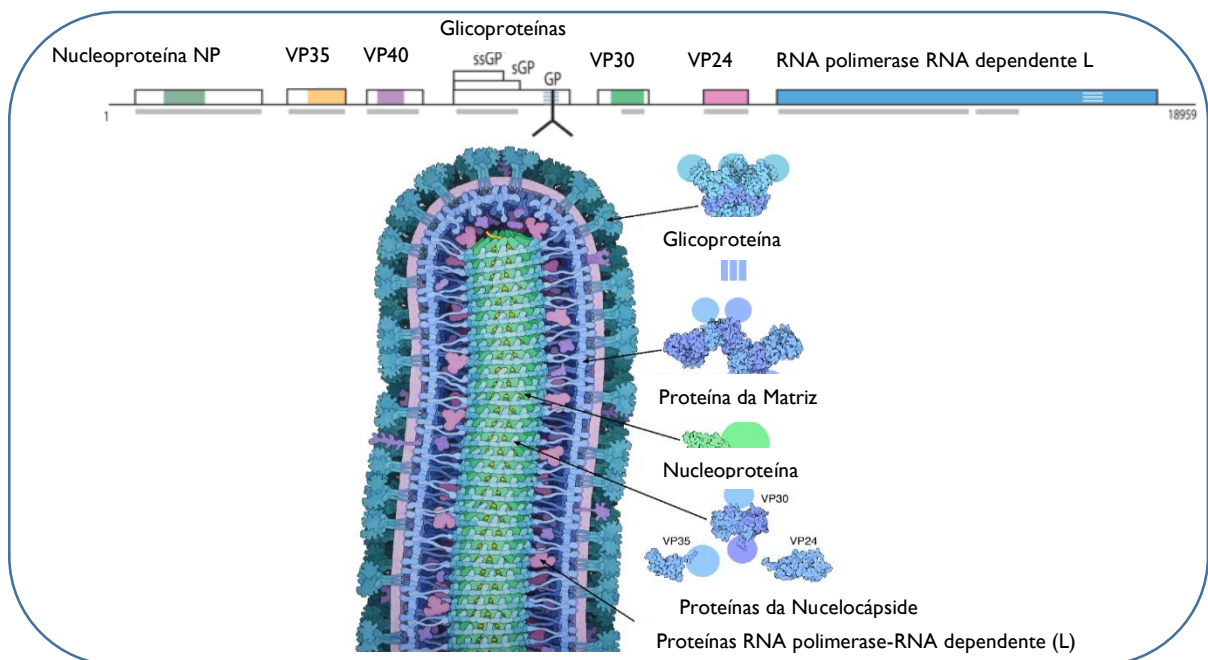
O Vírus Ébola (EBOV) foi reconhecido pela primeira vez no Instituto de Medicina Tropical de Antuérpia, por Guido van der Groen, René Delgadillo e Peter Piot<sup>1</sup> em setembro de 1976, ano em que ocorreram dois surtos de febre hemorrágica no Sudão e em Yambuku<sup>2</sup>, vila situada na República Democrática do Congo. A amostra de sangue que Piot e seus colaboradores analisaram pertencia a um dos 318 casos de Ébola desta pequena vila<sup>3</sup>, que se situa nas proximidades do Rio Ébola, sendo essa a razão pela qual foi atribuído o nome “Ébola” a este novo vírus<sup>4</sup>. Embora a taxa de mortalidade seja bastante elevada, os surtos causados por EBOV foram esporádicos ao longo do tempo. O 25º surto de Ébola<sup>5</sup>, que eclodiu no final do ano 2013, deu origem a uma epidemia na África Ocidental (que envolveu Guiné, Libéria, Serra Leoa e Nigéria) decretada como Emergência Internacional de Saúde Pública pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em agosto de 2014, dada a virulência e facilidade de transmissão da espécie<sup>6</sup>. Com esta epidemia, surgiu a necessidade de investigar a fisiopatologia da doença causada por EBOV, as suas características estruturais, genéticas, o seu ciclo de vida e as possíveis vias de transmissão e fatores de risco, de modo a que a propagação da epidemia fosse controlada e disseminada. Para isso, foram implementadas estratégias de modo a aumentar a segurança da população<sup>7 8</sup>. Estima-se que sobreviveram mais de 10.000 pessoas<sup>9</sup>, razão pela qual foram também implementadas medidas de acompanhamento dos sobreviventes, de modo a monitorizar as sequelas pós-Ébola e a garantir os cuidados necessários para uma melhoria da qualidade de vida destas pessoas<sup>10</sup>. A 29 de março de 2016, a OMS decretou o fim do estado de emergência internacional pela epidemia de EBOV, graças a todos os esforços realizados.<sup>11</sup> No final de abril de 2017 teve início um novo surto na República Democrática do Congo, sendo ativada a Rede Mundial de Alerta e Resposta a Surtos (GOARN). O surto foi rapidamente controlado graças às medidas adotadas<sup>12</sup>, tendo sido declarado o seu fim a 2 de julho de 2017, pela OMS. Até à data, não existem fármacos nem vacinas aprovadas para tratamento e prevenção da doença por EBOV, uma das doenças virais mais perigosas para o ser humano. Em abril de 2017, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) da OMS reconheceu a eficácia da vacina rVSV-ZEBOV, recomendando a sua implementação em caso de surto por *Zaire ebolavirus*<sup>13</sup>. É necessário desenvolver mais estudos e ensaios clínicos, para que num futuro próximo, sejam fármacos e vacinas seguros e eficazes no combate a esta doença. Esta monografia pretende sistematizar a história da infeção por EBOV, bem como os desenvolvimentos inerentes à necessidade atual da sociedade. O farmacêutico tem um papel crucial perante questões emergentes de saúde pública.



## I) Classificação taxonômica, características gerais e epidemiologia

Pertencente à ordem *Mononegvirales*, o Ébola é um vírus envelopado com genoma de RNA de cadeia simples e de polaridade negativa ((-)ssRNA), linear não segmentado. Apresenta uma nucleocápside helicoidal e produz ribonucleoproteínas infecciosas. Todos os vírus desta ordem apresentam a mesma organização genômica, cumprindo a seguinte sequência: 3'UTR - genes que codificam a proteína do core - genes que codificam a proteína do envelope – genes que codificam a polimerase – 5'UTR<sup>14</sup>. Dentro desta ordem, os vírus com genomas mais longos (na ordem dos 19 kb), que codifiquem as proteínas VP30 e VP24 e sejam capazes de infectar mamíferos (primatas, porcos e morcegos), formando viriões filamentosos, e de causar febre hemorrágica em primatas, são incluídos na família *Filoviridae*<sup>14</sup>.

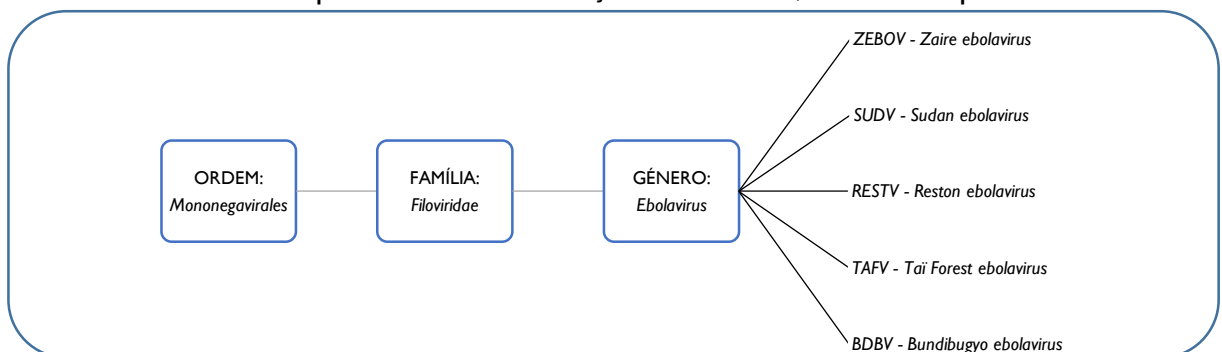
A família *Filoviridae* é composta por três gêneros: *Marburgvirus*, *Ebolavirus* e *Cuevavirus*<sup>14</sup>. Os vírus pertencentes a esta família apresentam a sequência genômica 3'-UTR-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5'-UTR, que codifica sete proteínas estruturais: nucleoproteína (NP); proteínas virais (VP) – cofator da polimerase (VP35), proteína da matriz (VP40), proteína da matriz da polimerase (VP30) e proteína da membrana (VP24); RNA polimerase-RNA dependente (L); glicoproteínas (GP). O gene GP codifica três glicoproteínas: uma glicoproteína de fusão classe I (constituída por duas subunidades - GPI e GP2 – que se agrupam em trímeros), uma pequena glicoproteína solúvel (ssGP) e um precursor da glicoproteína secretada (pre-sGP) que produz sGP após clivagem proteolítica pós-tradução, que parece ter um papel importante no escape à resposta imune humoral<sup>15 16</sup> (Figura 1).



**Figura 1-** Organização genética do genoma de *Ebolavirus* e localização das suas proteínas virais na estrutura do vírus (adaptado de GOODSELL, D. 2014)<sup>76</sup>

Os viriões têm forma bacilífera, de “U” ou “6”, tendo à volta de 80 nm de largura e podendo atingir 14 µm de comprimento. Apresentam projeções à superfície que atingem 7 nm de comprimento, constituídas pelos trímeros de GP1 e GP2 (codificados pelo gene GP). Detêm ainda a mesma estratégia replicativa, replicando no citoplasma e o seu envelope deriva da membrada da célula hospedeira. Tal como a maioria dos vírus de RNA, sofre facilmente mutações devidas a erros cometidos pela polimerase viral durante a replicação<sup>14</sup>.

O género *Ebolavirus* é constituído por 5 espécies: *Zaire ebolavirus* (ZEBOV), *Sudan ebolavirus* (SUDV), *Reston ebolavirus* (RESTV), *Tai Forest ebolavirus* (TAFV) e *Bundibugyo ebolavirus* (BDBV), todas endémicas das florestas tropicais húmidas da África Central e Ocidental, com exceção de RESTV, natural das Filipinas<sup>17</sup> (Esquema 1). A sua sequência genómica difere cerca de 40%. Todas as são capazes de causar doença em humanos, exceto a espécie RESTV<sup>18</sup>.



**Esquema 1** - Classificação taxonómica

### 1.1) *Zaire ebolavirus*

A identificação do primeiro vírus Ébola data de 1976, altura em que um surto de febre hemorrágica decorria na República do Zaire, atual República Democrática do Congo. Piot e seus colaboradores verificaram através de microscopia que o vírus causador deste surto era semelhante ao já conhecido *Marburg virus*, também pertencente à família *Filoviridae*.<sup>1</sup> Mais tarde, Patricia Webb e seus colaboradores reconheceram, por ensaios de imunofluorescência que este vírus pertencia a uma nova espécie<sup>19</sup>. A espécie ficou conhecida como *Zaire ebolavirus* (ZEBOV), pois as amostras onde o vírus foi primeiramente identificado provinham da antiga República do Zaire, onde se localizou este primeiro surto de febre hemorrágica que atingiu 318 pessoas, das quais 280 acabaram por falecer (resultando numa taxa de mortalidade de 88%)<sup>3</sup>. Vários surtos causados por ZEBOV têm surgido desde então, na República do Congo, República Democrática do Congo, Gabão, Guiné, Libéria e Serra Leoa, sempre com taxas de mortalidade entre 50 e 90%<sup>20</sup>. É de notar que os surtos que ocorrem nestas regiões não afetam apenas humanos, mas também outros primatas. Estes países detêm cerca de 80% dos gorilas e a maioria dos chimpanzés comuns de todo o mundo, sendo esta uma das principais razões para se encontrarem criticamente ameaçados<sup>21</sup>.

### **a) A grande epidemia de 2013-2016**

O maior surto de doença por EBOV de que se tem conhecimento e que deu origem a uma epidemia na África Ocidental entre 2013 e 2016 foi causado por ZEBOV, mais precisamente pela variante Makona<sup>22</sup>, tendo atingido 28.646 pessoas, das quais 11.323 acabaram por falecer<sup>9</sup>.

A dificuldade no controlo desta epidemia advém das fracas condições sanitárias, de higiene e saúde pública das localidades afetadas, bem como da falta de recursos, tais como material esterilizado e produtos de desinfeção.

Existiu ainda uma agravante relacionada com a falta de dados epidemiológicos, sendo que os casos eram reportados tardiamente, fazendo com que as pessoas não fossem isoladas na altura devida, o que levou à rápida propagação da doença.

Esta epidemia teve início a dezembro de 2013 na Guiné, no contacto de um morcego com uma criança de 2 anos que acabou por falecer. A partir desta primeira zoonose, o contágio foi feito de pessoa-a-pessoa, tendo atingido principalmente a Guiné, Libéria e Serra Leoa<sup>23</sup>.

Paralelamente, entre agosto e novembro de 2014, ocorreu ainda um surto na República Democrática do Congo, não relacionado com o surto que teve início na Guiné, levando à morte de 49 dos 66 casos registados<sup>24,25</sup>.

Sabe-se hoje que ao longo do tempo, o vírus sofreu algumas alterações na sequência de nucleótidos e aminoácidos, principalmente ao nível do domínio da mucina da sua glicoproteína. Verificou-se uma substituição de alanina por valina no resíduo 82, levando a uma mudança na glicoproteína e consecutivamente à alteração da sua interação com o recetor Niemann-Pick C1 da célula hospedeira. Estas mutações, favorecidas por seleção natural, conferiram ao vírus uma maior variabilidade antigénica, aumentando a eficácia de transmissão e escapando de forma mais eficaz às defesas do hospedeiro<sup>22</sup>.

Analisando a sequência genética da região que codifica a glicoproteína, verificou-se uma potencial ligação entre a grande epidemia que atingiu a África Ocidental e um surto ocorrido em 2002 no Gabão. Apesar da distância geográfica e temporal, tal facto seria possível colocando a hipótese de migração de longa distância dos morcegos infetados<sup>15</sup>.

## **b) Surto de abril/maio de 2017**

Desde que foi descoberto na República Democrática do Congo, em 1976, foram reportados até à data, 8 surtos de Ébola neste país, todos causados pela espécie ZEBOV<sup>25</sup>. O oitavo surto teve início a 21 de abril de 2017, na província de Bas Uele. Um indivíduo de 39 anos foi transportado até uma unidade de saúde local, apresentando sintomas relacionados com a doença por EBOV (febre, fraqueza, vômitos e hemorragias), acabando por falecer mais tarde. Ocorreu depois uma transmissão em cadeia a partir do primeiro caso notificado.

Tendo em conta o impacto dos surtos de Ébola e os limitados cuidados de saúde da zona afetada, a OMS classificou o surto como sendo de risco nacional elevado, sendo implementadas estratégias de resposta coordenadas e mobilizados os recursos necessários de modo a contê-lo de forma rápida e eficaz<sup>26</sup>. Foi instalado um centro de tratamento e dois laboratórios móveis, onde se utilizaram técnicas de diagnóstico rápido<sup>27</sup>: OraQuick<sup>®</sup>, sistema que tem a capacidade de detetar qualitativamente a presença do antígeno VP40 de EBOV em amostras sanguíneas de doentes ou fluidos orais de cadáveres, no espaço de 30 minutos, sendo que um resultado positivo exige confirmação por RT-PCR<sup>28</sup> e GeneXpert<sup>®</sup>, teste automatizado com capacidade de, no espaço de uma hora, integrar a amostra purificada, amplificar os ácidos nucleicos e detetar qualitativamente as sequências-alvo da GP e da NP do vírus por RT-PCR em tempo real<sup>29</sup>. Para além disso, reforçou-se a vigilância, identificando e acompanhando os indivíduos que mantiveram contacto com casos suspeitos. Relativamente aos sobreviventes, prestadores de cuidados e seus familiares, foram dadas recomendações com o objetivo de limitar a exposição à doença - foram distribuídos equipamentos de proteção pessoal e dado apoio educacional de modo a evitar possível transmissão sexual, aumentar a eficácia da desinfeção de casas e a realização de enterros seguros. Foram reforçadas medidas simples como desinfeção das mãos e medição da febre<sup>30</sup>.

Visto que os resultados dos ensaios clínicos da vacina rVSV ZEBOV foram favoráveis<sup>31</sup>, foi ainda aprovado um protocolo para uma possível vacinação caso seja identificado um caso de doença por vírus Ébola fora da cadeia de transmissão já definida. Caso tal acontecesse, seriam vacinados todos os contactos e contactos dos contactos estabelecidos com o caso confirmado, incluindo profissionais de saúde. Até à data, a OMS desaconselha a vacinação a nível internacional, referindo no entanto que deve existir um planeamento da mesma, caso surja a necessidade da sua implementação imediata<sup>30</sup>. É de salientar que apenas se registaram 4 mortes provocadas por este recente surto e que a capacidade preventiva foi bastante eficaz<sup>32</sup>. Isto revela que o vírus *Ébola* não é necessariamente fatal, se forem tomados cuidados de suporte e medidas preventivas adequadas<sup>33</sup>.

## **1.2) *Sudan ebolavirus***

*Sudan ebolavirus* (SUDV) é uma espécie endémica da República do Sudão e da República de Uganda e os surtos que têm ocorrido até aos dias de hoje, revelam que a sua taxa de mortalidade ronda os 50%<sup>20</sup>.

Entre junho e novembro de 1976 surgiu um surto de febre hemorrágica na República do Sudão, não relacionado com o surto causado por ZEBOV na República Democrática do Congo, embora clinicamente semelhantes. Este surto teve origem em trabalhadores de uma fábrica de algodão e verificou-se que a transmissão ocorria por contacto pessoal com pessoas que demonstravam sinais clínicos, havendo um período de incubação de 7 a 14 dias. 151 dos 284 casos envolvidos neste surto faleceram, representando uma taxa de mortalidade de 53%<sup>34</sup>.

### **a) O surto do ano 2000 – Uganda**

O maior surto causado por SUDV teve início no ano 2000 na República do Uganda, tendo atingido 425 pessoas, das quais 224 acabaram por falecer. Neste surto, deu-se importância ao facto da principal forma de transmissão do vírus ser por contacto interpessoal. Dessa forma, todos os casos confirmados e suspeitos foram totalmente isolados da restante comunidade de modo a minimizar a propagação da infeção. Foi instalado um laboratório de campo, capaz de detetar anticorpos IgG contra o vírus, antígenos virais, genoma viral (por RT-PCR) e a elevação de enzimas hepáticas. Desta forma, foi possível o diagnóstico dos não-casos isolados, prevenindo futuras infeções nosocomiais. Foi também criado um cemitério próprio para os indivíduos que faleceram com Ébola, e foi constituída uma equipa especializada para o efeito. Todas estas medidas aliadas a uma comunicação e vigilância epidemiológica eficiente, permitiram controlar a infeção<sup>35</sup>.

## **1.3) *Reston ebolavirus***

*Reston ebolavirus* (RESTV) é a única espécie de EBOV endémica de um país não africano, Filipinas. O seu nome, porém, reflete o local onde foi documentada pela primeira vez uma infeção por RESTV, no ano de 1989 em Reston, Virgínia, em macacos importados das Filipinas<sup>17</sup>. Ao longo do tempo, têm surgido vários outros surtos em primatas e suínos, sempre com uma elevada taxa de mortalidade em primatas. Até à data, esta é a única espécie que não causou doença em humanos, embora tenham sido detetados anticorpos anti-EBOV em amostras serológicas de algumas pessoas que mantiveram contacto com animais infetados<sup>36</sup>.

#### **1.4) Tai Forest ebolavirus**

*Tai Forest ebolavirus* (TAFV) é uma espécie endémica da República da Costa do Marfim<sup>14</sup>. Foi isolada pela primeira vez a partir de uma amostra obtida a partir de uma autópsia de um chimpanzé selvagem que pertencia a um grupo de chimpanzés do parque natural de Tai. Este grupo, pertencente à espécie *Pan troglodytes*, foi dizimado por um surto de febre hemorrágica e esteve na origem da primeira transmissão primata-homem<sup>37</sup>.

Este acontecimento deu-se no final do ano de 1994, quando um elemento da equipa que efetuou a autópsia ao chimpanzé começou a desenvolver febre, diarreia e rash cutâneo pruriginoso. Foram realizados testes serológicos de deteção de antígenos IgG e IgM dos principais vírus causadores de febre hemorrágica africana, com o objetivo de despistar a causa da doença. Os resultados foram negativos para todas as espécies, exceto para EBOV, embora os títulos de IgG do soro da veterinária tenham revelado diferenças significativas em comparação com as anteriores três espécies já conhecidas (ZEBOV, SUDV e RESTV), sendo que a ZEBOV seria a mais semelhante. Foram também analisadas amostras de pessoas que tinham estado em contacto com os chimpanzés e com a veterinária, mas nenhum deles apresentava anticorpos contra o vírus. A veterinária acabou por recuperar, tendo ficado sem sequelas<sup>37</sup>.

Apesar de não ter ocorrido mais nenhum incidente em humanos causado por esta espécie, este acontecimento permite salientar a importância dos cuidados pessoais aquando da manipulação de tecidos/amostras biológicas contaminadas por qualquer estirpe de EBOV, já que esta parece ser uma importante via de transmissão do vírus<sup>37</sup>.

#### **1.5) Bundibugyo ebolavirus**

Endémico da República de Uganda, *Bundibugyo ebolavirus* (BDBV) foi a última espécie identificada de EBOV, aquando de um surto que atingiu 149 pessoas (resultado em 37 casos de morte) em 2007, no distrito de Bundibugyo. Na resposta a este surto, foi implantado um teste de deteção molecular de modo a sequenciar o genoma deste novo vírus de uma forma rápida. Os resultados da análise, revelaram que os nucleótidos do seu genoma diferiam em 32% da espécie mais próxima, TAFV e cerca de 40% das restantes espécies de EBOV já conhecidas<sup>38</sup>.

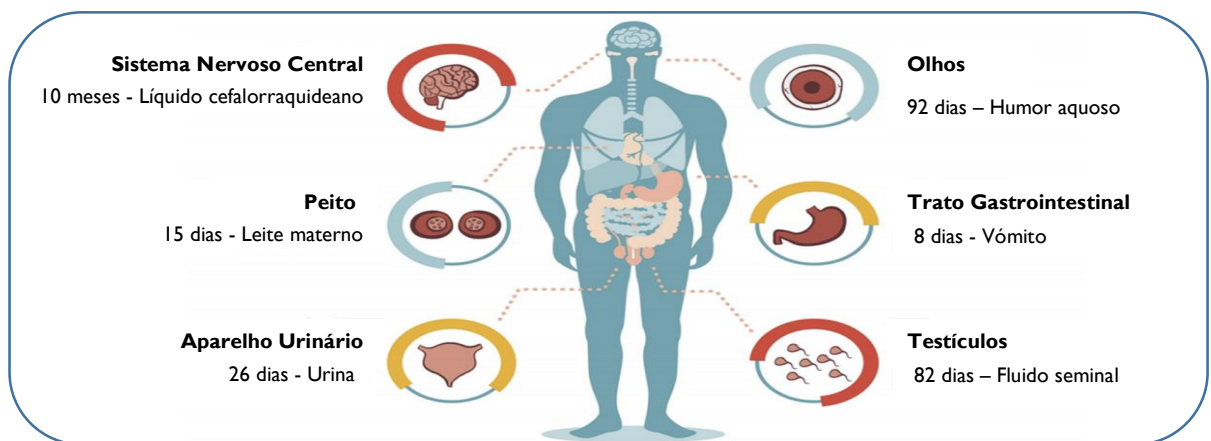
Mais recentemente, em 2012, esta espécie voltou a ser responsável por mais um surto, mas de menor escala e desta vez na República Democrática do Congo. A taxa de mortalidade em ambos os surtos rondou os 30%<sup>20</sup>.

## 2) Ciclo de vida – do reservatório à infecção

Pensa-se que os reservatórios do vírus Ébola sejam os “morcegos-da-fruta”, um conjunto de espécies pertencentes à família *Pteropodidae*<sup>39</sup>.

EBOV infeta a espécie humana, através do contacto com fluidos ou tecidos corporais de animais infetados, sejam os próprios morcegos ou outros (antílopes, porco-espinho, macacos, gorilas, primatas). A transmissão entre humanos pode ocorrer através do contacto com fluidos ou tecidos corporais infetados ou através de fómites. A transmissão por via respiratória através de gotículas ou aerossóis já foi observada em estudos de transmissão realizados em modelos animais<sup>40</sup>.

É de salientar que após a recuperação, o vírus pode permanecer um longo período de tempo em locais imunoprivilegiados, estando disponível para futura transmissão<sup>41</sup> (Figura 2).



**Figura 2** - Persistência de EBOV em diferentes fluidos e tecidos após o início da doença (adaptado de SHIWANI, Haaris A. Et al. 2014)<sup>41</sup>

A adsorção do vírus à célula hospedeira é mediada por um conjunto de proteínas responsáveis pela entrada do vírus no endossoma, como é o caso de lectinas de tipo C que interagem com glicanos da GP viral e recetores que contactam com a fosfatidilserina exposta no envelope viral<sup>42</sup>.

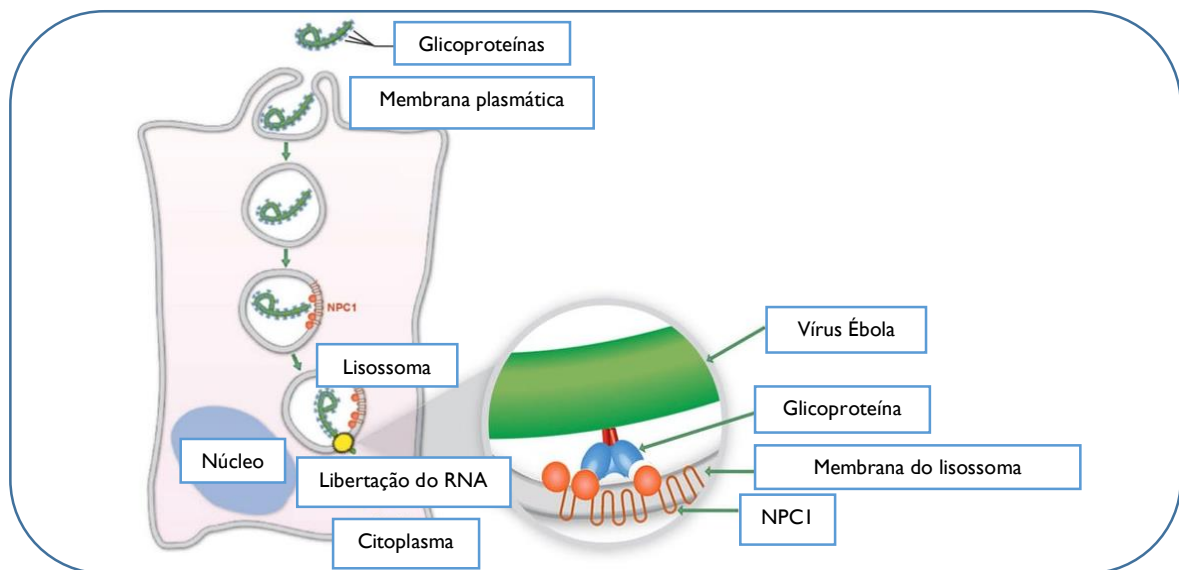
O processo de penetração parece depender do tamanho da partícula viral, do tipo de célula-alvo e do recetor celular de superfície, sendo a macropinocitose e, em alternativa, a endocitose mediada por clatrina os dois principais mecanismos sugeridos<sup>43</sup>.

Após internalização em vesículas endossomais ou macropinosomas, várias proteínas da célula hospedeira, como é o caso da RAB7A têm um papel importante na maturação endossomal<sup>42</sup>.

Durante o processo de amadurecimento do endossoma, as catepsinas do hospedeiro ou outras proteases clivam a GP em GP1 e GP2, permitindo as respectivas ligações aos seus recetores para que o processo de fusão tenha início<sup>42</sup>.

A GP1 é responsável pela ligação da partícula viral ao recetor endossomal Niemann-Pick C1 (NPC1) do hospedeiro, necessário para que ocorra o processo de fusão<sup>44,45</sup>.

A GP2 intervém no processo de fusão por inserção de resíduos hidrofóbicos na membrana vesicular. Após esta inserção, o trímero de GP2 desloca as membranas virais para a extremidade de fusão, permitindo a libertação da nucleocápside que contém o RNA viral para o citoplasma, local onde irá ocorrer a transcrição e replicação<sup>42</sup> (Figura 3).



**Figura 3** - Entrada do vírus Ébola na célula hospedeira. (adaptado de Albert Einstein College of Medicine, 2016)<sup>77</sup>

A nucleoproteína (NP), a RNA polimerase-RNA dependente (L), o cofator da polimerase (VP30) e o fator específico de EBOV essencial à transcrição (VP35) têm papel fundamental na replicação e transcrição. Sabe-se que a parte enzimaticamente ativa de L está ligada à nucleocápside por interação com o cofator VP35 e que a VP30 desfosforilada tem a capacidade de se ligar ao complexo da polimerase viral via VP35<sup>46</sup>.

A fosforilação da VP30 leva ao fortalecimento da interação VP35-NP e consecutivamente à dissociação da VP30 do complexo da polimerase viral, sendo inibida a transcrição e aumentada a replicação<sup>46</sup>.

O genoma (-)ssRNA, ao ser replicado, forma um intermediário de polaridade positiva que servirá de modelo na replicação de novos genomas virais<sup>46</sup>.

As moléculas de RNA de cadeia simples e polaridade positiva (+)ssRNA formadas irão ser traduzidas nas proteínas que irão constituir a nova partícula viral.

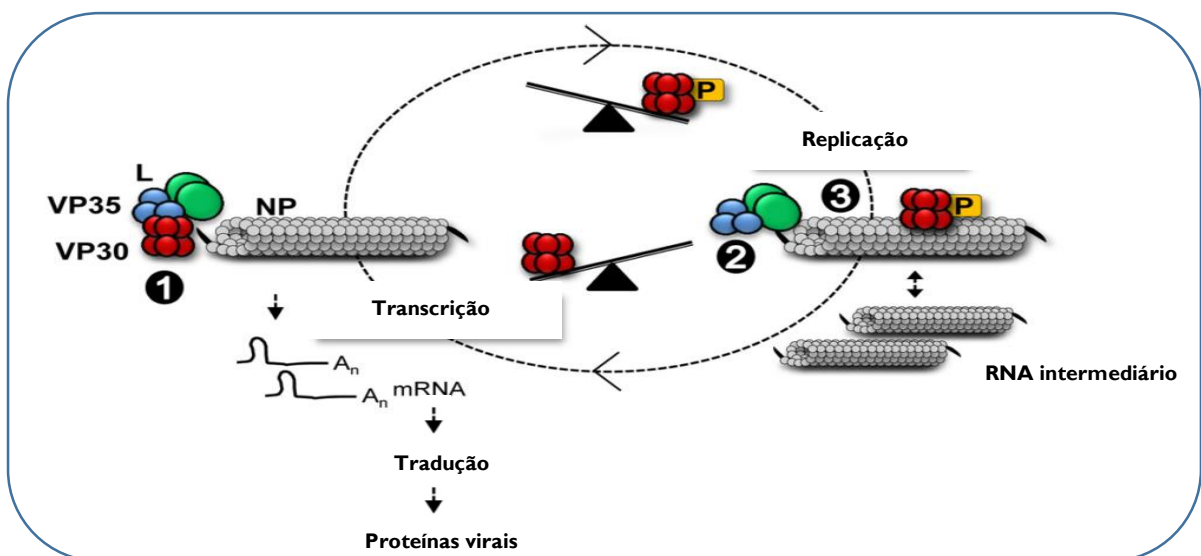


As fosfatases celulares PPI e PP2A têm a capacidade de desfosforilar dois dos três resíduos terminais de serina da VP30<sup>46</sup>.

A VP30 não fosforilada será novamente recrutada pelo complexo polimerase viral, permitindo que esta atue como transcriptase, (re) iniciando a transcrição.

As alterações induzidas na atividade do complexo da polimerase, oferecem um equilíbrio entre a replicação e a transcrição do genoma viral<sup>47</sup> (Figura 4).

É de salientar ainda a importância da VP24 nestes dois processos, na medida em que caso se encontre silenciada, a replicação e transcrição estarão diminuídas<sup>48</sup>.



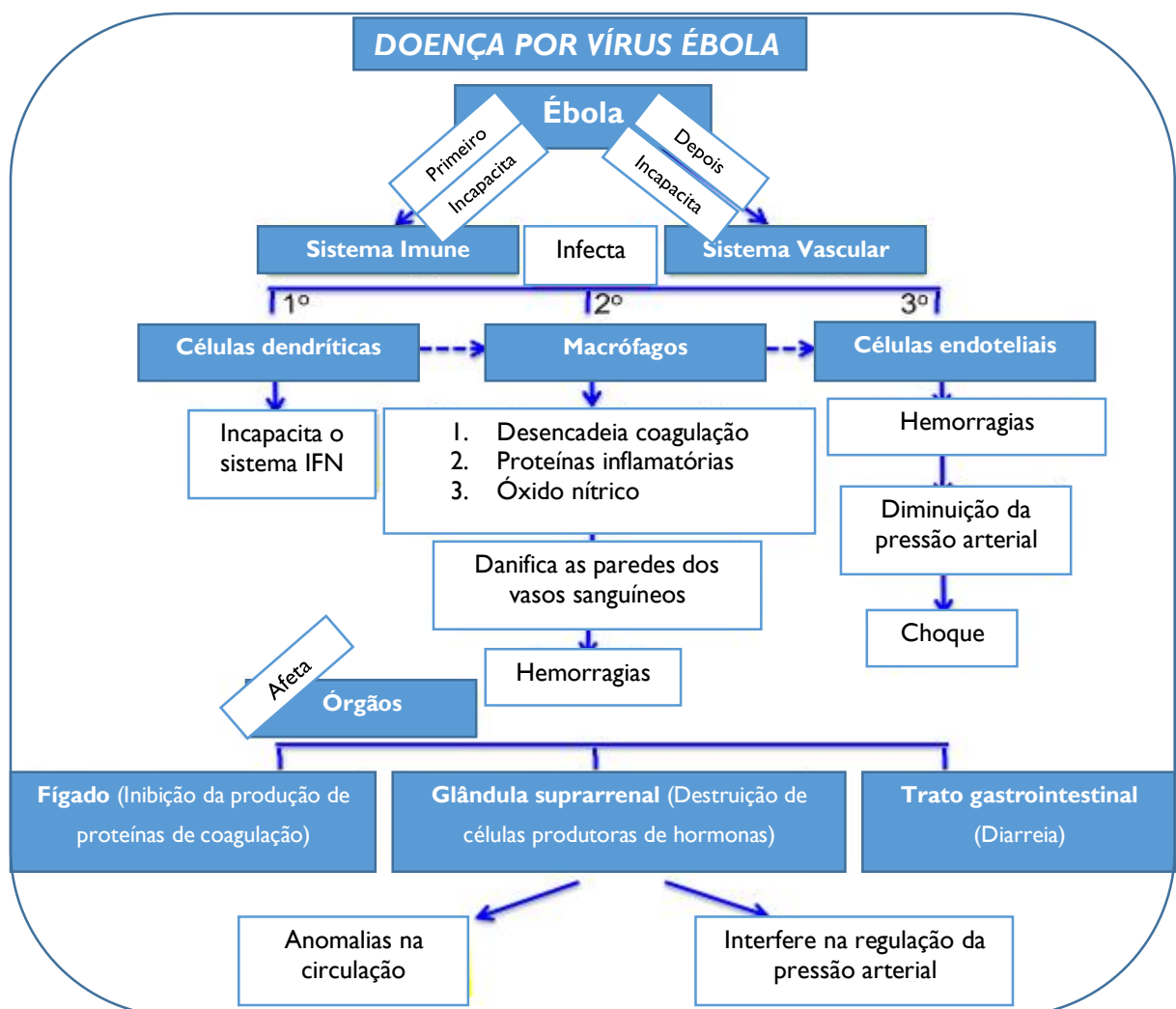
**Figura 4** - Modelo da regulação dos mecanismos de transcrição e replicação através de um mecanismo de desfosforilação (1) e fosforilação (2) da proteína VP30. O complexo formado quando da fosforilação da VP30 (3) funciona como replicase viral (adaptado de BIENDENKOPF, Nadine et al. 2013)<sup>46</sup>

Aquando da fosforilação de VP30 e consecutiva dissociação do complexo L-VP35, forma-se um novo complexo de VP30-NP, permitindo a encapsidação nas novas partículas virais, sendo este um pré-requisito para a transcrição viral primária do genoma viral nas futuras células-alvo<sup>46</sup>.

O genoma viral encapsidado pelas moléculas NP recentemente sintetizadas, forma a nucleocápside helicoidal. Na fase de montagem da nucleocápside, não só a VP35 parece ter um papel preponderante, como também as proteínas VP24 e VP40 pois quando os genes que codificam as proteínas VP24 e VP40 se encontram silenciados, as partículas virais não são libertadas<sup>48,49</sup>.

Após a libertação da partícula viral, o vírus irá infetar uma nova célula, dando continuação ao seu ciclo de vida.

As principais células-alvo de EBOV são os monócitos, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais, células epiteliais, fibroblastos e hepatócitos. Infeta assim vários locais, nomeadamente o fígado, rins, baço, timo, nódulos linfáticos, glândulas suprarrenais, cérebro, olhos, pele e trato digestivo. A sua capacidade de provocar lesões celulares resulta de um efeito citotóxico direto sobre as células do hospedeiro<sup>50</sup>. O período de incubação do vírus Ébola pode variar entre 2 a 21 dias, surgindo depois os primeiros sintomas: febre, fadiga, dor de cabeça, dores musculares e dores de garganta. Mais tarde, surgem dores abdominais, vómitos, diarreia, anorexia, erupções cutâneas, sintomas associados à disfunção hepática (agrava desregulação das proteínas de coagulação) e da suprarrenal (hipotensão), hemorragias internas/externas e encefalopatia. Embora raramente, por vezes surgem sintomas associados ao sistema respiratório, tais como dor no peito, tosse e falta de ar. Os sinais neurológicos surgem mais tarde, nomeadamente confusão, convulsões e coma<sup>40</sup>. A elevada mortalidade causada por EBOV deve-se ao facto de replicar de uma forma rápida e de ser capaz de inibir a resposta imune inata, humoral e celular<sup>50</sup> (Esquema 2).



**Esquema 2** - Cascata de acontecimentos relacionada com a severidade da doença por vírus Ébola (adaptado de ANSARI, Aftab A. 2014)<sup>50</sup>

### **3) Desenvolvimento científico – Uma necessidade urgente**

Tendo em conta a severidade e a elevada mortalidade da doença por vírus Ébola, torna-se imperativo o desenvolvimento de fármacos e vacinas que aliviem os sintomas, tratem a doença e previnam eventos futuros.

É de notar que atualmente não existe nenhuma vacina nem fármaco aprovado para a prevenção e tratamento de doenças causadas por EBOV.

O tratamento baseia-se numa terapêutica de suporte, no sentido de combater a desidratação e manter a nutrição adequadas, tendo em conta que o sistema digestivo está disfuncional. Em alguns casos, são feitas transfusões sanguíneas.

Existem, no entanto, alguns fármacos e vacinas em ensaios clínicos, que têm mostrado resultados promissores.

#### **3.1) Modelos animais e a sua utilidade na descoberta de novas terapêuticas**

A urgência em compreender a fisiopatologia da doença causada por EBOV e desenvolver um método capaz de prevenir, reduzir e se possível eliminar a doença leva à necessidade de identificar um modelo que mimetize as características-chave da doença/condição em humanos.

Tendo em conta a virulência e mortalidade causada por EBOV, aplica-se a *Animal Efficacy Rule*, pois por questões éticas, não se podem realizar ensaios clínicos numa metodologia tradicional<sup>51</sup>.

A espécie é escolhida com base na doença e no fármaco a investigar, sendo que a FDA se responsabiliza pela avaliação da adequabilidade do modelo animal proposto, caso-a-caso<sup>51</sup>. A eficácia do fármaco terá de ser testada em mais do que uma espécie animal, de preferência, ou apenas num, caso este esteja suficientemente caracterizado e se saiba que mimetiza a resposta no ser humano. Para que a eficácia do fármaco seja comprovada, terá de se compreender razoavelmente o seu mecanismo, a farmacocinética e farmacodinâmica, de modo a permitir a extrapolação da dose efetiva e do seu benefício para o ser humano<sup>51</sup>.

É necessário analisar a infeção por EBOV em várias espécies e posteriormente comparar a semelhança das características clínicas, patológicas, histológicas e hematológicas em cada modelo animal para que se consiga escolher o melhor modelo para a situação em estudo.

### a) Roedores

Os roedores mais utilizados em laboratório para investigação relacionada com EBOV são os murganhos, murganhos humanizados, porquinhos-da-Índia e mais recentemente, os hamsters-sírios, sendo infetados por administração intraperitoneal ou subcutânea (no caso dos porquinhos da Índia) e por aerossolização. As células e órgãos alvo da infecção por EBOV em roedores são os mesmos que no ser humano.<sup>52</sup>

Os **murganhos** representam o modelo mais barato e de fácil manipulação. Embora a administração de EBOV em animais recém-nascidos leve à morte do animal, os murganhos adultos imunocompetentes parecem ter uma resposta imunitária inata contra EBOV, não sendo suscetíveis às espécies selvagens da família *Filoviridae*. É possível induzir doença por EBOV em murganhos adultos imunocompetentes, sujeitando-os a alterações genéticas, induzindo por exemplo uma deficiência no receptor do interferão A129. Contudo, a utilidade destes animais como modelos é limitada pois a evolução da doença e a patologia aquando da infecção por EBOV do tipo selvagem difere da doença apresentada por humanos<sup>52</sup>.

É possível, porém, sujeitar o vírus a uma adaptação progressiva ao longo de várias gerações de murganhos geneticamente adaptados, fazendo passar o vírus progressivamente por animais cada vez mais velhos até à obtenção de um vírus modificado capaz de induzir doença em murganhos adultos imunocompetentes. Desta forma, é possível que animal apresente alta carga viral no baço, fígado e noutros órgãos, tal como acontece em humanos, e alguns sintomas semelhantes, tais como redução da atividade, desidratação, linfopenia e falência hepática, mas raramente apresenta deficiências na coagulação, ao contrário de outras espécies modelo. A administração de EBOV adaptado a murganhos revela ser um bom modelo para rastreio inicial de fármacos e vacinas para posterior avaliação de eficácia em modelos que representem melhor a doença humana<sup>52</sup>.

Os **murganhos humanizados** (Hu-PBR e Hu-SRC) têm sido amplamente utilizados no estudo de infeções virais. Em Hu-PBR, os murganhos são injetados com células mononucleares humanas do sangue periférico, verificando-se a apoptose dos linfócitos e libertação de citocinas quando o ratinho é infetado por EBOV adaptado. É um bom modelo para investigar a interferência das células T. Já no modelo Hu-SRC, os murganhos recém-nascidos imunodeprimidos são injetados com células estaminais hematopoiéticas humanas, que irão dar origem a células T, células B, células dendríticas, macrófagos e granulócitos e com antígenos leucocitários humanos, permitindo a investigação dos alelos que intervêm na resposta imunitária contra EBOV. Estes modelos são então vantajosos para investigar respostas imunes celulares a infeções virais muito patogénicas, como é o caso de EBOV<sup>52</sup>.

No **porquinho-da-índia** (*Cavia porcellus*), ocorre elevação dos tempos de protrombina e tromboplastina, embora não sejam observadas hemorragias. Nestes animais, também é possível a transmissão do vírus aerossolizado, ocorrendo pneumonia intersticial com depósitos de fibrina nos septos alveolares. Com este tipo de transmissão, verificam-se poucas alterações noutros órgãos. Uma vantagem do porquinho-da-índia em relação a outros roedores é o seu tamanho, na medida em que, por ter um maior volume de sangue corporal, oferece maior capacidade de amostragem. Este modelo poderá ser usado para determinar a relação entre o estado clínico do animal e as propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de biodisponibilidade dos medicamentos<sup>52</sup>.

O roedor mais representativo da doença por EBOV em humanos é o **hamster-sírio** (*Mesocricetus auratus*), verificando-se semelhanças na desregulação de citocinas, apoptose de linfócitos, coagulopatia e necrose de órgãos-alvo. Apesar de viverem durante um curto período de tempo após serem infetados por EBOV (5 dias, em média), poderão ser usados para rastreio inicial de pequenas moléculas de controlo de alterações da coagulação<sup>52</sup>.

#### **b) Suínos**

A espécie RESTV foi a primeira espécie de *Filovirus* detetada em suínos, embora não tenha causado doença. Na altura deste surto, as pessoas que mantiveram contacto com os suínos infetados também não adoeceram, tendo sido detetados anticorpos precoces, razão pela qual se pensa que tenham adquirido imunidade. A espécie ZEBOV, transmitida experimentalmente por via intranasal, intratecal e oral entre suínos, causa síndrome respiratória severa. Os vírus são detetados na cavidade oral, nasal e tecido pulmonar e em menor quantidade nos nódulos linfáticos. São ainda detetados antígenos virais em macrófagos alveolares, pneumócitos tipo II, células endoteliais e células epiteliais brônquicas. A resposta pró-inflamatória severa induzida no pulmão por citocinas e quimiocinas é semelhante à resposta sistémica que acontece na doença por vírus Ébola em humanos. Esta resposta desencadeia e recrutamento de macrófagos, neutrófilos e linfócitos ao local de infeção (neste caso, o pulmão), causando apoptose e necrose local. Observam-se sintomas semelhantes à infeção sistémica em humanos, mas centralizados no sistema respiratório: febre, fraqueza, anorexia, depressão comportamental, respiração forçada, pneumonia e hemorragia pulmonar<sup>52</sup>. Embora não sejam considerados modelos de estudo de possíveis terapêuticas, os suínos (*Sus scrofa*) representam um bom modelo de transmissão da doença.

A transmissão a partir de animais em que a infeção por EBOV não provoca qualquer sintoma a diferentes tipos de hospedeiros suscetíveis poderá causar sérios problemas no futuro, devendo por isso ser bem estudada.

### c) Primatas não humanos

Os saguis, macacos e babuínos são os modelos primatas que melhor representam os sinais clínicos da doença por EBOV, tanto a nível clínico, como hematológico e imunológico, sendo por isso os mais utilizados.

Devido ao tamanho adequado a estudos laboratoriais, o **macaco cinomolgo** (*Macaca fascicularis*), o **macaco Rhesus** (*Macaca mulatta*) e o **macaco-verde** (*Chlorocebus sabaues*) são as espécies de macacos mais utilizadas nos estudos da doença por EBOV. Dentro destas três espécies, o macaco cinomolgo é aquele em que a doença evolui de uma forma mais rápida, acabando por falecer mais rapidamente também<sup>52</sup>.

O **sagui** (*Callithrix jacchus*), sendo um animal de pequeno porte, é um modelo vantajoso quando existem limitações espaciais. Apesar da sua dimensão, apresenta sinais e sintomas muito semelhantes aos outros primatas, embora não apresente petéquias, um sinal bastante comum e evidente ao nível do tórax, axilas e rosto de outros primatas<sup>52</sup>.

De facto, quando infetados por EBOV, os modelos de primatas apresentam sinais e sintomas muito semelhantes a humanos, como redução da sua atividade, diarreia, desidratação, anorexia e febre<sup>52</sup>.

As células predominantemente afetadas por EBOV são os monócitos, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais, fibroblastos e hepatócitos. São por isso órgãos-alvo o fígado, baço, timo, gânglios linfáticos e glândulas suprarrenais<sup>52</sup>.

Um dos órgãos mais afetados nestes modelos é o fígado, por efeito citopático direto sobre os hepatócitos, levando a necrose hepatocelular. Nesta fase, é possível detetar um aumento das enzimas marcadoras de lesão hepática: alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (ALP). A função renal também é afetada, verificando-se um aumento da creatinina e da ureia séricas. Verificam-se ainda alterações vasculares e alterações ao nível da coagulação, dando origem a hemorragias internas (por exemplo a nível renal) e externas (como sangue nas fezes ou epistaxe). Podem ainda ocorrer obstruções causadas por deposição de fibrina a nível vascular nesses órgãos<sup>52</sup>.

A doença por EBOV em primatas é também marcada por uma resposta imune celular deficiente, ocorrendo uma diminuição no número de monócitos, macrófagos e células NK, o que também acaba por incapacitar os primatas de responder eficazmente a esta infeção<sup>52</sup>.

É de salientar que algumas espécies de primatas selvagens apresentam anticorpos anti-EBOV, indicando casos de sobrevivência a uma infeção natural<sup>52</sup>.

O **babuíno** (*Papio hamadryas*) é um primata que difere apenas cerca de 4% na sequência de DNA, comparativamente com a espécie humana. Dada a sua semelhança, é um modelo muito usado no estudo de xenotransplantes e da transferência materno-fetal através da placenta. Pensa-se que esta espécie poderá ser hospedeira natural de EBOV visto que foram encontrados babuínos selvagens seropositivos, com IgG anti-EBOV. Estes animais produzem todos os quatro tipos de IgG, incluindo IgG3, uma imunoglobulina relacionada com a opsonização de patogénicos com alguma importância na defesa contra vírus. Esta imunoglobulina não é produzida por macacos, por exemplo. Embora atualmente a utilidade dos babuínos ainda seja limitada no estudo da doença por EBOV, visto que existem poucos estudos com este modelo e consecutivamente dados insuficientes em relação à semelhança a nível patológico com a espécie humana, poderão no futuro ser modelos importantes para estudos de carácter imunológico e na pesquisa de vacinas<sup>52</sup>.

Por questões éticas, surge a necessidade de padronizar a altura ideal para se praticar eutanásia nos modelos animais utilizados em investigação<sup>52</sup>..

Nesse sentido, tendo em conta os sinais clínicos apresentados pelo animal e o seu estado de alerta e comportamental, deverá ser feita a recolha de uma amostra quando esses sinais não são favoráveis, para analisar os valores de ureia, creatinina e cálcio total. Estes marcadores serão considerados na decisão de eutanásia visto que estão intimamente relacionados com a sobrevivência do animal<sup>52</sup>..

No momento da decisão, deverá ter-se em conta a farmacocinética do fármaco em estudo, que deverá ser previamente conhecida, pois esta poderá influenciar os parâmetros referidos<sup>52</sup>.

### **3.2) Ensaios clínicos**

Atualmente, a identificação e isolamento precoce dos casos suspeitos através de técnicas de diagnóstico rápido, a monitorização dos casos confirmados e o enterro seguro dos mortos teve resultados bastante positivos no controlo da propagação do surto de maio de 2017, comparativamente à epidemia que terminou no final de 2016.

Permanece, no entanto, a necessidade da existência de vacinas e fármacos aprovados que previnam e tratem de forma eficaz a doença por EBOV.

Nesse sentido, estão neste momento a decorrer vários ensaios clínicos que envolvem fármacos e vacinas promissores para o tratamento e prevenção da doença por EBOV.

#### **3.2.1) Fármacos Candidatos**

Não existe nenhum fármaco aprovado pela OMS para o tratamento da doença por EBOV.

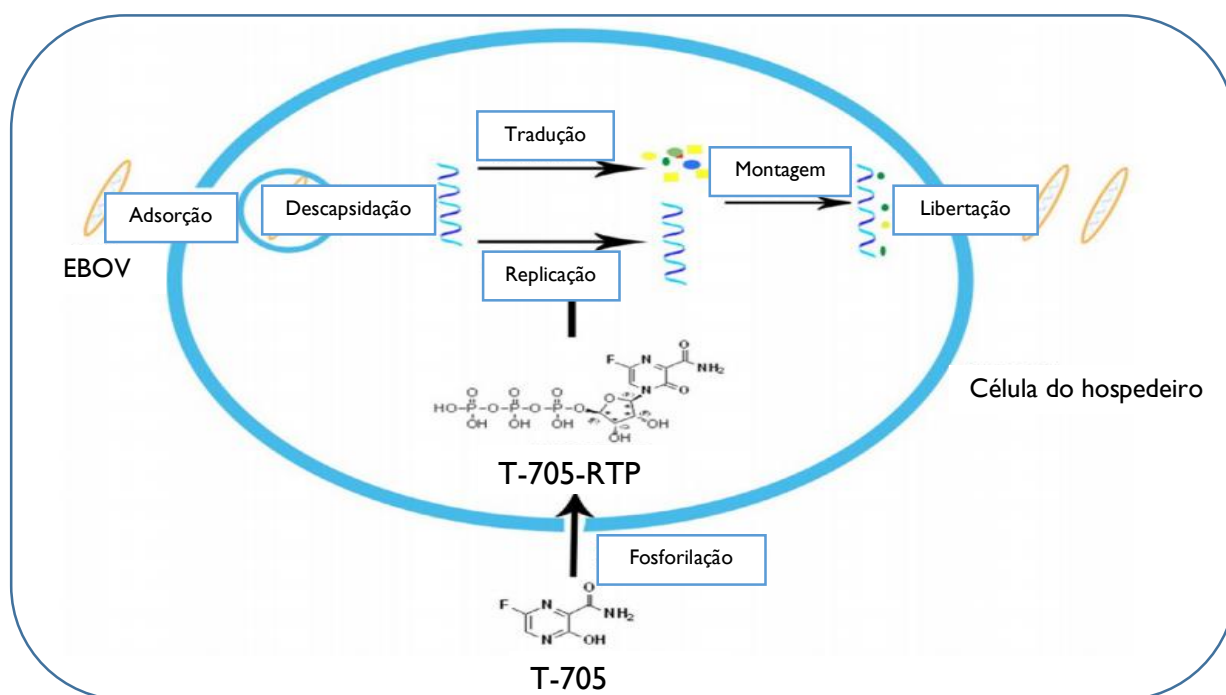
Segundo a lista de categorização e priorização dos fármacos para testes ou uso em pessoas infetadas por Ébola elaborada pela OMS, existem atualmente três fármacos considerados prioritários em ensaios clínicos na África Ocidental: ZMapp<sup>®</sup>, Favipiravir e interferões do tipo  $\beta$ . Os dois primeiros com atividade anti-viral, sendo ZMapp<sup>®</sup> um cocktail de três anticorpos monoclonais e Favipiravir um fármaco com atividade contra muitos vírus RNA que atua por inibição da RNA polimerase RNA dependente levando à redução da virémia. O interferão do tipo  $\beta$ -1 (IFN  $\beta$ -1) atua por um mecanismo que tem como objetivo o aumento da resposta imune, verificando-se um aumento do tempo de sobrevivência. É um fármaco amplamente usado em infeções crónicas, tendo como efeitos secundários mais comuns febre e mialgia<sup>53</sup>.

Os dados de eficácia destes fármacos não são suficientes, sendo necessário mais estudos para formalizar uma conclusão firme e segura sobre os mesmos<sup>53</sup>.



### a) Favipiravir

Favipiravir (6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida), também conhecido como T-705 foi aprovado em 2014 para terapêutica de infecções gripais causadas pelo vírus Influenza. É uma molécula termostável administrada por via oral e com amplo espectro de atividade anti-viral. Embora ainda não esteja completamente esclarecido, sabe-se que T-705 é convertido por cinases celulares a T-705-RPM e T-705-RTP. O metabolito ativo T-705-RTP é uma pirazina reconhecida pela polimerase viral como se fosse um nucleótido de purina natural e a sua introdução impede a adição dos nucleótidos subsequentes, inibindo deste modo a formação da nova cadeia. Enquanto Favipiravir tem a capacidade de atuar sobre a RNA polimerase viral, impedindo a replicação, as polimerases da célula hospedeira são capazes de diferenciar T-705, T-705-RPM e T-705-RTP dos nucleótidos naturais (Figura 5). Desta forma a replicação do DNA das células hospedeiras não será afetada<sup>54</sup>.



**Figura 5** - Mecanismo de ação do fármaco Favipiravir (Tt-705) (adaptado de ZHANG, Tao et al. 2017)<sup>54</sup>

Na Guiné, foi realizado um ensaio clínico de fase II (NCT02329054), multicêntrico não randomizado, com o objetivo de verificar a viabilidade e aceitabilidade e de recolher dados preliminares de segurança e eficácia na redução da carga viral e mortalidade causada por EBOV. Os indivíduos com RT-PCR positivo para EBOV receberam 6 mg de Favipiravir por via oral no primeiro dia (repartidos por 3 tomas diárias) e 2,4 mg até ao nono dia (repartido por duas tomas diárias), para além dos cuidados de referência (hidratação, reposição de eletrólitos, analgésicos, antieméticos, entre outros cuidados de suporte padrão). Dos 111 indivíduos analisados, 60 acabaram por falecer<sup>55</sup>.

O fármaco parece ser bem tolerado pelos doentes na dose diária utilizada durante aquele período de tratamento, visto que tanto o estado clínico como a mortalidade parecem estar diretamente relacionadas com a carga viral dos doentes. Contudo, o estudo revelou que a eficácia do Favipiravir está relacionada com a carga viral, parecendo não ser suficiente eficaz em monoterapia em indivíduos com virémia elevada<sup>55</sup>.

Embora por questões éticas não se tenha optado por um estudo randomizado, esta parece ser a melhor solução para se estudar este fármaco.

Deverão ser feitos mais estudos, tendo em conta a carga viral dos doentes infetados. Seria necessário ponderar uma dose superior, de modo a obterem-se resultados mais eficazes no tratamento da doença por EBOV. Estudos futuros poderão revelar a toxicidade de Favipiravir nesta e noutras doses superiores, visto que neste estudo, embora o fármaco tenha sido bem tolerado, não se pode afirmar que seja efetivamente seguro.

#### **b) ZMapp<sup>®</sup>**

ZMapp<sup>®</sup> confere imunidade tanto em jovens, como idosos e imunodeprimidos e apresenta poucas reações adversas, sendo possivelmente uma boa opção terapêutica num futuro próximo. É um cocktail de três anticorpos monoclonais quiméricos muito purificados: c13C6, c2G4 e c4G7, dirigidos contra a GP de superfície do vírus<sup>56</sup>.

Os anticorpos neutralizantes c2G4 e c4G7 reconhecem o epítopo numa região que se situa na interface entre GPI e GP2 que varia consoante a espécie de *Filovirus*, sendo essa a razão da especificidade deste fármaco para ZEBOV. c2G4 liga principalmente ao terminal-N da GP2; c4G7 liga à GPI, mais propriamente na base do trímero e estabelece também ligações através da região variável da cadeia pesada com a catepsina. Embora ainda não esteja bem esclarecido, pensa-se que estes anticorpos neutralizam o vírus por inibição da alteração conformacional da GP, impedindo o processo de fusão com a membrana do hospedeiro<sup>57</sup>.

O anticorpo c13C6 liga à zona distal de GPI e a sGP. A zona onde este anticorpo se liga à GP poderá ser afetada pela clivagem pela catepsina que ocorre no endossoma. Deste modo, o anticorpo c13C6 não neutraliza o vírus como os outros dois anticorpos usados neste fármaco. Contudo, a reação cruzada que se estabelece entre c13C6 e a GPI e sGP leva à formação de um imuno-complexo importante para ativar respostas imunes mediadas pelo recetor Fc29, a citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos ou o complemento, daí a sua importância na formulação deste fármaco<sup>57</sup>.

Em estudos com macacos Rhesus, verificou-se que se a terapia com ZMapp<sup>®</sup> for iniciada nos primeiros 5 dias após o contágio, se atinge uma taxa de 100% de recuperação. Após a intervenção farmacológica, ocorre uma reversão da progressão da doença, verificando-se uma diminuição da ocorrência de hemorragias nasais, das petéquias que anteriormente estariam generalizadas pelo corpo e uma redução dos níveis das enzimas hepáticas que estariam elevadas aquando da doença em estado avançado<sup>56</sup>.

Está neste momento a decorrer um ensaio clínico de fase II (NCT02363322) randomizado e controlado que engloba pessoas da Libéria, Serra Leoa, Guiné e Estados Unidos. Entre março e novembro de 2015, foram feitas três administrações de 50 mg por quilograma de peso corporal de ZMapp<sup>®</sup> de três em três dias, por via intravenosa a 36 participantes deste estudo diagnosticados com doença por ZEBOV, para além dos cuidados padrão (que na Guiné inclui a administração oral de Favipiravir). Enquanto 13 das 35 pessoas (37%) que só receberam os cuidados padrão acabaram por falecer, apenas 8 dos 36 participantes (22%) que receberam ZMapp<sup>®</sup> morreram<sup>58</sup>.

Embora a administração de ZMapp<sup>®</sup> associada aos cuidados de suporte tenha demonstrado eficácia superior comparada com a utilização exclusiva dos cuidados padrão, ficou aquém dos resultados pretendidos. Contudo, estes resultados poderão estar relacionados com o facto de se ter realizado tardiamente o diagnóstico pois o fármaco, deve idealmente ser administrado nos primeiros cinco dias. Sete das oito mortes registadas ocorreram antes da segunda dose administrada<sup>58</sup>.

Para além da altura em que é administrado o fármaco, o estudo revelou que a carga viral basal é um fator fortemente preditivo da duração da hospitalização e da mortalidade associada à doença por ZEBOV, podendo concluir-se que a associação de ZMapp<sup>®</sup> aos cuidados padrão tem um efeito positivo<sup>58</sup>.

Tendo em conta estes estudos recentes em primatas não-humanos e em humanos, ZMapp<sup>®</sup> parece ser um fármaco bastante promissor no sentido de reverter os sintomas da doença causada por ZEBOV<sup>59</sup>.

Tem no entanto a limitação de não apresentar atividade contra outros *filovirus*, tal como SUDV e BDBV, responsáveis por cerca de 40% dos surtos emergentes antes de 2013, pois não tem a capacidade de reconhecer e neutralizar a sua GP<sup>59</sup>.

### c) Interferão $\beta$ -I

IFN  $\beta$  é um modulador do sistema imunológico produzido por fibroblastos aquando de uma infeção viral<sup>60</sup>.

Atualmente, sabe-se que em infeções por *filovirus*, VP24 e VP35 inibem a produção de IFN  $\beta$ -I, afetando o mecanismo de defesa inata do hospedeiro. Apesar do mecanismo não estar ainda completamente esclarecido, sabe-se que o interferão induz a incorporação de proteínas transmembranares no envelope viral, sendo inibida a fusão com a membrana do endossoma e consequentemente impedida a entrada do vírus na célula hospedeira. Este mecanismo pode ser favorecido pela presença de anticorpos neutralizantes, que atuam sinergicamente no sentido de impedir a entrada do vírus na célula-alvo<sup>60</sup>.

O primeiro estudo *in vivo* sobre efeito do IFN  $\beta$ -I na infeção por *filovirus* foi realizado em macacos Rhesus. Nesta espécie, verificou-se que a inibição do interferão tipo I levou a uma redução do tempo de sobrevivência, sendo que em média os macacos sobreviveram apenas 6 dias, em comparação com controlos históricos de macacos infetados, em que o tempo de sobrevivência ronda os 8 dias. A administração de IFN  $\beta$ -I, induz diminuição da carga viral nos órgãos-alvo e no sangue, os sinais clínicos apareceram tardiamente e o tempo de sobrevivência dos animais infetados por ZEBOV aumentou para cerca de 14 dias (sendo que um dos animais sobreviveu durante 29 dias). Estes resultados despertaram o interesse pela sua possível utilização na terapêutica de infeções causadas por este vírus<sup>61</sup>.

Na Guiné, em contexto de ensaio clínico, foram comparados os resultados da administração subcutânea diária de 30  $\mu$ g de IFN  $\beta$ -I em nove doentes infetados com EBOV que recebiam simultaneamente cuidados de suporte padrão, com 38 doentes tratados na mesma unidade de saúde, apenas com os cuidados de suporte. Verificou-se que a carga viral nos doentes tratados com IFN  $\beta$ -I diminuiu ao longo do tempo e estes doentes apresentaram uma taxa de mortalidade de 19%, enquanto que na população que apenas recebeu os cuidados de suporte padrão, se verificou uma taxa de mortalidade de 67%. Para além disso, a administração deste tratamento levou a uma melhoria dos sintomas clínicos, incluindo diminuição dos vômitos e diarreia. Contudo a febre foi um sintoma comum nos grupos estudados, não se observando qualquer diferença entre os dois grupos. Este estudo sugere que o tratamento com IFN  $\beta$ -I pode levar a uma redução significativa da virémia, dos sintomas clínicos e da mortalidade<sup>62</sup>.

É de salientar que em ambos os estudos, o tamanho da amostra foi uma limitação, sendo necessários estudos adicionais para demonstrar a eficácia e a segurança do mesmo.

### 3.2.2) Vacinas Candidatas

Neste momento, existem 12 vacinas candidatas em desenvolvimento clínico em diferentes fases de testes, incluindo vacinas monovalentes, bivalentes e multivalentes. Existem 7 vacinas com ensaios de fase I (completo ou a decorrer), 4 vacinas com ensaio de fase II (completo ou a decorrer) e uma que já terminou os ensaios de fase III: a vacina monovalente rVSV-ZEBOV-GP<sup>63</sup>. Esta é uma vacina de dose única que estimula uma resposta imune rápida, sendo útil em surtos emergentes. Um outro tipo de vacinas, as prime-boost, como GamEvac-Combi ou Ad26.ZEBOV & MVA-BN-Filo<sup>®</sup>, em princípio irão oferecer uma proteção a longo prazo mais efetiva para infeções por EBOV, tendo um intervalo entre doses de 3 a 4 semanas. Embora ainda não exista nenhuma vacina aprovada pela OMS, foi já submetida documentação para EUAL (*Emergency use assessment and listing*) para as vacinas rVSV-ZEBOV-GP e Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo. Relativamente às Agências Reguladoras, a vacina GamEvac-Combi já está aprovada no seu país de origem: Rússia<sup>63</sup>.

No relatório de 2 de junho de 2017, *Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)* recomenda a implementação da vacinação por rVSV-ZEBOV-GP, em caso de surgir novo surto por ZEBOV. Caso a espécie que originou o surto seja outra que não ZEBOV deverá ponderar-se a utilização de outras vacinas em estudo. A estratégia de vacinação em anel parece ser a mais eficaz, comparativamente à vacinação em massa, visto que inclui as pessoas de maior risco: as que tenham contactado com um caso confirmado e contactos desses contactos, sendo a estratégia de vacinação recomendada pela SAGE. Os prestadores de cuidados de saúde da região afetada e de áreas de risco de expansão do surto também deverão ser vacinados quando surgir novo surto. Na eventualidade de se suceder, os dados resultantes devem ser usados para estudos de segurança e eficácia. SAGE considera que a evidência sobre as vacinas candidatas é ainda insuficiente para formular recomendações conclusivas sobre a vacinação na ausência de surto. *The Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI)* financiou a compra de 300 000 doses de vacinas, para garantir a sua disponibilidade num surto emergente e aprovou também o financiamento de reserva global<sup>64</sup>.

Até agora, foram detetadas respostas humorais e celulares em todos os ensaios clínicos realizados e não se têm verificado efeitos secundários graves. No entanto, é necessário continuar a desenvolver estudos de modo a ter informações seguras em relação ao perfil de segurança das vacinas (principalmente com populações especiais, tais como bebés, crianças, grávidas, mães em período de amamentação...), durabilidade da resposta imune induzida pelas mesmas, à possibilidade de proteção cruzada com outras espécies, ao número de doses necessárias e à eventual necessidade de aumento de dose<sup>63</sup>.

### **a) rVSV-ZEBOV-GP**

rVSV-ZEBOV-GP é uma vacina viva atenuada baseada no Vírus da Estomatite Vesicular (VSV) que expressa a GP de ZEBOV. VSV causa doença em animais, mas raramente provoca doença em humanos. Quando a vacina é administrada, VSV replica no citoplasma da célula hospedeira, não sofrendo recombinação genética. Geram-se níveis de proteínas virais elevados e a GP contribui para a ativação da resposta imune inata, levando ao controlo da replicação até que se iniciem as respostas adaptativas específicas (produção de anticorpos neutralizantes e respostas mediadas por células T)<sup>65</sup>.

Com o objetivo de avaliar a eficácia, teve início em março de 2015 um ensaio clínico de fase III (PACTR201503001057193), onde foi realizada uma vacinação em anel a 5837 pessoas (5643 adultos e 194 crianças) por via intramuscular no músculo deltoide, em dose única (com  $2 \times 10^7$  UFP). A taxa de eficácia foi de 100%, tendo-se registado apenas 16 casos de infeção no grupo de 2041 indivíduos vacinados tardiamente (21 dias pós randomização). Verificaram-se efeitos secundários em 53,9% dos indivíduos, embora na maioria dos casos ligeiros: dor de cabeça, dor muscular ou cansaço. Este estudo revela que a eficácia da vacina, aliada à estratégia de vacinação, poderá permitir o controlo de surtos futuros<sup>31</sup>.

Ensaio clínico realizados com o objetivo de avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina a longo prazo (NCT02269423, NCT02280408 e NCT 02374385), demonstram a eficácia da dose de  $2 \times 10^7$  UFP em pré-exposição e sugerem que uma segunda dose após 28 dias origina benefício a curto prazo, mas a longo prazo não se verifica grande diferença ao nível da resposta humoral. Os resultados apoiam um perfil aceitável de efeitos colaterais, sendo que os efeitos secundários mais comuns registados foram também fadiga e dor de cabeça. A virémia é transitória e todos os participantes vacinados desenvolveram IgG rapidamente, mantendo-se o título elevado após 180 dias da vacinação<sup>66</sup>.

Estes estudos reforçam a eficácia da vacina, demonstrando a sua imunogenicidade e tolerabilidade por parte dos participantes. Realçam ainda a importância de futuras investigações, que poderão revelar estratégias para melhorar a imunogenicidade a longo prazo, ditar o melhor regime de administração de doses e fornecer mais dados de seguimento de casos já vacinados, de modo a aprovar o mais rápido possível esta vacina.

Devido a possíveis sobreposições em regiões endémicas de filovírus, o ideal seria existir uma vacina multivalente com GP de ZEBOV, SEBOV e do vírus Marburg.

Nesse sentido, estudos em macacos cinomolgos mostraram também resultados bastante promissores<sup>65</sup>.

## **b) GamEvac-Combi**

GamEvac-Combi é uma vacina *prime-boost* viva atenuada baseada em vetores recombinantes derivados do VSV e do adenovírus humano de serotipo 5 (Ad5), que expressam à superfície a GP de ZEBOV. Através de estudos com animais e ensaios clínicos sabe-se que a vacinação heteróloga induz uma resposta imune celular e humoral mais forte do que a vacinação homóloga em doses repetidas, potenciando o seu efeito a longo prazo<sup>67</sup>.

Em contexto de ensaios clínicos de fase II/III, desenvolvidos na Rússia, foram vacinadas 84 pessoas saudáveis dos 18 aos 55 anos de idade, no final de 2015. Inicialmente e com o objetivo de verificar a tolerabilidade individual de cada um dos elementos da vacina, foram vacinadas 12 pessoas com o vetor VSV e outras 12 com o vetor Ad5. Posteriormente, os restantes 60 indivíduos foram vacinados com o heterólogo GamEvac-Combi: a primeira dose com o vetor VSV e 21 dias depois uma segunda dose com o vetor Ad5, tendo-se verificado uma resposta imunológica mais forte do que no grupo que recebe imunização isolada, visto que o título de anticorpos dirigidos contra a GP de ZEBOV foi relativamente superior. A vacina GamEvac-Combi revelou ter uma taxa de seroconversão de 100% neste estudo. O título de anticorpos foi aumentando nos dois primeiros meses após a vacinação e após cinco meses ainda se encontrava ativa a resposta humoral específica induzida por IgG. Foram detetados linfócitos TCD4 específicos em 82,8% dos participantes e linfócitos TCD8 específicos em 58,6%. Não ocorreram efeitos secundários graves e os mais comumente relatados foram dor no local de injeção, mialgia, dor de cabeça, cansaço e em alguns casos verificou-se ainda eritema, náuseas e perda de apetite. Demonstrou assim ser bem tolerada tendo em conta a frequência, natureza e severidade dos efeitos secundários reportados, normais para uma vacina de vetores virais, não tendo qualquer impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos<sup>67</sup>. Os 60 indivíduos que receberam a GamEvac-Combi estão agora integrados num ensaio de fase IV (NCT02911415) com o objetivo de verificar se após dois anos o seu estado imunológico é consonante com os objetivos delineados no início da vacinação e qual o regime ótimo da sua administração. No final de 2017, será possível obter resultados mais objetivos em relação à segurança e eficácia de GamEvac-Combi<sup>68</sup>.

Está também prestes a iniciar um ensaio clínico de fase IV (NCT03072030), onde serão vacinados 1900 voluntários no sentido de recolher dados epidemiológicos relativos à imunogenicidade, eficácia e segurança de GamEvac-Combi. Os resultados deste estudo estarão disponíveis em julho de 2019<sup>69</sup>.

Com base na imunogenicidade e nos dados de segurança dos vários estudos, o Ministério da Saúde Russo já aprovou o registo de GamEvac Combi<sup>63</sup>.

### c) Ad26.ZEBOV & MVA-BN-Filo<sup>®</sup>

Ad26.ZEBOV&MVA-BN-Filo<sup>®</sup> é uma vacina *prime-boost* não replicativa que alia o adenovírus de serotipo 26 (Ad26.ZEBOV) que expressa a GP de ZEBOV à superfície, à vacina modificada Ankara (MVA-BN-Filo<sup>®</sup>). MVA-BN-Filo<sup>®</sup> é uma vacina multivalente que expressa quatro proteínas de filovirus: GP de ZEBOV, GP de SUDV, GP do vírus Marburg e NP de TAFV e como tal destina-se a induzir imunidade adquirida contra as respetivas espécies<sup>70</sup>. O primeiro componente a ser administrado no músculo deltoide é Ad26.ZEBOV, que irá ser responsável pelo desenvolvimento da resposta imune e o segundo componente a ser administrado é MVA-BN-Filo<sup>®</sup>, que irá reforçar a resposta imunológica induzida. Este regime de administração foi aquele que se verificou ser mais imunogénico<sup>71</sup>.

Estão de momento a recorrer vários ensaios clínicos em várias fases. Os ensaios clínicos de fase I têm reunido informações preliminares sobre a segurança e tolerabilidade da vacina. Os ensaios clínicos de fase II, envolvem um maior número de pessoas e permitem recolher informações adicionais sobre a segurança e tolerabilidade do regime utilizado, inclusive com grupos específicos, como crianças e idosos<sup>70</sup>. Em geral, todos os estudos têm revelado que com a administração de Ad26.ZEBOV, são induzidas respostas humorais com produção de IgG e células T contra a GP de ZEBOV, detetáveis na maioria dos participantes até duas semanas após a vacinação. Confirma-se nos ensaios, que com a administração de MVA-BN-Filo<sup>®</sup> 28 ou 56 dias após a primeira vacinação, a resposta imune celular e humoral aumenta cerca de 10 a 20 vezes em relação à administração única de Ad26.ZEBOV, tendo também maior durabilidade. Dados preliminares de um ensaio clínico de fase I (NCT02313077), sugerem que a vacina confere uma imunidade de pelo menos 8 meses após a vacinação primária, visto que nessa altura IgG permanecia detetável em 100% dos indivíduos e as células T em pelo menos 80% dos participantes no estudo<sup>72</sup>. Para além disso, todos os estudos concluídos até ao momento, apresentam um bom perfil de segurança, com boa tolerabilidade por parte dos indivíduos, sendo que o evento adverso maioritariamente relatado é dor no local de administração<sup>71</sup>.

De modo a documentar o perfil de segurança desta vacina a longo prazo, está a decorrer um ensaio clínico de fase III (NCT02661464) com o objetivo de avaliar ao longo do tempo os efeitos secundários que ocorrerem em participantes de ensaios clínicos de fase I, II ou III. Serão acompanhados não só todos os indivíduos vacinados que consentirem este estudo, como também os filhos de mulheres que engravidaram durante o período de 28 dias após a administração da vacina<sup>73</sup>. Em conjunto, todos estes ensaios serão cruciais para determinar a possibilidade do uso desta vacina como forma de conter futuros surtos.



## Considerações Finais

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde tem um papel fundamental perante questões emergentes de Saúde Pública. É tão importante o trabalho desenvolvido em contexto de laboratório para perceber a Natureza da doença e as formas de a evitar, como o trabalho de campo, junto da população menos favorecida, no sentido de informar os indivíduos e referenciar casos suspeitos, de modo a que estes sejam isolados. Para além dos meios físicos à disposição, como cuidados de suporte, fármacos e vacinas, pelos quais o farmacêutico tem responsabilidade no sentido de controlar a qualidade e de garantir a quantidade necessária, as pessoas têm também de estar preparadas psicologicamente: cabe ao farmacêutico conhecer os programas nacionais e informar a população sobre medidas de proteção e prevenção em caso de surto por vírus Ébola (técnicas de lavagem de mãos, reconhecimento de sintomas ou o que fazer em caso de suspeita de infeção) e desmistificar crenças infundamentadas em relação à doença, aos fármacos e às vacinas e fazer com que essa informação chegue a todas as pessoas das regiões endémicas, inclusive às localidades de mais difícil acesso.<sup>74</sup>

Mesmo não sendo um país endémico, também os farmacêuticos que trabalham em Portugal devem ensinar à comunidade as medidas básicas de prevenção em caso de surgimento de uma nova epidemia, bem como estar preparados para eventuais questões que lhes possam ser colocadas, principalmente por parte de viajantes, sobre os cuidados a ter durante a viagem para um local endémico<sup>75</sup>.

Embora se tenha ultrapassado a epidemia de 2013-2016 com sucesso, novos surtos podem surgir a qualquer momento. O surto que teve início em maio de 2017 é a prova de que não chegamos ao fim da batalha contra o vírus Ébola, mas que estamos num bom caminho.

Os esforços a nível educacional e as medidas de prevenção e isolamento, aliadas à introdução de novas metodologias de diagnóstico rápido contribuíram para a rápida contenção da progressão do mais recente surto, numa região de particular difícil acesso.

Todo o trabalho desenvolvido na tentativa de encontrar uma terapêutica eficaz e uma vacina que previna a doença por vírus Ébola tem revelado bons resultados e espera-se que num curto espaço de tempo, os ensaios clínicos em curso revelem dados consistentes sobre a segurança e eficácia dos mesmos a longo prazo, de modo a que seja aprovada uma solução terapêutica e preventiva para esta doença, que é uma das mais mortíferas causadas por vírus.

## Referências Bibliográficas

1. PATTYN, S. *et al.* - Isolation of Marburg-like virus from a case of haemorrhagic fever in Zaire. **The Lancet**. ISSN 01406736. 309:8011 (1977) 573–574.
2. BOWEN, E. T. W. *et al.* - Viral haemorrhagic fever in Southern Sudan and Northern Zaire. **The Lancet**. ISSN 01406736. 309:8011 (1977) 571–573.
3. BREMAN, Joel G. *et al.* - Discovery and Description of Ebola Zaire Virus in 1976 and Relevance to the West African Epidemic During 2013–2016 Chatham House Centre on Global Health Security, and. **The Journal of Infectious Diseases**. 214 (3):2016) 93–101.
4. Etymologia. The naming of Ebola virus - **Emerg Infect Diseases**. 21 (11):2015) 1905.
5. SAFARI, Saeed *et al.* - Ebola Hemorrhagic Fever as a Public Health Emergency of International Concern; a Review Article. **Emergency**. 3:1 (2015) 3–7.
6. WHO - **WHO | Statement on the 1st meeting of the IHR Emergency Committee on the 2014 Ebola outbreak in West Africa** [Em linha]. [S.l.] : World Health Organization, (2016), atual. 2016. [Consult. 3 jun. 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-20140808/en/>>.
7. WHO - Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings, with Focus on Ebola. **WHO**. 1:(2014).
8. WHO - Surveillance strategy during Phase 3 of the Ebola response. **WHO**. (2015).
9. WHO - **Ebola Situation Report - 30 March 2016 | Ebola** [Em linha] [Consult. 8 jun. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-30-march-2016>>.
10. WHO - **Clinical care for survivors of Ebola virus disease** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 4 jun. 2017]. Disponível em :[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204235/1/WHO\\_EVD\\_OHE\\_PED\\_16.1\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204235/1/WHO_EVD_OHE_PED_16.1_eng.pdf?ua=1)>
11. WHO - WHO | Statement on the 9th meeting of the IHR Emergency Committee regarding the Ebola outbreak in West Africa. **WHO**. (2016).
12. WHO - WHO | Statement on Ebola in the Democratic Republic of the Congo. **WHO**. (2017).

13. SAGE - **Summary of the April 2017 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization I met on** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 4 jun. 2017]. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/SAGE\\_April\\_2017\\_Meeting\\_Web\\_summary.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/SAGE_April_2017_Meeting_Web_summary.pdf?ua=1)>
14. KUHN, Jens H. *et al.* - Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. **Archives of Virology**. 155:12 (2010) 2083–2103.
15. JUN, Se-Ran *et al.* - Ebolavirus comparative genomics. **FEMS Microbiology Reviews**. 31:39 (2015) 764–778.
16. LEE, Jeffrey E.; SAPHIRE, Erica Ollmann - Ebolavirus glycoprotein structure and mechanism of entry. **Future Virology**. 4(6):2009) 621–635.
17. PETERSON, A.Townsend; BAUER, John T.; MILLS, James N. - Ecologic and Geographic Distribution of Filovirus Disease. **Emerging Infectious Diseases**. ISSN 10806040. (2004).
18. WHO - **Epidemic and Pandemic alert and responso WHO experts consultation on Ebola Reston pathogenicity in humans** [Em linha], atual. 2009. [Consult. 8 jun. 2017]. Disponível em: [http://www.who.int/csr/resources/publications/HSE\\_EPR\\_2009\\_2.pdf?ua=1](http://www.who.int/csr/resources/publications/HSE_EPR_2009_2.pdf?ua=1)>
19. JOHNSON, K. .. *et al.* - Isoltation and partial characterisation fo a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire. **The Lancet**. ISSN 01406736. 309:8011 (1977) 569–571.
20. CDC - **Outbreaks Chronology: Ebola Virus Disease | Ebola Hemorrhagic Fever | CDC** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 7 jun. 2017]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html>>.
21. WALSH, Peter D. *et al.* - Letters To Nature. **Nature**. ISSN 0028-0836. 422:April (2003) 611–614.
22. HOLMES, Edward C. *et al.* - The evolution of Ebola virus: Insights from the 2013–2016 epidemic. **Nature**. ISSN 0028-0836. 538:7624 (2016) 193–200.
23. BAIZE, Sylvain *et al.* - Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 371:15 (2014) 1418–1425.

24. WHO - **WHO | Democratic Republic of the Congo: The country that knows how to beat Ebola** [Em linha]. [S.l.] : World Health Organization, 2014, atual. 2014. [Consult. 10 jun. 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/features/2014/drc-beats-ebola/en/>>
25. WHO - **Ebola | History of Ebola in Democratic Republic of the Congo** [Em linha]. [S.l.] : World Health Organization, (2017), atual. 2017. [Consult. 10 jun. 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/ebola/historical-outbreaks-drc/en/>>
26. FASO, Burkina; VERDE, Cabo; BENIN, Guinea Togo - **Health Emergency Information and Risk Assessment Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 10 jun. 2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255407/1/OEW19-61252017.pdf?ua=1>>
27. WHO - **WHO | New technology allows for rapid diagnosis of Ebola in the Democratic Republic of the Congo** [Em linha]. [S.l.] : World Health Organization, (2017), [Consult. 10 jun. 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/emergencies/ebola-DRC-2017/articles/rapid-diagnosis/en/>>
28. WHO - **WHO Emergency Use Assessment and Listing for Ebola Virus Disease IVDs PUBLIC REPORT Product: OraQuick® Ebola Rapid Antigen Test Kit** [Em linha] [Consult. 29 jun. 2017]. Disponível em: [http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/160324\\_final\\_public\\_report\\_ea\\_0023\\_021\\_00.pdf](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/160324_final_public_report_ea_0023_021_00.pdf)>
29. FDA - **Xpert Ebola Assay** [Em linha] [Consult. 29 jun. 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/UCM439578.pdf>
30. WHO - **External Situation Report 21** [Em linha] [Consult. 10 jun. 2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255630/1/EbolaDRC-06062017.pdf?ua=1>>
31. HENAO-RESTREPO, Ana Maria *et al.* - Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffi t!). **www.thelancet.com**. 389:4 (2017).
32. WHO - **External Situation Report 25** [Em linha] [Consult. 29 jun. 2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255722/1/EbolaDRC-20062017.pdf?ua=1>>
33. WHO - **WHO | Surviving a deadly virus – some in Guinea have recovered from Ebola** [Em linha]. [S.l.] : World Health Organization, (2015) [Consult. 10 jun. 2017]. Disponível em <http://www.who.int/features/2014/ebola-survivors/en/>>.

34. WHO - Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976 Report of a WHO/International Study Team I. **Bulletin of the World Health Organization**. 56:2 (1978) 247–270.
35. OKWARE, S. I. *et al.* - An outbreak of Ebola in Uganda. **Tropical Medicine and International Health**. ISSN 1360-2276. 7:12 (2002) 1068–1075.
36. WHO - **Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire** [Em linha], atual. (2009). [Consult. 10 jun. 2017]. Disponível em:<http://www.who.int/wer/2009/wer8407.pdf>>.
37. GUENNO, B.; FORMENTRY, P.; WYERS, M.; GOUNON, P.; WALKER, F.; BOESCH, C. LE - Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. **Lancet**. 345:1995) 1271–74.
38. TOWNER, Jonathan S. *et al.* - Newly Discovered Ebola Virus Associated with Hemorrhagic Fever Outbreak in Uganda. **PLoS Pathogens**. 4:11 (2008) e1000212.
39. LEROY, Eric M. *et al.* - Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. **Nature**. ISSN 0028-0836. 438:7068 (2005) 575–576.
40. WHO - **WHO | Ebola virus disease** [Em linha]. [S.l.] : World Health Organization, (2017) [Consult. 14 jun. 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>>
41. SHIWANI, Haaris A. *et al.* - An update on the 2014 Ebola outbreak in western Africa. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**. ISSN 1995-7645. December 2016 (2017) 1–5.
42. RHEIN, Bethany A - Ebola virus entry into host cells: identifying therapeutic strategies. **Current Clinical Microbiology Reports**. 2:3 (2016) 115–124.
43. ALEKSANDROWICZ, Paulina *et al.* - Ebola Virus Enters Host Cells by Macropinocytosis and Clathrin-Mediated Endocytosis. **The Journal of Infectious Diseases**. 204(3):2011) 958–967.
44. BORNHOLDT, Zachary A. *et al.* - Host-primed Ebola virus GP exposes a hydrophobic NPC1 receptor-binding pocket, revealing a target for broadly neutralizing antibodies. **mBio**. ISSN 21507511. 7:1 (2016) 1–11.
45. CARETTE, Jan E. *et al.* - Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann–Pick C1. **Nature**. 477:(2011) 340–343.

46. BIEDENKOPF, Nadine *et al.* - Phosphorylation of Ebola Virus VP30 Influences the Composition of the Viral Nucleocapsid Complex IMPACT ON VIRAL TRANSCRIPTION AND REPLICATION \*. **The Journal of Biological Chemistry**. 288(16):(2013) 11165–11174.
47. MARTINEZ, Miguel J. *et al.* - Role of VP30 Phosphorylation in the Ebola Virus Replication Cycle. **The journal of infectious diseases**. 204(3):(2011) 934–940.
48. MATEO, Mathieu *et al.* - Knockdown of Ebola Virus VP24 Impairs Viral Nucleocapsid Assembly and Prevents Virus Replication. **The Journal of Infectious Diseases**. 28:(2015) 1–9.
49. STAHELIN, Robert V. - Membrane binding and bending in Ebola VP40 assembly and egress. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 5:JUN (2014) 1–12.
50. ANSARI, Aftab A. - Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. **Journal of Autoimmunity**. ISSN 08968411. 55:(2014) 1–9.
51. FDA, CDER, CBER, DHHS - **Product Development Under the Animal Rule Guidance for Industry** [Em linha], atual. (2015). [Consult. 15 jun. 2017]. Disponível em:<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>>
52. SHURTLEFF, Amy C.; BAVARI, Sina - Animal models for ebolavirus countermeasures discovery: what defines a useful model? **Expert Opinion on Drug Discovery**. ISSN 1746-0441. 10:7 (2015) 685–702.
53. OMS - **Categorization and prioritization of drugs for consideration for testing or use in patients infected with Ebola** [Em linha] [Consult. 21 jun. 2017]. Disponível em: [http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/2015\\_0703TablesOfEbolaDrugs.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/2015_0703TablesOfEbolaDrugs.pdf?ua=1)>
54. ZHANG, Tao *et al.* - Recent progress on the treatment of Ebola virus disease with Favipiravir and other related strategies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. ISSN 0960894X. 27:11 (2017) 2364–2368.
55. SISSOKO, Daouda *et al.* - Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. **PLoS Medicine**. ISSN 15491676. 13:3 (2016) 1–36.
56. QIU, Xiangguo *et al.* - Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp™ HHS Public Access. **Nature**. 514:7520 (2014) 47–53.

57. PALLESEN, Jesper *et al.* - Structures of Ebola virus GP and sGP in complex with therapeutic antibodies. **Nature Microbiology**. ISSN 2058-5276. 1:9 (2016) 16128.
58. DAVEY, Ard T. *et al.* - A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. **N Engl J Med**. 375:(2016) 1448–56.
59. WEC, Anna Z. *et al.* - Antibodies from a Human Survivor Define Sites of Vulnerability for Broad Protection against Ebolaviruses. **Cell**. ISSN 00928674. 169:5 (2017) 878–890.e15.
60. WRENSCH, Florian *et al.* - Interferon-Induced Transmembrane Protein– Mediated Inhibition of Host Cell Entry of Ebolaviruses. **The Journal of Infectious Diseases**. 212(2):(2015) 210–218.
61. SMITH, Lauren M. *et al.* - Interferon- therapy prolongs survival in rhesus macaque models of ebola and marburg hemorrhagic fever. **Journal of Infectious Diseases**. ISSN 00221899. 208:2 (2013) 310–318.
62. KONDE, Mandy Kader *et al.* - Interferon beta-1a for the treatment of Ebola virus disease: A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 12:2 (2017) 1–13.
63. OMS - **Update with the development of Ebola vaccines and implications to inform future policy recommendation** [Em linha], atual. (2016) [Consult. 20 jun. 2017]. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1\\_Ebola\\_vaccine\\_background\\_document.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Ebola_vaccine_background_document.pdf?ua=1)>
64. OMS - **Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire** [Em linha], atual. (2017). [Consult. 20 jun. 2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255611/1/WER9222.pdf?ua=1>>
65. GEISBERT, Thomas W.; FELDMANN, Heinz - Recombinant Vesicular Stomatitis Virus– Based Vaccines Against Ebola and Marburg Virus Infections. **The Journal of Infectious Diseases**. 204(3):(2011) 1075–1081.
66. MPH, May S.Elsherif *et al.* - Assessing the safety and immunogenicity of recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine in healthy adults: a randomized clinical trial. **Canadian Medical Association Journal**. 189:24 (2017) 819–827.
67. DOLZHIKOVA, I. V. *et al.* - Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**. ISSN 2164554X. 13:3 (2017) 613–620.

68. CLINICAL TRIALS - **Open Study of the Duration of Immunity After Vaccination With GamEvac-Combi - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. (2017). [Consult. 28 jun. 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02911415?term=gamevac-combi&rank=2>>
69. CLINICAL TRIALS - **International Multicenter Study of the Immunogenicity of Medicinal Product GamEvac-Combi - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. (2017). [Consult. 28 jun. 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03072030?term=gamevac-combi&rank=1>>
70. **The Vaccines - eboVAC PROJECT : eboVAC PROJECT** - [Em linha] [Consult. 29 jun. 2017]. Disponível em: <http://www.ebovac.org/the-vaccines/>>.
71. SHUKAREV, Georgi *et al.* - A two-dose heterologous prime-boost vaccine regimen eliciting sustained immune responses to Ebola Zaire could support a preventive strategy for future outbreaks and the EBOVACI consortium. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**. 13:2017) 266–270.
72. MILLIGAN, Iain D. *et al.* - Safety and Immunogenicity of Novel Adenovirus Type 26– and Modified Vaccinia Ankara–Vectored Ebola Vaccines. **JAMA**. 315:15 (2016) 1610.
73. CLINICAL TRIALS - **Long-term Safety Follow-up of Participants Exposed to the Candidate Ebola Vaccines Ad26.ZEBOV and/or MVA-BN-Filo - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Em linha], atual. (2016). [Consult. 29 jun. 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661464?term=Ad26.ZEBOV%2FMVA-BN-Filo&draw=3&rank=6>>
74. PHARMACEUTICAL JOURNAL - **Pharmacy can help fight against Ebola | Comment | Pharmaceutical Journal** [Em linha] [Consult. 29 jun. 2017]. Disponível em: <http://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/comment/pharmacy-can-help-fight-against-ebola/20066289.article>>
75. INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION - Ebola Virus Disease: Information and Guidelines for Pharmacists and the Pharmacy Workforce. [s.d.].