


Farmácia
São José


SESARAM^{EPE}
Serviço de Saúde da RAM EPE

Elsa Mónica Pita Sousa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeção pelo Vírus da Rubéola e Síndrome de Rubéola Congénita” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Maria Ana Vidal 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 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Imagem da capa adaptada de:

https://www.google.com/search?q=V%C3%ADrus+da+Rub%C3%A9ola+foto+cientifica&tbm=isch&tbs=rimg:CWVa5MVbRFsVljg_1a7_1OrGEMc6-SRw6EOkXcvcKbm-fWI-3eeXebBcptxxYYaQEHT4sV6aPVB3BnqbOc3I7TD4gqyoSCT9rv86sYQxzEX_1FcDU9-I_1qKhIjr5JHDoQ6RdwRGTIRvCsLsVcqEgm9wpub59Yj7RHam5u4YrR2nioSCd55d5sFymW3EWIF6A9cNvKhKhIjHFhhpAQdPiwRFoxEeQoF8tMqEglXpo9UHcGephGu_1fWCICXgWi oSCc5zfXtMPiCrEWB1pKh_15c2g&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwiR7LS3IvHbAhXGPRQKH WuHA1QQ9C96BAgBEBs&biw=1366&bih=631&dpr=1#imgsrc=POTM-vi-w9zKfM:

Elsa Mónica Pita Sousa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeção pelo Vírus da Rubéola e Síndrome de Rubéola Congénita”
referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Maria Ana Vidal 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 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Elsa Mónica Pita Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012157548, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeção pelo Vírus da Rubéola e Síndrome de Rubéola Congénita” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 16 de julho de 2018.

Mónica Sousa

Agradecimentos

Antes de mais, um agradecimento especial à Professora Doutora Paula Cristina Luxo, pela compreensão e apoio demonstrados e pela disponibilidade na orientação da presente monografia.

Ao Dr. Paulo Monteiro, pela oportunidade de realizar estágio na Farmácia São José, pelos seus sábios ensinamentos e pela confiança depositada.

A todos os elementos da Farmácia São José, pela hospitalidade com que me receberam e integraram na equipa, pela paciência em esclarecer todas as minhas dúvidas e por todos os conhecimentos transmitidos que tanto engradeceram a minha formação.

À Dra. Maria Ana Vidal, pela amabilidade com que me recebeu nos Serviços Farmacêuticos do SESARAM E.P.E., pela cooperação e tempo dispensado na minha aprendizagem.

Ao Núcleo Farmacêutico do SESARAM E.P.E. pela experiência proporcionada e pelos valores e conhecimento transmitidos que me permitiram encarar a prática da Farmácia Hospitalar como um serviço imprescindível a um sistema de saúde de qualidade.

Aos meus pais e irmão, pela paciência, esforços e sacrifícios realizados em prol da minha formação e pela confiança e apoio demonstrados em todas as etapas deste percurso e da minha vida. Tudo o que sou a vós o devo.

À Avó Amália, que continua a ser uma fonte de sabedoria e inspiração para toda a família; pelos ensinamentos, palavras de alento e por ser um exemplo de bondade sem igual.

Ao Tripé e à Joana Olim, a melhor família que Coimbra me poderia ter dado, pelas aventuras e vivências inesquecíveis ao longo deste percurso. Acima de tudo obrigada pela vossa amizade. Sem vocês estes últimos 5 anos não teriam feito qualquer sentido.

À Natasha Rosário, pelo espírito de entajuda e companheirismo demonstrados no decorrer do estágio, pela pessoa que se revelou e pela amizade que construímos.

Por último, a Coimbra, pela concretização de um sonho e por me ter proporcionado a maior e mais bela aventura da minha vida.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIOS DE ESTÁGIOS

LISTA DE ABREVIATURAS	13
1. INTRODUÇÃO	14
2. ANÁLISE SWOT	15
2.1. ANÁLISE SWOT – FARMÁCIA COMUNITÁRIA	15
2.1.1. PONTOS FORTES	15
2.1.2. PONTOS FRACOS.....	19
2.1.3. OPORTUNIDADES.....	21
2.1.4. AMEAÇAS	23
CASOS PRÁTICOS.....	24
2.2. ANÁLISE SWOT – FARMÁCIA HOSPITALAR	25
Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos do SESARAM E.P.E.	25
2.2.1. PONTOS FORTES	26
2.2.2. PONTOS FRACOS	29
2.2.3. OPORTUNIDADES	30
2.2.4. AMEAÇAS	31
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
5. ANEXOS	36

PARTE II – MONOGRAFIA “INFEÇÃO PELO VÍRUS DA RUBÉOLA E SÍNDROME DE RUBÉOLA CONGÊNITA”

LISTA DE ABREVIATURAS	41
1. INTRODUÇÃO	42
2. VÍRUS DA RUBÉOLA	43
2.1. Estrutura e organização do genoma	44
2.2. Variabilidade genética	45

3. REPLICAÇÃO VIRAL	45
3.1. Adsorção, penetração e descapsidação da partícula viral	46
3.2. Replicação do genoma viral	47
3.3. Montagem, maturação e liberação de novos viriões	48
4. EPIDEMIOLOGIA	49
5. TRANSMISSÃO	51
6. PATOGÊNESE	52
7. RUBÉOLA CONGÊNITA	52
8. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	54
8.1. Rubéola pós-natal	54
8.2. Rubéola congênita	55
9. DIAGNÓSTICO DA RUBÉOLA	57
9.1. Diagnóstico diferencial	57
9.2. Diagnóstico laboratorial	58
9.2.1. Rubéola pós-natal	58
9.2.2. Rubéola congênita	63
a) Diagnóstico pré-natal da infecção congênita	63
b) Diagnóstico pós-natal da infecção congênita	63
10. TRATAMENTO	65
11. PREVENÇÃO	65
12. CONCLUSÃO	70
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
14. ANEXOS	78

RESUMO - RELATÓRIOS DE ESTÁGIO

Com vista à conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, a unidade de Estágio Curricular visa oferecer ao futuro farmacêutico a oportunidade de contactar pela primeira vez com o universo profissional, permitindo-lhe aplicar em contexto laboral a formação teórica adquirida nas diferentes áreas do medicamento. Neste âmbito, entre setembro de 2017 e fevereiro de 2018 tive a oportunidade de realizar um estágio em Farmácia Comunitária e um outro em Farmácia Hospitalar.

O presente relatório, estruturado sob a forma de análise SWOT, tem o objetivo de analisar retrospectivamente a minha experiência enquanto estagiária, destacando os principais pontos fortes, pontos fracos, ameaças e oportunidades identificados em cada um dos estágios.

Palavras-chave: Ciências Farmacêuticas; Estágio Curricular; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar; Relatório de Estágio; Análise SWOT.

ABSTRACT – INTERNSHIP REPORTS

To complete the Pharmaceutical Sciences Integrated Masters, the Curricular Internship unit aims to provide to the future pharmacist the opportunity to contact for the first time with the professional universe, allowing the theoretical knowledge acquired application in the different pharmaceutical fields in a work context. In this context, between September of 2017 and February of 2018, I had opportunity to do an internship in Community Pharmacy and another in Hospital Pharmacy.

This report, structured through a SWOT Analysis, aims to retrospectively analyze my experience as a student, highlighting the main strengths, weaknesses, threats, and opportunities identified at each internship.

Keywords: Pharmaceutical Sciences; Curricular Internship; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy; Internship Report; SWOT Analysis.

RESUMO - INFEÇÃO PELO VÍRUS DA RUBÉOLA E SÍNDROME DE RUBÉOLA CONGÊNITA

A rubéola é uma doença exantemática aguda, infecciosa, provocada pelo vírus da rubéola, um vírus RNA pertencente ao género *Rubivirus*, membro da família *Togaviridae*. É transmitida através de secreções respiratórias e embora não produza manifestações clínicas perceptíveis em 25% a 50% dos casos, quando sintomática caracteriza-se por uma ligeira erupção maculopapular, associada frequentemente a febre baixa, linfadenopatia e dores articulares. É geralmente uma infeção benigna e autolimitada em crianças e adultos, porém, quando adquirida por mulheres grávidas não imunes, particularmente durante o primeiro trimestre da gestação, pode trazer inúmeras complicações para o feto em desenvolvimento, incluindo aborto espontâneo, morte fetal ou resultar numa série de malformações congénitas que caracterizam a Síndrome de Rubéola Congênita.

O diagnóstico diferencial da rubéola não é confiável devido aos seus sintomas clínicos inespecíficos, pelo que a prática de exames laboratoriais é importante para a confirmação do seu diagnóstico e a vigilância das infeções pós-natal e congênita, fundamental para a prevenção da Síndrome de Rubéola Congênita.

Devido ao desenvolvimento de vacinais muito eficazes e seguras contra a rubéola, esta doença pode ser prevenida por vacinação. A implementação de campanhas preventivas de vacinação permitiu o controlo da doença em vários países desenvolvidos, tendo já sido interrompida a transmissão endémica do vírus na América e estando em processo de eliminação na Europa. Apesar dos consideráveis progressos no controlo da rubéola, esta continua a ser uma doença endémica em muitos países em desenvolvimento e ainda uma das principais causas de malformações fetais evitáveis.

Nesta monografia foram abordados os aspetos mais característicos e relevantes relativos à epidemiologia e patogenicidade do vírus da rubéola, as implicações da infeção pós-natal, inclusive durante a gestação e da infeção congênita, as técnicas utilizadas no diagnóstico e ainda as medidas de prevenção e controlo da doença.

Palavras-chave: Vírus da rubéola; Rubéola; Síndrome de Rubéola congênita; Patogénese; Dados epidemiológicos; Diagnóstico; Anticorpos específicos contra a rubéola; Vacinação contra a rubéola.

ABSTRACT – RUBELLA VIRUS INFECTION AND CONGENITAL RUBELLA SYNDROME

Rubella is an acute, infectious exanthematous disease caused by rubella virus, a RNA virus which belongs to the genus *Rubivirus*, a member of the *Togaviridae* family. It is transmitted through respiratory secretions and although it does not produce detectable clinical manifestations in 25% to 50% of the cases, when symptomatic is characterized by a slight maculopapular eruption, often associated with low fever, lymphadenopathy and joint pain. It is usually a benign and self-limiting infection in children and adults, although when acquired by non immune pregnant women, particularly during the first trimester of pregnancy, it can bring innumerable complications to the fetus development, including miscarriage, fetal death, or result in a series of congenital malformations that characterize Congenital Rubella Syndrome.

The differential diagnosis of rubella is unreliable due to its non-specific clinical symptoms. Therefore the laboratory tests practice is important to confirm the diagnosis and the surveillance of postnatal and congenital infections, essential for the prevention of Congenital Rubella Syndrome.

Due to the development of very effective and safe rubella vaccines, vaccination can prevent this disease. The implementation of preventive vaccination campaigns has allowed the control of the disease in several developed countries, having already ended the endemic transmission of the virus in America and being in the process of elimination in Europe. Despite considerable progresses in rubella control, it remains an endemic disease in many developing countries and is still a major cause of preventable fetal malformations.

This monograph discusses the most characteristic and relevant aspects related to the epidemiology and pathogenicity of the rubella virus, the postnatal infection implications, including during gestation and congenital infection, techniques used in diagnosis, as well as prevention and control measures of the disease.

Keywords: Rubella virus; Rubella; Congenital Rubella Syndrome; Pathogenesis; Epidemiology; Diagnosis; Rubella-specific antibodies; Rubella vaccination.

PARTE I

RELATÓRIOS DE ESTÁGIO



LISTA DE ABREVIATURAS

AO – Assistente Operacional

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

DIDDU – Distribuição individual diária em dose unitária

EMIR – Emergência Médica de Intervenção Rápida

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FHNM – Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

HJA – Hospital João de Almada

HM – Hospital dos Marmeleiros

HNM – Hospital Dr. Nélio Mendonça

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

NF – Núcleo farmacêutico

PNV – Programa Nacional de Vacinação

RNS – Reposição por níveis de *stock*

SC – Serviços Clínicos

SESARAM E.P.E. – Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira E.P.E

SF – Serviços Farmacêuticos

SRS – Serviço Regional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TDT – Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

UC – Unidade Curricular

UMIV – Unidade de misturas intravenosas

I. INTRODUÇÃO

A Unidade Curricular (UC) “Estágio” representa uma etapa de extrema importância no percurso académico do estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a qual se destaca da restante formação curricular por proporcionar ao aluno um meio de aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos 5 anos de estudo na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

A realização do estágio curricular proporciona além de um primeiro contacto com o mercado de trabalho, uma oportunidade de aprendizagem e desenvolvimento ou aperfeiçoamento de competências que vão permitir ao futuro profissional uma adaptação mais fácil à nova rotina de trabalho, preparando-o e capacitando-o para lidar com as mais diversas situações com que poderá ser defrontado enquanto profissional da área da saúde.

Iniciei estágio em Farmácia Comunitária, onde integrei a equipa técnica da Farmácia São José (FSJ) de setembro a dezembro de 2017, em Coimbra, sob orientação do Dr. Paulo Monteiro. A receção de estagiários é já uma prática comum na FSJ, motivo pelo qual a equipa mostrou-se recetiva e pronta a incluir-me nas atividades diárias desenvolvidas pelo farmacêutico a exercer funções em farmácia comunitária. As atividades que tive o privilégio de realizar, no seu conjunto, permitiram-me obter uma visão global daquela que é a realidade laboral de uma farmácia.

Para além do estágio em Farmácia Comunitária é nos permitido pela FFUC a realização de um estágio numa outra área do medicamento. Desta forma e por ser uma vertente que me despertara curiosidade e interesse, propus-me a realizar um outro estágio em Farmácia Hospitalar. Este estágio teve lugar nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Dr. Nélio Mendonça (HNM), no conselho do Funchal, durante janeiro e fevereiro de 2018, permitindo-me compreender toda a panóplia de atividades que são levadas a cabo pelos farmacêuticos hospitalares em colaboração com os restantes elementos da equipa de saúde.

O presente relatório surge como uma reflexão crítica ao meu desempenho e às diversas tarefas por mim executadas em duas áreas distintas de atividade do sector farmacêutico, assim como aos vários desafios com que me deparei ao longo do período de estágio e ao modo como consegui superá-los.

2. ANÁLISE SWOT

SWOT, acrónimo em Inglês derivado das iniciais de *Strengths* (forças), *Weaknesses* (fraquezas), *Opportunities* (oportunidades) e *Threats* (ameaças), constitui, através da análise destes mesmo parâmetros, uma ferramenta útil na avaliação da posição competitiva de uma organização e das suas práticas. Numa dimensão interna este método permite avaliar os pontos fortes da instituição a serem realçados e as fragilidades ou pontos fracos a serem eliminados; numa dimensão externa permite identificar as oportunidades que podem ser exploradas e as ameaças a serem contornadas¹.

Com a adaptação deste método de análise procuro fazer uma avaliação ao meu percurso enquanto estagiária, caracterizando os possíveis fatores que mais influenciaram o meu desempenho nas atividades propostas e que de alguma forma enriqueceram e tornaram esta experiência única. Deste modo, e como solicitado pela FFUC, seguem-se os relatórios de estágio redigidos sob a forma de análise SWOT, onde apresento de forma consolidada a minha opinião, numa primeira instância, relativamente ao estágio em Farmácia Comunitária e de seguida referente ao estágio em Farmácia Hospitalar.

2.1. ANÁLISE SWOT – FARMÁCIA COMUNITÁRIA

2.1.1. PONTOS FORTES

a) *Experiência adquirida em estágio de verão*

O contacto com a realidade profissional constitui, na minha opinião, o método mais eficaz de aprendizagem e desenvolvimento de competências, sendo a experiência adquirida ao longo do tempo o que mais nos enriquece enquanto profissionais. Ainda que cada farmácia tenha o seu próprio método e ritmo de trabalho, a realização prévia de um estágio de verão, permitiu-me perceber o verdadeiro funcionamento de uma farmácia e contactar com o sistema informático Sifarma 2000[®] e o processo de receção de encomendas, o que facilitou e agilizou a minha adaptação à rotina de trabalho na FSJ.

b) *Organização do espaço de venda*

A FSJ é uma farmácia de dimensão razoável, bem iluminada, que contempla uma ampla área de atendimento ao público. As suas instalações obedecem às condições previstas pela Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, que veio estabelecer as áreas mínimas das farmácias e das respetivas divisões⁽²⁾.

Na FJS, na zona anterior aos balcões de atendimento, encontravam-se expostos em lineares essencialmente MNSRM e em gavetas alguns dos MSRM solicitados mais

frequentemente; os restantes encontravam-se armazenados no *robot*. Na área envolvente à zona de atendimento, ao alcance do utente, em gôndolas ou expositores, eram expostos maioritariamente produtos de dermocosmética de variadas marcas (Avene[®], La Roche-Posay[®], Caudalie[®], Uriage[®], entre outros), mas também artigos de puericultura e podologia.

A organização do espaço da farmácia e o modo como os produtos se encontravam dispostos constituíram fatores importantes para a harmonia e eficiência do trabalho, proporcionando uma fácil visualização dos produtos pelos utentes e agilizando a sua dispensa por parte da equipa.

c) Integração numa equipa técnica de excelência

A FSJ contempla uma extensa equipa técnica, jovem e dinâmica, constituída maioritariamente por farmacêuticos. Desde o primeiro dia de estágio que todos os elementos da equipa técnica demonstraram disponibilidade e persistência em ensinar-me, deixando-me totalmente à vontade para esclarecer quaisquer dúvidas ou questões que fossem surgindo, proporcionando-me assim maior confiança na execução das tarefas propostas bem como a aquisição de conhecimentos e competências que me permitissem ir ultrapassando os desafios com que ia sendo confrontada diariamente.

Dada a distribuição de funções entre os vários elementos da equipa, tive a oportunidade de acompanhar as tarefas realizadas por cada um deles, os quais me permitiram uma explicação detalhada das funções que lhes competiam, possibilitando-me não só conhecer diferentes técnicas de trabalho como esclarecer dúvidas específicas nas respetivas áreas.

Posso ainda afirmar que a boa relação entre os colaboradores e o espírito de equipa que se vivência na FSJ são sem dúvida contributos valiosos para o bom ambiente de trabalho e que sem dúvida, contribuíram para a minha motivação pessoal e profissional, facilitando a integração na equipa e adaptação à nova rotina de trabalho.

d) Sifarma 2000[®] - programa informático

O trabalho desenvolvido diariamente na FSJ é auxiliado pelo sistema informático Sifarma 2000[®], através do qual se procede à aquisição, receção e dispensa de medicamentos, promovendo uma gestão eficaz dos níveis de *stock* e uma melhoria na gestão da atividade farmacêutica⁽³⁾. Permite também a realização de devoluções aos fornecedores, aceder aos históricos de vendas, acompanhar o histórico do utente, gerir prazos de validade, proceder à etiquetagem, entre tantas outras funcionalidades. Ao balcão, perante o utente, esta ferramenta promove a prestação de um serviço de melhor qualidade, centrado no bom

aconselhamento e na segurança da dispensa dos medicamentos, facultando para isso atalhos com informações que visam o esclarecimento de dúvidas quanto às características do medicamento, nomeadamente, posologia, precauções, contraindicações e reações adversas. Este *software* revelou ser uma ferramenta preciosa no momento da dispensa de medicamentos, tendo-me auxiliado inúmeras vezes especialmente na confirmação de posologias.

e) Tecnologias disponíveis na farmácia

CashGuard⁽⁴⁾ – É um sistema de gestão de dinheiro automatizado presente na zona de atendimento que auxilia a efetuar os trocos dos pagamentos. Este sistema permite não só guardar o dinheiro fruto das vendas como registar todos os movimentos, nomeadamente a hora, o montante introduzido ou retirado e pessoa que o realizou, apresentando-se, por isso, como uma importante ferramenta para a gestão da caixa ao final do dia.

Este sistema revelou ser uma ferramenta bastante útil ao longo do estágio porque oferece maior segurança a efetuar os trocos, que apesar de terem sempre que ser confirmados, minimiza os possíveis erros inerentes a esta tarefa.

Robot – É um dispensador de medicação automatizado, no qual são armazenados a grande maioria dos MSRM e ainda alguns MNSRM. Para além de favorecer uma otimização do espaço físico da farmácia, auxilia na prestação de um melhor serviço, na medida em que permite reduzir consideravelmente a ocorrência de erros de troca de medicação durante a dispensa de medicamentos.

Embora fosse sempre necessário confirmar se os medicamentos dispensados pelo *robot* correspondiam aos medicamentos introduzidos no sistema, a presença do *robot* proporcionou-me uma maior segurança no ato da dispensa de medicação como ainda me possibilitou dedicar mais tempo e atenção ao utente (Anexo I).

f) Diversidade de tarefas executadas

O campo de atuação do farmacêutico em farmácia comunitária abarca uma variedade de tarefas que vão muito além do atendimento ao público. Este estágio permitiu-me desempenhar, numa sequência lógica, as diversas funções que a este competem. Numa fase inicial, executei essencialmente tarefas em *backoffice*, nomeadamente receção de encomendas e respetivo armazenamento, prosseguindo com a conferência de receituário e gestão de devoluções aos laboratórios. Pude acompanhar diariamente o atendimento pelos elementos da equipa, os quais me foram permitindo auxílio com a intenção que com o decorrer do estágio eu fosse gradualmente ganhando confiança e alguma autonomia no

atendimento. Tive ainda a oportunidade de participar na organização de lineares e de colaborar na preparação de medicamentos manipulados.

A panóplia de atividades que tive oportunidade de realizar foi sem dúvida benéfica na minha formação, tendo-me proporcionado uma visão global das competências necessárias ao farmacêutico a exercer funções em farmácia comunitária.

g) Aprovisionamento e armazenamento

A participação na conferência e receção de encomendas consentiu, numa fase inicial do estágio, familiarizar-me com os medicamentos e produtos que circulavam na farmácia, bem como associar os princípios ativos aos nomes comerciais dos medicamentos e embalagens secundárias, o que ajudou posteriormente no reconhecimento de alguns deles quando solicitados pelos utentes. Permitiu-me ainda explorar as ferramentas do SIFARMA 2000[®] utilizadas para a sua receção, assim como conhecer diversos fornecedores e margens de lucro a aplicar (Anexo 2).

A posterior reposição manual de MSRM no *robot*, ao mesmo tempo que me permitiu um contínuo contacto com estes medicamentos e por isso um progressivo aumento do meu conhecimento a seu respeito, possibilitou-me dominar gradualmente as funcionalidades do *robot*. A arrumação dos MNSRM e outros produtos farmacêuticos permitiu-me ir memorizando os locais onde estes se armazenavam, facilitando posteriormente a sua procura quando solicitados.

A realização destas tarefas constituiu um ponto forte do meu estágio pois permitiu-me perceber a dinâmica da gestão de encomendas e da própria farmácia, melhorando a minha prestação na dispensa de medicação quando iniciei a fase de atendimento.

h) Conferência de receituário

Nas receitas informatizadas, a automatização na seleção dos planos de comparticipação veio minimizar a ocorrência de erros, mas ainda existem receitas processadas manualmente e é especialmente nestas, e nas receitas que são comparticipadas por mais do que uma entidade, que a conferência do receituário se reveste de extrema importância. As receitas eram primeiramente organizadas por organismo e lote e os estagiários procediam então a uma primeira conferência. Seguidamente era realizada uma segunda verificação pelos farmacêuticos a quem estas funções estavam delegadas.

A participação na revisão do receituário revelou ser bastante útil numa fase inicial do estágio, pois não só me permitiu conhecer previamente os diferentes organismos de comparticipação como me alertou para a fase posterior de atendimento, permitindo-me

detetar precocemente possíveis erros que impossibilitariam o pagamento das participações à farmácia pelas entidades competentes.

i) Prestação de serviços farmacêuticos

A FSJ destaca-se por ter um papel ativo na promoção da saúde dos seus utentes através da prestação de diversos serviços farmacêuticos, entre os quais medições dos valores da tensão arterial e de parâmetros bioquímicos (glicémia, triglicéridos e colesterol total). Para a realização das referidas medições, a farmácia dispõe de um gabinete que propicia um contacto de maior proximidade com o utente, permitindo ao farmacêutico entender qual a sua situação clínica do utente e o que o preocupa na sua saúde. Consoante os resultados obtidos nas medições dos parâmetros, cabe ao farmacêutico providenciar conselhos úteis e medidas não farmacológicas a adotar que visem a manutenção ou melhoria dos resultados, ou se a situação assim o exigir, o encaminhamento para o médico.

Neste âmbito, foi-me explicado o modo de funcionamento dos aparelhos disponíveis na FSJ e dadas dicas para a forma como deveria abordar o utente. Enquanto estagiária, sempre que possível, foi-me permitido a realização das medições, o que me permitiu ir desenvolvendo prática e capacidade de prestar um aconselhamento personalizado, melhorando, a cada dia, a minha intervenção farmacêutica. São ainda prestados outros serviços na FSJ, nomeadamente administração de vacinas não incluídas no PNV, consultas de nutrição e de podologia e ainda aconselhamento dermocosmético por conselheiras dos laboratórios. Tem havido uma adesão crescente a estes serviços os quais se têm revelado muito importantes para a fidelização dos utentes à farmácia.

2.1.2. PONTOS FRACOS

a) Fraca participação na realização de encomendas

Embora tenha sido explicado o modo como se processa a realização de encomendas pelos elementos da equipa responsáveis por esta tarefa, considero que seria importante uma intervenção mais ativa do estagiário neste processo. Apesar de não ter tido a oportunidade de participar na realização de encomendas diárias nem nas efetuadas diretamente aos laboratórios, pude realizar por diversas vezes encomendas instantâneas, as quais eram efetuadas no decorrer do atendimento, sempre que o utente solicitava um produto que não dispúnhamos na farmácia.

b) Fraco domínio em abordagens de venda

Antes de dar início ao atendimento, foram transmitidos aos estagiários alguns conceitos de vendas, nomeadamente estratégias de “venda cruzada”, cujo objetivo visa aumentar o número de vendas que a farmácia realiza, ao mesmo tempo que permite ao utente adquirir um produto complementar a uma primeira compra. No entanto este é um processo complexo, no qual o farmacêutico necessita conhecer o perfil do utente e ter conhecimento de produtos relacionados ao que este procura.

É nesta medida que a pouca experiência enquanto estagiária e a fraca simulação de casos onde estas estratégias pudessem ser aplicadas, constituíram fatores limitantes na utilização dessas mesmas estratégias de venda durante o estágio.

c) Designação comercial dos medicamentos

Uma das maiores dificuldades com que me deparei na fase inicial de atendimento foi a associação entre os nomes comerciais e a designação dos medicamentos por Denominação Comum Internacional (DCI). Embora a realização de tarefas em *backoffice* tivesse sido benéfica para colmatar esta dificuldade, a diversidade de medicamentos existentes na farmácia, a diminuta referência de nomes comerciais ao longo da formação académica, bem como o facto de para uma DCI poderem existir várias designações comerciais, foram alguns dos fatores que contribuíram inicialmente para uma maior insegurança no atendimento, sendo notória quando eram solicitados pelos utentes, medicamentos pelos respetivos nomes comerciais.

d) Aconselhamento na área de dermocosmética e suplementação

O conhecimento limitado nas áreas de dermofarmácia e cosmética e de suplementação alimentar, traduziu-se numa dificuldade acrescida no aconselhamento destes produtos aos utentes. Apesar da inclusão no plano de estudos do MICF de unidades curriculares que visam nos dotar de conhecimentos neste âmbito, considero que os conteúdos abordados estão ainda muito assentes em conceitos teóricos e noções gerais. Os conhecimentos providenciados mostraram ser insuficientes face à crescente necessidade de prestar um aconselhamento que motive os utentes a adquirirem estes produtos na farmácia e não noutros estabelecimentos.

A diversificada oferta de produtos de dermocosmética, bem como o aconselhamento de excelência providenciado pela equipa técnica nesta área, fazem desta a imagem de marca da FSJ. Por esta razão senti maior dificuldade em prestar o mesmo tipo de aconselhamento, dado o pouco conhecimento face à multiplicidade e pluralidade de produtos e marcas que a

farmácia dispõe. Também o pronunciado aumento do consumo de suplementos alimentares ao longo dos últimos anos, leva a que a procura destes produtos à farmácia seja cada vez mais recorrente. No entanto, o fraco conhecimento de que em situações seria benéfica a utilização de muitos desses suplementos, bem como a carência deste tipo de informação, levou a que eu necessitasse de ajuda por parte dos colaboradores mais experientes quando solicitado um aconselhamento.

2.1.3. OPORTUNIDADES

a) *Localização da farmácia e população abrangida*

A FSJ tem as suas instalações no centro comercial Mayflower, localizado na Avenida Calouste Gulbenkian, em Celas. Esta é essencialmente uma zona residencial, no entanto a sua localização estratégica próximo a uma grande variedade de unidades de saúde públicas e privadas e estabelecimentos comerciais fazem desta uma farmácia com enorme afluência de utentes, de faixas etárias e grupos socioeconómicos diversificados, com necessidades de natureza variada.

A localização privilegiada da farmácia ao colocar-me perante uma população bastante heterogénea de utentes, constituiu uma oportunidade de aprendizagem pelas diversas situações clínicas com que me deparei. Todos os dias fui confrontada com novos casos, prescrições e pedidos de aconselhamento que ordenavam que detivesse conhecimentos em diversas áreas. Tudo isto contribuiu para o desenvolvimento da minha capacidade de prestar um atendimento personalizado, procurando sempre adaptar o meu atendimento às exigências de cada utente.

b) *Preparação de Medicamentos Manipulados*

Apesar da evolução da indústria e tecnologia farmacêutica terem incitado uma redução expressiva na preparação de medicamentos manipulados, estes continuam a ser uma alternativa a formulações ainda indisponíveis no mercado, nomeadamente no caso de ajuste de dose, comumente necessário para uso em população pediátrica e em indivíduos cuja farmacocinética se encontra alterada⁽⁵⁾.

Apesar da menor procura, era notória a elevada frequência com que eram solicitados manipulados à FSJ. A farmácia está, por isso dotada de um *software* - SoftGaleno[®] - que auxilia na gestão do *stock* das matérias-primas, na formulação e no cálculo do preço de venda dos manipulados. Tive a oportunidade de acompanhar e colaborar com os farmacêuticos responsáveis numa notável variedade de preparações, tais como Cápsulas de Perclorato de Potássio 450 mg, Suspensão de Espironolactona 2,5 mg/ml, Pomada de Enxofre a 6% com

ATL creme, cuja respetiva ficha de preparação pode ser consultada no Anexo 3, entre outras.

Este ponto proporcionou-me a oportunidade de lidar com um método de cedência diferente do habitual e aplicar, em contexto profissional, muitos dos conhecimentos adquiridos nas UC de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica.

c) Grande diversidade de produtos de saúde

A forte afluência de utentes à FSJ exige uma gestão eficiente em termos de *stock*, não só a nível de quantidade, mas também de diversidade de produtos farmacêuticos, a fim de satisfazer as mais variadas necessidades dos seus utentes. A FSJ está por isso dotada de uma grande variedade de medicamentos genéricos e de marca e de inúmeros produtos de saúde, nomeadamente produtos de uso veterinário, medicamentos homeopáticos, produtos ortopédicos, dispositivos médicos, produtos de cosmética, produtos de alimentação especial, entre outros.

Assim, estagiar numa farmácia destas dimensões ofereceu-me a oportunidade de conhecer e lidar com uma vasta gama de produtos farmacêuticos com muitos dos quais nunca tinha tido contacto. A partilha de conhecimentos por parte da equipa técnica em relação aos mais variados produtos também foi fundamental, capacitando-me para um posterior aconselhamento aos utentes.

d) Acesso a formações

A equipa técnica da FSJ prima pelo aconselhamento de excelência que presta aos seus utentes, necessitando para isso, de estar em constante atualização de conhecimentos. Com esse intuito, dirigem-se frequentemente à FSJ Delegados de Informação Médica representantes de diversas marcas. Estes proporcionam aos colaboradores pequenas ações de formação, às quais tive o excelente privilégio de assistir, permitindo-me alargar o leque de conhecimentos relativos a produtos da área cosmética, higiene íntima, suplementação e alimentação especial.

As referidas formações visavam maioritariamente a apresentação de novos produtos, abordando as suas características e as situações nas quais estariam indicados, sendo possível ainda o esclarecimento de dúvidas e a discussão de exemplos práticos. As formações alusivas a produtos já existentes no mercado, constituíram também uma excelente oportunidade de conhecer diversos produtos e gamas disponíveis na farmácia, oferecendo-me maior segurança no momento de aconselhar esses produtos aos utentes, sabendo precisamente em que situações os indicar e informações a dispensar para garantir a sua correta utilização.

2.1.4. AMEAÇAS

a) Utentes pouco colaborantes no processo de aprendizagem do estagiário

O estagiário deve ser colocado perante todo o tipo de situações clínicas durante o período de estágio, com o objetivo de desenvolver raciocínio clínico e ganhar experiência e confiança que o permita ir melhorando diariamente a qualidade do seu atendimento.

Este processo de aprendizagem foi, no entanto, colocado em causa por alguns utentes mais desconfiados e intransigentes. Estes quando se apercebiam estar a ser atendidos por uma estagiária, solicitavam de imediato o atendimento por um farmacêutico, demonstrando insegurança perante as minhas capacidades e argumentando que não conseguiria ajudá-los. Porém, com o decorrer do estágio, esta abordagem foi mudando, à medida que demonstrei que detinha os conhecimentos necessários para responder às questões e necessidades expostas. Nas situações em que persistiam dúvidas, recorria então a um elemento da equipa técnica, garantido sempre a qualidade do atendimento prestado.

b) Pouca tempo disponível para o diálogo com o utente

O farmacêutico não se deve limitar a ser um mero dispensador de medicamentos: deve estar disponível para esclarecer as dúvidas dos utentes, prestar todas as informações necessárias que favoreçam a correta utilização dos produtos que este adquire e promover o seu uso racional. É nesta medida que, por vezes, o pouco tempo disponível para o atendimento, quer por parte dos utentes quer pela própria equipa técnica, consistiu numa ameaça a este estágio.

A maior afluência de utentes à farmácia em determinadas alturas do dia era notória, traduzindo-se num aumento do tempo de espera para o atendimento. A pressão por parte dos utentes por vezes conduzia a um atendimento apressado, sem que houvesse tempo suficiente para estabelecer um diálogo mais próximo com o utente que favorecesse um aconselhamento mais completo. Outras vezes eram os próprios utentes que tinham pressa no atendimento, não permitido um aconselhamento mais célebre.

CASOS PRÁTICOS

Caso 1

Utente do sexo masculino com cerca de 55 anos dirige-se à farmácia queixando-se de diarreia que persiste há quase 24h. Refere desconforto abdominal e náuseas com ausência de vômitos. Com o objetivo de despistar a origem infecciosa da diarreia, questionei quanto à presença de sangue ou muco nas fezes e febre, ao que referiu não sentir mais nenhum sintoma. O utente não tinha alterado hábitos alimentares e tomava medicação para o colesterol.

Comecei por explicar ao utente que a diarreia é uma situação autolimitada e que o trato gastrointestinal demora entre 24 a 48 horas para restabelecer a normalidade, devendo nas situações agudas a terapêutica basear-se apenas na reposição dos fluídos e eletrólitos. Com vista a ajudar a restabelecer a microflora intestinal recomendei a toma diária de uma saqueta de Atyflor[®], um suplemento alimentar com associação de probióticos⁽⁶⁾. Salientei a importância de aumentar a ingestão de água e evitar comidas muito temperadas e com alto teor em gordura, bem como a ingestão de leite e derivados lácteos.

Caso 2

Utente com cerca de 35 anos, do sexo masculino, dirige-se à farmácia pois pretende algo que lhe ajude a parar a tosse. Conta que esteve constipado há cerca de duas semanas, que, entretanto, os sintomas desapareceram, mas que a tosse persistia. Questionei se a tosse era acompanhada por expetoração ou se se tratava de uma tosse seca e irritativa, ao que respondeu afirmativo à primeira. Perguntei então se sofria de alguma patologia ou tomava alguma medicação ao que respondeu que não. Referiu ainda que não pretendia xarope por questões práticas.

Recomendei então Mucoral[®] (carbocisteína) em cápsulas, indicando a toma de 1 cápsula 3 vezes ao dia, explicando que a ação fluidificante da carbocisteína sobre as secreções iria facilitar a sua expetoração⁽⁷⁾. Paralelamente referi a importância de beber bastante água e se manter em ambientes húmidos e alertei para a ida ao médico caso a tosse persistisse por mais de uma semana com o devido tratamento.

Enuncio estes casos práticos para fazer referência à necessidade de recolher toda a informação necessária que favoreça um adequado aconselhamento pelo farmacêutico. A intervenção do farmacêutico deve passar não só por indicar um produto que vise solucionar o problema apresentado pelo utente, mas também comunicar medidas não farmacológicas que podem ser adotadas de forma a promover o seu bem-estar.

2.2. ANÁLISE SWOT – FARMÁCIA HOSPITALAR

Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos do SESARAM E.P.E.

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares constituem departamentos com autonomia técnica e científica nos quais o Núcleo Farmacêutico (NF) integra a equipa de cuidados de saúde com o propósito de assegurar a prestação de cuidados farmacêuticos e de garantir que a terapêutica medicamentosa chega a todos os doentes nas melhores condições de qualidade, eficácia e segurança⁽⁸⁾.

Na Madeira, os cuidados de saúde são prestados pelo Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira (SESARAM E.P.E.), cuja principal missão é a prestação de cuidados diferenciados e de elevada qualidade a todos os utentes abrangidos pelo Serviço Regional de Saúde (SRS), funcionando como dispositivo articulador dos centros de saúde e dos hospitais⁽⁹⁾. Ao SESARAM E.P.E. cumpre a responsabilidade de assegurar prestação de cuidados de saúde aos seguintes organismos:

- **Hospitais:** Hospital Dr. Nélio Mendonça (HNM); Hospital João de Almada (HJA); Hospital dos Marmeleiros (HM).
- **Cuidados Primários:** Centros de Saúde da RAM (total de 47); Serviços prisionais; Bombeiros; Proteção Civil; EMIR; aeroporto da Madeira; alguns lares de 3ª idade⁽⁹⁾.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) do SESARAM E.P.E. encontram-se inseridos na estrutura orgânica do HNM, localizando-se em frente ao Serviço de Urgência. São dirigidos pela farmacêutica Dra. Helena Jardim e contam com uma equipa altamente qualificada de 22 farmacêuticos que trabalham diariamente em colaboração com Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), Assistentes Operacionais (AO) e administrativos.

Ao NF compete a responsabilidade de implementar e monitorizar a política do medicamento, assegurando a satisfação das necessidades farmacoterapêuticas aos doentes hospitalizados e em regime ambulatorio, mas também à população da RAM em geral, procurando garantir a máxima qualidade e eficácia da medicação, o seu fornecimento em tempo útil e sua utilização segura e racional através de uma seleção, aquisição, preparação, distribuição e monitorização eficaz.

2.2.1. PONTOS FORTES

a) Aplicação de conhecimentos teóricos

O MICF distingue-se por ser um curso que oferece aos seus alunos uma formação rica e sólida nas mais diversificadas áreas das ciências da saúde e especificamente na área do medicamento. Reconheço que os conceitos teóricos adquiridos ao longo do curso e em particular nas UC dedicadas à prática farmacêutica em âmbito hospitalar, nomeadamente Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica, constituíram uma base essencial para o meu desempenho na realização deste estágio. Nesta medida, considero a integração destas UC, mas não só, uma mais-valia no nosso ciclo de estudos, pois dota-nos de conhecimentos técnicos e científico fundamentais para quem realiza um estágio nesta área.

b) Planificação do estágio com integração nos diversos sectores

Iniciei o primeiro dia de estágio com apresentação da equipa técnica e visita às instalações dos SF, tendo-me sido atribuído, nesse mesmo dia, um plano de estágio. A planificação do estágio foi estruturalmente elaborada de modo que eu pudesse integrar as equipas de trabalho responsáveis pelos diferentes sectores, nomeadamente o sector de gestão e aprovisionamento de produtos farmacêuticos; ambulatório e ensaios clínicos; distribuição de medicamentos (DIDDU; RNS; CP; circuito especial de distribuição de estupefacientes e hemoderivados); farmacotecnia (laboratório de preparação de medicamentos não estéreis e UMIV); Centro de Informação do Medicamento (CIM) e farmacovigilância.

A planificação do estágio proposta fez desta uma experiência bastante engrandecedora. Ao consentir-me a passagem por todos estes sectores, este estágio permitiu-me obter uma ampla e variada experiência com aquisição de conhecimentos nas diversas áreas de atuação do farmacêutico hospitalar, concebendo-me a oportunidade de acompanhar todas as etapas do circuito do medicamento em meio hospitalar e oferecendo uma orientação prévia das tarefas a executar.

c) Aconselhamento ao doente em regime de ambulatório

O HNM está dotado de 2 ambulatórios onde é cedida a medicação para um período de 30 dias. O ambulatório que tive a excelente oportunidade de integrar, tem as suas instalações inseridas na estrutura orgânica dos SF, encontrando-se o outro localizado no serviço de Hemato-Oncologia, onde é cedida a medicação para doentes oncológicos⁽⁹⁾.

Este foi um sector que gostei particularmente, pois foi o único que me possibilitou um contacto próximo com o doente. Foi-me explicado detalhadamente pelas farmacêuticas

responsáveis o método de organização da medicação e as indicações terapêuticas de alguns medicamentos com que não estava familiarizada. Inicialmente fui acompanhando os atendimentos, onde pude observar os procedimentos a realizar bem como escutar a informação que ia sendo prestada no ato da dispensa, o que me permitiu compreender o quão importante é para o êxito da terapêutica, o aconselhamento ao doente. Quando o utente não procedia ao levamento mensal da medicação, o médico prescriptor era contactado e informado da não adesão à terapêutica.

Ao fim do terceiro dia neste sector, foi-me concebida autonomia na distribuição de medicação aos doentes em regime ambulatorio, que embora sempre com supervisão, fez-me ganhar sentido de responsabilidade e confiança na minha própria dispensa. Foi ainda possível analisar a legislação que vigora a nível de dispensação de medicamentos em ambulatorio, o que foi benéfico para consolidar a informação transmitida.

d) Programa Informático ATRIUM

Todo o circuito do medicamento é gerido com recurso ao sistema informático ATRIUM, desenvolvido de raiz pelo departamento de informática do SESARAM E.P.E.. Logo que iniciei o estágio foram-me dadas a conhecer as funcionalidades do ATRIUM, tendo, posteriormente, a oportunidade de explorar as diversas ferramentas do programa nas várias vertentes que constituem o campo de ação do farmacêutico hospitalar, conforme fui passando pelos diversos sectores.

Este sistema, bastante intuitivo, constitui uma mais-valia na prestação de cuidados de saúde pois permite informatizar todas as tarefas desenvolvidas pelos profissionais de saúde intervenientes no plano terapêutico (médicos, enfermeiros e farmacêuticos), possibilitando a rápida articulação e cruzamento de informação entre estes acerca do processo clínico do doente, permitindo manter atualizada e completa toda a informação. O ATRIUM é também uma ferramenta importante na gestão dos SF na medida em que permite analisar os dados de consumo dos diversos medicamento e produtos farmacêuticos ao longo do ano e por SC, facilitando a realização de previsões de consumo.

e) Contacto com circuito dos medicamentos sujeitos a legislação especial

Neste grupo estão incluídos todos os medicamentos que necessitam de uma justificação clínica, sendo que tive oportunidade de conhecer, em particular, os procedimentos inerentes ao armazenamento e distribuição dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e medicamentos hemoderivados.

Os psicotrópicos e estupefacientes estão sujeitos a legislação e normas específicas

reguladas pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, que vêm exigir um controlo rigoroso da sua prescrição e distribuição⁽¹⁰⁾. Por esta razão estes fármacos encontram-se armazenados em cofre, sendo todo o circuito de distribuição assegurado, de acordo com as exigências legais, por um farmacêutico, sendo necessário uma requisição especial em modelo de “Anexo X” para a sua dispensa (Anexo 4).

Os medicamentos hemoderivados por serem especialidades farmacêuticas derivadas do plasma humano, possuem um risco biológico associado, pelo que seguem também um circuito especial de distribuição regulado por legislação especial (Despacho conjunto n.º 1051/2000 de 14 de setembro)⁽¹¹⁾. A prescrição de hemoderivados é realizada *on-line* sendo necessário para a sua requisição o preenchimento de um impresso próprio para o efeito (Anexo 5), no qual o médico justifica a prescrição da terapêutica.

A implementação destes procedimentos de requisição especiais e a necessidade de uma justificação médica para a sua prescrição, vem exigir um maior controlo da distribuição e consumo destas classes farmacoterapêuticas, o que permitiu reduzir o uso indevido, custos e potenciais riscos associados.

f) Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)

A DIDDU é o sistema de distribuição que assegura a disponibilização de medicação à grande maioria dos SC do HNM, garantindo a dispensa individual da terapêutica por doente, em dose unitária, para um período de 24 horas. Tive a oportunidade de observar e compreender melhor o funcionamento deste sistema de distribuição, acompanhando todos os procedimentos desde a validação das prescrições médicas pelo farmacêutico até à preparação da medicação pelos TDT.

Este sistema de distribuição permite monitorizar a prescrição médica, possibilitando aos farmacêuticos conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico de cada doente e, assim, intervir, numa fase anterior à dispensa e administração da medicação no caso de alguma inconformidade. Para além de racionalizar a distribuição de medicamentos, permite reduzir os custos associados à medicação através da diminuição dos níveis de *stock* existentes nos SC, minimizando conseqüentemente os desperdícios por vencimento dos prazos de validade. É o tipo de distribuição que oferece maior garantia de que o medicamento prescrito chega ao doente correto, permitindo imputar ao doente as despesas relacionadas com a medicação e à equipa de enfermagem dedicar mais tempo à prestação de cuidados ao doente⁽¹²⁾.

g) Kardex[®]

O Kardex[®] é um sistema semiautomático afeto ao setor de distribuição que auxilia a DIDDU e que permite armazenar em dose unitária medicamentos de elevada rotatividade, desde injetáveis a benzodiazepinas. Este encontra-se conectado a um programa informático que localiza o fármaco pretendido nas suas gavetas, oferecendo maior segurança e comodidade na preparação da medicação para os SC.

A existência deste sistema nos SF é bastante vantajosa, pois permite uma melhor gestão do tempo, do espaço e dos recursos humanos envolvidos na DIDDU. Permite ainda reduzir os erros relativos a trocas ou duplicações de medicação, garantindo uma melhoria na qualidade de trabalho e uma maior segurança no circuito do medicamento.

2.2.2. PONTOS FRACOS**a) Curta duração do estágio**

Considero que os dois meses preconizados para a realização deste estágio tornam-se insuficientes face à variedade e complexidade das tarefas desenvolvidas pelo NF. Tendo sido alocada em vários sectores, confesso que foi relativamente difícil assimilar toda a informação transmitida num tão curto espaço de tempo. Na minha opinião, considero que seria vantajoso um aumento da duração do período de estágio, no sentido de possibilitar aos estagiários mais tempo para se familiarizarem com os procedimentos e deste modo retirarem o máximo proveito das potencialidades desta experiência.

b) Recursos Humanos Insuficientes

Relembro que é missão dos SF do SESARAM E.P.E. garantir o acesso à medicação a toda a população da RAM, pelo que, apesar do NF contar com uma equipa de 22 farmacêuticos, estes tornam-se insuficientes face à carga de trabalho.

A sobrecarga de trabalho foi mais evidente no sector de distribuição, onde o número reduzido de farmacêuticos leva a que cada um tenha a seu encargo uma grande quantidade de SC. Além disto, a insuficiência de recursos humanos de outras categorias profissionais, leva a que hajam atividades desenvolvidas por farmacêuticos que considero que não deveriam ser da sua competência, nomeadamente avaliação e reposição de níveis de stock, conferência da medicação para os SC, etc., o que os impossibilita de dedicarem mais tempo a outras atividades onde os seus conhecimentos de natureza clínica seriam preponderantes, por exemplo no acompanhamento mais frequentemente das visitas médicas. Também devido ao pouco tempo disponível, muita da medicação preparada pelos TDT não é conferida, o que aumenta a probabilidade de ocorrência de trocas de medicação para os SC.

c) Pouca autonomia na realização de tarefas

Apesar do plano de estágio ter permitido passar por todos os sectores, considero que esta experiência teria sido mais interessante e enriquecedora se contemplasse uma dimensão mais prática. A indisponibilidade dos profissionais me acompanharem continuamente devido à sobrecarga de trabalho e a impossibilidade de eu, enquanto estagiária, executar tarefas sem supervisão, foram os fatores que levaram a que este estágio fosse em grande parte observacional. A componente mais prática pude experienciar foi a cedência de medicamentos em ambulatório e a preparação de papéis medicamentosos no sector de farmacotecnia.

d) Preparação de citotóxicos

Os SF do HNM não contemplam nas suas instalações uma câmara de fluxo laminar vertical onde possam ser manipulados de forma segura os medicamentos citotóxicos. Para além disso, só recentemente se investiu na instrução de pessoal dos SF, com o objetivo de que passem a assumir a responsabilidade da preparação de citotóxicos.

Por enquanto esta tarefa continua a cargo de uma equipa de enfermeiros com formação e treino específico para a sua manipulação, a qual é realizada numa câmara de fluxo laminar vertical localizada no serviço de hemato-oncologia. Considero que esta é uma atividade que deveria ser da competência dos SF, ou no mínimo, supervisionada por um farmacêutico.

2.2.3. OPORTUNIDADES**a) Sector de gestão e aprovisionamento**

Neste sector tive a oportunidade de consultar para além do Formulário Hospitalar Nacional dos Medicamentos e o Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar, alguns Procedimentos de Aquisição em curso, onde pude analisar os critérios de adjudicação definidos no Caderno de Encargos do SESARAM E.P.E., que devem ter em conta a relação custo, qualidade e eficácia. Pude ainda consultar o dossiê com os Pedidos de Introdução de Novos Medicamentos referente a 2017 e compreender os critérios necessários à sua aceitação pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). A análise dos vários procedimentos foi bastante útil para uma melhor compreensão das tarefas inerentes ao sector de gestão de uma unidade hospitalar.

b) Contacto com medicação até então desconhecida

Com a realização deste estágio surgiu a oportunidade de conhecer e contactar pela primeira com uma vasta gama de medicamentos, nomeadamente medicamentos de uso exclusivo hospitalar com que não estava até então familiarizada. Esta “descoberta de novos fármacos” surgiu essencialmente na minha passagem pelo ambulatório e pela Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV), onde tive a oportunidade de assistir à preparação de uma grande variedade de anticorpos monoclonais. Sempre que possível a equipa elucidou-me acerca das indicações terapêuticas e dos mecanismos de ação dos fármacos por mim desconhecidos, os quais eram por vezes muito complexos e inovadores.

c) Cooperação dos profissionais de saúde com os SF

Antes da medicação seguir para o doente, cabe ao farmacêutico validar a prescrição médica. Quando surgem dúvidas quanto à prescrição, por exemplo, quando há suspeita que o regime posológico não é o mais adequado ou quando são detetadas eventuais interações medicamentosas, o farmacêutico deve entrar em contacto com o médico prescritor, ou na impossibilidade, tentar esclarecer as suas dúvidas com a equipa de enfermagem.

Na minha passagem pelos SF pude comprovar que há uma boa cooperação entre os diferentes profissionais de saúde. A rotina diária de um hospital requer o contacto próximo entre todos os profissionais de saúde, sendo a relação médico/enfermeiro/farmacêutico particularmente importante quando se refere à medicação do utente. Das situações que presenciei, pude aferir que os médicos, por norma, mostram-se disponíveis e colaboradores em esclarecer quaisquer questões por parte do NF, tendo alguns se deslocado mesmo aos SF para um contacto mais próximo e esclarecedor com o farmacêutico.

Considero esta estreita relação entre os vários profissionais uma excelente oportunidade de a classe farmacêutica ganhar reconhecimento pelas funções que desempenha, de provar que é uma mais-valia na prestação de cuidados de saúde e demonstrar que este trabalho em equipa só vem beneficiar o utente, no sentido em que permite elaborar com mais segurança o seu perfil farmacoterapêutico.

2.2.4. AMEAÇAS**a) Conjuntura económica**

A crise económica e financeira vivida em Portugal nos últimos anos tem causado grande impacto na área da saúde. A adoção constante de medidas de contenção de custos no sector da saúde, tem exigido uma grande “ginástica” na gestão dos SF do SESARAM E.P.E. e uma racionalização mais eficiente dos recursos financeiros disponíveis, de modo a

minimizar a ocorrência de ruturas de *stock*. Os cortes orçamentais têm dificultado a aquisição de equipamentos que visam melhorar a prestação de cuidados de saúde, como por exemplo a aquisição de mais sistemas automatizados de dispensa de medicação (Pyxis®). A impossibilidade de contratação de mais recursos humanos, a redução dos salários e o congelamento das carreiras profissionais têm também vindo a se traduzir negativamente na motivação dos profissionais de saúde e conseqüentemente na qualidade dos serviços prestados, sendo nestas situações, o utente, o maior prejudicado.

b) Insularidade

Sendo a RAM um arquipélago, a entrada de mercadoria e conseqüentemente de medicação na região está dependente do tráfego aéreo e marítimo. Os custos adicionais da insularidade que afetam a Ilha da Madeira tornam relativamente caros os transportes de medicação para a região, razão pela qual muitos dos fornecedores estabelecem um preço mínimo de encomenda que compense os custos de envio.

O transporte é por sua vez moroso e condicionado por greve de transportes e condições climatéricas que levam por vezes ao encerramento do aeroporto. Existe por isso a necessidade de assegurar a existência grandes quantidades de *stock* que permitam garantir a satisfação das necessidades farmacoterapêuticas à população da RAM no caso da ocorrência de imprevistos no transporte. Por exemplo, durante o período de estágio o transporte de medicação entre a Ilha da Madeira e o Porto Santo foi por três vezes impossibilitado de seguir nos dias previstos devido aos ventos fortes que se fizeram sentir na zona aeroportuária e à agitação marítima que impossibilitou a saída do barco que medeia o transporte entre as ilhas.

d) Ruturas de *stock*

No início do ano de 2018, devido ao atraso na aprovação da proposta de orçamento regional para gastos em saúde destinado ao ano corrente, o sector de gestão esteve impossibilitado de proceder à realização de encomendas. A aquisição de medicação era apenas possível por meio de empréstimos aos hospitais do território continental. Esta situação manteve-se até finais do mês de janeiro, o que dificultou em muito a gestão dos SF, com conseqüente ruturas de *stock*. Considero as diversas situações que conduzem à rutura de *stock* uma ameaça à prestação de cuidados de saúde por parte dos SF, pois é uma situação que compromete a dispensa de medicação aos SC, impossibilitando o doente de cumprir com o plano terapêutico recomendado.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A concretização do Estágio Curricular após 5 anos enquanto estudante do MICEF, revelou ser uma etapa crucial para o complemento da minha formação, consentindo-me a oportunidade não só colocar em prática alguns dos saberes previamente transmitidos pela prestigiada FFUC, como perceber aquele que é o verdadeiro ambiente de trabalho e afazeres diários de um farmacêutico em duas áreas distintas do medicamento.

Com a execução do estágio em Farmácia Comunitária pude entender a verdadeira importância que o farmacêutico assume junto da população, cujas funções ultrapassam em muito o seu desempenho enquanto técnico do medicamento. O contacto próximo com o utente e a necessidade de responder às suas exigências, requereu da minha parte, o desenvolvimento de várias competências sociais e de comunicação. Este estágio revelou-se por isso um enorme desafio, mas também uma experiência extremamente enriquecedora, pelo privilégio de aprender e partilhar conhecimentos com profissionais tão competentes e motivados, que me permitiram entender o quão exigente, mas também humanístico é o ato farmacêutico. O estágio nos SF do SESARAM E.P.E., ao colocar-me perante uma equipa multidisciplinar e consentir-me a passagem pelos diferentes setores de atuação do farmacêutico hospitalar possibilitou-me a aquisição de conhecimentos relativos às vastas e diversificadas tarefas desenvolvidas pelo NF, permitindo-me compreender a sua complexidade e a importância que este assume no circuito do medicamento e acompanhamento farmacoterapêutico.

As diferentes atividades que tive oportunidade de executar em cada um dos estágios permitiram-me compreender a complexidade da atividade farmacêutica e a importância de investir continuamente na formação de modo a responder eficazmente aos desafios propostos.

É com enorme satisfação que finalizo desta forma o meu percurso enquanto estudante, com a convicção de que ambas as experiências influenciaram positivamente a minha formação e as minhas perspetivas de futuro, permitindo-me adquirir conhecimentos e competências ajustadas a diferentes realidades profissionais que contribuirão não só para a construção da minha identidade enquanto futura farmacêutica, mas também para o meu crescimento enquanto pessoa.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Economic Times – Definition of ‘SWOT Analysis’ [consultado a 26 de janeiro de 2018]. Disponível na Internet: <http://economictimes.indiatimes.com/definition/swot-analysis~>
- (2) INFARMED – **Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. 2014.** [consultado a 9 de fevereiro 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf
- (3) GLINTT – **Sifarma.** [consultado a 11 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
- (4) Scalmática, Informática e Serviços – **CashGuard** [consultado a 11 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.scalmatica.com/pt/produto/20/cash-guard>
- (5) INFARMED – Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril – Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados [acedido a 14 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf
- (6) ITALFARMACO – Portal da Italfarmaco - Atyflor | Suplemento alimentar | Probiótico | [consultado a 16 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.italfarmaco.pt/produtos-obstipacao>
- (7) INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento Mucoral 400mg Cápsulas.** 2017. [consultado a 16 de fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5803&tipo_doc=rcm
- (8) Ministério da Saúde, Conselho executivo da Farmácia Hospitalar – **Manual da Farmácia Hospitalar.** 2005. [consultado a 8 de março de 2018]. Disponível na internet:
www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR
- (9) SOUSA, A., SOARES, C., REIS, C., SERRADO, F., PEREIRA, N., CORREIA, R., LEMOS, L., JARDIM, H., **Serviços Farmacêuticos do SESARAM.** Manual do Serviço Farmacêutico. 2010

- (10) Ministério da Saúde - Decreto-lei no15/93, de 22 de janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Diário da República, 1a série. 1991;234–52 [consultado a 10 de março de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/068-DL_15_93_VF.pdf
- (11) Ministério da Defesa Nacional e da Saúde - **Despacho conjunto nº 1051/2 000, de 14 de setembro** - Registo de medicamentos derivados de plasma. Diário da República, 2a série. 2000;17584-5. [consultado a 10 de março de 2018]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pdf
- (12) SOUSA, A., SOARES, C., REIS, C., SERRADO, F., PEREIRA, N., CORREIA, R., LEMOS, L., JARDIM, H., **Distribuição de Medicamentos e Produtos Farmacêuticos**. Manual do Serviço Farmacêutico. 2010

5. ANEXOS


Anexo 1. Tecnologias disponíveis na Farmácia São José: *CashGuard* e *Robot*.



Anexo 2. Zona de conferência e recepção de encomendas.



Anexo 3. Ficha de Preparação da Pomada de Enxofre a 6% (com ATL creme hidratante).

FARMÁCIA S. JOSÉ

 Farmácia
 São José

Ficha de Preparação do Manipulado

Pomada de Enxofre a 6% (com ATL creme hidratante)

Cliente:
 Forma Farmacêutica: POMADA
 Data de Preparação: 13/12/2017 Prazo Validade : 12/06/2018
 Nº Lote : Registo Copiador : 1.487
 Condições de Conservação :
 Posologia:
 Qtd. Total Medicamento : 1 X 100,00 g
 Director Técnico :
 Operador :
 Médico:

Honorários:	4,92 €	Valor Net :	30,46 €	
Factor Multiplicativo:	*3,00	Valor IVA :	1,83 €	Valor PVP
		Valor Total:	32,29 €	32,29 €

Matérias Primas	Usar	Nº Lote	Origem	Qtd. Usada	Unid	Preço Aq. s/ IVA	Factor Multiplic.	Preço Mat.prima
Enxofre Precipitado		161539-P-	Acofarma	6,00	g	0,01 €	2,20	0,13 €
Subtotal								0,13 €

Produto	Cod de Iva	% Iva	P.V.P	Preço
Atl creme hidratante 100g	NOR	23,00	10,00 €	8,13 €

Preparação

Verificar o estado de limpeza e conservação do material e do laboratório.

Pesar 6g de enxofre lavado e colocar no recipiente unguator.

Juntar ATL creme hidratante (base industrializada) de forma a perfazer as 100gr.

Homogeneizar em aparelho unguator.

Fechar e rotular.

Limpar e arrumar o laboratório.

Aparelhagem

Balança electrónica

Unguator B

Embalagem	Tipo	Nº Lote	Fornecedor	Capac	Qtd	Preço	Fact. Mult.	Valor Net
Unguator 100/140	EMBAL		Plural	100/140	1,00	1,91 €	1,20	2,29 €
Subtot								2,29 €

Ensaio	Especificação	Conforme	Utilizador	Assinatura
Quantidade	100 g +/- 5%	<input checked="" type="checkbox"/>		
Aspecto	Homogéneo	<input checked="" type="checkbox"/>		
Odor	Inodoro	<input checked="" type="checkbox"/>		
Cor	Esbranquiçada	<input checked="" type="checkbox"/>		

_____/_____/_____
 (Data)

 (Assinatura)

Anexo 4. Anexo X necessário para a requisição de psicotrópicos e estupefacientes.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA _____ Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
<i>Total</i>					<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	---	--

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 5. Impresso para requisição de Medicamentos Hemoderivados.

Número de série 207787

VIA FARMÁCIA



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos)*

HOSPITAL _____
 SERVIÇO _____

Médico _____ <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> Apor etiqueta autocolante, cópia ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	QUADRO A
---	---	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	QUADRO B
--	-----------------

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ **(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)*

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

() Excecionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante *(Assinatura)* _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excecionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

PARTE II

INFEÇÃO PELO VÍRUS DA RUBÉOLA E SÍNDROME
DE RUBÉOLA CONGÊNITA

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EUA – Estados Unidos da América

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IgG – Imunoglobulina da classe G

IgM – Imunoglobulina da classe M

IgG-VR – IgG específica contra o vírus da rubéola

IgM-VR – IgM específica contra o vírus da rubéola

MOG – Glicoproteína da mielina de oligodendrócitos

mRNA – RNA mensageiro

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORF – *Open reading frames*

ORF-3' – ORF próxima à extremidade 3'

ORF-5' – ORF próxima à extremidade 5'

PCR – *Polymerase chain reaction*

PNV – Programa Nacional de Vacinação

RA – Reações adversas

RE – Retículo endoplasmático

RNA – Ácido ribonucléico

RN – Recém-nascido

RT-PCR – *Reverse transcriptase-polymerase chain reaction*

SRC – Síndrome de Rubéola Congénita

UV – Ultra-violeta

VASPR – Vacina combinada contra o sarampo, parotidite endémica e rubéola

VCR – Vacina contra a rubéola

VR – Vírus da rubéola

I. INTRODUÇÃO

A rubéola é conhecida desde o séc. XVIII como uma doença exantemática leve que ocorre predominantemente durante a infância. A erupção cutânea resultante da infecção pelo vírus da rubéola (VR) assemelha-se aos sinais do sarampo e escarlatina, razão pela qual a rubéola foi inicialmente considerada como uma variante dessas doenças, passando a ser referenciada como “Terceira Doença Exantemática da Infância” ⁽¹⁾.

A rubéola foi descrita pela primeira vez como uma entidade clínica na década de 1750, por dois médicos alemães, Bergen e Orlow, que a designaram de Rötheln. Nos países de língua inglesa a doença passou a ser conhecida por *German measles* (sarampo alemão), como se de uma forma mais branda do sarampo se tratasse. Apesar das várias designações que lhe foram sendo atribuídas foi em 1866 que Veale, um médico escocês, atribuiu à doença a designação que persiste até hoje - Rubéola, embora esta não tenha sido encontrada na literatura médica até finais do séc. XIX⁽²⁾.

Apesar da semelhança em alguns aspetos clínicos, em 1881, foi reconhecido que se tratava de uma doença benigna distinta do sarampo e da escarlatina, e em 1938, Hiro e Tosaka confirmaram a etiologia viral da infecção⁽²⁾. No entanto, só em 1941 a doença se tornou foco de grande interesse, após o oftalmologista australiano Norman Gregg ter associado o desenvolvimento de cataratas congénitas à infecção materna por rubéola no início da gravidez. Foi assim estabelecida, pela primeira vez, a relação entre a infecção materna durante a gravidez e o aparecimento de uma série de defeitos congênitos no feto que compõem e caracterizam a Síndrome de Rubéola Congênita (SRC)⁽³⁾.

O VR, isolado pela primeira vez em cultura de células em 1962 nos EUA, possibilitou o desenvolvimento dos primeiros estudos para a criação de uma vacina contra a rubéola (VCR)⁽¹⁾. Em 1969, foram licenciadas nos EUA as primeiras vacinas vivas atenuadas do VR, as quais passaram entretanto a ser utilizadas em larga escala em diversos países da Europa⁽⁴⁾. Em Portugal, a introdução da VCR no Plano Nacional de Vacinação (PNV) surge apenas em 1987, passando a ser administrada combinada com as vacinas contra a parotidite endémica e o sarampo⁽⁵⁾.

A implementação de programas e campanhas de vacinação contra a rubéola provou ser eficaz nos países que a utilizam consistentemente, tendo reduzido extraordinariamente a incidência dos casos de rubéola e da SRC ao longo das últimas décadas. No entanto, é ainda evidente a carência de programas de vacinação em alguns países em desenvolvimento, pelo que ainda se verifica uma elevada proporção de pessoas suscetíveis à infecção, inclusive mulheres em idade fértil⁽⁶⁾.

2. VÍRUS DA RUBÉOLA

O agente etiológico da rubéola é um pequeno vírus membro da família *Togaviridae*. O vírus da rubéola (VR) constitui atualmente o único membro do género *Rubivirus*, sendo conhecida apenas uma forma antigénica do vírus. A família *Togaviridae* integra ainda vírus do género *Alphavirus*, com os quais o VR partilha características semelhantes quanto à estrutura genómica e processo de replicação, contudo, o VR diferencia-se pelo facto do Homem ser o único hospedeiro natural e reservatório conhecido⁽⁷⁾.

O VR, quando observado por microscopia eletrónica, apresenta uma forma esférica, com diâmetro de aproximadamente 60nm. É formado por um núcleo denso com 30nm a 40nm de diâmetro (nucleocápside), composto por uma estrutura proteica de simetria icosaédrica com 32 capsómeros (cápside), que envolve e protege o genoma viral. A nucleocápside por sua vez é coberta por um envelope lipoproteico composto por uma dupla camada lipídica derivada das membranas celulares da célula hospedeira associada a proteínas virais⁽⁸⁾.

Dos vários produtos proteicos codificados pelo genoma do VR destacam-se três proteínas estruturais: a proteína C e as proteínas glicosiladas E1 e E2. Múltiplas cópias da proteína C (290 a 300 aminoácidos de comprimento) associam-se entre si para formar as unidades estruturais da cápside, que se encontram em contacto com o genoma viral através de um domínio de ligação localizado no terminal amino. A glicoproteína E1 com peso molecular relativo de 58kDa, é a maior e principal proteína encontrada à superfície do vírus. Esta proteína por sua vez interage com a glicoproteína E2, formando entre si heterodímeros que se encontram inseridos na membrana do envelope viral, projetando-se na forma de espículas proteicas de 5nm a 8nm (Figura 1)⁽⁹⁾.

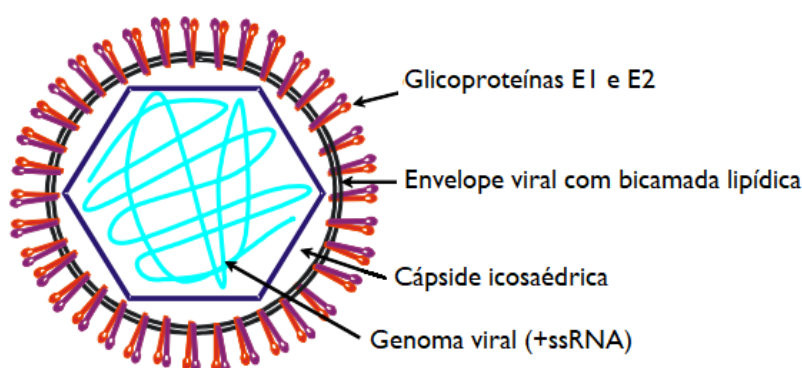


Figura 1. Esquema ilustrativo dos principais constituintes da partícula viral da rubéola.

Estudos com anticorpos monoclonais dirigidos contra a glicoproteína E1, permitiram identificar os domínios funcionais desta proteína, demonstrando a existência de seis epítomos

independentes, alguns dos quais com domínios importantes para a hemaglutinação e neutralização do vírus. Embora fosse reconhecido um domínio antigénico específico na glicoproteína E2, este não é conservado, mostrando existir um único serotipo do VR. A glicoproteína E1 é, portanto, a hemaglutinina viral envolvida na ligação do vírus à superfície das células necessária para o processo de infeção. Sabendo que esta é a molécula dominante à superfície da partícula viral, é possível compreender a grande importância que assume na antigenicidade do VR, razão pela qual constitui o principal alvo do sistema imunitário⁽¹⁰⁾.

A partícula viral da rubéola é relativamente lábil, perdendo a capacidade de infeção em 30 minutos a temperaturas $\geq 56^{\circ}\text{C}$, embora alguns estudos tenham demonstrado que pode persistir algum grau de infecciosidade por mais de 1 hora a esta temperatura. Quando armazenada a temperaturas iguais ou inferiores a -60°C é estável por longos períodos. É sensível à luz UV e a extremos de pH, nomeadamente a valores inferiores a 6,8 e superiores a 8 e inativada por solventes lipídicos (éter, clorofórmio e acetona), agentes desnaturantes (formaldeído, óxido de etileno e β -propiolactona) e detergentes como o deoxicolato⁽¹¹⁾.

2.1. Estrutura e organização do genoma

O genoma do VR é constituído por uma pequena molécula RNA de cadeia simples de polaridade positiva (+ssRNA), linear, constituída por 9762 nucleótidos de comprimento e com peso molecular a variar entre $3,2$ a $3,8 \times 10^{7(8)}$. Encontra-se coberto na extremidade 5' por uma 7-metilguanossina e no terminal 3' por uma cauda poliadenilada, contendo duas regiões de leitura aberta (*open reading frames* – ORF) separadas por uma região não traduzida de 123 nucleótidos. Existem ainda duas outras regiões não traduzidas, uma na extremidade 5' com uma sequência de 40 nucleótidos e outra sequência de 62 nucleótidos no terminal 3'⁽¹²⁾.

A ORF próxima da extremidade 5' (ORF-5') corresponde a cerca de dois terços do genoma e codifica duas proteínas não estruturais (p90 e p150) necessárias à transcrição e replicação do RNA. A ORF da extremidade 3' (ORF-3') codifica as proteínas que integram a estrutura do virião (proteínas C, E1 e E2)⁽¹³⁾. A ordem genómica do RNA do VR pode ser representada pela sequência 5'-p150-p90-C-E2-E1-3', conforme esquematizado na figura 2.

A análise da sequência de aminoácidos da ORF-5' relevou ainda a existência de regiões conservadas entre um grande número de vírus RNA de polaridade positiva, que constituem “motivos” de aminoácidos que desempenham, na proteína p150, as atividades de metiltransferase (M) e protease (P) e uma região designada por motivo X cuja função não é ainda conhecida, e na proteína p90, as funções de helicase (H) e de RNA polimerase RNA-dependente (R)⁽¹²⁾.

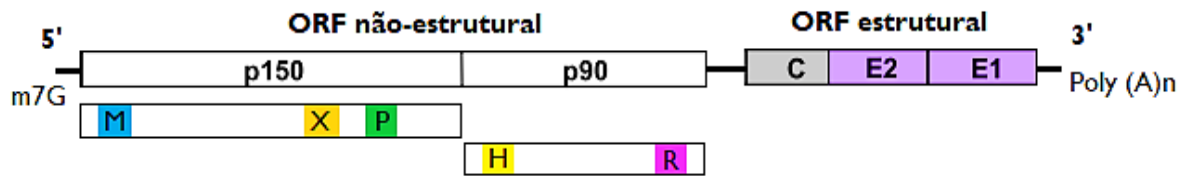


Figura 2. Representação esquemática da organização genômica do VR. Adaptado de: Chen *et al.*, 2007⁽⁷⁾.

O VR caracteriza-se por exibir um elevado conteúdo de guanosina e citosina (G+C) que corresponde a cerca de 70% do seu genoma, sendo conhecida como a maior taxa de G+C apresentada por um vírus RNA^(7,12). A comparação entre a sequência genômica de várias estirpes do VR (RA 27/3, Therien e M33) revelou uma variação mínima no nível de nucleótidos (1% a 2,8%) e na sequência de aminoácidos (1,2% a 2,4%) em ambas as ORF, comprovando a elevada similaridade entre as diferentes estirpes^(14,15).

2.2. Variabilidade genética

O nível de variabilidade entre os genomas dos VR que circulam atualmente é baixo, no entanto, estudos de caracterização genética do VR identificaram um grau de variação suficiente que permite admitir a sua divisão em diferentes genótipos. De modo a facilitar a monitorização epidemiológica, foi adotada em 2005 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) uma nomenclatura sistemática que permite categorizar as variantes genéticas do VR⁽¹⁶⁾.

A epidemiologia molecular do VR baseou-se na análise da sequência do gene que codifica a glicoproteína E1. É admitida a sua classificação em dois grupos filogenéticos (*Clade* 1 e 2) que diferem entre si em 8% a 10% no nível de nucleótidos e que pertencem ao mesmo serotipo. Atualmente são reconhecidos doze genótipos (1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H, 1I, 1J, 2A, 2B, 2C) e apenas um genótipo provisório (1a), cuja caracterização é dificultada pela reduzida circulação desse mesmo vírus. Os genótipos 1E, 1G, 1J e 2B são os mais frequentes, descritos com ampla distribuição mundial^(17,18).

3. REPLICAÇÃO VIRAL

Após a entrada do VR na célula hospedeira, inicia-se no citoplasma a replicação do genoma viral e a formação de várias proteínas virais que se juntam posteriormente para formarem novas partículas virais infecciosas. A replicação do VR é um processo relativamente lento. Num estudo realizado com recurso a uma cultura de células Vero (células renais de macaco verde africano), foi compreendido um intervalo de 12 horas até

que os RNA genómico 40S e subgenómico 24S fossem detetados e 16 horas até a deteção de proteínas estruturais. A taxa de produção do vírus atingiu um nível máximo cerca de 48 horas após o início da infeção⁽¹²⁾.

3.1. Adsorção, penetração e descapsidação da partícula viral

A adsorção do VR às células-alvo ocorre por reconhecimento e ligação das glicoproteínas E1 a um recetor exposto na membrana das células-alvo⁽⁷⁾. Embora não seja conhecido com exatidão o recetor celular para o VR, acredita-se, devido ao amplo tropismo tecidual do VR, que os fosfolípidios e glicolípidos da membrana celular possam estar envolvidos na ligação do vírus à superfície das células⁽¹²⁾.

Cong *et al.* conseguiram demonstrar a ligação específica da proteína viral E1 à glicoproteína da mielina de oligodendrócitos (MOG), identificando-a como um recetor celular para o VR⁽¹⁹⁾. No entanto, a MOG é expressa essencialmente nos tecidos do sistema nervoso central. A ausência desta proteína noutros órgãos e tecidos, nomeadamente na pele e tecido respiratório, sugere que existam outros recetores implicados na entrada do VR nas células^(19,20). Em 2017, Trinh *et al.* demonstraram que o VR é capaz de infetar células HaCaT (uma linha celular de queratinócitos imortalizada), apesar de não expressarem MOG à sua superfície⁽²¹⁾. Este estudo constitui uma das primeiras provas de que o VR pode estabelecer infeção independente da presença de MOG. Para esclarecer a patogénese do VR é necessário realizar mais estudos que permitam identificar os recetores celulares alternativos do VR.

A penetração do VR nas células ocorre por via endocítica mediada por recetor celular. A invaginação da membrana celular conduz à formação de uma vesícula endocítica que incorpora a partícula viral e que é transportada para o citoplasma onde se funde com uma série de endossomas com pH progressivamente mais ácido. Quando expostas a um valor de $\text{pH} \leq 6$, as proteínas estruturais E1 e E2 internalizadas sofrerem uma mudança conformacional que conduz a fusão do envelope viral com a membrana endossómica⁽⁷⁾. Esta hipótese é apoiada por estudos realizados com recurso a cultura de células Vero, onde foi demonstrado que a replicação viral é inibida na presença de agentes lisossomotrópicos⁽²²⁾.

Como as proteínas C se encontram ancoradas ao envelope viral pelo terminal carboxilo mediando a ligação da nucleocápside à membrana viral, não é ainda claro se a desmontagem da nucleocápside e a fusão entre o envelope viral e a membrana endossómica ocorrem separadamente. No entanto, foi demonstrado que para valores de pH entre 5 e 5,5, também as proteínas da cápside sofrem uma alteração conformacional que

possivelmente permite a descapsidação da partícula viral e a libertação do genoma no citoplasma⁽⁷⁾. Portanto, valores de pH baixos no endossoma parecem favorecer não só a fusão das membranas viral e endossômica, mas também a exposição do genoma viral necessária para a fase de replicação.

3.2. Replicação do genoma viral

Uma vez libertado o RNA genômico 40S, inicia-se no citoplasma a replicação do genoma viral. O genoma viral é primeiro traduzido em proteínas não estruturais que participam posteriormente na síntese da cadeia de RNA complementar de sentido negativo à qual o RNA genômico 40S serve de molde⁽²³⁾.

O mRNA genômico 40S é traduzido inicialmente numa poliproteína com peso molecular 200kDa (p200) codificada pela ORF-5', que é posteriormente clivada em dois fragmentos de 150kDa e 90kDa que constituem as proteínas não-estruturais p150 e p90 respetivamente (Figura 3). A clivagem pós-tradução é mediada por uma protease viral de cisteína cuja sequência é apresentada no terminal carboxilo da proteína p150⁽¹⁵⁾.

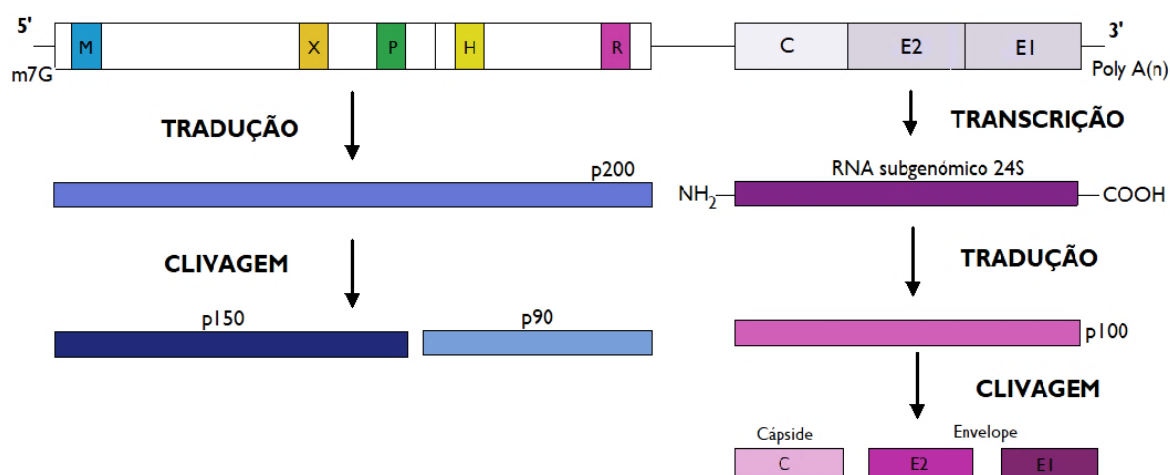


Figura 3. Esquema elucidativo do processo de tradução das proteínas estruturais e não estruturais do vírus da rubéola. Adaptado de: Lee et al., 2000⁽²³⁾.

Para além da função protease, a proteína p150 têm ainda no terminal amino a sequência de metiltransferase e a proteína p90 as sequências de RNA polimerase RNA-dependente (replicase) e helicase nos terminais carboxilo e amino respetivamente^(7,15). As atividades desempenhadas por estas proteínas virais são necessárias para a posterior síntese da cadeia de RNA de sentido negativo que irá servir de molde para a transcrição do RNA genômico 40S de comprimento total e do RNA subgenômico 24S.

O RNA subgenómico 24S, equivalente ao RNA genómico da ORF-3', constitui o mRNA para a síntese das proteínas estruturais. A leitura deste traduz-se na formação de uma outra poliproteína, p110, que é transportada para o retículo endoplasmático (RE), onde é catalisada por uma sinalase celular. Estas modificações pós-tradução levam à formação das proteínas C, E1 e E2⁽⁹⁾. Os RNAs genómicos replicados, por sua vez, podem juntar-se às proteínas estruturais para formar novas partículas virais infecciosas (montagem) ou voltarem simplesmente a ser traduzidos para produzir mais proteínas virais.

3.3. Montagem, maturação e libertação de novos viriões

Após a clivagem proteolítica, inicia-se nas membranas intracelulares o processo de montagem dos componentes virais anteriormente sintetizados. No RE, as glicoproteínas E1 e E2 formam complexos heterodiméricos por meio de ligações dissulfureto, enquanto as várias cópias da proteína C se juntam para formar homodímeros. Foi detetado em E1 a presença de um domínio hidrofóbico de 29 aminoácidos que acredita-se ser o peptídeo de fusão envolvido na formação dos heterodímeros E2-E1⁽²³⁾. Os heterodímeros são posteriormente transportados para o complexo de Golgi onde se irá processar a montagem dos novos viriões.

A maturação deve-se à presença de um sinal de direcionamento para o RE e complexo de Golgi presentes nas glicoproteínas E1 e E2, respetivamente. O sinal de retenção em E1 é necessário para reter temporariamente no RE as proteínas E1 imaturas e as subunidades E1 e E2 não montadas, pois poderiam interferir com a montagem viral caso atingissem o complexo de Golgi⁽²⁴⁾. Os complexos heterodiméricos montados transportados para o complexo de Golgi permanecem detidos pelo sinal de retenção presente na glicoproteína E2, o que pode explicar porque apenas uma pequena fração dos heterodímeros E1-E2 atingem a membrana viral⁽²³⁾.

Os mecanismos que envolvem a interação entre as proteínas da cápside e os heterodímeros não são totalmente conhecidos. Após o processo de clivagem das proteínas estruturais, uma sequência de sinal nas proteínas E2 parece continuar ligada à proteína C, e é possivelmente por esta razão que são direcionadas conjuntamente com as glicoproteínas para o complexo de Golgi⁽²³⁾.

No complexo de Golgi, é formada a nucleocápside por junção da molécula de RNA genómico 40S replicada às proteínas da cápside, que completa a sua maturação e se torna visível quando brota das membranas celulares do hospedeiro, a partir das quais adquire o envelope lipídico⁽¹²⁾. Os mecanismos envolvidos na libertação do vírus das células, porém, não foram ainda elucidados.

4. EPIDEMIOLOGIA

A rubéola foi reconhecida como um importante problema de saúde pública após o conhecimento do potencial teratogénico do vírus, em 1941, e após a pandemia mundial que ocorreu entre 1962 e 1965⁽³⁾. Os dados epidemiológicos disponíveis permitem constatar que a rubéola era uma doença com distribuição mundial antes da introdução da VCR. A sua incidência ocorre com um padrão sazonal que varia de acordo com a zona geográfica e a idade⁽²⁵⁾.

Antes do desenvolvimento e introdução da VCR, a doença ocorria predominantemente em crianças com idades compreendidas entre os 5 e 9 anos. No entanto, nos países que implementaram programas de vacinação consistentes contra a rubéola, constatou-se um desvio do pico de infeção para adolescentes e adultos-jovens, atingindo nomeadamente mulheres em idade fértil⁽²⁶⁾. A vacinação resultou numa diminuição expressiva da incidência de casos de rubéola em todas as faixas etárias, no entanto, essa redução foi mais evidente nos grupos etários com menos de 15 anos⁽²⁷⁾. Nos países onde a vacinação ainda não foi implementada, é comum a infeção ocorrer ainda em idade precoce, tanto em idade pré-escolar como no grupo de 5 a 9 anos de idade⁽²⁸⁾.

A VCR esteve até 1990 disponível apenas em países desenvolvidos. Porém, ao longo dos últimos 15 anos ocorreu um aumento significativo no número de países que introduziram a vacina nos seus programas de vacinação, bem como aos que eliminaram a transmissão endémica do vírus, o que se refletiu numa redução substancial da incidência global de casos rubéola e SRC (Figura 4).

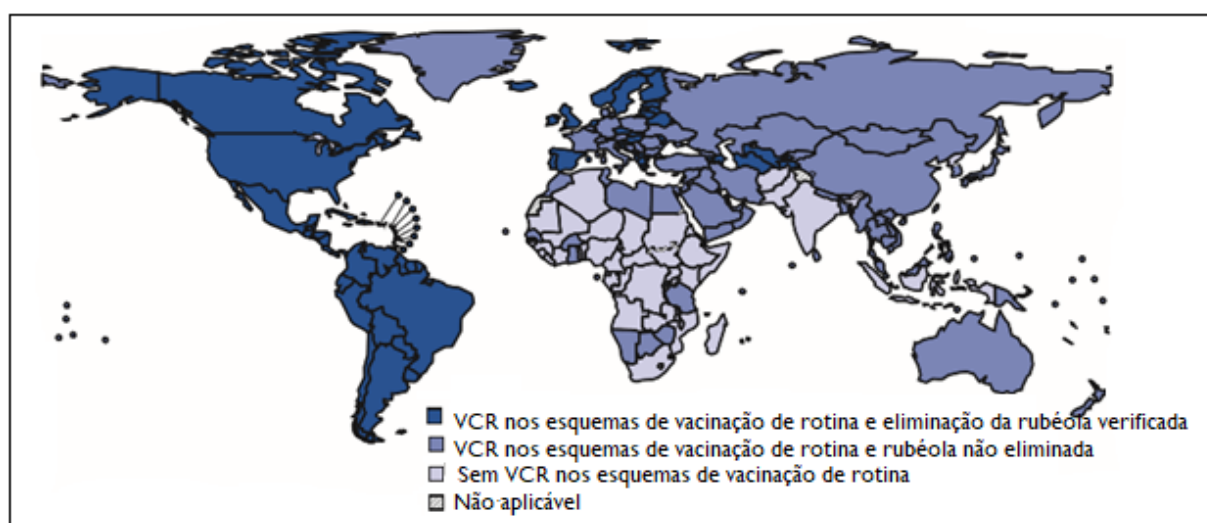


Figura 4. Mapa ilustrativo dos países que possuíam, em 2016, estratégias de vacinação contra a rubéola e que teriam eliminado a doença. VCR - Vacina contra a rubéola. Adaptado de: Grant *et al.*, 2017⁽²⁹⁾.

Entre 2000 e 2016, o número total de casos de rubéola diminuiu 97%, com 670 894 casos reportados à OMS em 2000 e 22 361 casos em 2016⁽²⁹⁾. Em 2016, 152 dos 194 Estados-Membros (78%) incluíam pelo menos uma dose da VCR nos seus programas de vacinação. Apesar disso, nesse mesmo ano, a cobertura vacinal foi estimada globalmente em 47%, com 22 361 casos de rubéola e 367 casos de SRC reportados, resultados ainda um pouco aquém daqueles necessários para que se atinja o controlo da doença⁽²⁹⁾. Ainda assim, acredita-se que na realidade o número de casos de rubéola seja bastante superior, pois sendo esta uma doença branda ou assintomática, a sua ocorrência é, em grande parte dos casos, subnotificada. O risco de SRC é maior nos países com elevada proporção de mulheres em idade fértil suscetíveis à infeção. Estima-se que as maiores taxas de SRC ocorram nas regiões em desenvolvimento, nomeadamente na Região Africana e na Região do Sudoeste Asiático.

Foram descritas epidemias de rubéola a cada 3 a 8 anos, surtos sazonais em regiões de climas temperados com pico de incidência no final do inverno e primavera e casos esporádicos durante todo o ano⁽²⁰⁾. A extensão e periodicidade das epidemias são muito variáveis entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. A natureza cíclica das epidemias e os surtos resultam do aumento do número de pessoas suscetíveis à rubéola numa determinada população, que favorecem, após a introdução da doença, a sua rápida disseminação através do contacto interpessoal⁽²⁰⁾. Embora a ocorrência destes episódios tenha decrescido substancialmente nos países que utilizam a VCR, poderão emergir se na comunidade persistir uma proporção substancial de pessoas suscetíveis. Por exemplo, no Japão, os programas de vacinação implementados em 1977 foram inicialmente orientados para adolescentes do sexo feminino e só em 1989 abrangeram todas as crianças com idades entre 1 e 6 anos. Em 2013, iniciou-se na cidade de Tokyo um surto de rubéola que acabou por resultar em aproximadamente 17 mil casos de rubéola e 45 casos de SRC. A maioria dos casos ocorreram em homens entre os 30 e 50 anos, os quais não tinham sido inicialmente incluídos nos programas de vacinação, demonstrando as sérias repercussões que podem advir de uma estratégia de vacinação parcial⁽³⁰⁾.

As grandes epidemias de rubéola podem resultar em elevadas taxas de morbidade. A pandemia de rubéola que decorreu entre 1962 e 1965, afetou, só nos EUA, aproximadamente 12,5 milhões de indivíduos, resultando em cerca de 11 250 mortes fetais, 2 000 casos de encefalite e mais de 20 000 casos de SRC⁽²⁵⁾. Desde 2004 a rubéola é considerada uma doença eliminada nos EUA. Embora surjam esporadicamente alguns casos, estes têm sido importados por pessoas oriundas de países onde a vacinação contra a rubéola não é realizada⁽³¹⁾. Os vírus não conhecem fronteiras, pelo que, apesar de o número de casos

de rubéola continuar a diminuir, existe, a par da globalização, um risco considerável de que o VR volte a circular nos países onde a rubéola endémica já foi eliminada, podendo dar origem a casos isolados ou pequenos surtos, como ocorreu recentemente com o sarampo.

Com o último caso de rubéola endémica reportado em 2009, a Região das Américas da OMS foi a primeira região a alcançar a eliminação da rubéola e da SRC, conquistando um dos primeiros avanços em direção ao controlo global da doença⁽³²⁾. No decorrer da Assembleia Mundial de Saúde, em 2012, as restantes cinco regiões da OMS acordaram alcançar a eliminação do sarampo e da rubéola endémica até 2020^(29,33). Segundo os requisitos da OMS e com base na implementação de um programa eficaz de vacinação e ausência de casos confirmados, Portugal conseguiu atingir a eliminação da rubéola e do sarampo em 2015. Os últimos casos registados em Portugal tiveram origem em países estrangeiros, tendo sido notificado o último caso endémico de rubéola congénita em 2009⁽³⁴⁾.

5. TRANSMISSÃO

O VR é transmitido por via respiratória através da inalação de gotículas de secreções nasofaríngeas contaminadas, emitidas por pessoas infetadas. É uma doença moderadamente contagiosa, exigindo um contacto próximo e prolongado entre uma pessoa suscetível e um indivíduo infetado⁽³⁵⁾. Embora o VR possa ser detetado na nasofaringe uma semana antes a duas semanas após a erupção cutânea, o período de maior transmissibilidade ocorre de 5-7 dias antes a 7 dias após o aparecimento do exantema⁽²⁵⁾. A transmissão por contacto com objetos contaminados é rara.

Quando a rubéola ocorre em mulheres grávidas, pode ocorrer transmissão vertical da doença via transplacentária, sendo a probabilidade de transmissão maior quando a infeção materna ocorre durante o primeiro trimestre da gravidez. Os bebés infetados congenitamente são uma importante fonte de manutenção e propagação do VR, pois podem transmiti-lo facilmente a pessoas suscetíveis com quem mantenham um contacto de proximidade. Estes excretam títulos elevados do VR pela urina e secreções nasofaríngeas particularmente durante os primeiros meses de vida, embora possam eliminar o vírus por um período que pode ir além do primeiro ano de idade⁽¹¹⁾.

6. PATOGÉNESE

Ao ser inalado, o VR invade as células do trato respiratório superior e os gânglios linfáticos locais, onde ocorre replicação primária do vírus. Cinco a sete dias após exposição natural, o vírus é libertado na corrente sanguínea, permitindo que atinja os órgãos e tecidos-alvo, nomeadamente a pele e se for o caso, o tecido placentário. O vírus também tem sido ocasionalmente encontrado na urina, líquido sinovial, líquido cefalorraquidiano e leite materno⁽³⁶⁾.

Embora a erupção cutânea seja precedida frequentemente por uma série de sintomas, o período de incubação é tido como o tempo que medeia a exposição ao VR e o aparecimento do exantema. O período médio de incubação é de 18 dias, embora possa variar entre 12 a 23 dias⁽²⁵⁾. A virémia atinge o seu pico precisamente antes do aparecimento do exantema. Assim que começam a circular anticorpos séricos, a virémia diminui e deixa de ser detetável após a erupção. O vírus persiste na nasofaringe alguns dias após a resolução do exantema e por isso continua a haver risco de transmissão da doença (Anexo I). Apesar dos anticorpos IgG resultantes da infeção pelo VR fornecerem imunidade protetora para toda a vida, a reinfeção pode acontecer, mas raramente resulta em virémia detetável com transmissão da doença ao feto⁽¹¹⁾.

7. RUBÉOLA CONGÉNITA

A principal preocupação e problema de saúde pública decorrentes da rubéola resulta da possibilidade do VR provocar danos no feto. Apesar de na infância e na vida adulta a rubéola ser uma infeção que evolui normalmente de forma favorável, a infeção no feto em desenvolvimento pode ter efeitos catastróficos.

A rubéola congénita resulta da infeção intrauterina do feto em consequência da infeção primária na mulher grávida não imune. A transmissão materno-fetal decorre durante a virémia materna, por disseminação hematogénica do vírus para o tecido placentário, seguida de disseminação para o feto⁽³⁵⁾. As lesões provocadas resultam tanto de uma redução da taxa de divisão celular, que se repercute num número deficiente de células em diversos órgãos, como de lesões celulares induzidas pelo vírus. A invasão da placenta pelo vírus decorre dos danos nas células epiteliais das vilosidades coriônicas e no endotélio dos seus capilares. As células endoteliais infetadas entretanto são descamadas para o lúmen dos vasos, permitindo que rapidamente atinjam a circulação do feto, resultando frequentemente em doença multissistémica^(23,36).

Contrariamente ao que se verifica na infecção pós-natal, na infecção congênita o VR estabelece infecção crónica, que persiste durante todo o período intrauterino a alguns meses após o nascimento e tem capacidade para infetar qualquer órgão ou tecido do feto em desenvolvimento⁽³⁷⁾. Os mecanismos que estão na base da persistência do VR incluem, entre outros, defeitos na imunidade medida por células, reduzida síntese de interferão e desenvolvimento de tolerância imunológica à glicoproteína EI do vírus. A infecção intrauterina pode resultar em morte fetal, aborto espontâneo, parto prematuro ou RN infetados sem nenhuma anomalia associada. Mais frequentemente resulta no nascimento de bebés com uma série de defeitos congénitos, que constituem a chamada Síndrome de Rubéola Congénita⁽³⁸⁾.

O risco de o feto contrair infecção e desenvolver anomalias depende da idade gestacional em que ocorre a infecção materna e do estado de maturação dos órgãos. Quanto mais precocemente for adquirida a infecção materna durante a gravidez, maior é a probabilidade de o feto contrair infecção e mais severas serão as lesões resultantes (tendência a afetar múltiplos órgãos). Com o aumento da idade gestacional, a probabilidade de infecção e SRC diminui⁽²⁶⁾. Quando a infecção é confirmada nas primeiras 8 semanas de gestação, a taxa de transmissão materno-fetal é de sensivelmente 90% e a probabilidade de os fetos infetados desenvolverem malformações é muito elevada (85%). Após o primeiro trimestre da gravidez, o risco de o feto sofrer infecção e SRC diminui para 30%, porém, no final do terceiro trimestre, a taxa de infecção congénita volta a aumentar para quase 100% (Figura 5). Apesar disso, após as 18 semanas de gestação, o risco de o feto vir a manifestar alguma anomalia é baixo. Por outro lado, quando adquirida nas primeiras 8 semanas de gestação, cerca de 20% dos casos terminam em aborto espontâneo^(26,35).

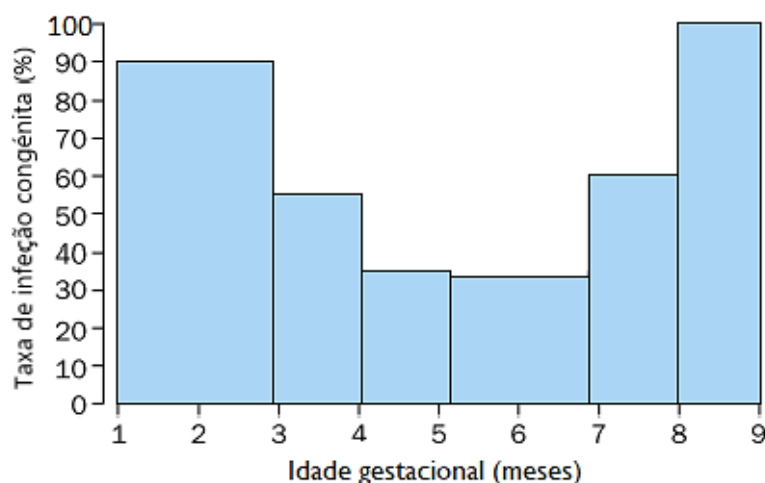


Figura 5. Taxa de infecção congênita após rubéola materna em diferentes estágios da gravidez. Adaptado de: Banatvala et al. 2004⁽³⁶⁾.

8. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

8.1. Rubéola pós-natal

A rubéola pós-natal típica, adquirida na infância ou vida adulta, é, em geral, uma doença benigna e autolimitada, sendo subclínica ou assintomática em 25% a 50% dos casos. Os sintomas clínicos resultantes da infecção são geralmente ligeiros e nas crianças o curso clínico da infecção é normalmente mais curto e com menos sintomas prodrômicos e complicações que nos adultos⁽³⁹⁾.

Nos indivíduos que desenvolvem sintomas, estes surgem 2 a 3 semanas após terem contraído a doença. Em adolescentes e adultos, a fase de virémia é vulgarmente demarcada por sintomas ligeiros e inespecíficos como febre baixa (<39°C), mal-estar, prostração e dor de garganta, que antecedem entre 1 a 5 dias o início da erupção cutânea. Ocasionalmente podem surgir sintomas como conjuntivite ligeira, tosse, cefaleia e coriza. É também comum uma alteração no tamanho dos gânglios linfáticos (linfadenopatia), que embora possa ser generalizada, atinge principalmente os gânglios linfáticos suboccipital, cervical posterior e auricular posterior, persistindo por 10 a 14 dias após a erupção cutânea^(12,39).

Apesar destes sintomas serem comuns na adolescência e idade adulta, na infância, a primeira evidência clínica da rubéola é geralmente o exantema, que surge por vezes associado a febre baixa (Figura 6).

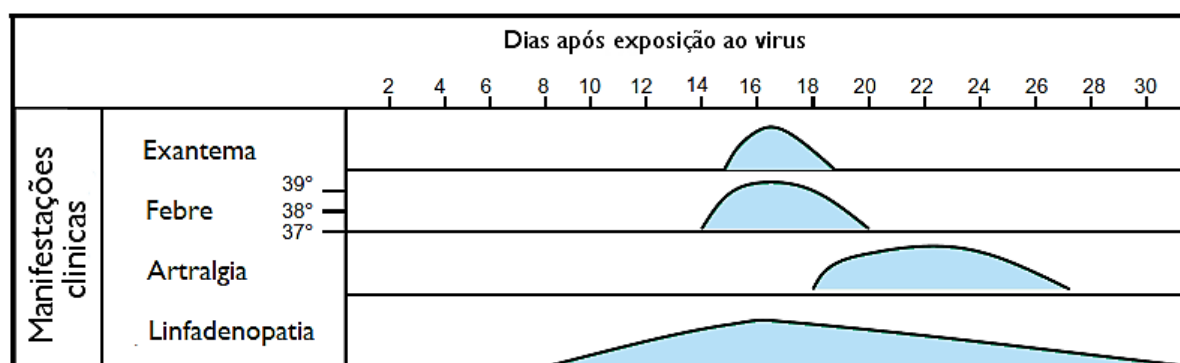


Figura 6. Relação entre a exposição ao vírus da rubéola e o aparecimento de sintomas clínicos. Adaptado de: Best *et al.*, 2008⁽⁴⁰⁾.

A erupção cutânea surge de súbito, é eritematosa e com lesões maculopapulares que não coalescem. Ocasionalmente, a erupção é atípica, apenas macular com aparência escarlatiniforme ou purpúrica. Embora o exantema seja a manifestação mais típica da rubéola, as suas características são clinicamente semelhantes a outras doenças virais, razão pela qual é normalmente difícil estabelecer o diagnóstico clínico da rubéola⁽²⁶⁾. Após 1 a 5 dias de sintomas inespecíficos, a erupção inicia-se no rosto e pescoço, e rapidamente se

propaga pelo tronco e membros, envolvendo todo o corpo ao fim de 24 horas. No segundo dia, as lesões tendem a desaparecer da face e ao fim do terceiro dia normalmente desaparecem do corpo. Embora o exantema dure em média 3 dias, a sua extensão, progressão e duração variam de pessoa para pessoa. Nos adultos o exantema é por vezes pruriginoso⁽⁴⁰⁾.

Embora na grande maioria dos casos as manifestações clínicas sejam ligeiras e desapareçam em poucos dias, podem surgir alguns sintomas mais significativos. Em cerca de 70% dos adolescentes e mulheres adultas é frequente surgirem queixas de dor ou desconforto nas articulações, associados a casos de artrite e artralgia resultantes da rubéola. O envolvimento articular é na verdade a complicação mais comum resultante tanto da rubéola adquirida como da vacinação contra a doença. Os sintomas articulares surgem normalmente uma semana após o início da erupção cutânea, envolvendo mais comumente os joelhos, dedos e punhos. Embora se resolvam geralmente em 3-4 dias, podem persistir durante semanas⁽⁴¹⁾.

Uma das complicações mais graves decorrentes da rubéola resulta do atingimento do cérebro que conduz a encefalite. Estima-se que ocorra em média 1 em cada 6000 casos de infeção natural, com maior incidência nos adolescentes. Embora apresente geralmente um bom prognóstico, com recuperação dos sintomas em poucos dias sem sequelas permanentes na maioria dos casos, a taxa de mortalidade é de cerca de 20%^(39,42).

Outras complicações graves, embora raramente descritas, incluem: panencefalite progressiva por rubéola, trombocitopenia, anemia hemolítica, mielite, síndrome de Guillain-Barré, insuficiência hepática aguda, miocardite e pericardite⁽¹¹⁾.

8.2. Rubéola congénita

As manifestações clínicas da rubéola congénita são numerosas, imprevisíveis e a sua gravidade varia mediante a fase gestacional em que ocorre a infeção materna. As situações mais graves ocorrem quando a infeção surge durante o primeiro trimestre da gravidez, no período da organogénese⁽³⁵⁾.

É comum os RN moderadamente ou severamente afetados pela SRC apresentarem sinais claros de infeção congénita ao nascimento, alguns dos quais temporários. Já os RN com SRC leve podem apresentar um quadro assintomático ao nascer e só mais tarde desenvolverem manifestações da infeção ou nunca desenvolverem. As manifestações clínicas da rubéola congénita estão categorizadas em transitórias, permanentes e de início tardio⁽³⁸⁾.

A SRC clássica é caracterizada pela combinação de anomalias oculares e auditivas e malformações cardíacas. As anomalias cardíacas e oculares surgem tipicamente quando a

infecção é contraída antes da 8ª semana de gestação, durante o período crítico da organogênese, enquanto as lesões auditivas são comuns quando a infecção ocorre até à 16ª semana de gestação⁽³⁵⁾.

A surdez neurosensorial é a manifestação com incidência mais elevada, com cerca de 80% das crianças com infecção congênita a manifestar algum grau de perda auditiva. Quando a infecção intrauterina ocorre entre a 11ª e a 16ª semana de gestação é normalmente o único defeito observado, embora nem sempre seja perceptível na primeira infância⁽⁴³⁾. Cerca de metade dos neonatos infetados manifestam na primeira semana de vida sinais de doença cardíaca, sendo a estenose da artéria pulmonar e a persistência do canal arterial as lesões mais frequentes⁽⁴⁴⁾. Cerca de 25% a 35% das crianças com SRC desenvolvem catarata congénita que na maioria dos casos são detetadas ao nascimento (Figura 7). Outras alterações oculares como glaucoma congénito, retinopatia pigmentar e microftalmia também são frequentes^(3,45).

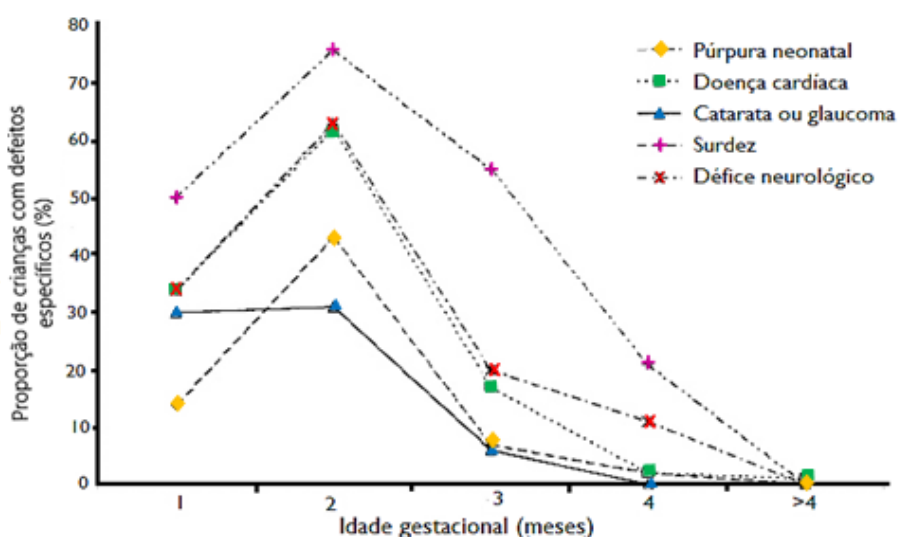


Figura 7. Relação entre a idade gestacional em que ocorre a rubéola materna e os defeitos e manifestações clínicas da rubéola congênita resultantes. Adaptado de: Best *et al.* 2009⁽¹²⁾.

As manifestações transitórias podem estar presentes ao nascimento ou surgirem durante o período neonatal, e embora se resolvam normalmente num prazo de semanas sem provocarem sequelas permanentes, são raros os casos em que ocorrem sem outra manifestação de infecção congênita. O sinal clínico mais evidente é sem dúvida baixo peso ao nascer, em consequência da restrição do crescimento intrauterino, sendo normalmente a única alteração observada nos fetos que contraem a infecção após a 20ª semana de gestação. Outras manifestações transitórias incluem lesões ósseas, hepatite, hepatoesplenomegalia

trombocitopenia, meningoencefalite, linfadenopatia, anemia hemolítica, pneumonia intersticial, icterícia e uma erupção maculopapular purpúrica nas primeiras 24 horas após o nascimento⁽⁴³⁾.

Em 50% dos casos os defeitos congênitos não são aparentes ao nascimento. Podem levar meses ou mesmo anos até se tornarem clinicamente perceptíveis, mas persistem durante toda a vida. As manifestações de início tardio podem incluir surdez perceptiva, atraso no desenvolvimento mental e psicomotor, alterações comportamentais e a doença neurodegenerativa panencefalite progressiva por rubéola, embora rara⁽⁴¹⁾. A infecção congênita está também associada a uma variedade de alterações endócrinas tardias. A diabetes tipo I é a mais frequente (10%), mas também pode ocorrer disfunção da glândula tireoide (5%) e deficiência da hormona de crescimento. Mulheres com SRC possuem maior incidência de osteoporose e antecipação da menopausa, quando comparadas com mulheres sem SRC⁽⁴⁶⁾.

Durante o primeiro ano de vida cerca de 10% das crianças com rubéola congênita não resistem às complicações, constituindo a pneumonia, doença cardíaca, trombocitopenia e encefalite as principais causas de morte⁽¹¹⁾.

9. DIAGNÓSTICO DA RUBÉOLA

9.1. Diagnóstico diferencial

A rubéola é uma doença exantemática distinta, contudo, não apresenta nenhum sintoma clínico específico da infecção. Os sintomas clínicos mais comuns da rubéola (erupção cutânea, febre baixa, artrite e linfadenopatia) dificilmente são distinguidos dos sintomas resultantes de outras doenças exantemáticas. É por isso extremamente importante recorrer ao diagnóstico diferencial, o qual deve ser realizado especialmente para distinguir a rubéola pós-natal do sarampo, escarlatina, eritema infecioso, exantema súbito, dengue e infecções por enterovírus (Coxsackievirus A9 e Echovírus 9) e adenovírus associados a erupção cutânea⁽⁴¹⁾.

O eritema infecioso provocado pelo parvovírus humano B19 é particularmente difícil de distinguir clinicamente da rubéola, pois para além da erupção cutânea e febre, está também frequentemente associado a sintomas articulares⁽³⁶⁾. Em crianças com infecção por enterovírus é também comum ocorrer linfadenopatia suboccipital e auricular posterior à semelhança do que acontece na rubéola. Na rubéola é comum a ocorrência de febre, no entanto é pouco frequente temperaturas superiores a 38,5°C, mas comuns nos casos de sarampo e de infecções por enterovírus. O período de incubação também é ferramenta útil para diferenciar a causa da infecção, uma vez que na rubéola, o período de incubação é longo (em média 18 dias), enquanto que nos exantemas induzidos por enterovírus ou vírus

respiratórios comuns este período é bastante mais curto (entre 3 a 7 dias)^(11,25). Como várias outras causas podem apresentar manifestações clínicas semelhantes às da rubéola adquirida, não é possível estabelecer um diagnóstico preciso com base análise dos sinais e sintomas clínicos.

O diagnóstico de infecção congênita é relativamente fácil estabelecer quando a exposição materna ao vírus é conhecida, sendo mais difícil se não houver conhecimento da exposição ou se a infecção materna decorrer sem manifestações durante a gravidez. O diagnóstico diferencial da rubéola congênita deverá ser realizado para a distinguir de doenças que podem resultar em infecção intrauterina e malformações congênitas sugestivas de SRC, nomeadamente sífilis, toxoplasmose e infecção pelo citomegalovírus e vírus Zika⁽³⁸⁾.

Apesar do diagnóstico de rubéola congênita não se dever basear unicamente na avaliação dos sinais e sintomas clínicos, na ausência de dados laboratoriais, este poderá ser considerado quando a presença de duas das seguintes complicações são confirmadas: catarata, glaucoma congénito, doença cardíaca, deficiência auditiva ou retinopatia pigmentar. No caso de estar presente apenas uma das manifestações anteriores, será necessário verificar-se uma condição adicional, entre as seguintes: erupção purpúrica, hepatoesplenomegalia, microcefalia, atraso mental e psicomotor, meningoencefalite ou icterícia nas primeiras 24 horas de vida^(41,47). O recomendado é que todos os RN com evidências clínicas de infecção congênita, por exemplo, atraso no crescimento, sejam submetidos a confirmação do diagnóstico clínico por meio de exames laboratoriais específicos, a fim de estabelecer com confiança o diagnóstico definitivo de rubéola congênita.

9.2. Diagnóstico laboratorial

9.2.1. Rubéola pós-natal

Dada a dificuldade em diferenciar clinicamente a rubéola de outras doenças exantemáticas febris, é imprescindível recorrer ao diagnóstico laboratorial para confirmar o diagnóstico diferencial de rubéola. Quando existe suspeita de infecção recente pelo VR, o diagnóstico pode ser estabelecido laboratorialmente pela deteção da partícula viral através de uma técnica de cultura, pela deteção do RNA viral ou pela observação da seroconversão de anticorpos específicos contra a rubéola.

As secreções nasofaríngeas (exsudato da nasofaringe ou orofaringe colhido em zaragatoa e aspirado da nasofaringe) constituem a amostra usada mais frequentemente na identificação do VR. O VR pode ser detetado de alguns dias antes do surgimento do exantema até cerca de 2 semanas após, mas o ideal é a colheita ser obtida nos primeiros 5-7 dias após o início do exantema, quando o vírus se encontra em concentrações mais elevadas

nas secreções nasofaríngeas (Anexo I)⁽⁴⁸⁾. O vírus pode também ser detetado em amostras de sangue e fluído oral. As células Vero/SLAM constituem atualmente a linha celular recomendada para o isolamento do VR. As culturas virais são, no entanto, trabalhosas, o crescimento do VR é lento e não produz efeito citopático visível na maioria dos casos, pelo que este método não é aplicado no diagnóstico de rotina da rubéola, acabando por ser realizado apenas quando é necessário confirmar a infeção durante a gravidez ou casos suspeitos de SRC⁽⁴¹⁾. Ainda assim o VR pode ser identificado em cultura de células pela deteção do antígeno viral (glicoproteína EI) por um ensaio de imunofluorescência⁽⁴⁹⁾.

O diagnóstico de infeção aguda pós-natal pode ser estabelecido pela deteção direta do RNA viral por PCR com uma transcriptase reversa (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction* - RT-PCR), embora não seja também uma técnica de rotina. A sensibilidade da técnica de RT-PCR permite detetar com segurança o RNA genómico do VR em cultura de células, mas também em amostras de fluído oral e secreções nasofaríngeas com reduzidas quantidades de RNA viral⁽⁵⁰⁾.

A serologia é atualmente o método mais utilizado na confirmação do diagnóstico da rubéola. Os primeiros testes desenvolvidos para o diagnóstico serológico da doença foram os testes de inibição da hemaglutinação (IH) e os testes de neutralização, aplicados para detetar, respetivamente, a presença de anticorpos inibidores da hemaglutinina e anticorpos capazes de bloquear a infecciosidade do VR⁽⁴¹⁾. Estes ensaios são difíceis de realizar, demorados e com resultados pouco fidedignos (resultados falsos-positivos no teste IH), pelo que têm vindo a ser substituídos por testes mais práticos e sensíveis, sendo hoje pouco aplicados na prática laboratorial.

Os testes serológicos usados no diagnóstico da rubéola variam entre laboratórios, mas os ensaios imunoenzimáticos do tipo ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) são os mais utilizados tanto no diagnóstico da infeção pós-natal como de infeção congénita, pois têm elevada sensibilidade e são fáceis de executar. Os ensaios de captura de IgM são preferíveis aos ensaios diretos, uma vez que estes últimos podem apresentar resultados IgM falsos-positivos por reatividade cruzada com outros vírus, especialmente parvovírus B19, citomegalovirus e vírus Epstein-Barr ou devido à presença do fator reumatoide^(49,51).

Quando há contacto com o VR, por infeção adquirida naturalmente ou vacinação, o sistema imunitário inicia a síntese de anticorpos contra o vírus. Os anticorpos aparecem logo após o início da doença, sendo primeiro detetadas as IgM e depois as IgG específicas contra o VR (IgM-VR e IgG-VR respetivamente). As IgM-VR são transitórias e surgem normalmente entre 3 a 5 dias após início do exantema, mas em alguns casos poderão ser detetadas no dia em que se inicia a erupção⁽⁵²⁾. A sua deteção indica a presença de infeção recente. Os níveis

de IgM-VR começam a diminuir gradualmente e ao fim de 4 a 6 semanas após a erupção cutânea deixam de ser detetáveis, embora em algumas ocasiões persistam por mais tempo. As IgG-VR surgem mais tarde, entre 5 a 8 dias após o início do exantema, aumentando a sua concentração em poucos dias e persistem, usualmente, para o resto da vida, conferindo imunidade (Figura 8). A presença de anticorpos IgG-VR em concentrações maiores ou iguais a 10 UI/ml é considerada imunidade para a rubéola⁽⁵³⁾.

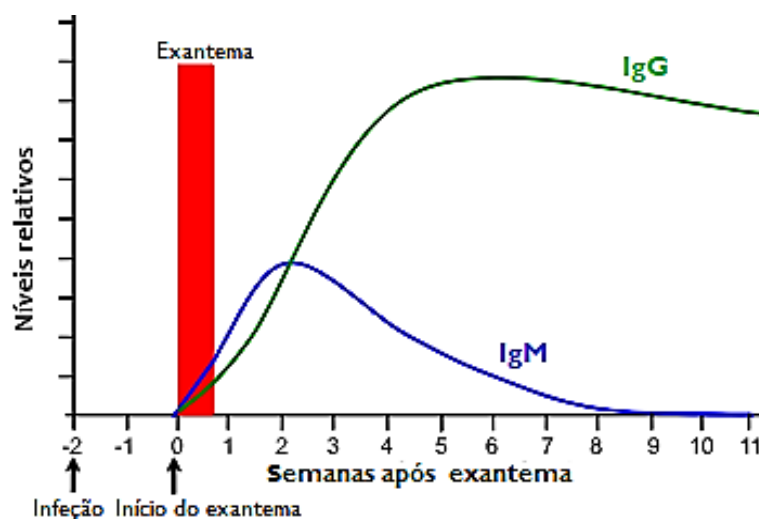


Figura 8. Perfil serológico na rubéola pós-natal. Adaptado de: Best et al., 2008⁽⁴⁹⁾.

O diagnóstico serológico da rubéola pós-natal é normalmente baseado na deteção de anticorpos IgM-VR, permitindo identificar infecção aguda ou infecção recente por rubéola. Os anticorpos IgM-VR poderão ser detetados em amostras de soro e em concentrações mais baixas em amostras de fluido oral. As amostras deverão ser colhidas até 28 dias após a erupção cutânea (idealmente entre 5 e 28 dias)^(49,54). Como a rubéola pós-natal é por norma uma doença moderada e de curta duração, é por vezes difícil obter amostras válidas para análise serológica dentro destes prazos.

Análise serológica em grávidas

Quando há conhecimento de exposição a um caso suspeito de rubéola, o estado imunológico da mulher grávida em relação ao VR deve ser determinado de imediato pela pesquisa de anticorpos IgG-VR, para posterior acompanhamento e orientação. A amostra de soro deve ser colhida o mais cedo possível e dentro período de incubação do VR (<12 dias). Quando se obtêm resultados positivos para IgG-RV conclui-se que a mulher possui imunidade resultante de vacinação ou de infecção no passado. Resultados negativos indicam ausência de imunidade e portanto a grávida está sob risco de contrair infecção⁽²⁶⁾. As grávidas suscetíveis, sintomáticas ou não, devem ser submetidas posteriormente à determinação

serológica dos títulos dos anticorpos IgM-VR e IgG-VR para avaliar a possibilidade de infecção primária.

Embora num caso comum de infecção pós-natal, a deteção de anticorpos IgM-VR seja suficiente para estabelecer um diagnóstico de infecção aguda, na mulher grávida esse diagnóstico deve sempre ser confirmado para despistar resultados falso-positivos que possam levar a decisões inadequadas como o aborto terapêutico⁽⁵⁵⁾. A confirmação do resultado passa pela pesquisa de IgM-VR numa segunda amostra e pela análise do título de anticorpos IgG-VR em 2 amostras de soro colhidas em momentos distintos - a primeira colhida durante a infecção aguda e a segunda após 2 a 3 semanas - a fim de verificar se ocorreu seroconversão das IgG-VR ou um aumento significativo na sua concentração⁽⁵⁶⁾.

Se os resultados obtidos na deteção de IgM e IgG forem negativos, então a grávida nunca esteve em contacto com o VR e como é suscetível à infecção deve ter cuidado para não entrar em contacto com uma pessoa infetada. As grávidas seronegativas devem ser reavaliadas em intervalos de 7 a 10 dias até pelo menos seis semanas após a exposição ao vírus para garantir que não ocorre seroconversão. Caso permaneçam seronegativas, devem receber a VCR após o parto. Quando os resultados são positivos para IgG-VR e negativos para IgM-VR, poderemos assegurar, desde que as amostras tenham sido testadas o mais precocemente após o exantema ou suspeita de exposição ao vírus (idealmente até 28 dias), que não ocorreu infecção primária recente. Resultados positivos para IgM-VR e negativos para IgG-VR sugerem que a grávida terá contraído infecção recentemente, e há risco de o feto desenvolver infecção, especialmente se tiver sido adquirida no início da gravidez. A infecção primária deve ser confirmada pela seroconversão das IgG-VR numa segunda a ser amostra colhida 5 a 10 dias depois^(26,40).

À semelhança do que acontece na infecção primária, ocorre um aumento significativo na concentração de anticorpos IgG-VR quando há reexposição ao VR e também são detetadas IgM-VR transitoriamente, embora o título destes anticorpos seja normalmente mais baixo que na infecção primária. Portanto, no caso de resultados positivos para os anticorpos IgM-VR e IgG-VR durante a gravidez é importante diferenciar a rubéola primária da reinfeção, uma vez que durante as 12 primeiras semanas de gestação existe forte probabilidade de o feto contrair infecção e desenvolver malformações se a mãe tiver infecção primária, enquanto que no caso de reinfeção, esse risco é muito baixo⁽⁵⁶⁾. Para diferenciar a rubéola primária da reinfeção realiza-se o teste de avidéz das IgG-VR. A identificação de IgG-VR de baixa avidéz (índice de avidéz $\leq 30\%$) sugere infecção primária recente (<1 a 3 meses), ao passo que IgG-VR de elevada avidéz, revela que infecção por rubéola ocorreu no passado e, portanto, tratar-se-á de um caso de reinfeção^(26,57). A sequência de testes a

realizar no acompanhamento de mulheres que estiveram em contacto com casos de rubéola durante a gravidez encontra-se representada na figura 9.

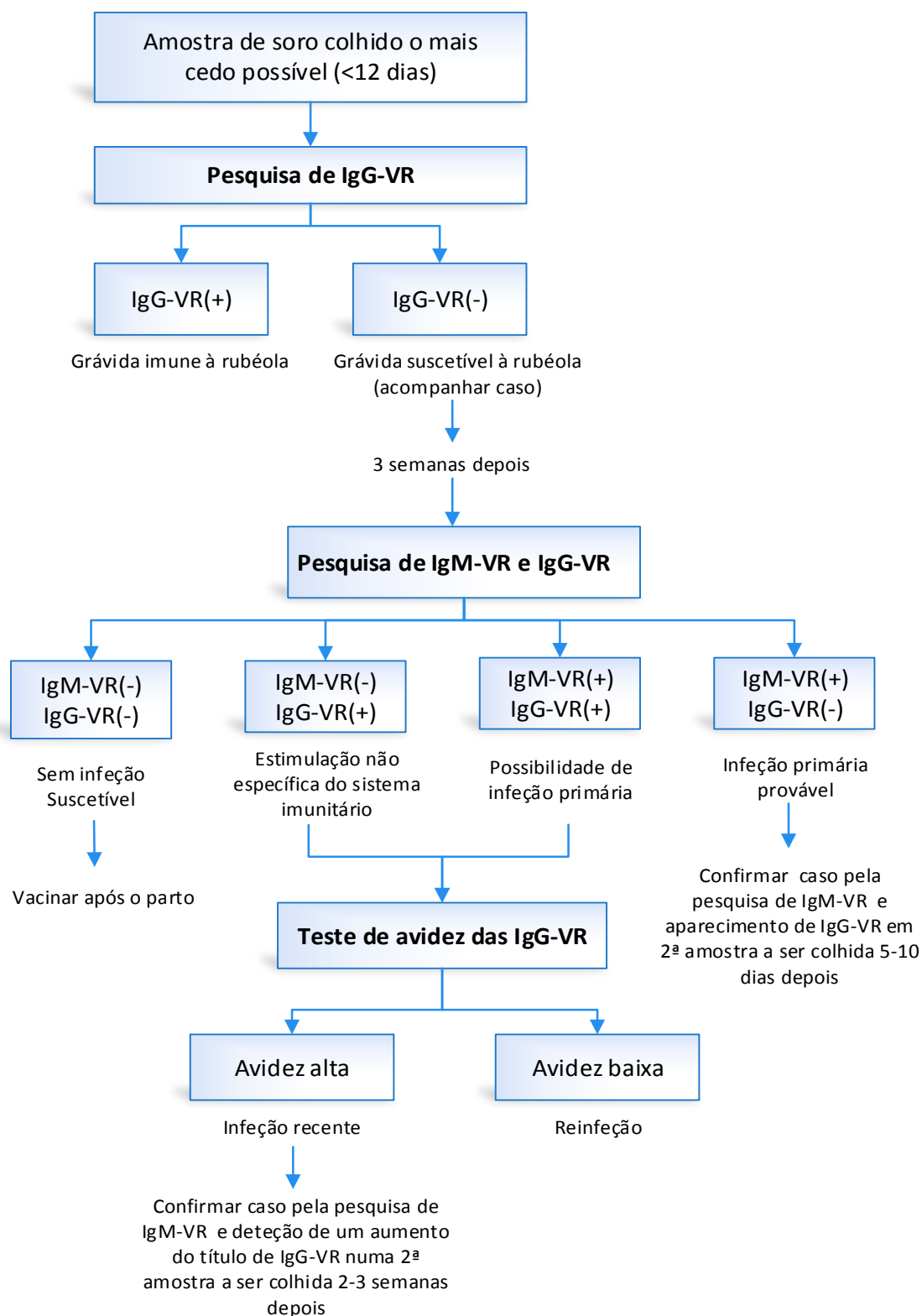


Figura 9. Fluxograma com o algoritmo a seguir no acompanhamento de mulheres grávidas que estiveram em contacto com um caso confirmado ou suspeito de rubéola. Adaptado de: Bouthry *et al.*, 2014⁽²⁶⁾.

9.2.2. Rubéola congênita

A suspeita clínica de infecção congênita tem sempre que ser confirmada por testes laboratoriais, os quais podem ser realizados ainda no decorrer da gestação, no feto, ou após o nascimento, no RN. Depois da criança atingir o primeiro ano de idade é difícil estabelecer o diagnóstico de infecção congênita, por isso os exames laboratoriais devem ser efetuados precocemente.

a) Diagnóstico pré-natal da infecção congênita

O diagnóstico pré-natal de infecção fetal é particularmente importante caso se trate de uma infecção antes da 12^a semana de gestação ou caso os resultados serológicos realizados não tenham sido conclusivos para confirmar o diagnóstico de rubéola materna.

Os métodos e amostras utilizados no diagnóstico in útero da infecção congênita incluem a determinação das IgM-VR no sangue do cordão umbilical por técnicas ELISA e a detecção de RNA viral baseada em RT-PCR igualmente no sangue do cordão umbilical e em amostras de vilosidades coriônicas e de líquido amniótico, permitindo obter resultados mais rápido do que por cultura viral^(36,51). Apesar de alguns autores considerarem o sangue do cordão umbilical a amostra ideal, apresentando menos resultados falsos-negativos, o líquido amniótico é o produto biológico mais utilizado. É obtido por uma técnica menos invasiva (amniocentese) e permite obter maiores quantidades de amostra, tendo a técnica de RT-PCR revelado sensibilidade e especificidade idênticas às obtidas com sangue do cordão⁽⁵⁸⁾.

Embora as IgM-RV possam começar a ser sintetizados pelo feto a partir das 12 semanas de gestação, em alguns casos, o sistema imunológico ainda imaturo, não é capaz de produzir estes anticorpos em quantidades suficientes que permita a sua detecção tão precocemente. Para minimizar a ocorrência de resultados falsos-negativos, as amostras de líquido amniótico como as de sangue, quer para análise serológica quer para RT-PCR, devem ser colhidas após a 21^a semanas de gravidez^(45,56). Embora o vírus possa ser isolado em cultura de células, o tempo necessário para a obtenção de resultados torna este método pouco viável na prática laboratorial diária do diagnóstico da infecção fetal.

b) Diagnóstico pós-natal de infecção congênita

Os RN com SRC têm grande probabilidade de transmitirem a doença a indivíduos suscetíveis, pelo que se houver suspeita ou confirmação de rubéola materna durante a gravidez, os RN com ou sem evidências clínicas de infecção congênita devem ser acompanhados e submetidos a exames laboratoriais de imediato após o nascimento.

Durante a infecção pelo VR, o feto é capaz de produzir IgM-RV e IgG-RV, mas os anticorpos circulantes detetados ao nascimento são também resultado da transferência de anticorpos maternos. Ao contrário dos anticorpos IgM-RV maternos que não atravessam de a barreira placentária, os anticorpos IgG-VR podem ser transferidos passivamente da mãe para o feto (Figura 10). Verifica-se um aumento da síntese de anticorpos fetais IgM-VR no terceiro trimestre da gravidez e das IgG-VR pouco tempo antes do nascimento⁽⁵⁶⁾.

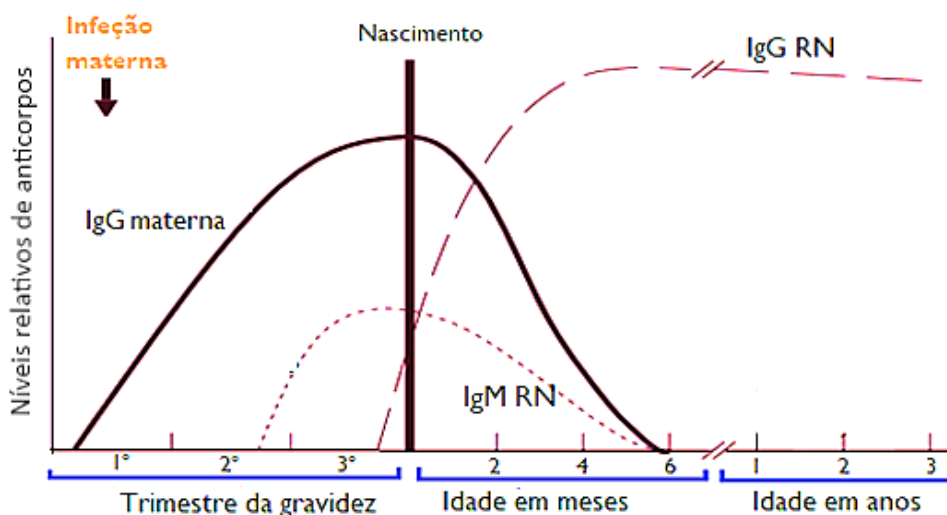


Figura 10. Perfil serológico na Síndrome de Rubéola Congênita. Adaptado de: Best et al., 2007⁽⁵⁶⁾.

Como a presença de anticorpos IgM-VR no RN deve-se exclusivamente a anticorpos produzidos pelo feto, a sua detecção permite estabelecer o diagnóstico de infecção congênita. O mesmo é mais difícil de inferir com base na presença de IgG-VR, devido à dificuldade em diferenciar as IgG-RV maternas das sintetizadas pelo próprio feto in útero⁽⁵⁶⁾.

O diagnóstico pós-natal de infecção congênita é normalmente realizado pesquisando a presença de anticorpos IgM-VR em amostras de soro do RN, mas pode ser realizado em amostras de sangue do cordão umbilical ou de fluido oral. A pesquisa de IgM-VR deve ser realizada nos primeiros 2 ou 3 meses de vida, pois nessa altura os anticorpos IgM-VR estão presentes em praticamente todos os casos de rubéola congênita, enquanto que após esse período podem já não ser detetados; após os 18 meses de idade são raros os casos em que IgM-VR estão presentes. Os RN com resultados de IgM-VR negativos, devem ser sujeitos a uma nova avaliação ao primeiro mês de idade, pois em cerca de 20% dos casos não são produzidos níveis suficientes de IgM-VR que permitam a sua detecção ao nascimento^(26,38).

A monitorização dos títulos de IgG-VR pode também ser uma estratégia útil na confirmação de infecção congênita. Ao nascimento, os RN apresentam para além das IgG-VR maternas, outras IgG-VR por ele sintetizadas. Se a presença de anticorpos IgG-VR na criança

se dever unicamente à transferência de anticorpos maternos, há uma diminuição progressiva dos seus níveis e 6 a 12 meses após o nascimento deixam de ser detetados. A presença de níveis elevados e persistentes de IgG-VR para além deste período é, portanto, sugestivo de infeção congénita⁽³⁸⁾.

Para estabelecer o diagnóstico definitivo de rubéola congénita, os resultados obtidos por serologia devem ser confirmados pela deteção do VR por RT-PCR e/ou por isolamento do VR por cultura viral. Amostras de urina e secreções nasofaríngeas são as utilizadas com maior frequência, devendo serem colhidas até os 3 meses de idade, quando a quantidade do vírus excretado é maior. O VR pode também ser identificado no soro e tem ainda sido detetado após o primeiro ano de vida em amostras de líquido cefalorraquidiano e tecidos oculares em crianças com encefalite e alterações oculares respetivamente⁽³⁸⁾.

10. TRATAMENTO

Atualmente não existe nenhuma terapêutica antiviral indicada para a rubéola. Como em grande parte dos casos a rubéola é subclínica ou com sintomas suaves e evolui de forma espontânea para a cura, não requer tratamento específico. O tratamento deve ser orientado apenas para o alívio da sintomatologia apresentada, nomeadamente para controlo da febre e alívio dos sintomas articulares⁽⁴¹⁾.

As pessoas infetadas pelo VR são contagiosas, inclusive as crianças com SRC. De modo a evitar a transmissão do VR a pessoas eventualmente não vacinadas, especialmente a grávidas, as crianças e adultos com rubéola devem permanecer afastados da escola/local de trabalho durante o período de maior contágio da doença⁽¹¹⁾.

11. PREVENÇÃO

A forma mais segura e eficaz de prevenir a infeção pelo VR é através da vacinação. Após o isolamento do VR, foram licenciadas nos EUA, na década de 1960, as primeiras vacinas vivas atenuadas contra a rubéola (HPV-77 e Cendehill). Em 1979 foi desenvolvida a estirpe vacinal RA 27/3, obtida primeiramente por isolamento do VR do rim de um feto abortado infetado por rubéola, atenuada posteriormente através de culturas celulares de fibroblastos diploides humanos⁽⁴⁾. Atualmente é a VCR mais amplamente distribuída nos programas de vacinação, tendo em relação às outras estirpes vacinais a vantagem de ser atenuada em células humanas, fornecendo proteção contra todos os VR circulantes, idêntica à conferida pela infeção natural e mais eficaz contra a reinfeção.

A VCR é administrada na grande maioria dos países de forma combinada com as vacinas contra o sarampo e parotidite endémica (VASPR), embora também se possa apresentar na forma monovalente, combinada com a vacina contra o sarampo ou contra sarampo, parotidite e varicela⁽⁵⁹⁾. A vacina VASPR é uma vacina combinada trivalente contendo os vírus atenuados das 3 doenças referidas e é a vacina atualmente disponível em Portugal. O atual esquema vacinal recomendado pelo PNV preconiza a administração de uma primeira dose da vacina aos 12 meses de idade e de uma segunda dose aos 5 anos, antes da entrada na escola, mas pode ser administrada aos adolescentes e adultos não imunizados (Figura 11)⁽⁶⁰⁾.

Vacina Doença	IDADE											
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5 anos	10 anos	25 anos	45 anos	65 anos	10/10 anos
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3								
<i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4						
Difteria, Tétano, Tosse Convulsa		DTPa 1	DTPa 2	DTPa 3		DTPa 4	DTPa 5					
Policmielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3		VIP 4	VIP 5					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Pn ₁₂ 1	Pn ₁₂ 2		Pn ₁₂ 3							
<i>Neisseria meningitidis</i>					MenC							
Sarampo, Parotidite epidémica, Rubéola					VASPR 1		VASPR 2					
Vírus do Papiloma humano ¹								HPV 1,2				
Tétano, Difteria e Tosse Convulsa ²								Tdpa - Grávidas				
Tétano e Difteria ³								Td	Td	Td	Td	Td

Figura 11. Programa Nacional de Vacinação 2017 - Esquema vacinal recomendado. Adaptado de: Fernandes et al., 2017⁽⁶⁰⁾.

A resposta imunológica induzida pela vacina RA 27/3 é semelhante à induzida pela infeção natural, embora os títulos de anticorpos IgG e IgM após vacinação sejam ligeiramente inferiores. As vacinas atualmente disponíveis têm elevado poder de proteção, sendo muito eficazes na prevenção da doença quando administradas a partir dos 12 meses de idade. Após a administração de uma dose da vacina RA 27/3, pelo menos 95% dos indivíduos desenvolvem anticorpos protetores contra a rubéola, sendo a sua deteção possível 2 a 3 semanas após a vacinação. Apesar da elevada eficácia obtida com uma só dose da vacina, é administrada uma segunda dose na grande maioria dos países, pois as pessoas que não responderam satisfatoriamente à primeira dose da vacina, desenvolvem imunidade quando é administrada uma segunda dose⁽⁶¹⁾. Os anticorpos séricos induzidos pela vacinação são duradouros e a imunidade por eles conferida é para toda a vida, embora em alguns casos as suas concentrações possam diminuir para níveis baixos ou indetetáveis com o passar do tempo. Como a proteção conferida pela vacina não é totalmente garantida, é importante

reforçar a necessidade de imunizar toda a população de forma a assegurar a imunidade de grupo⁽³⁶⁾.

Embora a reinfeção por rubéola seja uma situação pouco comum, é mais provável que ocorra em indivíduos com imunidade resultante de vacinação do que induzida por infecção natural⁽⁶²⁾. O risco de infecção congênita e lesões fetais quando uma grávida previamente vacinada é reinfetada durante o primeiro trimestre da gravidez é baixo⁽⁵⁹⁾. Como resultado das elevadas taxas de cobertura vacinal alcançadas com a estirpe RA 27/3, a Região das Américas e vários países da Europa conseguiram eliminar a rubéola e SRC, demonstrando realmente a sua efetividade⁽³²⁾.

Na grande maioria das pessoas, o vírus pode ser detetado e eliminado em pequenas quantidades através das secreções nasofaríngeas, mas não há evidências de que ocorra transmissão do vírus vacinal a indivíduos suscetíveis. A administração de imunoglobulina humana pós-exposição ao VR não previne o desenvolvimento da infecção, mas mostrou reduzir a virémia e conseqüentemente suprimir os sintomas clínicos. Embora a profilaxia com imunoglobulinas tenha pouco valor na prevenção da transmissão fetal da doença, deve ser considerada em mulheres que tenham sido expostas ao VR no primeiro trimestre e pretendam continuar com a gravidez, pois, ainda que infetados, os fetos têm apresentado menor incidência de lesões⁽⁶¹⁾.

A rubéola é um vírus lábil, pelo que as vacinas contendo o VR requerem condições especiais de armazenamento: devem ser conservadas entre 2°C e 8°C e protegidas da luz⁽⁵⁹⁾. A ausência de uma resposta imune após vacinação deve-se frequentemente ao não cumprimento dessas condições ou à preexistência de anticorpos adquiridos passivamente (transfusão sanguínea, administração de imunoglobulina humana, adquiridos através da mãe) os quais interferem com o desenvolvimento de concentrações mais elevadas de anticorpos após a vacinação. É aconselhável aguardar 3 meses da administração de produtos contendo imunoglobulinas para efetuar a vacinação⁽⁶¹⁾.

À semelhança de outras vacinas vivas, a imunização contra a rubéola é contraindicada em pessoas com alterações severas do estado imune, resultantes nomeadamente de infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), leucemia, linfoma, doença maligna generalizada ou terapêuticas imunossupressoras agressivas (quimioterapia ou radioterapia). Devem beneficiar da proteção conferida pela vacina VASPR excepcionalmente as pessoas com imunossupressão leve, em particular pessoas com infecção pelo HIV assintomáticas ou levemente sintomáticas⁽⁶³⁾. A vacina não deve ser administrada a pessoas com história de reação anafilática a uma dose prévia da vacina. Febre e infecções suaves não são contraindicações à vacinação, mas na presença de sintomatologia que sugira doença mais

grave, nomeadamente febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, a imunização deve ser adiada até recuperação completa⁽⁶⁴⁾.

Embora não esteja comprovada uma relação causal entre a vacinação durante a gravidez e a ocorrência de lesões fetais, a vacina RA 27/3 é contraindicada em grávidas. É ainda recomendado, por precaução, evitar a gravidez pelo menos 4 semanas após a vacinação⁽⁶³⁾. Se ainda assim a vacina for administrada, não há razão para interromper a gravidez.

Apesar da vacina baseada na estirpe RA 27/3 ser bem tolerada, podem esporadicamente desencadear reações adversas (RA). Os sintomas associados à vacinação são, por norma, mais suaves e passageiros nas crianças do que nos adultos e menos usuais após a segunda dose da vacina. As RA mais frequentes incluem dor, sensibilidade, edema e vermelhidão no local de injeção, as quais persistem por 2 a 3 dias após a vacinação. Outras RA comumente descritas embora com menor frequência e gravidade do que após a infeção natural incluem febre ligeira a moderada (5% a 15%), erupção cutânea (5%), linfadenopatia leve e sintomas articulares⁽⁶⁴⁾. Embora os sintomas articulares agudos sejam incomuns nas crianças (0,5%), até 40% das mulheres adultas suscetíveis desenvolvem artralgia ou artrite após vacinação. Os sintomas articulares têm início normalmente entre 7 a 21 dias após a vacinação e são geralmente transitórios, persistindo de poucos dias a duas semanas⁽⁴¹⁾.

Podem ocorrer eventos adversos mais graves após a imunização com a vacina VASPR como púrpura trombocitopénica, meningite asséptica e choque anafilático, embora sejam raros. Nestas situações é contraindicada a administração da dose subsequente da vacina⁽⁴⁸⁾. Outras RA relacionadas com a administração das vacinas combinadas foram associadas aos outros componentes das vacinas (sarampo/parotidite/varicela).

Uma preocupação relativamente à segurança das vacinas decorre desde que um estudo publicado em 1998 por Andrew Wakefield sugeriu uma associação entre o uso da vacina VASPR e casos de autismo⁽⁶⁵⁾. No entanto, não foi encontrada nenhuma evidência científica consistente para apoiar essa relação causal e o artigo de Wakefield foi posto em causa. Apesar disso, o efeito da sua teoria despertou incertezas e controvérsias sobre a segurança das vacinas, refletindo-se rapidamente num decréscimo da taxa de cobertura vacinal em vários países da Europa e consequentemente num aumento expressivo do número de casos de sarampo e, em menor grau, de casos de rubéola⁽⁶⁶⁾.

Os resultados referentes ao terceiro Inquérito Serológico Nacional (2015-2016) levado a cabo pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge com o objetivo de determinar na população portuguesa a prevalência de anticorpos contra as doenças contempladas no PNV, revelou que 95,3% da população estudada era seropositiva para o VR

e que em todas os grupos etários o nível de anticorpos contra a rubéola era superior a 90% à exceção dos jovens com idades compreendidas entre os 15 e os 19 anos⁽⁶⁷⁾. De forma a garantir a imunidade de grupo e assim manter o sucesso na eliminação da rubéola é necessário assegurar uma cobertura vacinal nacional superior 90%, sendo por isso importante monitorizar a doença com vigilância clínica, laboratorial e epidemiológica eficaz.

12. CONCLUSÃO

A rubéola durante a infância e idade adulta tem normalmente um curso clínico favorável, no entanto quando ocorre em mulheres não imunizadas durante o primeiro trimestre da gravidez, pode desencadear efeitos teratogénicos graves. Em consequência das sequelas que provoca, a SRC continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade neonatal, não havendo ainda forma de alterar o curso natural desta infeção. A prevenção através do uso da vacina provou ser a forma mais eficaz e segura para controlar e reduzir a incidência da rubéola e da SRC.

As campanhas de controlo de doenças infecciosas permitiram ao longo dos últimos anos um maior acesso à informação e aos meios de proteção, nomeadamente vacinal. A vacinação é provavelmente uma das medidas de saúde pública mais globalizadas e custo-efetivas no controlo e prevenção de doenças infecciosas, devendo ser entendida para além de um direito à proteção individual, um dever de contribuir para a proteção coletiva da população. Embora a crescente procura de bem-estar e preocupação das pessoas com o seu estado de saúde seja um facto bastante benéfico, a procura e disseminação de informação pouco fidedigna pode gerar falsas crenças e neste caso, colocar em causa a necessidade e importância da vacinação.

Os alegados efeitos adversos decorrentes do uso da vacina VASPR têm vindo a gerar polémica e controvérsia em relação à sua segurança, desencadeando na população comportamentos “antivacinação” que têm vindo a comprometer o progresso na eliminação da rubéola e da SRC. Todavia, a vigilância da segurança da vacina VASPR em diversos países que a implementaram nos seus programas de vacinação, não identificou RA que justifiquem receio na sua utilização. Neste sentido, esta preocupação sem fundamento não deve interditar a vacinação das crianças ou qualquer outra pessoa cujo estado imunológico contra a rubéola seja incerto, a menos que a vacinação seja contraindicada.

A existência de uma vacina eficaz, aliada ao facto de o homem ser o hospedeiro exclusivo do VR, torna possível a erradicação da rubéola e da SRC. Apesar dos progressos no controlo e prevenção da rubéola, esta permanece ainda uma doença endémica em muitas regiões do mundo, inclusive na Europa, Ásia, Médio Oriente e África. Num mundo cada vez mais interconectado, enquanto houverem países com baixas taxas de imunização contra a rubéola devido a programas ineficazes de vacinação, os países que já eliminaram a doença permanecem sob risco a importar e reintroduzir⁽⁵⁹⁾.

No sentido de evitar essa situação e atingir as metas regionais de eliminação da rubéola e da SRC até finais de 2020, é imperativo alcançar e manter elevadas taxas de

cobertura vacinal, monitorizar a eficácia dos programas de vacinação e dos sistemas de vigilância da rubéola e da SRC, desenvolver estratégias que permitam responder atempadamente a possíveis surtos e investir na melhoria dos métodos de diagnóstico e na qualidade das campanhas de vacinação⁽⁶⁸⁾. Para além disso, o sucesso dos programas de vacinação passa cada vez mais por fomentar na população confiança em relação às vacinas e consciencializar e alertar para os possíveis risco da não-vacinação. Nesse sentido, é importante estabelecer a implementação de programas de educação para a saúde, onde a doença e a importância da vacinação devem ser abordadas.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) BARNETT, R. - **Case histories**. The Lancet. 389:10077 (2017). p. 1386.
- (2) FORBES, J.A. - **Rubella: Historical Aspects**. Am J Dis Child. 118:1969). p. 5–11.
- (3) GREGG, N.M. - **Congenital Cataract Following German Measles in the Mother**. Epidemiology and Infection. 107:1 (1941). p. iii–xiv.
- (4) BEST, J.M. - **Rubella vaccines: past , present and future**. Epidemiol Infect. 107:1991). p. 17–30.
- (5) CABRAL, C., PITA, J.R. - **Cinquenta anos do programa nacional de vacinação em Portugal (1965-2015)**. In Ciclo de Exposições: Temas de Saúde, Farmácia e Sociedade. p. 25.
- (6) CUTTS, F.T., ROBERTSON, S.E., DIAZ-ORTEGA, J.L., SAMUEL, R. - **Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part I: Burden of disease from CRS**. Bulletin of the World Health Organization. 75:1997). p. 55–65.
- (7) CHEN, M.-H., ICENOGLA, J. - **Molecular Virology of Rubella Virus**. Em BANATVALA, JANGU; PECKHAM, CATHERINE (Eds.) - Rubella Viruses. 1. ed. Amsterdam Elsevier, (2007). p. 1–14.
- (8) FREY, T. - **Molecular biology of rubella virus**. Advances in virus research. 44:1994). p. 69–160.
- (9) SCHLESINGER, S., SCHLESINGER, M.J. - **Togaviridae: The viruses and their replication**. Em KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Eds.) - Fields' Virology. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, (2001). p. 909–11.
- (10) CORDOBA, P., LANOEL, A., GRUTADAURIA, S., ZAPATA, M. - **Evaluation of antibodies against a rubella virus neutralizing domain for determination of immune status**. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 7:2000). p. 964–6.
- (11) CHERRY, J.D., ADACHI, K. - **Rubella Virus**. In CHERRY, JD; HARRISON, GJ; KAPLAN, SL (Eds.) - Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7. ed. Philadelphia Elsevier Saunders, (2014). p. 2195–2225.
- (12) BEST, J.M., ICENOGLA, J.P., BROWN, D.W.G. - **Rubella**. In Principles and Practices of Clinical Virology. 6. ed. UK AJ Zuckerman, Banatvala, J. E. Schoub, B. D. Griffiths, P. D. Pattison, J. R., (2009). p. 561–90.

- (13) ABERNATHY, E.S., *et al.* - **Status of global virologic surveillance for rubella viruses.** *Journal of Infectious Diseases.* 204:SUPPL. 1 (2011). p. s524–532.
- (14) PUGACHEV, K. V., ABERNATHY, E.S., FREY, T.K. - **Genomic sequence of the RA27/3 vaccine strain of rubella virus.** *Archives of Virology.* 142:6 (1997). p. 1165–1180.
- (15) YAO, J., *et al.* - **Proteolytic Processing of Rubella Virus Nonstructural Proteins.** 82:74 (1998). p. 74–82.
- (16) WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses.** 2005 Disponível na Internet:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850226>http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/9/12/03-0242_article.htm.
- (17) WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Rubella virus nomenclature update: 2013.** *Weekly epidemiological record.* 88:32 (2013). p. 337–343.
- (18) RIVAILLER, P., ABERNATHY, E., ICENOGLU, J. - **Genetic diversity of currently circulating rubella viruses: a need to define more precise viral groups.** *Journal of General Virology.* 98:3 (2017). p. 396–404.
- (19) CONG, H., JIANG, Y., TIEN, P. - **Identification of the Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein as a Cellular Receptor for Rubella Virus.** *Journal of Virology.* 85:2011). p. 11038–11047.
- (20) LAMBERT, N., *et al.* - **Rubella.** *Lancet.* 385:2015). p. 2297–2307.
- (21) TRINH, Q.D., PHAM, N.T.K., TAKADA, K., KOMINE-AIZAWA, S. - **Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Independent Rubella Infection of Keratinocytes and Resistance of First-Trimester Trophoblast Cells to Rubella Virus.** *Viruses.* 10:23 (2018). p. 1–6.
- (22) PETRUZZIELLO, R., *et al.* - **Pathway of rubella virus infectious entry into Vero cells.** *Journal of General Virology.* 77:1996 (1996). p. 303–308.
- (23) LEE, J.Y., BOWDEN, D.S. - **Rubella virus replication and links to teratogenicity.** *Clinical Microbiology Reviews.* 13:4 (2000). p. 571–587.
- (24) HOBMAN, T.C., LEMON, H.F., JEWELL, K. - **Characterization of an endoplasmic reticulum retention signal in the rubella virus E1 glycoprotein.** *Journal of virology.* 71:10 (1997). p. 7670–7680.

- (25) WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Rubella vaccines: WHO position paper**. Weekly epidemiological record. 86:29 (2011). p. 301–316.
- (26) BOUTHRY, E., *et al.* - **Rubella and pregnancy: diagnosis , management and outcomes**. 34:13 (2014). p. 1246–1253.
- (27) O’CONNOR, C., BLANC, D. LE, DREW, R.J. - **Epidemiological changes in rubella IgG antibody levels detected in antenatal women from a retrospective rubella seroprevalence study**. Irish Journal of Medical Science. 2017). p. 1–4.
- (28) REEF, S., *et al.* - **The changing epidemiology of rubella in the 1990: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention**. JAMA. 287:4 (2002). p. 464–472.
- (29) GRANT, G.B., *et al.* - **Progress in Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide , 2000 – 2016**. Morbidity and Mortality Weekly Report. 66:45 (2017). p. 1256–60.
- (30) MORI, Y., *et al.* - **Molecular epidemiology of rubella virus strains detected around the time of the 2012–2013 epidemic in Japan**. Frontiers in Microbiology. 8:1513 (2017). p. 1–9.
- (31) HAMMOUD, R. AL, MURPHY, J.R., PÉREZ, N. - **Imported congenital rubella syndrome, United States, 2017**. Emerging Infectious Diseases. 24:4 (2018). p. 800–801.
- (32) PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - **American region is declared the world’s first to eliminate Rubella**. 2015 [Consultado a 4 de abril 2018]. Disponível na Internet: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10798%3a2015-americas-free-of-rubella&catid=740%3apressreleases&itemid=1926&lang=en.
- (33) ORENSTEIN, W.A., *et al.* - **Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012–2020 midterm review report: Background and summary**. Vaccine. 36:2018). p. a35–A42.
- (34) ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - **OMS reconhece Portugal sem Rubéola e Sarampo**. 2016 [Consultado a 12 de abril 2018]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/em-destaque/oms-reconhece-portugal-sem-rubeola-e-sarampo.aspx>.
- (35) BEST, J.M. - **Rubella**. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 12:3 (2007). p. 182–192.

- (36) BANATVALA, J.E., BROWN, D.W.G. - **Rubella**. *Lancet*. 363:9415 (2004). p. 1127–37.
- (37) PLOTKIN, S.A., REEF, S., ET ALL - **Rubella**. In REMINGTON, J. S.; KLEIN, J. O.; WILSON, C. B. (Eds.) - *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*. 7th. ed. Philadelphia Elsevier Saunders, (2011). p. 861.
- (38) DOBSON, S.R. - **Congenital rubella syndrome: Clinical features and diagnosis**. 2016 [Consultado a 25 de abril 2018]. Disponível na Internet: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-rubella-syndrome-clinical-features-and-diagnosis>.
- (39) EDWARDS, M.S. - **Rubella**. 2017 [Consultado a 25 de abril 2018]. Disponível na Internet: <https://www.uptodate.com/contents/rubella>.
- (40) BEST, J.M., REEF, S. - **Rubella**. Em *The immunological Basis for Immunization Series*. Geneva World Health Organization, (2008)
- (41) HOBMAN, T.C. - **Rubella Virus**. Em *Fields Virology*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, (2013). p. 687.
- (42) FIGUEIREDO, C.A., *et al.* - **Rubella encephalitis in a young adult male: Isolation and genotype analysis**. *Infection*. 39:1 (2011). p. 73–75.
- (43) ABSALEM, A.A., *et al.* - **Rubella and Congenital Rubella Syndrome in Pediatric**. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 69:3 (2017). p. 2075–2081.
- (44) OSTER, M.E., RIEHLE-COLARUSSO, T., CORREA, A. - **An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome**. *Birth Defects Research*. 88:1 (2010). p. 1–8.
- (45) DUSZAK, R.S. - **Congenital rubella syndrome-major review**. *Optometry*. 80:1 (2009). p. 36–43.
- (46) DAMMEYER, J. - **Congenital rubella syndrome and delayed manifestations**. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 74:9 (2010). p. 1067–1070.
- (47) MINISTERIO DA SAÚDE. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Despacho nº 5681-A/2014, de 21 de abril. Notificação obrigatória de doenças transmissíveis e outros ricos em saúde pública**. Em *Diário da República 2ª Serie (parte c)*, nº82 de 29 de abril de 2014: 11474-(2)-(20). p. 1–20.
- (48) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **Rubella Virus**. Em HAMBORSKY J, KROGER A, WOLFE S. (Ed.) - *Epidemiology and Prevention of*

Vaccine-Preventable Diseases. 13th. ed. Washington D.C. Public Health Foundation, (2015)v. 2. p. 325–340.

- (49) WORLD HEALTH ORGANIZATION. DEPARTMENT OF IMMUNIZATION, V. AND B. - **Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection.** . 2th. ed. Geneva. WHO, (2007)
- (50) COORAY, S., WARRENER, L., JIN, L. - **Improved RT-PCR for diagnosis and epidemiological surveillance of rubella.** Journal of Clinical Virology. 35:2006). p. 73–80.
- (51) TANG, J.W., *et al.* - **Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy.** Prenatal Diagnosis. 23:6 (2003). p. 509–512.
- (52) ABERNATHY, E., *et al.* - **Confirmation of rubella within 4 days of rash onset: Comparison of rubella virus RNA detection in oral fluid with immunoglobulin M detection in serum or oral fluid.** Journal of Clinical Microbiology. 47:1 (2009). p. 182–188.
- (53) WILSON, K.M., CAMILLO, C. DI, DOUGHTY, L., DAX, E.M. - **Humoral Immune Response to Primary Rubella Virus Infection.** Clinical and Vaccine Immunology. 13:3 (2006). p. 380–386.
- (54) VIJAYLAKSHMI, P., *et al.* - **Evaluation of a commercial rubella IgM assay for use on oral fluid samples for diagnosis and surveillance of congenital rubella syndrome and postnatal rubella.** Journal of Clinical Virology. 37:4 (2006). p. 265–268.
- (55) BEST, J.M., *et al.* - **Interpretation of rubella serology in pregnancy—pitfalls and problems.** British Medical Journal. 325:7356 (2002). p. 147–148.
- (56) BEST, J.M., ENDERS, G. - **Laboratory diagnosis of rubella and congenital rubella.** Em BANATVALA, JANGU; CATHERINE PECKHAM (Eds.) - Rubella Viruses. 1th. ed. Netherlands Elsevier, (2007)v. 15. p. 39–77.
- (57) HAMKAR, R., *et al.* - **Assessment of IgM enzyme immunoassay and IgG avidity assay for distinguishing between primary and secondary immune response to rubella vaccine.** Journal of Virological Methods. 130:2014). p. 59–65.
- (58) SOCIEDADE PORTUGUESA DE VIROLOGIA - **Recomendações para o diagnóstico pré-natal virológico - Vírus da Rubéola.** 2017 [Consultado a 10 de maio 2018]. Disponível na Internet: <http://www.spv.pt/recomendacoes.php>.

- (59) REEF, S.E., PLOTKIN, S.A. - **Rubella Vaccines**. In PLOTKIN, STANLEY A.; *et al.* (Eds.) - Plotkin's Vaccines. 7th Ed ed. Philadelphia. Elsevier, (2018). p. 970–1000.e18.
- (60) FERNANDES, T., FREITAS, G. - **Atualização do programa nacional de vacinação: PNV 2017**. Séries DGS: informação e análise. 1:1 (2017).
- (61) AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS - **Rubella**. In PICKERING, LARRY K.; *et al.* (Eds.) - Red book. 29. ed. Elk Grove Village IL Report of the Committe on Infectious Disease, (2012). p. 629–634.
- (62) TERADA, K., *et al.* - **Rubella specific cell-mediated and humoral immunity following vaccination in college students with low antibody titers**. Vaccine. 33:45 (2015). p. 6093–6098.
- (63) VERMA, R., KHANNA, P., CHAWLA, S. - **Rubella vaccine**. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 8:6 (2012). p. 831–833.
- (64) MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Programa Nacional de Vacinação 2017**. LISBOA. DGS, (2016) Disponível na Internet: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>.
- (65) SATHYANARAYANA RAO, T., ANDRADE, C. - **The MMR vaccine and autism: Sensation, refutation, retraction, and fraud**. Indian Journal of Psychiatry. 53:2 (2011). p. 95–96.
- (66) HALSEY, N.A., HYMAN, S.L., CONFERENCE WRITING PANEL - **Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autistic Spectrum Disorder: report from the new challenges in childhood immunizations conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000**. Pediatrics. 107:5 (2001). p. 1–23.
- (67) INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE - **Inquérito Serológico Nacional 2015-2016; Doenças Evitáveis por Vacinação**. Lisboa. 2017).
- (68) WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Global Measles and Rubella: Strategic Plan 2012-2020**. Geneva. WHO, (2012).

14. ANEXOS

Anexo I. Principais sintomas clínicos na rubéola pós-natal, ilustrando o período em que é possível a recuperação do vírus em amostras de soro e secreções nasofaríngeas.

Adaptado de: Reef *et al.*, 2017⁽⁵⁹⁾.

