



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Carolina Batista Ramos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Neisseria meningitidis* – características e epidemiologia da doença meningocócica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Teresa Natário, da Dra. Dina Lopes e da Dra. Ana Margarida Freitas, e da Professora Doutora Sara Margarida Domingues apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2019

Carolina Batista Ramos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Neisseria meningitidis* – características e epidemiologia da doença meningocócica” no âmbito referentes à unidade “Estágio Curricular”, sob a orientação, da Prof. Dra. Sara Margarida Domingues e da Dra. Teresa Natário, Dra. Dina Lopes e Dra. Ana Margarida Freitas apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação e prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Eu, Carolina Batista Ramos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013140368, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Neisseria meningitidis* – características e epidemiologia da doença meningocócica” 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, 6 de fevereiro de 2019

Carolina Batista Ramos

Os meus mais sinceros agradecimentos,

Às equipas técnicas da Farmácia Lusitana, do INFARMED, I.P. e do Hospital CUF Descobertas, pelo modo como me acolheram, os ensinamentos, a boa disposição e profissionalismo que me proporcionaram no tempo que estagiei com eles. Há pessoas que fazem a diferença no nosso percurso e, sem dúvida, estas equipas despertaram em mim um elevado sentido de responsabilidade enquanto farmacêutica e o interesse nas diversas áreas farmacêuticas em que trabalham, ajudando-me na orientação da escolha do meu percurso profissional.

À Professora Doutora Sara Domingues, a minha inequívoca escolha como orientadora, pela disponibilidade e paciência que teve comigo desde o primeiro contacto para ser minha orientadora, pela sua presença sempre que precisei de apoio e discussão na consolidação das minhas ideias, até à ajuda essencial que me deu para escrever a presente monografia. Esta escolha baseou-se, não só pela área de estudo que sempre me fascinou, mas também, pelas suas evidentes e elevadas qualidades docente, científica e humanas. O detalhe e o cuidado que demonstrou, desde a primeira aula de Microbiologia no 2º ano do curso, ao saber o nome de todos alunos foi algo que deveras me impressionou e que não esqueço.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelos 5 anos aqui passados, pelos conhecimentos e oportunidades que me proporcionou.

Aos meus amigos, que fizeram deste percurso o mais divertido possível.

À minha família, um obrigada nunca chegará para agradecer o apoio incondicional que sempre me deram.

ÍNDICE

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT	9
I. Pontos Fortes	9
II. Pontos Fracos	11
III. Oportunidades	12
IV. Ameaças	13
3. Considerações Finais.....	14
4. Referências Bibliográficas.....	15

PARTE 2 – Relatório do Estágio Curricular no INFARMED, I.P.

Lista de Abreviaturas.....	17
1. Introdução	18
2. Análise SWOT	20
I. Pontos Fortes	20
II. Pontos Fracos	22
III. Oportunidades	24
IV. Ameaças	26
3. Considerações Finais.....	28
4. Referências Bibliográficas.....	29
5. Anexos.....	30

PARTE 3 – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas.....	32
1. Introdução.....	33
2. Análise SWOT.....	34
I. Pontos Fortes.....	34
II. Pontos Fracos.....	36
III. Oportunidades.....	37
IV. Ameaças.....	39
3. Considerações Finais.....	40
4. Referências Bibliográficas.....	41
5. Anexos.....	43

PARTE 4 – *Neisseria meningitidis* – características e epidemiologia da doença meningocócica

Lista de Abreviaturas.....	50
Resumo.....	51
Abstract.....	52
1. Introdução.....	53
2. Microbiologia.....	54
2.1. Métodos genéticos para caracterização.....	54
2.2. Suscetibilidade antimicrobiana.....	55
3. Doença meningocócica – da nasofaringe até às meninges.....	56
4. Epidemiologia.....	58
4.1. Epidemiologia em Portugal.....	60
5. Características e Mecanismos associados à Evasão Celular.....	61
5.1. Cápsula.....	61
5.2. LPS.....	62
5.3. fHbp.....	62
6. Características associadas à Invasão Celular.....	63
6.1. Adesinas.....	63
6.1.1. <i>Major</i>	63
6.1.1.1. Pili.....	63
6.1.1.2. Opa/Opc.....	63
6.1.2. <i>Minor</i>	65
7. Estratégias de sobrevivência.....	66
7.1. AMPs.....	66
7.2. CRISPR/Cas.....	66
7.3. Termossensibilidade.....	67
7.4. Diversidade Genética.....	67
8. Vacinação.....	69
9. Conclusões.....	71
10. Referências Bibliográficas.....	72
11. Anexo.....	76

Parte I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA
COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas

- DCI – Denominação Comum Internacional
- FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
- MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
- MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
- MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
- OTC – do inglês *Over-the-Counter*
- PVP – Preço de Venda ao Público
- SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. INTRODUÇÃO

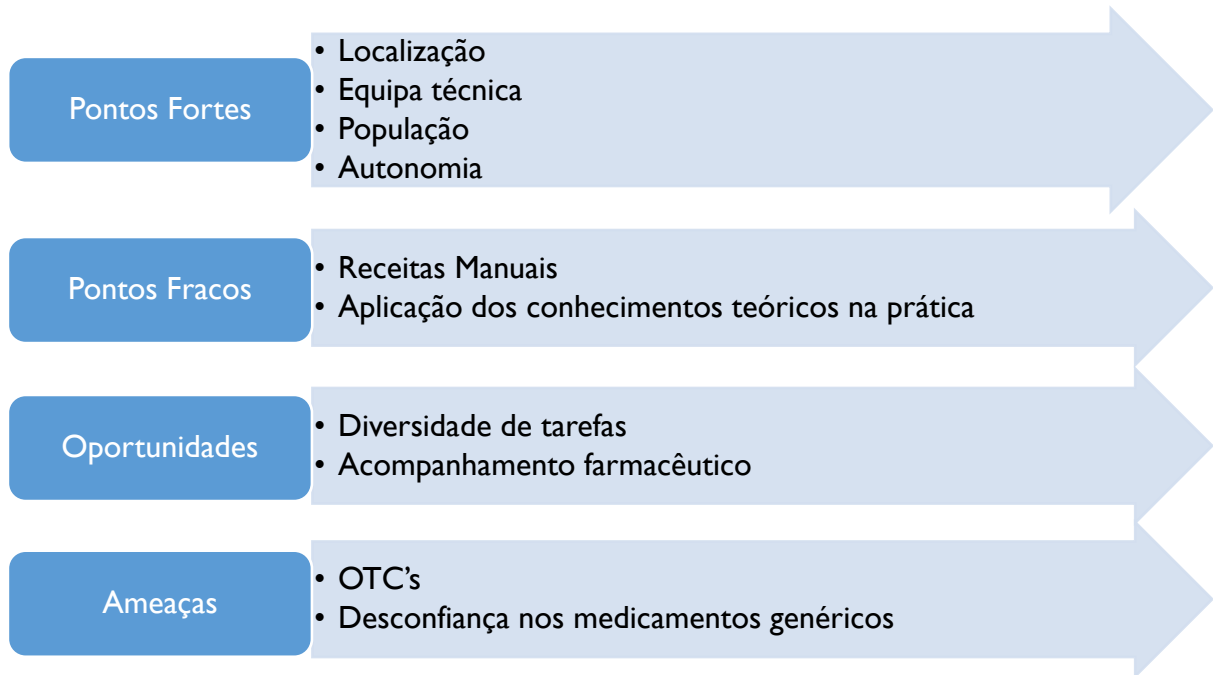
O estágio em farmácia comunitária foi o meu primeiro contacto com o mercado de trabalho. Depois de quatro anos e meio em formação académica, maioritariamente teórica, sinto que o estágio foi o culminar desses ensinamentos que estavam assimilados mas sem uso na vida real. A possibilidade de aplicar na prática os conhecimentos teóricos deu-me um grande sentido de responsabilidade já que, como especialistas do medicamento, muitas vezes somos o primeiro contacto que o utente procura em questões de saúde. Isto coloca-nos numa posição privilegiada para a promoção da saúde e do bem-estar da comunidade.

A Farmácia Lusitana, onde estagiei de 8 de janeiro a 30 de abril, tem um quadro técnico bastante competente, simpático e com um vasto conhecimento. A equipa é formada por: Dra. Paula Murta, Dra. Teresa Natário, Dr. Paulo Marreiros, Dra. Rita Pereira e Dra. Joana Morais. Foi esta equipa que me auxiliou da melhor forma ensinando-me e ajudando nas tarefas diárias como gestão de encomendas e *stocks*, o atendimento do utente, a postura e o diálogo que deveria ter perante determinadas situações e a importância de estar em formação técnica e científica contínua. Em suma, a experienciar o que é a actividade profissional de um Farmacêutico de Farmácia Comunitária¹.

Pelos resultados tão positivos desta experiência acho que faz todo o sentido este estágio ser de carácter obrigatório.

2. ANÁLISE SWOT

Apresento de seguida uma análise SWOT, que abordará, de forma sucinta, fatores internos (S – *Strengths* / Pontos Fortes e W – *Weaknesses* / Pontos Fracos) e fatores externos (O – *Opportunities* / Oportunidades e T – *Threats* / Ameaças) decorrentes do meu estágio.



I) Pontos Fortes

LOCALIZAÇÃO

O meu estágio teve lugar na Farmácia Lusitana, na Corujeira, nos arredores de Coimbra, num meio maioritariamente rural. Devido à proximidade de uma entrada/saída da autoestrada, útil para clientes que estejam de passagem, e à presença de alguns centros de saúde e instituições na zona, como o Centro Cirúrgico de Coimbra, a Clínica Dentária Sorriso Mel, o Hospital dos Covões, o Lar de São Martinho e o Centro Social de São João, permitiu-me lidar com uma heterogeneidade de utentes de diferentes faixas etárias e estratos socioeconómicos.

EQUIPA TÉCNICA

A equipa técnica da Farmácia Lusitana é composta, exclusivamente, por farmacêuticos, o que se reflete na qualidade da sua prestação de serviços e conhecimentos.

O ambiente é algo muito importante no local de trabalho e, como estagiária, o facto de não pertencer à equipa da farmácia e ter menos conhecimentos e prática poder-me-ia

colocar numa situação desconfortável perante a equipa e os utentes. No entanto, esta equipa acolheu-me como uma colega, estiveram sempre dispostos a ensinar-me, deram-me autonomia para a realização de tarefas, corrigiram-me sempre que necessário e chamaram-me à atenção para certos detalhes e erros que me poderiam passar despercebidos, sempre com a boa disposição e amabilidade que lhes é reconhecida por todos os utentes e profissionais com que contactam.

Inquestionavelmente, este ponto teve uma grande importância na confiança que adquiri para esclarecer os utentes nas dúvidas que pudessem surgir, ajudando na promoção da sua saúde e bem-estar.

POPULAÇÃO

Nas aulas de Comunicação e *Marketing* Farmacêutico, era dito que, nas grandes cidades, os utentes que se dirigem à farmácia são, tendencialmente, mais informados, têm pressa, não perdem muito tempo na farmácia e vão já com ideias formadas. No meu caso, reparei que a maioria dos utentes da Farmácia Lusitana eram fidelizados, de uma faixa etária acima dos 60 anos, não tinham pressa, por vezes tinham um certo receio de fazer perguntas ao médico, trazendo as suas dúvidas para o farmacêutico esclarecer, o que me permitiu trabalhar mais o aconselhamento.

O tipo de utente mais comum é aquele que vai mensalmente ao centro de saúde, ou ao posto médico, pedir ao médico receitas para medicação crónica e vai aviando a receita à medida que vai necessitando. Estes utentes, normalmente, não precisam de grandes esclarecimentos sobre a medicação. No entanto, quando o médico altera algo habitual, referimos as indicações terapêuticas, posologia, contraindicações e a via de administração.

A idade mais avançada e, por vezes, o baixo nível de escolaridade implica adotar um discurso científico que seja claro e simples, de modo a que os doentes percebam corretamente a informação que queremos transmitir. É igualmente importante perceber se fomos explícitos e se os doentes nos entenderam, para garantir que haja adesão à terapêutica. Casos como nova medicação, diferentes laboratórios para o mesmo genérico, relação genérico/original, nova cartonagem/design, descontinuação ou retirada de produtos e stocks esgotados são exemplos do que poderá confundir o utente, para os quais temos de ter uma atenção redobrada no atendimento ao público na hora do aconselhamento.

O que me faz colocar este ponto como '*Strength*' foi a possibilidade de conhecer os utentes – a sua situação clínica, fazer um acompanhamento da medicação e até a possibilidade de aconselhar em medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Isto

permitiu-me criar uma boa relação farmacêutico-doente que nunca tinha experienciado, já que, até então, todo o conhecimento que tinha era teórico e não prático. De facto, foi algo que, ao longo do estágio, fui aperfeiçoando e apreciando cada vez mais, o que me surpreendeu pela positiva e me deu novas perspetivas.

AUTONOMIA

Desde o início, gradualmente, foi-me sendo dada cada vez mais autonomia e, consequentemente, mais responsabilidades.

Comecei por aprender a trabalhar com o SIFARMA 2000[®] na receção e gestão de encomendas. Procedi também ao armazenamento dos medicamentos e conferência de faturas. Pouco tempo depois acompanhei os farmacêuticos no atendimento ao público para aprender a trabalhar com o módulo de atendimento do SIFARMA 2000[®], bem como a fazer aconselhamento farmacêutico. Por esta altura também comecei a fazer manipulados e preparações extemporâneas com supervisão para mais tarde ser autónoma na realização de todas estas tarefas. Foi-me também ensinado a gerir devoluções de produtos, a fazer reclamações, bem como a faturação do receituário.

Para mim, o sinal de maior confiança e autonomia foi o facto de ter começado no atendimento desde cedo, que me deu um grande sentido de responsabilidade, tanto perante os farmacêuticos como perante os utentes. Deste modo, tive mais tempo para melhorar e conseguir, progressivamente, ter mais à vontade e independência para atender utentes e aconselhar sem precisar de supervisão dos farmacêuticos.

II) Pontos Fracos

RECEITAS MANUAIS

Já muito pouco comuns, mas ainda assim, por motivos de força maior, utilizadas por exemplo no caso de falha informática ou de um domicílio.² As receitas manuais, ocasionalmente, dão origem a erros de interpretação do que o médico prescreve, por vezes o número do Sistema Nacional de Saúde (SNS) não é colocado nem o organismo de participação, o que não nos permite aviar logo a receita. Além disso, tem o inconveniente de o utente ter de aviar a receita toda de uma só vez, o que pode não fazer sentido em termos de validade da medicação, bem como, a nível monetário.

Considero este um ponto fraco porque, muitas vezes, tive dificuldade em perceber o nome do princípio ativo ou a dose dos medicamentos prescritos pelo médico e toda a

burocracia associada requer mais tempo dispendido, aumentando a possibilidade de erros, tanto para o doente como para a farmácia.

APLICAÇÃO DOS CONHECIMENTOS TEÓRICOS NA PRÁTICA

Apesar de o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) nos dar as competências e a formação necessária para a realidade profissional, até sermos confrontados com ela não temos noção do que é trabalhar numa farmácia, numa indústria ou num hospital. Até este momento, todo o conhecimento que temos para aplicar no atendimento ao público na Farmácia Comunitária é teórico.

Senti alguma dificuldade em conseguir associar de imediato patologias-fármaco e, principalmente no início, a Denominação Comum Internacional (DCI) aos nomes de marca de medicamentos, a aconselhar a nível de dispositivos médicos, produtos de uso veterinário e produtos de dermocosmética, dado o vasto mercado que existe.

III) Oportunidades

DIVERSIDADE DE TAREFAS¹

Na farmácia comunitária, além do atendimento ao balcão tive a oportunidade de preparar medicamentos manipulados, fazer medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol e tensão arterial), presenciar a administração de vacinas e injeções intramusculares feitas apenas por um farmacêutico especializado para o efeito, gerir stocks e encomendas, participar em formações na farmácia feitas por delegados de informação médica, assistir a reuniões entre a farmácia e os laboratórios e os distribuidores, organizar lineares, montras e expositores da farmácia e, ainda, elaborar material para campanhas e atividades que decorressem na farmácia.

ACOMPANHAMENTO FARMACÊUTICO

A fidelização da população à farmácia permitiu-me fazer um acompanhamento farmacêutico muito mais relevante do que simplesmente dispensar medicamentos. Permitiu-me desenvolver capacidades sociais adaptando o meu discurso para cada tipo de utente, conciliar conhecimentos técnicos e científicos aprendidos durante o curso e o estágio, ser prestável sem ser intrometida e encaminhar o utente para o médico quando a situação ultrapassava o âmbito das minhas competências, enquanto farmacêutica.

IV) Ameaças

OTCs

As farmácias vêem os lucros a aumentarem com a venda de OTCs (do inglês *over the counter*). No caso da Farmácia Lusitana, a maioria da população adquire medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Apesar de ainda haver uma grande parte que compra MNSRM, são muito poucos os que compram produtos de dermocosmética, dispositivos médicos ou de bem-estar geral e serviços. De facto, sinto que desenvolvi pouco esta área.

No entanto, no período em que estagiei, houve várias campanhas por parte da Roche-Posay, Lierac e Phyto que, faziam descontos, aumentando assim as vendas. Deste modo, aprendi mais sobre os estes produtos.

Já no caso de produtos de uso veterinário, senti que estava aquém do pretendido. Como o meio envolvente é rural, muitas das pessoas têm animais e quintas e, por vezes, quando iam à farmácia, não pretendiam só o desparasitante para o animal de estimação, mas sim conselhos sobre outros animais como cabras, porcos, vacas, galinhas. Houve casos que não consegui esclarecer o utente sem a ajuda de um dos farmacêuticos.

DESCONFIANÇA DOS GENÉRICOS

O caso mais flagrante da desconfiança das pessoas para com os medicamentos genéricos que presenciei foi com o medicamento 'Crestor[®]'. Este medicamento, cujo princípio ativo é a Rosuvastatina, é usado por doentes com colesterol elevado. Esteve isolado no mercado até ao início de 2018, aparecendo, nessa altura, os genéricos. Quando atendia o utente, referia que já havia genérico, um produto 'equivalente mas mais barato'. Se antes as pessoas reclamavam do preço elevado, agora suspeitavam do produto novo ser 'tão barato'. Esta desconfiança nos genéricos poderá ser apenas uma questão geracional e que, em alguns casos, nem é aconselhável mudar por serem embalagens diferentes e alguns utentes podem não conseguir perceber que, apesar das embalagens serem diferentes, é o mesmo produto, o que poderá causar duplicação de medicação ou não adesão à terapêutica. Penso que algo falha na divulgação dos genéricos, não bastando dizer que têm o mesmo efeito. Será preciso explicar à população a razão para os preços serem tão discrepantes e desmistificar que não é um preço elevado o que garante a eficácia, segurança e qualidade exigidas a todo o medicamento. Isto passa pelo esclarecimento feito pelo farmacêutico no ato da dispensa do medicamento mas também pela explicação, de um modo simples, por parte do Infarmed quando são feitas campanhas de incentivo ao uso de genéricos em vez dos medicamentos de marca.³

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como futura farmacêutica, ainda não sei qual será a minha área profissional. No entanto, se antes Farmácia Comunitária era algo que não estava de todo nos meus planos, neste momento, depois deste estágio de quatro meses, mudei completamente a minha opinião.

Agora vejo o trabalho de farmacêutica comunitária como um trabalho de grande valor e bastante útil na ajuda e promoção do bem-estar e da saúde da população. Estamos constantemente em contacto com a farmacoterapia, fisiopatologia, microbiologia, tecnologia farmacêutica, química farmacêutica – tudo o que aprendemos anteriormente no decorrer do MICF foi colocado agora em prática, fazendo, assim, associações e interligações entre unidades curriculares, exigindo uma ginástica mental que me entusiasma e me faz querer melhorar e aprender mais. De facto, o farmacêutico deverá estar sempre em constante atualização técnica e científica dado o crescimento do mercado e as novas descobertas científicas.

Também a parte da relação com os utentes me surpreendeu. Anteriormente, achava que não apreciaria nem teria aptidão para atender ao público. Descobri que, não só gosto, como tenho jeito, pelo que gostaria melhorar no aconselhamento farmacêutico, algo que só se ganha com a prática, alicerçado num bom conhecimento teórico de farmacoterapia, farmacologia, intervenção farmacêutica, entre outras.

O *back-office* foi também uma boa surpresa. Inicialmente sem saber em que consistiam as tarefas aqui realizadas, acabei por gostar de gerir os *stocks* e as encomendas, tratar da faturação do receituário, de arrumar os medicamentos e de atribuir os preços de venda ao público (PVP) dos MNSRM. Todo este trabalho mais administrativo permitiu-me estar em contacto com os nomes dos medicamentos e respetivos DCIs, as patologias para as quais eram indicados, conhecer os diferentes laboratórios e distribuidores e ver quais as opções mais vantajosas para a farmácia, com a ressalva da saúde dos nossos utentes em primeiro lugar, como desde sempre me foi ensinado e inculido pelo corpo farmacêutico.

Por fim, deixo uma última palavra de apreço e enorme carinho à equipa técnica da Farmácia Lusitana, Dra. Paula Murta, Dra. Teresa Natário, Dr. Paulo Marreiros, Dra. Rita Pereira e Dra. Joana Morais. Sei que tive muita sorte com eles, sempre disponíveis e de forma amigável, foram essenciais para a minha constante aprendizagem e formação e para o despertar pelo gosto desta carreira.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Decreto-Lei n.º 288/2001 – D. R. I-A Série. 261 (2001) 7150–7165. [Acedido a 29 de agosto de 2018] – Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/607724/details/maximized>
2. INFARMED – Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. [Acedido a 29 de agosto de 2018] – Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
3. INFARMED – Campanhas: Medicamentos genéricos - 2016. [Em linha] [Acedido a 23 de janeiro de 2019] - Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/campanhas/-/journal_content/56/15786/849153?tagName=outras-campanhas

Parte II

RELATÓRIO DO ESTÁGIO CURRICULAR NO
INFARMED, I. P.

Lista de Abreviaturas

- AIM – Autorização de Introdução no Mercado
- CAM – Comissão de Avaliação do Medicamento
- DAM – Direção de Avaliação de Medicamentos
- DGRM – Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
- eAF – *electronic Applicaton Form*
- EMA – Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*
- EPAR – *European Public Assessment Reports*
- FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
- GESTPROC – Gestão de Processos (Aplicação)
- GIMED – Gestão de Informação de Medicamentos (Base de dados)
- GRCM – Gestão de Resumos das Características dos Medicamentos (RCM)
(Aplicação)
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
- MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
- PSUR – *Periodic Safety Update Report*
- PSUSA – *Periodic Safety Update Single Assessment*
- QRD – *Quality Review of Documents*
- SMUH-ALTER – Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão eletrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM
- SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*
- UMM – Unidade de Manutenção no Mercado
- WS – *Worksharing*

I. INTRODUÇÃO

Segundo o Decreto-Lei nº 288/2001, Artigo 77º e 78º, do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, o ato farmacêutico contempla funções numa variedade de áreas ligadas ao ciclo de vida do medicamento, ao doente e à saúde pública, onde se incluem os Assuntos Regulamentares.¹ A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) dá a possibilidade aos seus estudantes, no âmbito do Estágio Curricular, de estagiarem no INFARMED, I.P. na área da regulamentação. Como tal, decidi aproveitar esta oportunidade que tão poucos têm e que penso ser de grande valor.

O INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. é um instituto público e é a autoridade competente do Ministério da Saúde para regulação e supervisão dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo a sua qualidade, eficácia e segurança².

No Infarmed não há produção ou venda de medicamentos – o seu fabrico, distribuição e venda é exclusivo das entidades autorizadas. Pelo contrário, o Infarmed apenas regula a sua avaliação, autorização, inspeção e controlo de produção, distribuição, comercialização e utilização. Fá-lo através de uma avaliação criteriosa de todos os medicamentos antes da introdução no mercado, licenciamentos e inspeções periódicas dos estabelecimentos de produção, distribuição e venda de medicamentos, monitorização e controlo da qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado através de uma análise periódica e vigilância dos efeitos e reações adversas destes³.

O meu estágio enquadrou-se na subunidade da Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), cujo diretor é o Dr. Rui Vilar, que pertence ao departamento da Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), cuja diretora é a Dra. Marta Marcelino⁴ – DAM-UMM.

A manutenção de medicamentos já registados ou autorizados que requeiram alguma alteração, renovação, revogação ou declaração de caducidade são responsabilidade da UMM. A UMM atua a nível pós autorização de introdução mercado (pós-AIM) e, no meu caso, o estágio incidiu nas alterações aos termos de AIM nacionais.

As minhas funções incidiam na garantia de que o titular de AIM ao fazer alterações no RCM resumo das características do medicamento (RCM), folheto informativo (FI) e rotulagem (ROT) apresentava a informação de forma correta, perceptível e clara, tanto para profissionais de saúde (RCM) como para o utilizador final (FI), e em conformidade.

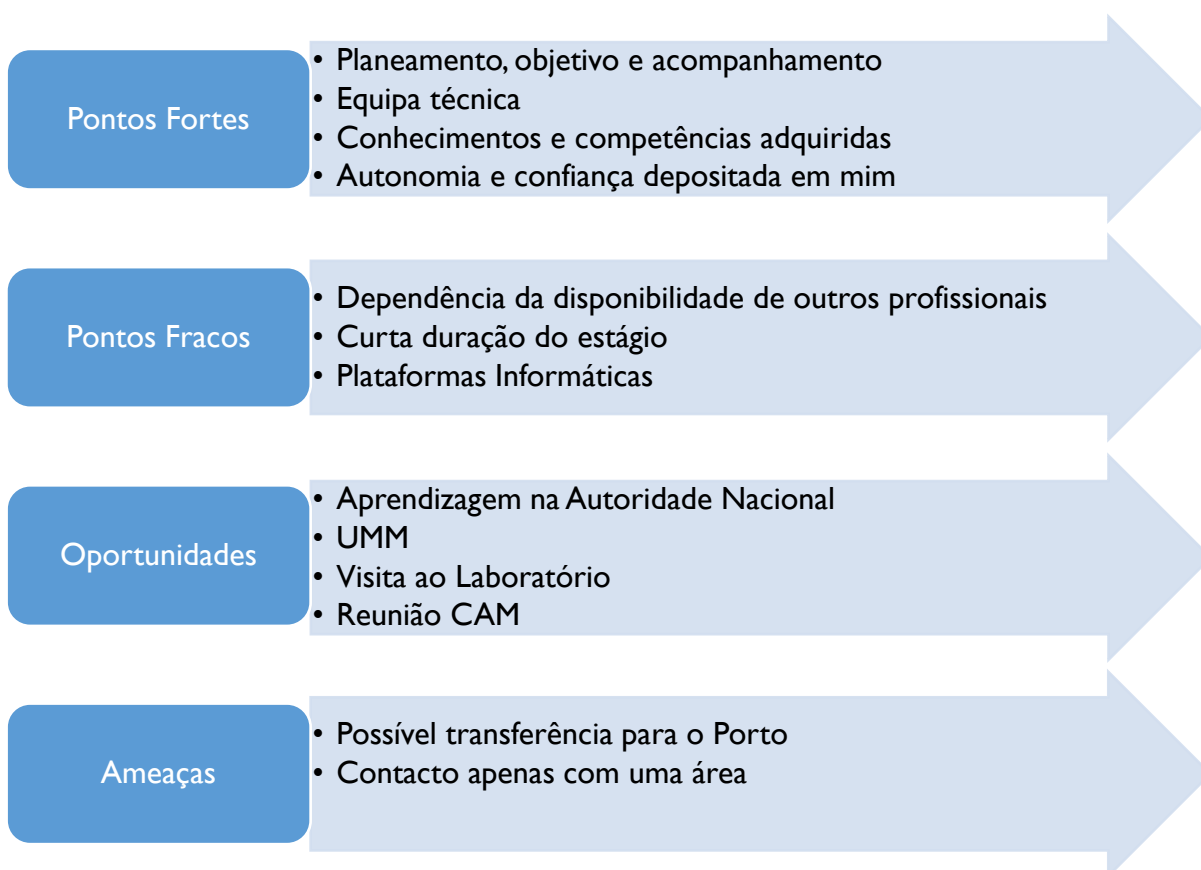
Parte do trabalho é administrativo, requer que confirmemos dados do titular, registos dos medicamentos em análise, a tipificação e categoria da alteração. A parte técnica/científica

pode incidir sobre uma avaliação farmacêutica ou clínica e requer, em situações mais complexas, uma análise de peritos que enviarão um parecer favorável positivo ou, pelo contrário, um parecer desfavorável negativo. O parecer pode ainda ser intermédio, quando há questões por esclarecer com o titular de AIM.

As alterações podem ser de tipo IA, IB e II, por ordem crescente de complexidade. As alterações IA e IB são alterações '*minor*', enquanto que as alterações II são alterações '*major*'. Por exemplo: uma alteração decorrente de um PSUSA será uma IA, apenas diz respeito ao *wording*; uma IB já requer que o QRD (do inglês, *Quality Review of Documents*) seja revisto; uma II exige estudos e pareceres de peritos que, posteriormente, serão aprovados na Comissão de Avaliação do Medicamento (CAM). Uma alteração do Tipo IA, de acordo com a legislação em vigor, nunca poderá fazer o *upgrade* para IB, mas uma IB já poderá passar a II. Numa IA, o titular de AIM pode implementar as alterações sem a prévia autorização do Infarmed (*do and tell*), já as IB e as II terão de aguardar pela decisão do Infarmed para serem implementadas.

2. ANÁLISE SWOT

Apresento de seguida uma análise SWOT, que abordará, de forma sucinta, fatores internos (S – *Strenghts* / Pontos Fortes e W – *Weaknesses* / Pontos Fracos) e fatores externos (O – *Opportunities* / Oportunidades e T – *Threats* / Ameaças) decorrentes do meu estágio, realizado no INFARMED, I.P. na DAM-UMM, com a duração de 3 meses sob a orientação da Dra. Dina Lopes e, sob orientação mais direta, da Dra. Leonor Chambel.



I) Pontos Fortes

PLANEAMENTO DO ESTÁGIO E FORMAÇÕES

No primeiro dia de estágio tivemos uma formação geral sobre o funcionamento interno e externo do Infarmed. Foi apresentado o objetivo do estágio, em que equipas iríamos colaborar e que tarefas nos iriam ser atribuídas. Para a completa contextualização e integração nos temas de cada departamento, tivemos formações internas relacionadas com o ciclo do medicamento, legislação do medicamento, tipos de registos para introdução de AIM, tipos de alterações pós-AIM e enquadramento de Portugal como estado-membro de referência. Já dentro da subunidade da UMM, abordámos assuntos mais detalhados e úteis para o nosso trabalho, relacionados com a Farmacovigilância, diretivas e *guidelines* da Agência

Europeia do Medicamento (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) e as plataformas necessárias para a gestão dos processos – SMUH-Alter, GIMED, GRM, GestProc, diversas Guidelines e documentos PSUR/PSUSA/WS.

Cada estagiário teve atribuído a si um *email* institucional, um número mecanográfico, um Manual de Acolhimento e um computador de trabalho com acesso à rede e respetivas plataformas informáticas do Infarmed.

Esta formação inicial foi uma forma de relembrar certos pormenores, abordados anteriormente na unidade curricular de Assuntos Regulamentares e de consolidar conhecimentos imprescindíveis para a correta gestão dos processos que viríamos a ter atribuídos. De facto, ter um plano de estágio previamente delineado, permitiu definir o objetivo e perspetivar as atividades de aprendizagem necessárias à sua concretização.

EQUIPA TÉCNICA

Acredito que um dos principais fatores para apreciarmos o nosso estágio e aprendermos mais está relacionado com a equipa e o ambiente de trabalho. Para além de excelentes profissionais, os colaboradores do Infarmed sempre se mostraram bastante interessados na nossa formação, colaboração, evolução, integração e envolvimento nas tarefas.

CONHECIMENTOS E COMPETÊNCIAS ADQUIRIDAS

No decorrer do estágio tive a oportunidade de rever e corrigir textos do RCM, FI e ROT de acordo com o QRD, avaliar pareceres de peritos (médicos), analisar guidelines (tipificação/categorização, excipientes, PSUSA) dos pedidos de alteração relativos à Qualidade, Segurança e Eficácia e desenvolver uma linguagem técnica e científica para comunicar formalmente com os requerentes ou para elaborar propostas de indeferimento.

Considero isto um ponto bastante positivo, já que me permitiu desempenhar um variado número de tarefas e desenvolver capacidades de revisão, análise, correção e avaliação.

AUTONOMIA E CONFIANÇA DEPOSITADA EM MIM

Inicialmente, comparativamente ao estágio em Farmácia Comunitária, no Infarmed tinha pouca autonomia para tratar dos processos. Podia desenvolver até certo ponto, mas sempre que era necessário entrar em contacto com o requerente, o processo ficava em *stand-by* até ser analisado pelo técnico superior responsável pela orientação direta do estágio. Após

análise conjunta, dava seguimento à gestão do processo. Por um lado, isso parecia-me natural e nem eu queria assumir a responsabilidade de um erro e preferia confirmar primeiro para ter a certeza de que estava tudo correto. Por outro lado, esta situação fazia com que, algumas vezes, tivesse que aguardar pela disponibilidade do técnico para revisão, impossibilitando-me esta situação de prosseguir com mais tarefas.

Com o avançar do estágio, certos tipos de contacto com o requerente que não apresentavam grande risco de erro puderam ser tratados apenas com o conhecimento do técnico superior responsável pela orientação direta do estágio, sem ser necessária qualquer reunião prévia para prosseguir com a avaliação do processo.

Mais tarde, e por ter sido reconhecido o meu empenho e celeridade na resolução dos processos, foi considerada uma mais-valia que me fosse atribuída a gestão (sob supervisão) de processos mais morosos e complexos, inicialmente atribuídos a outros técnicos superiores da equipa das alterações nacionais da UMM. Desta forma, foi-me possível trabalhar na gestão de alterações Tipo II, atividade que os meus estagiários pares não tiveram oportunidade. Isto deu-me uma motivação ainda maior para avançar cada vez mais nos processos que me eram delegados e na procura de outros novos com particularidades técnicas/ científicas diferentes.

II) Pontos Fracos

DEPENDÊNCIA DA DISPONIBILIDADE DE OUTROS PROFISSIONAIS

Embora a técnica superior responsável pela nossa orientação direta tenha sido incansável ao nos ajudar, esclarecer e motivar, nós próprios vimos que cinco estagiários designados para uma só pessoa eram demasiados, sobrecarregando a tutora e deixando-nos a nós, algumas vezes, sem acompanhamento.

Este ponto para mim foi dos mais significativos porque, apesar de ir avançando em novos processos, os outros iam-se acumulando, ficando por resolver, pois sempre que era necessário contactar o requerente, a técnica superior responsável pela nossa orientação direta teria de rever o processo para confirmar se este estava a ser encaminhado de forma correta. Também para esclarecer dúvidas mais específicas consequentes de um processo, fazíamos-lo sozinhos com ela, deixando os outros quatro estagiários com dúvidas até à sua vez de 'esclarecimentos'.

Penso que, com menos estagiários por tutor, a maior disponibilidade deste poderia ter permitido avançar em situações e casos mais complexos, resultando numa aprendizagem mais abrangente. No entanto, gostaria de salientar que a tive uma excelente tutora que me

ensinou imenso e sempre me incentivou a progredir tanto em autonomia como em grau de dificuldade das tarefas, permitindo-me a assunção de uma responsabilidade sempre crescente ao longo do meu estágio.

CURTA DURAÇÃO DO ESTÁGIO

O estágio teve a duração de três meses – de 2 de maio a 31 de julho. Apesar de ter aprendido imenso, sei que três meses é muito pouco para o que o Infarmed tem para oferecer. Somos imediatamente confrontados no início do estágio que o tempo mínimo médio para uma pessoa adquirir a formação completa na área e ter total autonomia para tomar decisões é de cerca de três anos.

A curta duração do estágio tem impacto no grau de autonomia e aprofundamento de conhecimentos que poderíamos obter se este fosse mais extenso.

PLATAFORMAS INFORMÁTICAS

Este é o ponto mais crítico do estágio. Qualquer processo que chegue ao Infarmed, por mais simples ou mais complexo que seja, requer sempre o uso de, pelo menos, 5 plataformas informáticas. Estas plataformas informáticas que são necessárias para tratar de um simples processo não são propriamente intuitivas nem estão interligadas e, embora sejam essenciais para a correta gestão do processo, o tempo dispendido a tratar de questões administrativas é excessivo.

A meu ver, o ideal seria fazer um *upgrade* do SMUH-ALTER, a plataforma principal, e anexar a este as plataformas do GIMED, GRM, GESTPROC, *Guideline* dos excipientes de declaração obrigatória, *email*, entre as demais. Deste modo, haveria uma melhor gestão de tempo e menor espaço para erros.

Fica-me a percepção de alguma falta de procedimentos e standardização nas operações, bem como uma diáspora da informação por diversas plataformas, o que se traduz numa dificuldade acrescida em acompanhar rápida e autonomamente qualquer processo, complicando demasiado a sua resolução e finalização.

III) Oportunidades

APRENDIZAGEM NA AUTORIDADE NACIONAL - ENTIDADE MÁXIMA DA REGULAMENTAÇÃO DO MEDICAMENTO EM PORTUGAL

Apesar de haver certos passos-chave que possamos seguir para resolver os processos, nunca nenhum processo é igual a outro. Há sempre uma exceção, uma particularidade que distingue um processo de outro, uma nova aprendizagem que, só esta equipa, tem conhecimento.

Por ser a entidade máxima da regulamentação do medicamento em Portugal, estar no Infarmed deu-me a oportunidade de aprender com os peritos da área de regulamentação que possuem uma noção bastante vasta da legislação relacionada com o medicamento e que avaliam, aprovando ou indeferindo, os inúmeros pedidos das firmas (Indústria farmacêutica e consultoras, fundamentalmente). Poder reconhecer, interpretar e discutir os critérios subjacentes a essas avaliações foi uma mais valia impar neste meu estágio.

Considero que foi uma excelente oportunidade estagiar na área da regulamentação no Infarmed e não numa indústria ou consultora pois, como gestora dos processos que chegavam ao Infarmed enviados por estas, pude aprender a reconhecer vários erros que são comumente cometidos e parecem indicar desconhecimento em várias áreas, o que não acontece dentro do Infarmed.

UMM

Por ano são submetidos cerca de 1000 pedidos de AIM e 40 000 pedidos de alterações pós-AIM. Isto resulta num enorme volume de trabalho para uma equipa que não consegue avaliar tudo no tempo que seria o ideal, acabando muitos processos por ficarem pendentes e demorarem mais tempo a serem finalizados. Como tal, ter ficado colocada UMM foi vantajoso para mim, já que me permitiu trabalhar com vários e diferentes tipos de processos e, como estagiária, senti-me útil e necessária na equipa.

A gestão normal de um processo inicia-se por confirmar se os dados do requerente estão corretamente preenchidos, se o pagamento da submissão do pedido já foi efetuado e validado, e se tem os ficheiros necessários para avaliar o pedido – requerimento, cópia da *guideline*, documentos de suporte, eAF e autorização de uso de *email*. Se administrativamente tudo estiver corretamente submetido, avança-se para a avaliação dos documentos, que incluem também os Módulos correspondentes do dossiê de AIM. O titular de AIM tem de explicar o objetivo do pedido de alteração, fundamentar a escolha da tipificação e categorização do mesmo e, se necessário, anexar o documento/norma/PSUSA/PSUR que

serve de fundamento à propostas de modificações. O trabalho do gestor do processo é verificar se está tudo conforme e se é passível de ser aprovado. Caso haja alguma inconformidade, são feitos pedidos de elementos adicionais ou de validação (conforme a fase em que está o processo – avaliação ou validação, respetivamente) até que tudo esteja conforme para finalizar ou iniciar calendarização (conforme o tipo de alteração – IA ou IB e II, respetivamente).

LABORATÓRIO

Esta foi uma oportunidade única de visitar o laboratório de referência para a comprovação da qualidade de medicamentos, onde são feitas, por ano, análises de rotina a cerca de 500 substâncias escolhidas, tanto aleatoriamente, como de acordo com o risco que representam para a saúde⁵. São também feitas análises a substâncias que sejam intercetadas na alfândega por se desconfiar da sua autenticidade. Há, adicionalmente, protocolos com países como Angola, Guiné e Moçambique para os quais são feitas análises prévias para verificar a conformidade de produtos que importem. Muitas vezes, o que se conclui com estas análises é que são falsificações e que, quando há alguma substância ativa, (por vezes nem existe) aparece em doses consideradas sobre-terapêuticas (com potencial toxicidade) ou sub-terapêuticas (com eventual falta de eficácia), com impurezas e/ou com misturas de várias substâncias ativas (*'cocktail'*).

Fizemos o percurso pelo qual o produto a avaliar faz quando chega ao laboratório. O laboratório divide-se em duas áreas: a tecnologia farmacêutica e química e a biológica e microbiológica. Na parte da tecnologia farmacêutica, vimos os equipamentos em funcionamento, nomeadamente em ensaios de dissolução, tendo-nos sido ali confirmado que 98% dos genéricos que são alvo de análise estão em conformidade no que diz respeito à qualidade, eficácia e segurança. Na parte da microbiologia, observámos mais superficialmente a maquinaria essencial para produtos hemolisados.

Embora esteja equipado com inúmero e diversificado equipamento, bem como, dotado de excelentes profissionais, o laboratório não tem capacidade para realizar alguns testes e, para ultrapassar essa limitação, pede o suporte a outros países. Assim como alguns países solicitam a colaboração de Portugal para efetuar determinados testes. Há uma cooperação entre os estados membros, o que também é verificado entre o Infarmed e as indústrias – no caso de inconformidades detetadas, os laboratórios são convocados e convidados a presenciar os resultados dos testes para, posteriormente e com a maior brevidade,

retirarem o produto de circulação. É dada oportunidade à indústria de corrigir a situação, caso contrário, será a Autoridade a agir.

REUNIÃO DA COMISSÃO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO

No dia 30 de julho participámos numa reunião da CAM. Os assuntos discutidos são confidenciais, pelo que, abordarei apenas os aspetos mais superficiais da organização e do decorrer desta.

Quem participa nesta reunião são os membros da CAM, que incluem os avaliadores externos e internos nomeados para esta comissão e a quem foi atribuída a avaliação de processos, cujos pareceres virão a discutir e/ou aprovar nesse plenário, bem como os técnicos superiores associados à Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) (farmacovigilância) e à DAM.

Com três dias úteis de antecedência, é enviada uma ordem de trabalhos da reunião a todos os participantes, na qual se define os assuntos e respetiva sequência que serão abordados.

Esta reunião foi presidida pelo Prof. Dr. Domingos Ferreira, Vice-Presidente da CAM e, como membros, estavam igualmente presentes o Prof. Dr. Francisco Veiga e o Prof. Dr. João José de Sousa⁶.

Esta foi uma ótima oportunidade de ver mais de perto as discussões em volta de certos casos mais complexos e ambíguos, ouvir os peritos da área, perceber os riscos e vantagens envolventes e entender a dimensão e o impacto da gestão e avaliação dos ditos processos.

IV) Ameaças

POSSÍVEL TRANSFERÊNCIA DO INFARMED PARA O PORTO

Poucos meses antes de iniciar o estágio foi noticiado que o Infarmed seria transferido para o Porto. Aquando a minha entrada no estágio, nenhuma decisão ainda tinha sido tomada por parte do governo e assim permaneceu até ao fim do estágio.

Durante este período, várias foram as reuniões e plenários da Comissão de Trabalhadores. Viveu-se um clima de tensão e instabilidade no Infarmed, com os funcionários em risco de deixarem de exercer as suas funções, com possíveis riscos a nível da saúde pública do país e instabilidade nas relações estabelecidas com outras autoridades europeias. A situação dos recursos humanos era, claramente e naturalmente, a que causava maior preocupação.

Não tendo sido diretamente afetada, sinto que, por vezes, fomos perturbados por reuniões inesperadas, inquéritos da Comissão de Trabalhadores e até na disponibilidade do corpo técnico.

Num clima mais regular, harmonioso e calmo talvez se tivessem potenciado melhores condições de aprendizagem mas, mais uma vez, isto deveu-se a situações externas impossíveis de controlar e pelas quais o comportamento e atitude dos colaboradores é, totalmente, justificável e expectável.

CONTACTO APENAS COM UMA ÁREA

Dado o curto período de estágio, infelizmente, não passei pelos vários departamentos da DAM, apenas na UMM. O facto de não ter aprendido sobre a introdução no mercado é, para mim, uma ameaça, já que, é um processo essencial para qualquer indústria que queira lançar um produto no mercado. No entanto, há 40 vezes mais alterações pós-AIM do que introduções no mercado, pelo que, dado o pouco tempo, considero preferível e acertado termos aprofundado esta área, ao invés de superficialmente em várias.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo a regulamentação uma área vital no ramo farmacêutico, penso que, o facto da unidade curricular de Assuntos Regulamentares ser de carácter obrigatório e ser lecionada relativamente perto da altura do início do estágio (4ºano) nos destaca a nós, alunos do MICF da FFUC, pela positiva em relação aos outros estudantes, quer seja numa indústria, quer seja na autoridade nacional. Isso foi, sem dúvida, uma mais valia para o meu estágio, pois possibilitou uma rápida e fácil compreensão do que viriam a ser algumas das minhas tarefas durante estes 3 meses e permitiu-me ter já as bases teóricas para desempenhar as minhas funções no Infarmed.

Qualquer estágio tem, na minha opinião, um valor prático incomparável ao dos livros. Para mim, sempre foi muito difícil perceber o que gostaria de seguir profissionalmente no futuro. O meu plano era experienciar o maior número de ramos possíveis da área farmacêutica para, posteriormente, ter uma ideia do que seguir profissionalmente, enriquecendo também, desta forma, o meu currículo. Como tal, por ter gostado de estudar Assuntos Regulamentares, decidi aproveitar a oportunidade que a FFUC dá de estagiar na área da regulamentação no local que para mim, é o mais indicado para tal, na Autoridade Nacional do Medicamento – o Infarmed.

Posso agora dizer, com clareza, que foi uma ótima decisão, na medida em que me suscitou um verdadeiro gosto pela área da regulamentação e me abriu outras possibilidades profissionais para o futuro.

Gostaria de deixar uma nota de apreço para toda a equipa da UMM, mais especialmente para a técnica superior que com quem contactei diariamente, a Dra. Leonor, que foi, se não a razão principal, para o meu despertar deste interesse na área da regulamentação, já que me incitou a colaborar na gestão dos processos de forma atenta, rigorosa, criteriosa, com brio, a assumir responsabilidades, a aprender a trabalhar numa equipa com tantas valências, a desafiar-me e a superar-me.

Mais uma vez, acredito que um dos principais fatores para apreciarmos o nosso estágio e usufruirmos a nível de aprendizagem está relacionado com a equipa e com o ambiente de trabalho e, desse modo, sinto que tive uma influência bastante positiva.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos – Decreto-Lei n.º 288/2001 - D. R. I-A Série. 261 (2001) 7150–7165.
2. INFARMED – O Infarmed [Em linha] [Acedido a 21 agosto 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
3. INFARMED – Sobre o Infarmed [Em linha] [Acedido a 21 agosto 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/sobre-o-infarmed>
4. INFARMED – Direção de Avaliação de Medicamentos [Em linha] [Acedido a 21 agosto 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>
5. INFARMED – Controlo laboratorial de medicamentos [Em linha] [Acedido a 21 agosto 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos>
6. INFARMED – Comissão de Avaliação de Medicamentos [Em linha] [Acedido a 21 agosto 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>

5. ANEXO



Acolhimento Formação e Treino

NOME DO FORMANDO: CAROLINA BATISTA RAMOS
 Nº Mec.: 86209
 SERVIÇO: DAM
 ORIENTADOR: Dr.ª Dina Lopes

O INFARMED, I.P.
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Fundação ▶ Estrutura / Equipa dirigente ▶ Equipa ▶ Atribuições ▶ Clientes ▶ Política da Qualidade ▶ Melhoria Contínua ▶ Divulgação de informação ▶ Documentos Institucionais ▶ Publicações
ESTAGIAR NO INFARMED
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Instalações ▶ Código de conduta ▶ Direitos e Deveres do Estagiário ▶ Horário e Assiduidade ▶ Segurança e Saúde no Trabalho ▶ Boas práticas na utilização do e-mail ▶ Uniformização nas referências ao instituto ▶ Utilização Segura das Tecnologias de Informação ▶ Boas práticas na utilização da rede ▶ Pedido de serviço e notificação de incidentes ▶ CDTC - Biblioteca ▶ Salas de Reunião ▶ Serviço de Refeitório / Copas ▶ Contactos e Horários de atendimento

O TRABALHADOR QUE ACOLHEU: LD DATA: 02/05/2018

O FORMANDO ACOLHIDO: Carolina Batista Ramos DATA: 02/05/2018

ACOLHIMENTO CD		
SOLICITADO	REALIZADO	PRESENÇA

Contactos URH: 7290 (Margarida Fernandes); 7314 (José Viana) - E-MAIL INSTITUCIONAL: drhfp-urh@infarmed.pt

Parte III

RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE FARMÁCIA HOSPITALAR

Lista de Abreviaturas

- FH – Farmacêutico hospitalar
- HCD – Hospital CUF Descobertas
- HCIS – Hospital CUF Infante Santo
- JMS – José Mello Saúde
- MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
- SF – Serviços Farmacêuticos
- SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

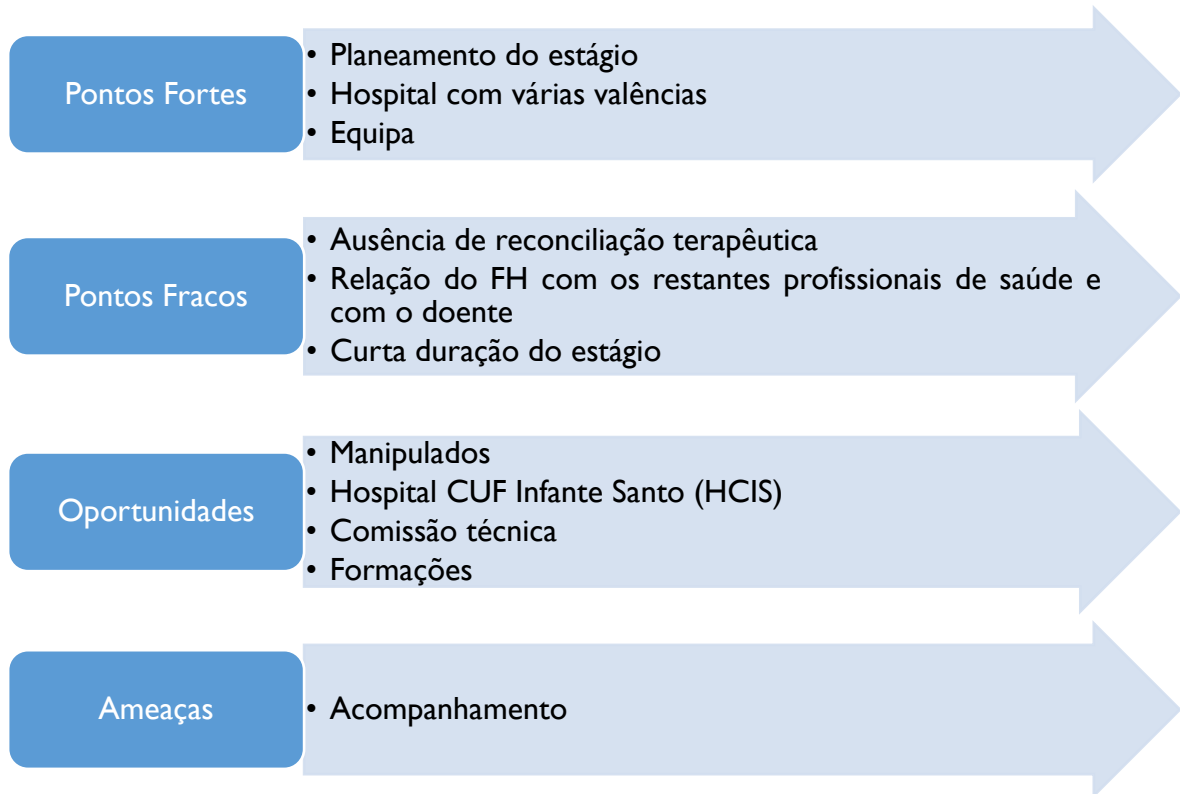
I. INTRODUÇÃO

O Hospital CUF Descobertas (HCD) pertence ao grupo José de Mello Saúde¹ (JMS) e preza-se pelo seu centro de maternidade e neonatologia, bem como dos restantes serviços que fazem deste hospital uma referência no país pela excelência do corpo clínico, ampla oferta de serviços e iniciativa tecnológica.^{2,3} Os serviços farmacêuticos têm uma grande responsabilidade e volume de trabalho neste hospital, já que têm a seu cargo uma variedade de serviços a que respondem prontamente.^{2,3}

De 10 de setembro a 2 de novembro do ano 2018 tive a oportunidade de estagiar nos Serviços Farmacêuticos do HCD, sob orientação da Dra. Joana Marques, responsável pelo planeamento e organização do meu estágio.⁴ Os serviços farmacêuticos são dirigidos pela diretora técnica Dra. Ana Margarida Freitas e a sua equipa é composta por várias farmacêuticas, um técnico de farmácia e auxiliares.⁵ As áreas da farmácia hospitalar nas quais exerci funções, com frequência semanal, foram: Gestão da Qualidade, Distribuição, Receção e Armazenamento, Oncologia, Farmácia Clínica e Farmacocinética e Preparações Galénicas (estéreis e não estéreis).⁴

2. ANÁLISE SWOT

Apresento de seguida uma análise SWOT, que abordará, de forma sucinta, fatores internos (S – *Strengths* / Pontos Fortes e W – *Weaknesses* / Pontos Fracos) e fatores externos (O – *Opportunities* / Oportunidades e T – *Threats* / Ameaças) decorrentes do meu estágio.



I) Pontos Fortes

PLANEAMENTO DO ESTÁGIO⁴

O planeamento do estágio (Anexo I) foi feito ao longo da primeira semana, na qual se decidiu a passagem semanal pelas diversas áreas da farmácia hospitalar. Cada uma destas áreas está atribuída a uma farmacêutica, permitindo-me um contacto mais próximo com a equipa e assistir a diferentes métodos de trabalho. Para além de ser uma forma de organização que considero bastante lógica e eficiente, permitiu-me assimilar conhecimentos de cada área distintamente e ir, cada semana, previamente preparada para o tipo de trabalho que surgiria, não ficando nenhum serviço por conhecer.

HOSPITAL COM VÁRIAS VALÊNCIAS⁶

Sendo o HCD um hospital com uma grande variedade de serviços a oferecer ao doente, tive contacto com os diversos setores em que o farmacêutico hospitalar intervém.

No decorrer do estágio pude validar prescrições do internamento, cirurgia, cuidados intensivos, atendimento permanente, recobro pós-cirurgia e preparação para cirurgia. Normalmente, acompanhava a farmacêutica na validação, altura em que ela me questionava sobre determinados fármacos, suas funções, contraindicações e doses. Isto pressupunha um conhecimento prévio e estudo de farmacologia e farmacoterapia. Deste modo, tomei conhecimento dos medicamentos de uso hospitalar, doses e tempos de administração indicados para profilaxia e tratamentos mais usuais para cada área médica e patologia. A validação farmacoterapêutica das prescrições médicas dos clientes internados foi, sem dúvida, onde pude aplicar os meus conhecimentos e aprender mais sobre farmacoterapia e as próprias patologias que levaram o doente a procurar ajuda. Considero que é a função do farmacêutico hospitalar mais interessante, mais dinâmica e envolvente, tanto com o restante pessoal médico como com o doente.

O facto de ser dos únicos hospitais da rede CUF a preparar citotóxicos traz um trabalho acrescido a esta equipa. Na oncologia pude aprender mais sobre pré-medicação para tratamentos oncológicos e estar em contacto com vários protocolos indicados para diferentes tipos de cancros.

O HCD é o hospital da rede privilegiado para maternidade. Assim, tive oportunidade de fazer o acompanhamento de grávidas desde a entrada no hospital até ao momento do bebé poder sair do hospital, passando ou não pela neonatologia onde, por vezes, surgia a necessidade de preparar nutrições parentéricas e fazer ajustes de medicação antibiótica, a qual tinha de ser monitorizada.

Na distribuição tomei consciência dos inúmeros fármacos usados pelo hospital, quais os mais usuais e os menos usados, aprendi sobre gestão de stocks e armazenamento, pude ir aos vários serviços entregar a medicação e a constatar a relação entre os vários profissionais de saúde.⁷ Também assisti ao reembalamento de medicamentos em dose unitária, quando estes não apresentavam as condições necessárias para este tipo de distribuição, salvaguardando que o medicamento nesta nova apresentação é corretamente identificado com o nome genérico (DCI), dose, lote e prazo de validade.⁸

EQUIPA

A equipa é maioritariamente composta por farmacêuticas. Há apenas um técnico de farmácia e os restantes membros são auxiliares. Todos colaboram para o melhor funcionamento do hospital.

A equipa farmacêutica demonstrou desde o início ser bastante competente, nunca se conformando com prescrições, doses ou administrações com as quais não concordava, fazendo sempre questão de reunir com o médico prescriptor para esclarecer qualquer situação e chegar a um consenso, visando o melhor para o doente.^{6,9} Também reuniam com a equipa de enfermagem em casos de administrações menos usuais, medicação ou formas farmacêuticas novas ou qualquer outra situação que requeresse o esclarecimento farmacêutico, uma vez que somos os especialistas do medicamento.⁹

Foi francamente formativo poder constatar este constante questionar e o pôr em análise as diversas prescrições, constituindo-se o corpo farmacêutico como o último filtro e o elemento de validação da medicação necessária a cada caso.

Os auxiliares tratavam das questões mais administrativas e organizacionais de modo a não haver quebras de *stocks*, erros humanos, má organização de espaço e armazenamento, deixando sempre cada serviço com o abastecimento devido, de modo a nunca faltar nada ao doente.¹⁰

II) Pontos Fracos

AUSÊNCIA DE RECONCILIAÇÃO TERAPÊUTICA

Considero um ponto negativo o facto de não ser feita reconciliação terapêutica, pois penso ser da máxima importância rever a medicação do doente, compatibilizar a sua medicação habitual (do domicílio) com a prescrição hospitalar, prevenir duplicações ou interações medicamentosas e assegurar a continuidade da adesão à terapêutica no domicílio.⁶

RELAÇÃO DO FH COM OS RESTANTES PROFISSIONAIS DE SAÚDE E COM O DOENTE

Há ainda alguma dificuldade em os diferentes profissionais de saúde reconhecerem o trabalho e mérito dos seus colegas. Apesar de ter assistido a reuniões construtivas entre médicas e farmacêuticas para discutir certos casos, ainda não há um lugar do farmacêutico hospitalar próximo do doente e da restante equipa médica e de enfermagem. O farmacêutico, sendo o especialista do medicamento, poderia e deveria fazer aconselhamento farmacêutico ao doente, resolver questões sobre a medicação e respetivos efeitos secundários e assessorar as equipas de saúde. Penso que é uma falha que deverá ser colmatada, pois o médico, para além de ter muitos doentes sob sua vigilância e responsabilidade, está, a maior parte das vezes, ausente e os enfermeiros não têm os

conhecimentos nem a responsabilidade de esclarecer o doente quanto a este tipo de dúvidas.

CURTA DURAÇÃO DO ESTÁGIO

É minha opinião que, o período para estágio em Farmácia Hospitalar, dois meses, é bastante curto – o mais curto de todos.

Apesar de ter conseguido passar por todas as áreas do farmácia hospitalar, apenas o pude fazer pelo período muito limitado de uma semana, o que é, inevitavelmente, pouco tempo para aprender tudo o que há a aprender em cada um destes setores.

Foi com grande pena minha que tive de abandonar o HCD e a sua equipa pois, na altura em que saí, já estava totalmente integrada e já tinha adquirido os conhecimentos básicos das particularidades de cada serviço, pelo que seria uma ótima altura para os aplicar na prática com mais autonomia e confiança.

III) Oportunidades

MANIPULADOS⁸

Os serviços farmacêuticos do HCD desempenham um papel fundamental na formulação e produção de medicamentos indisponíveis no mercado devido às suas especificidades, como é o caso de preparações parentéricas para uso pediátrico ou nos adultos, dependendo das suas limitações, adaptando o medicamento ao perfil fisiopatológico do doente.⁸ Durante a minha semana de preparação de manipulados estéreis e não estéreis tive a oportunidade de preparar ácido bórico para uso otorrino, midazolam solução oral a 2%, cápsulas de azitromicina, papéis medicamentosos de lactose, nutrições parentéricas, bevacizumab 5mg/0,2mL intraocular para uso *off-label* de retinites diabéticas, bochechos de nistatina e colírios fortificados. Além disso, pude entrar na câmara de citotóxicos e, apesar de não os manipular, pude ver a preparação de tratamentos para quimioterapia.

Todos estes medicamentos são sujeitos a controlos laboratoriais para assegurar a sua qualidade e segurança.⁸ O processo é, desde o início, monitorizado e validado duplamente e o produto final só é utilizado após confirmação das análises físico-químicas e microbiológicas.⁸

Esta foi a maior oportunidade do estágio, já que nem todos os hospitais têm esta valência e, devido ao elevado número de doentes no HCD com certas especificidades, pude fazer este tipo de preparações várias vezes.

HOSPITAL CUF INFANTE SANTO (HCIS)

Como parte integrante do estágio houve uma semana em que trocámos de hospital e fomos para o HCIS. Aqui tivemos uma diferente perceção do funcionamento do hospital e das suas equipas de saúde. As competências específicas dos serviços farmacêuticos no HCIS passam pelo seguimento farmacoterapêutico do doente oncológico e atendimento ambulatório em caso de acidentes de trabalho e escolares.¹⁰

O farmacêutico tem um papel mais clínico e próximo do doente, já que trabalha no piso do serviço a que lhe está atribuído e não na zona dos serviços farmacêuticos, isolado das restantes equipas e dos doentes. Isto permite estar mais perto para esclarecimentos, conhecer os doentes e as suas preocupações, auxiliar os enfermeiros em questões ligadas à tecnologia farmacêutica (por exemplo), reavaliar com o médico a melhor opção terapêutica para o doente, fazer uma monitorização clínica do estado do doente e respetiva reconciliação terapêutica (Anexo II). Onde notei mais impacto da sua importância foi no hospital de dia, nos tratamentos oncológicos – a minha passagem por este serviço coincidiu com o início de tratamento de uma doente e, desse modo, pude assistir ao aconselhamento farmacêutico que lhe foi dado. Foi explicado o tipo de tratamento que estava a começar, possíveis efeitos secundários indesejáveis, foi questionada sobre a medicação que tomava habitualmente (medicamento, dose e administração), bem como produtos naturais, foi feita uma pesquisa para interações desta medicação com a nova da quimioterapia, foram dados alguns conselhos para melhorar a qualidade de vida da doente durante este período e foi um diálogo que visou tranquilizar e incentivar a doente. Achei bastante útil e lógica a presença de uma farmacêutica no hospital de dia, tanto para o doente como para a restante equipa.

COMISSÃO TÉCNICA¹¹

Devido a pedidos especiais dos médicos para uso de medicamentos que não se encontram disponíveis no hospital, foi pedido para fazer uma pesquisa sobre esses mesmos medicamentos, que contemplasse os pontos: Indicações, Mecanismo de Ação, Posologia, Farmacocinética, Interações/Precauções, Ensaio Clínicos (Tolerabilidade e Resumo dos mesmos), Protocolo de Farmacovigilância Ativa, Avaliação Prévia do INFARMED, I.P., Alternativas Terapêuticas, Recomendações e Custos, Conclusões, Impacto esperado e Bibliografia.

Os medicamentos poderiam não fazer parte da lista da farmácia do hospital por diversos motivos, tais como por desvantagem económica, por se ter adquirido anteriormente um e

nunca ter sido vista necessidade de troca, por falta de AIM, por não estar comercializado em Portugal ou por ser um manipulado que não consta no manual da JMS.

No meu caso, tive de procurar sobre o uso *off-label* do Minoxidil oral para o tratamento da alopecia e sobre o Edoxabano (Lixiana®) (Anexo III).

A finalidade deste trabalho seria dar um parecer sobre a aquisição desses medicamentos, cuja decisão é tomada em comissão técnica do hospital, em que se reúnem 3 médicos e 3 farmacêuticos para debater ideias e aprovar ou recusar o parecer.¹¹

Achei este trabalho de pesquisa bastante interessante porque, para além de ser uma ótima oportunidade para conhecer melhor estes medicamentos e as suas características, teve uma finalidade de grande importância e utilidade para o hospital.

FORMAÇÕES

Tive a oportunidade de participar numa formação – ‘Rastreamento Auditivo Neonatal (2013 – 2017)’. Apesar da palestra ter sido mais dirigida a outros profissionais de saúde (médicos e enfermeiros), achei esta palestra bastante enriquecedora, pois apresentaram dados estatísticos bastante interessantes e foi dada ênfase ao controlo de Vancomicina e Gentamicina pela sua ototoxicidade.

IV) Ameaças

ACOMPANHAMENTO

O facto de sermos cinco estagiárias num hospital com tantos doentes e tantas funções centrais importantes fazia com que, por vezes, não houvesse disponibilidade de acompanhamento por parte das farmacêuticas, devido ao elevado número de atividades e celeridade que lhes era requerido na sua execução (Anexo IV). Fui gentil e honestamente avisada, logo desde início, que este estágio subentendia que estudasse e me adaptasse ao funcionamento do dia a dia dos serviços farmacêuticos. Caso não soubesse algo, o objetivo seria eu ir pesquisar sobre o assunto e vir preparada para explicar e debater ideias com a farmacêutica que fosse a minha tutora nessa semana. Este método acabou por se revelar bastante útil uma vez que, devido à pesquisa intensiva e compreensão mais aprofundada de certos temas, me permitiu interiorizar melhor os conhecimentos.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Depois de ter passado pelo estágio de farmácia comunitária e pelo estágio no âmbito da regulamentação no Infarmed, este foi o estágio que me senti mais posta à prova e onde sinto que mais aprendi e desenvolvi o meu conhecimento a nível farmacêutico.

O facto de ter estado no HCD e não noutra hospital, foi uma enorme mais-valia para mim porque pude ver como é o dia-a-dia de uma farmacêutica hospitalar, em particular num hospital tão grande e importante como este. Permitiu-me experienciar muito do que há para conhecer e fazer nesta área e, por isso, estou muito grata. É, talvez, o estágio que gostei mais e que me direcionou quanto ao que procurar para seguir profissionalmente.

Não posso deixar de fazer um agradecimento especial à Prof. Dra. Isabel Vitória e à Prof. Dra. Lígia Salgueiro pela amabilidade e dedicação que tiveram em arranjar-me uma vaga para setembro em farmácia hospitalar, o que não costuma ser usual, ainda para mais, na minha primeira escolha – o HCD. O meu muito obrigada.

Por último, não poderia deixar de dar o meu maior e mais sincero agradecimento à equipa técnica da farmácia do HCD – Dra. Margarida, Dra. Joana, Dra. Leonor, Dra. Isabel, Dra. Silvia, Dra. Susana, Dra. Cláudia, Dra. Filipa, Dra. Rita, Dr. Rui, Sr. João, Hugo S., Hugo C., Ricardo B., D. Ana, Paula e José pela forma como me acolheram e os ensinamentos que me transmitiram.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JOSÉ DE MELLO SAÚDE – História. (2017) [Acedido em: 22 janeiro 2019]. Disponível na internet: <https://www.josedemellosaude.pt/jose-de-mello-saude/historia>
2. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – O Hospital. (2017) [Acedido em: 22 janeiro 2019]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/ohospital/apresentacao>
3. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Infraestruturas. (2017) [Acedido em: 22 janeiro 2019]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/ohospital/infraestruturas>
4. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Estágios Curriculares. (2017) [Em linha] [Acedido em: 22 janeiro 2019]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros/servicos-farmacuticos/estagios-curriculares>
5. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Serviços Farmacêuticos. (2017) [Acedido em: 22 janeiro 2019]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros/servicos-farmacuticos>
6. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Cuidados Farmacêuticos. (2017) [Em linha] [Acedido em: 22 janeiro 2019]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros/servicos-farmacuticos/atividades-farmacuticas/cuidados-farmacuticos>
7. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Gestão de Medicamentos. (2017) [Em linha] [Acedido em: 22 janeiro 2019]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros/servicos-farmacuticos/atividades-farmacuticas/gestao-de-medicamentos>
8. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Farmacotecnia. (2017) [Em linha] [Acedido em: 22 janeiro 2019]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros/servicos-farmacuticos/atividades-farmacuticas/farmacotecnia>
9. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Indicadores de Atividade. (2017) [Em linha] [Acedido em: 22 janeiro 2019]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros/servicos-farmacuticos/indicadores-de-atividade>
10. HOSPITAL CUF INFANTE SANTO – Serviços Farmacêuticos. (2017) [Acedido em: 22 janeiro 2019]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/infante-santo/centros/servicos-farmacuticos>

11. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Comissões Técnicas. (2017) [Em linha] [Acedido em: 22 janeiro 2019]]. Disponível na internet: <https://www.saudecuf.pt/unidades/descobertas/centros/servicos-farmaceuticos/atividades-farmaceuticas/comissoes-tecnicas>

5. ANEXOS

ANEXO I: Planejamento do Estágio no HCD

10–14 setembro	Gestão da qualidade (kaisen)
17–21 setembro	Oncologia
24–28 setembro	Farmácia Clínica e Farmacocinética do IG5 (Cuidados intensivos, internamentos, grávidas, cirurgia)
1–5 outubro	Preparações Galénicas (estéreis e não estéreis)
8–12 outubro	Distribuição, recepção e armazenamento
15–19 outubro	Hospital CUF Infante Santo
22–26 outubro	Farmácia Clínica e Farmacocinética do IG6 (Pré cirurgia e recobro)
29–2 novembro	Repetição de serviços conforme necessidade e disponibilidade

ANEXO III: Parecer destinado à Comissão Técnica – Edoxabano

Estudo prévio relativo a um pedido de introdução de um novo medicamento	
Medicamento	Edoxabano
Formas Farmacéuticas e Dosagens	Comprimido 15 mg Comprimido 30 mg Comprimido 60 mg
Indicações Terapêuticas Propostas	Prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular (FANV) e Tratamento e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e de embolia pulmonar (EP)

1) INDICAÇÕES

O Edoxabano está prescrito para:

- Prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular (FANV), com um ou mais fatores de risco, tais como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, AVC ou ataque isquémico transitório (AIT) prévios.
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP) e prevenção da TVP e da EP recorrentes em adultos.

2) MECANISMO DE AÇÃO

O edoxabano é um inibidor direto e reversível, altamente seletivo do fator Xa, uma protease do tipo serina que se localiza na via final comum da cascata da coagulação. O edoxabano inibe o fator Xa livre e a atividade da protrombina. A inibição do fator Xa na cascata da coagulação reduz a formação de trombin, prolonga o tempo de coagulação e reduz o risco de formação de trombos.

3) POSOLOGIA

Prevenção de AVC e embolismo sistémico: A dose recomendada é de 60 mg uma vez por dia. A terapêutica com edoxabano em doentes com FANV deve ser continuada a longo prazo.

Tratamento da TVP, tratamento da EP e prevenção da TVP e da EP recorrentes (TEV): A dose recomendada é de 60 mg uma vez por dia após a utilização inicial de um anticoagulante parentérico durante pelo menos 5 dias. O edoxabano e o anticoagulante parentérico inicial não devem ser administrados simultaneamente. A duração da terapêutica para o tratamento da TVP e da EP e prevenção do TEV (tromboembolismo venoso) recorrente deve ser individualizada após uma avaliação cuidadosa do benefício do tratamento relativamente ao risco de hemorragia. Uma duração curta da terapêutica (de pelo menos 3 meses) deve basear-se em fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia recente, traumatismo, imobilização), sendo

que durações mais prolongadas devem basear-se em fatores de risco permanentes ou em TVP ou EP idiopáticas.

Na FANV e no TEV, a dose recomendada é de 30 mg uma vez por dia em doentes com um ou mais dos fatores clínicos seguintes:

- Compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina [CrCl] 13 - 30 ml/min)
- Baixo peso corporal ≤ 60 kg
- Utilização concomitante dos seguintes inibidores de glicoproteína-P (gp-P): ciclosporina, dronedrona, eritromicina ou cetoconazol

Transições DE e PARA edoxabano:

DE varfarina PARA edoxabano	descontinuar a varfarina e começar o edoxabano quando o INR ₂₋₃
DE edoxabano PARA varfarina	reduzir a dose de edoxabano para metade e iniciar varfarina concomitantemente. Avaliar semanalmente o INR e quando este for ≥2, descontinuar o edoxabano
DE um não antagonista de vit. K PARA edoxabano	descontinuar o não antagonista de vit. K e iniciar o edoxabano na altura em que seria dada a sua próxima dose.
DE heparina de baixo peso molecular PARA edoxabano	descontinuar a heparina e iniciar o edoxabano na altura em que seria a sua próxima administração
DE edoxabano PARA anticoagulantes injetáveis	descontinuar o edoxabano e iniciar o injetável na altura em que seria a sua próxima dose.

4) FARMACOCINÉTICA

Absorção (T _{max})	1 - 2 horas
Metabolismo	Hidrólise, conjugação ou oxidação, CYP3A4/5
Biodisponibilidade	62%
Tempo de semi-vida	10-14 horas
Ligação a proteínas	33%
Excreção	Renal 50%

5) INTERAÇÕES / PRECAUÇÕES

O edoxabano é predominantemente absorvido no trato gastrointestinal (GI) superior. Desta forma, os medicamentos ou afetações que aumentam o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal têm o potencial de reduzir a dissolução e absorção do edoxabano.

MEDICAMENTOS	INTERAÇÕES
--------------	------------

Inibidores da gp-P	Ciclosporina, dronedrona, eritromicina, cetoconazol, quinidina ou verapamil → aumento das concentrações plasmáticas do edoxabano A utilização concomitante de edoxabano com: Ciclosporina, dronedrona, eritromicina ou cetoconazol → redução da dose para 30 mg uma vez por dia. Quinidina, verapamil ou amiodrona → não requer redução da dose. Outros inibidores da gp-P, incluindo inibidores da protease do VIH, não foram estudados
Indutores da gp-P	A administração de edoxabano com: rifampicina → redução na média da AUC do edoxabano e a uma semivida mais curta, com possíveis reduções dos seus efeitos farmacodinâmicos. fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hiperico → redução das concentrações plasmáticas de edoxabano
Substratos da gp-P	O uso concomitante da digoxina e do edoxabano produz um aumento das Cr _{CL} de ambos, não sendo, no entanto, necessário alterar a dose de edoxabano
Anticoagulantes, inibidores da agregação plaquetária, AINEs e ISRS/IRSN	A sua administração com edoxabano é contraindicada devido a um aumento do risco de hemorragia

PRECAUÇÕES	
Risco hemorrágico	Foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gastrointestinal, genitourinária) e anemia durante o tratamento prolongado com edoxabano, em comparação com o tratamento com AVK. A administração de Edoxabano deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave.
Idosos	A administração de Edoxabano com AAS em doentes idosos deve ser feita com precaução devido ao risco potencialmente mais elevado de hemorragia.
Compromisso renal	A AUC plasmática em indivíduos com compromisso renal ligeiro (CrCl > 50 - 80 ml/min), moderado (CrCl 30 - 50 ml/min) e grave (CrCl < 30 ml/min, mas que não estão a fazer diálise) aumentou em relação aos indivíduos com função renal normal. Doença renal em fase terminal ou a fazerem diálise → não recomendado
Função renal na FANV	Observou-se uma tendência para uma redução da eficácia com o aumento da depuração da creatinina para o edoxabano em comparação com a varfarina bem controlada. Por conseguinte, o edoxabano só deve ser utilizado em doentes com FANV e com uma depuração da creatinina elevada
Compromisso hepático	A administração de edoxabano com AAS em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado → com precaução
Cirurgia	Se for necessário descontinuar a anticoagulação para reduzir o risco de hemorragia em procedimentos cirúrgicos ou outros, o tratamento

	com edoxabano deve ser interrompido logo que possível e, de preferência, pelo menos 24 horas antes do procedimento. Após o procedimento cirúrgico, Edoxabano deve ser reiniciado logo que esteja estabelecida uma hemostase adequada, tendo em consideração que o tempo até início do efeito terapêutico do anticoagulante do edoxabano é de 1 - 2 horas. Se não for possível administrar medicamentos orais durante ou após a intervenção cirúrgica, pode considerar-se a administração de um anticoagulante parentérico e, seguidamente, alterar para Edoxabano oral uma vez por dia.
Situações não estudadas ou cuja segurança e eficácia ainda não estejam estabelecidas	A sua utilização não é recomendada e o seu possível uso deverá ser vigiado e controlado: Válvulas cardíacas protéticas e estenose mitral moderada a grave, doentes com EP hemodinamicamente instáveis ou doentes que requerem trombolise ou embolotomia pulmonar, doentes com cancro ativo, doentes com valores elevados de enzimas hepáticas (ALT/AST ≥ 2 x LSN) ou com bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN
Interação com outros medicamentos que afetam a hemostase	Pode aumentar o risco de hemorragia - ácido acetilsalicílico, inibidores plaquetários P2Y ₁₂ , outros agentes antitrombóticos, terapêutica fibrinolítica, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) crónicos.

Edoxabano 15 mg não é indicado como monoterapia já que poderá resultar numa diminuição da eficácia. É indicado apenas no processo de alteração de Edoxabano 30 mg para um AVK, juntamente com uma dose apropriada de AVK.

O efeito anticoagulante do edoxabano não pode ser monitorizado com segurança através de análises laboratoriais padrão.

Não está disponível um agente de reversão anticoagulante específico para o edoxabano.

A hemodilise não contribui de forma significativa para a eliminação do edoxabano.

6) ENSAIOS CLÍNICOS

O ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation) foi um estudo de fase 3, com três braços, aleatorizado, em dupla ocultação, em dupla simulação, global, em que o edoxabano, numa única toma diária, foi comparado com varfarina. O estudo incluiu 21.105 doentes com fibrilhação auricular não-valvular com risco moderado a elevado de evento tromboembólico, acompanhados em 1.393 centros de 46 países, sendo 10 deles portugueses. O ENGAGE AF-TIMI 48 comparou duas estratégias terapêuticas com edoxabano, 60 mg (com redução para 30 mg) uma vez ao dia, e 30 mg (com redução para 15 mg) uma vez ao dia, com varfarina, em doentes com fibrilhação auricular não-valvular, num período mediano de 2,8 anos. A dose foi reduzida em função de clearance da creatinina (CrCL) entre 30 e 50 ml/min, do peso corporal ≤ 60 kg ou da utilização de certos inibidores de glicoproteína p. Até hoje, o ENGAGE AF-TIMI 48 foi o maior e mais longo ensaio global de comparativo realizado com um novo anticoagulante oral, em doentes com fibrilhação auricular não valvular.

O **Hokusai-VTE** foi um estudo de fase 3, global, guiado por eventos, aleatorizado, em dupla ocultação e em dupla simulação, com grupos paralelos, envolvendo 8.252 doentes de 493 centros de 37 países. O objetivo foi avaliar o efeito de edoxabano com varfarina em doentes com TVP ou com TPE e EP. O estudo Hokusai-VTE foi desenhado para repetir a prática clínica, usando uma duração terapêutica fixável de 3 a 12 meses, num largo grupo de doentes que sofreram de TEV, tratados, inicialmente com anticoagulação injetável (heparinas) durante, pelo menos, 3 dias, a terapêutica standard atual. Numa fase inicial do tratamento, em open-label, os doentes foram aleatorizados para receberem enoxaparina ou heparina não fracionada. Após este tratamento, os doentes foram aleatorizados para receberem edoxabano 60 mg/uma vez ao dia [foi usado dose reduzida para doentes com CrCL entre 30 e 30 mL/min, peso corporal ≥ 60 kg, ou a utilizar alguns tipos de inibidores da glicoproteína p], ou o comparador, varfarina. No braço comparador, os doentes receberam, inicialmente, tratamento com heparina em associação com varfarina titulada para o alcance de um INR entre 2,0 e 3,0. De seguida, suspenderam a heparina e mantiveram a varfarina em monoterapia. A duração do tratamento foi de três meses a um ano. A duração do tratamento no decorrer do estudo foi determinada pelo investigador com base nas características clínicas de cada doente.

7) PROTOCOLO DE FARMACOVIGILÂNCIA ACTIVA

Summary of safety concerns	
Important identified risks	Bleeding due to: • drug interaction in combination with other drugs known to increase the risk of bleeding eg, aspirin, NSAIDs • inappropriate administration of 60 mg dose (misdiagnosis avoided by use of 30mg dose, eg in combination with use of strong P-gp inhibitors, in patients with low body weight ≤ 60 kg, and in patients with moderate to severe renal impairment (CrCL 15-30 mL/min))
Important potential risk	Hepatic Dysfunction
Important potential risk	Trend towards decreasing efficacy in NVAF subjects with high Creatinine Clearance
Missing information	Lack of reversal agent
Missing information	Paediatric use
Missing information	Reproductive and development toxicity (Pregnancy and lactation)
Missing information	Patients with hepatic impairment
Missing information	Patients with severe renal impairment (CrCL < 30 mL/min) or end-stage renal disease (CrCL < 15 mL/min or on dialysis)
Missing information	Patients with mechanical heart valves
Missing information	Concomitant with dual antiplatelet therapy
Missing information	CrCL label use in Europe in populations in indications outside the approved indications per European SmPC

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional.

O titular de AIM deverá assegurar que em cada Estado Membro no qual Edoxabano é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que venham a utilizar Edoxabano deverão receber o RCM, Guia do prescritor para os profissionais de saúde e Cartão de alerta do doente. O objetivo é atenuar o risco de hemorragias nos doentes tratados com Edoxabano,

- Rivaroxabano (Xarelto)
- Dabigatran etexilato (Pradaxa)
- Varfarina (Varfine)
- Acenocumario (Sintrom)

Quadro 7 Resultados de segurança e eficácia dos principais ensaios clínicos com os DOAC no tratamento da TVP

Estado (DOAC)	Resultado de eficácia					
	Razão de risco de TEV ou morte relacionada (%) (risco/benefício)	HR (95%CI)	Hemorragia maior (%) (risco/benefício)	HR (95%CI)	Hemorragia menor ou não maior (risco/benefício relevante) (%) (risco/benefício)	HR (95%CI)
Tratamento - Fase Aguda						
RE-COVER (Dabigatran)	2,4 / 2,2	1,10 (0,93 - 1,44)	2,7 / 2,9	0,82 (0,45 - 1,46)	5,1 / 6,8	0,63 (0,47 - 0,84)
RE-COVER II (Dabigatran)	2,4 / 2,2	1,09 (0,65 - 1,82)	3,2 / 3,7	0,69 (0,66 - 1,30)	-	0,42 (0,45 - 0,64)
ERISTEM TVP (Rivaroxabano)	2,1 / 2,0	0,68 (0,44 - 1,04)	0,8 / 1,2	0,65 (0,33 - 1,30)	0,1 / 0,1	0,57 (0,76 - 1,25)
ERISTEM IV (Rivaroxabano)	2,1 / 1,8	1,12 (0,75 - 1,68)	1,1 / 1,2	0,49 (0,21 - 0,79)	1,6 / 1,4	0,40 (0,76 - 1,07)
AMPLIFY (Apixabano)	2,3 / 2,7	0,84 (0,60 - 1,18)	0,9 / 1,8	0,32 (0,27 - 0,55)	4,3 / 5,7	0,44 (0,36 - 0,55)
HOKUSAI TVP (Edoxabano)	3,2 / 3,5	0,89 (0,70 - 1,13)	3,4 / 3,6	0,64 (0,55 - 1,21)	0,5 / 0,3	0,61 (0,71 - 0,94)

FÁRMACO	DABIGATRANO	RIVAROXABANO	APIKABANO	EDOXABANO
MEDANISMO DE AÇÃO	Inibidor directo do factor IIa	Inibidor directo do factor IIa	Inibidor directo do factor IIa	Inibidor directo do factor IIa
PRÓ-FÁRMACO	Dabigatran-etexilato	não	não	não
T _{max} (h)	0,5 - 2	2-4	3-4	3-2
T _{1/2} (h)	14 - 17	5 - 13	12	6 - 11
BIODISPONIBILIDADE (%)	6	80 - 100	50	62
LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	35	92	87	35
ELIMINAÇÃO RENAL (%)	80	33	25	35
CONTROLO DA HEMORRAGIA	Idarucumab, OCP, OCPa, rFVIIa, Dialisável	sem antídoto específico, OCP, OCPa, rFVIIa, não dialisável	sem antídoto específico, OCP, OCPa, rFVIIa, não dialisável	sem antídoto específico, OCP, OCPa, rFVIIa, não dialisável
TEMPO DE HOMEOSTASE APÓS INTERRUÇÃO DO FÁRMACO (h)	12	5 - 9	8 - 15	4 - 10

assegurando a consciencialização do prescritor e fornecendo orientações para um melhor acompanhamento.

O guia do prescritor deverá conter os seguintes elementos chave:

- Informação relevante sobre os riscos de hemorragia
- Formenores sobre a população com um risco potencialmente mais elevado de hemorragia
- Contraindicações
- Recomendações para o ajuste posológico nas populações em risco, incluindo os doentes com compromisso renal ou hepático, baixo peso corporal e a utilizarem concomitantemente alguns inibidores da gp-P
- Orientação sobre a alteração do tratamento de ou para Edoxabano
- Orientação sobre cirurgias ou procedimentos invasivos e descontinuação temporária
- Gestão de situações de sobredosagem e hemorragia
- Utilização de testes de coagulação e a sua interpretação
- Que todos os doentes devem receber um cartão de alerta do doente e devem receber instrução sobre o mesmo:
 - Os sinais ou sintomas de hemorragia e quando é que deverão procurar os cuidados de um prestador de cuidados de saúde
 - Importância da adesão ao tratamento
 - Necessidade de andar com o cartão de alerta do doente em todas as alturas
 - A necessidade de informar os profissionais de saúde de que estão a tomar Edoxabano se tiverem de ser submetidos a uma cirurgia ou procedimento invasivo

8) INFARMED, I. P. – AVALIAÇÃO PRÉVIA

O Edoxabano é um novo medicamento que:

- não constitui inovação terapêutica significativa
- não possui composição qualitativa idêntica à de outros já comparticipados, utilizados nas mesmas finalidades terapêuticas
- tem equivalência terapêutica face ao comparador Rivaroxabano
- tem vantagem económica - o custo de tratamento com edoxabano (EDOXABANO) é inferior ao de terapêutica com rivaroxabano
- não tem valor terapêutico acrescentado, contudo, não foi inferior à varfarina

Quadro 8a - Utilizações de DOAC antes de uma intervenção cirúrgica a pedido

Intervenção pré-operatória	Dabigatran		Rivaroxabano		Edoxabano	
	Edoxabano (mg)	Rivaroxabano (mg)	Edoxabano (mg)	Rivaroxabano (mg)	Edoxabano (mg)	Rivaroxabano (mg)
OTL 20-30min	60	150	60	150	60	150
OTL 30-60min	60	150	60	150	60	150
OTL 60-90min	60	150	60	150	60	150

9) ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

- Apixabano (Eliquis)

MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL	TTPa, TT, TCE, níveis de dabigatran	TP em segundos, níveis de anti-factor IIa	TP em segundos, níveis de anti-factor IIa	TP em segundos, níveis de anti-factor IIa
RECOMENDADO COM INGESTÃO DE ALIMENTOS	não	Obrigatório	não	não
INTERAÇÕES	fortes inibidores e indutores de gp-P	Fortes inibidores ou indutores de gp-P ou CYP3A4	Fortes inibidores ou indutores de gp-P ou CYP3A4	Fortes inibidores ou indutores de gp-P ou CYP3A4
TOLERABILIDADE GASTROINTESTINAL	Dispepsia	Bem tolerado	Bem tolerado	Bem tolerado
PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES	Olor<30 mL/min; hemorragia activa; gravidez e amamentação	Olor<15ml/min; doença hepática associada a coagulopatia; gravidez e amamentação	Olor<15ml/min; hemorragia activa, doença hepática associada a coagulopatia; gravidez e amamentação	Olor<15ml/min; hemorragia activa, doença hepática associada a coagulopatia; gravidez e amamentação
NÍVEL PLASMÁTICO MÁX.	2h após administração	1-4h após administração	2-4h após administração	1-2h após administração
NÍVEL PLASMÁTICO MÍN.	12-24h após administração	12-24h após administração	16-24h após administração	12-24h após administração
PT	Não utilizado	Não utilizado	Prolongado: risco hemorrágico	Prolongado
INR	Não utilizado	Não utilizado	Não utilizado	Não utilizado
aPTT	> 2x superior ao limite superior do normal sugere risco hemorrágico	Não utilizado	Não utilizado	Prolongado
dTT	> 200 ng/ml ou 65s sugere risco hemorrágico	Não utilizado	Não utilizado	Não utilizado
EGT	> 3x superior ao limite superior do normal sugere risco hemorrágico	Não afetado	Não afetado	Não afetado

10) RECOMENDAÇÕES E CUSTOS

Vantagem económica: O custo de tratamento com edoxabano é inferior ao de terapêutica com rivaroxabano.

11) CONCLUSÕES

Os vários estudos demonstraram a sua eficácia não inferior à varfarina, mostraram uma maior segurança a nível hemorrágico e, comparativamente aos outros anticoagulantes orais da sua classe, demonstrou ter vantagem económica.

12) IMPACTO ESPERADO

O edoxabano tem a vantagem de ser de uma toma única diária e, comparativamente à varfarina, não necessita de uma monitorização laboratorial tão frequente nem implica restrições alimentares.

Comparativamente aos outros fármacos da mesma classe, o Edoxabano tem uma menor ligação às proteínas plasmáticas (55%), uma propriedade clinicamente importante em doentes a realizar hemodiálise.

Dado que o edoxabano não se mostrou inferior à varfarina em ambos os estudos para FANV e TEV e originou menos hemorragias (excepto gastrointestinal e vaginal), espera-se que haja uma maior adesão por parte do doente à terapia, já que a eficácia e a segurança apresentam uma melhor relação risco/benefício.

13) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/edoxabano-epar-public-assessment-report_en.pdf
- https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/edoxabano-epar-product-information_pt.pdf
- [http://www.infermed.pt/documents/11786/1426140/Edoxabano+\(DCI\)+C7%BF+edoxabano/c3908b14-3171-47ad-b43a-3be7ae6bc96c](http://www.infermed.pt/documents/11786/1426140/Edoxabano+(DCI)+C7%BF+edoxabano/c3908b14-3171-47ad-b43a-3be7ae6bc96c)
- https://www.daiichi-sankyo.pt/fileadmin/user_upload/PR_Lancamento_Edoxabano_FINAL.pdf
- https://www.ema.europa.eu/documents/overview/edoxabano-epar-summary-public_pt.pdf
- <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/edoxabano>
- <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2014/07/18/20/33/engage-af-timi-4s>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00781391?view=results>
- https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/edoxabano-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

Medicamento: Minoxidil

Forma Farmacêutica: Comprimido

Indicação Terapêutica Proposta: Tratamento da alopecia

1. Indicações

O minoxidil foi originalmente indicado para o tratamento da hipertensão grave. Contudo, um dos efeitos secundários mais notório foi o crescimento e espessamento dos pelos corporais, o que levou ao desenvolvimento de soluções tópicas para o tratamento da alopecia.

2. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do minoxidil não está completamente elucidado. Aparentemente, atua ao nível do folículo capilar, envolvendo a estimulação direta do crescimento epitelial do mesmo, bem como a vasodilatação da microcirculação circundante destes folículos pilosos. Deste modo, induz a proliferação das células epiteliais da base do folículo. Adicionalmente, aumenta a incorporação de cisteína e glicina do folículo, produz a sua hipertrofia e prolonga a fase anagénica.

3. Posologia

Para o tratamento da hipertensão a dose usual é de 10-40 mg/dia, com um máximo diário de 100 mg/dia. Contudo, para o tratamento da alopecia, em uso *off-label*, a dose recomendada é de 0,25 mg-1 mg/dia (40 a 160 vezes menos comparativamente ao uso para a hipertensão), sendo recomendada a dose diária de 0,625 mg/dia.

4. Farmacocinética

O minoxidil é bem absorvido por administração oral, no mínimo 90% da dose oral é absorvida. Esta substância ativa distribui-se rapidamente para os tecidos corporais e não se liga a proteínas plasmáticas. Cerca de 90% da dose oral é metabolizada num metabolito menos ativo que é eliminado através da filtração glomerular. O tempo de semi-vida é de 4,2 horas.

5. Interações/Precauções

O minoxidil interage com diuréticos e com agentes hipotensivos por causar efeito hipotensivo aditivo. Interage, também, com a guanetidina, levando a possíveis efeitos hipotensores ortostáticos profundos. Durante o uso de minoxidil oral deve ser monitorizado o peso corporal, a retenção de fluidos, a pulsação, a pressão arterial e a possível ocorrência de dispneia.

6. Ensaios Clínicos

"Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone".

Objetivo: Testar em mulheres o resultado do tratamento com uma dose diária de 0,25mg de minoxidil+25mg de espirolactona através de um estudo prospetivo observacional

6.1 Tolerabilidade

Em 100 mulheres tratadas com uma dose diária de 0,25mg de minoxidil e 25mg espirolactona durante 12 meses, 8 sentiram efeitos adversos, nomeadamente, urticária (2), hipotensão ortostática (2), hipertricose facial (4). A possível causa do efeito adverso da urticária dever-se-á ao uso da espirolactona, dado que após a interrupção do tratamento e introdução de minoxidil em monoterapia este efeito não voltou a ocorrer. Concluiu-se que o minoxidil é bem tolerado na maioria dos pacientes.

6.2 Resumo

A maioria das mulheres tratadas com esta formulação notou uma diminuição da queda de cabelo ao fim de 3 meses e o aumento da densidade capilar ao fim de 6 meses.

7. Protocolo Farmacovigilância ativa

Todas as reações adversas devem ser notificadas com especial atenção às já descritas: ganho de peso devido à retenção de líquidos, edema, aumento do batimento cardíaco e palpitações, dificuldades em respirar, diminuição da pressão arterial, hipertricose, erupções cutâneas.

8. Alternativas terapêuticas:

Minoxidil aplicação tópica; Finasterida comprimido

9. Conclusões

O uso *off-label* de minoxidil oral para o tratamento da alopecia só deverá ser considerado no caso de as outras alternativas terapêuticas, como o uso tópico de minoxidil e o uso oral de finasterida, não mostrarem resultados satisfatórios. Este tratamento não está indicado para grávidas e deverão ser utilizadas medidas efetivas de contraceção durante o tratamento e após um mês da sua interrupção, doentes com idade superior aos 60 anos, doentes crónicos, especialmente, com problemas renais, cardíacos, hepáticos ou doenças autoimunes. O doente deverá estar informado de outras terapias como o transplante capilar, deverá concordar com a monitorização do tratamento semanalmente durante o primeiro mês e depois mensalmente até completar os 6 meses de tratamento, deverá, também, ser assinado um consentimento para o uso *off-label* do minoxidil.

10. Impacto esperado

Há forte evidência de que o minoxidil tópico aumenta a densidade e o crescimento dos pelos corporais, tanto em homens como em mulheres. Já em relação o minoxidil oral, a evidência não é tão forte. Sendo prioritário o uso das terapêuticas convencionais, o uso *off-label* do minoxidil apenas será espetável em casos pontuais.

11. Referências Bibliográficas

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00350>
<https://www.drugs.com/monograph/minoxidil.html>
http://ap07.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51003&tipo_doc=rcm
 Sinclair D. Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. 2018. International Journal of Dermatology. 57: 104-9

ANEXO IV: Indicadores

Indicadores de Atividade

Atividade de Farmácia Clínica	Quantidade
Validações terapêuticas /ano	198.600
Alterações da prescrição /ano	141.469
Intervenções farmacoterapêuticas /ano	712
Farmacocinéticas clínicas /ano	111
Dispensa de medicação no internamento e em ambulatório /dia	71

Atividade de Investigação e Formativa	Quantidade
Ensaio Clínicos /ano	34
Estagiários /ano	49

Produção	Quantidade
Tratamentos oncológicos de quimioterapia /dia	125
Nutrições Parentéricas personalizadas /dia	5
Preparações não estéreis e estéreis /dia	27

Satisfação do cliente	%
Grau de satisfação médio dos médicos com os serviços farmacêuticos	90
Grau de satisfação médio dos enfermeiros com os serviços farmacêuticos	76
Grau de satisfação médio de estagiários	91

Parte IV

Neisseria meningitidis – características e epidemiologia
da doença meningocócica

Lista de Abreviaturas

- AMPs – do inglês *Antimicrobial peptides*, peptídeos antimicrobianos
- BHE – Barreira hematoencefálica
- CEACAM – do inglês *Carcinoembryonic antigen-related cell-adhesion molecule*
- CMI – Concentração Mínima Inibitória
- CRISPR – do inglês *Clusters of Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*
- DGS – Direção Geral de Saúde
- DNA – do inglês *Deoxyribonucleic acid*, ácido desoxirribonucleico (ADN)
- DUS – do inglês *DNA uptake sequence*, sequência de captação de DNA
- EUA – Estados Unidos da América
- FHbp – do inglês *Factor H-binding protein*, proteína de ligação ao fator H
- FNT – Fator de necrose tumoral
- IL – Interleucina
- LCR – Líquido cefalorraquidiano
- LOS – Lipooligossacarídeo
- LPS – Lipopolissacarídeo
- MLEE – do inglês *Multilocus Enzyme Electrophoresis*, eletroforese de enzima multilocus
- MLST – do inglês *Multilocus sequence typing*, tipagem de sequência de multilocus
- PFGE – do inglês *Pulsed-field Gel Electrophoresis*, eletroforese em gel em campo pulsado
- PNV – Plano Nacional de Vacinação
- SI – Sequência de inserção
- SSM – do inglês *Slipped strand mispairing*
- Tbpb – do inglês *Transferrin-binding protein B*, Proteína B de ligação á transferrina
- THG – Transferência horizontal de genes

RESUMO

A doença meningocócica é uma doença com diferentes graus de severidade e que está globalmente distribuída, podendo afetar todas as faixas etárias. O agente patogénico responsável por esta infeção é *Neisseria meningitidis*.

Embora possam existir portadores assintomáticos, por ser a causa de inúmeras fatalidades e comorbilidades, têm sido desenvolvidas formas de prevenção contra infeção por meningococo, através da vacinação. No entanto, devido às suas características excecionais de evasão e invasão celular, à contínua adaptação ao ambiente hostil do hospedeiro e à criação de estratégias de sobrevivência e colonização, a emergência de estirpes hipervirulentas resistentes aos ataques do sistema imunitário do hospedeiro constitui um obstáculo à conceção de uma forma 100% eficaz contra esta espécie bacteriana. Também o aumento de resistências e diminuição da suscetibilidade a determinados antibióticos se tornam um problema no tratamento e controlo da doença meningocócica.

Este trabalho tem como objetivo recolher informação epidemiológica sobre *N. meningitidis* e a doença meningocócica, assim como as características que lhe conferem a patogenicidade e, de que forma, isso leva à doença meningocócica e no que esta consiste.

Palavras-chave: *Neisseria meningitidis*, doença meningocócica, estratégias de sobrevivência, evasão, invasão, vacinação.

ABSTRACT

Meningococcal disease is a disease with different degrees of severity and it is globally distributed, affecting all age groups. The pathogen responsible for this infection is *Neisseria meningitidis*.

Although there may be asymptomatic carriers, since it is the cause of numerous fatalities and comorbidities, forms of prevention against meningococcal infection through vaccination have been developed. However, due to its exceptional characteristics of cell invasion and evasion, to the continuous adaptation to the hostile environment of the host and to the creation of survival and colonization strategies, the emergence of hypervirulent strains resistant to attacks of the host immune system constitutes an obstacle to the design of a 100% effective way against this bacterial species. Increased resistance and decreased susceptibility to certain antibiotics also become a problem in the treatment and control of meningococcal disease.

This work aims to collect epidemiological information on *N. meningitidis* and meningococcal disease, as well as the characteristics that confer the pathogenicity and in what way this leads, and in what it consists, to meningococcal disease.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, meningococcal disease, survival strategies, evasion, invasion, vaccination.

I. INTRODUÇÃO

A espécie *Neisseria meningitidis* pertence ao filo Proteobacteria, à família Neisseriaceae e ao género *Neisseria*, sendo comumente designada por meningococo. É uma bactéria comensal, cujo único hospedeiro é o ser humano e o seu habitat natural são as mucosas do trato respiratório.¹ Os meningococos apresentam-se sob forma de diplococos, e são Gram-negativos, aeróbios, encapsulados, imóveis e não esporulados.² A classificação das estirpes é feita de acordo com o grupo serológico que se baseia na composição bioquímica do polissacarídeo da cápsula. Alternativamente, podem ser também classificadas por serosubtipo e serotipo consoante as porinas *major* da membrana e por imunotipo consoante a estrutura de lipooligosacarídeos.^{3,4}

A patologia mais frequentemente causada por *N. meningitidis* é a meningite, que consiste na inflamação das meninges, seguindo-se a sépsis ou meningococcemia, que consiste na infeção generalizada após entrada na corrente sanguínea.¹ Estas duas formas de infeção graves podem ocorrer separadamente ou em conjunto.⁵ *N. meningitidis* pode ainda originar outras infeções menos comuns como artrite séptica, pneumonia, pericardite purulenta, conjuntivite, otite, sinusite e uretrite.²

N. meningitidis possui uma variedade de fatores virulentos, como a cápsula, pili, proteínas da parede celular e a endotoxina lipooligosacarídeo (LOS), que permitem a sua sobrevivência e colonização do hospedeiro. A capacidade de alterar o seu genoma e se adaptar ao ambiente, através de mecanismos genéticos, permite à bactéria propagar-se e colonizar as células do hospedeiro.¹

Cinco a 30% dos indivíduos saudáveis transportam meningococos na flora nasofaríngea e a sua transmissão é feita por inalação de gotículas respiratórias aerossolizadas.^{2,5,6} Os fatores que favorecem a sua transmissão estão associados ao contacto direto com pessoas colonizadas pela bactéria, a populações fechadas e à suscetibilidade do hospedeiro.⁷

A possibilidade de desenvolver doença meningocócica invasiva depende da virulência da estirpe, do estado imunitário do hospedeiro e da sua capacidade de eliminação da bactéria da corrente sanguínea através da presença de anticorpos séricos mediados pela ativação do complemento, resultando na fagocitose e lise da bactéria. Fatores do hospedeiro, incluindo determinantes genéticos, bem como estilo de vida, também influenciam a suscetibilidade do indivíduo para a doença meningocócica.^{3,7}

2. MICROBIOLOGIA

Os meningococos podem ser isolados a partir da nasofaringe de uma larga percentagem da população que não apresenta sintomas. No caso de infeções bacterianas invasivas, podem também ser isolados a partir do sangue e/ou líquido cefalorraquidiano (LCR).^{5,8}

Para cultura das estirpes, as amostras podem ser inoculadas em gelose de sangue e gelose de chocolate.⁹ Para a incubação usam-se os parâmetros 5%-7% de CO₂ e 35°C durante 24h, 48h e 72h.⁹ As colónias surgirão convexas, transparentes, não pigmentadas, não hemolíticas e com aproximadamente 1 a 5 mm de diâmetro.⁹

Podemos confirmar a presença de *N. meningitidis* através de um exame microscópico direto por coloração de Gram, através de testes da oxidase e da catalase, ambos positivos, e através da fermentação de glicose e maltose em meio Mueller-Hinton.¹⁰

2.1. MÉTODOS GENÉTICOS PARA CARACTERIZAÇÃO

Existem vários métodos de identificação e caracterização baseados no DNA com elevado poder discriminatório, sendo que, os mais usados no caso de *N. meningitidis* são a eletroforese em gel em campo pulsado (PFGE, do inglês *pulsed-field gel electrophoresis*), reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*), sequenciação de genes, eletroforese de enzima multilocus (MLEE, do inglês *multilocus Enzyme Electrophoresis*) e tipagem de sequências multilocus (MLST, do inglês *multilocus sequence typing*).¹

A PFGE, por exemplo, é baseada na resolução eletroforética de grandes moléculas de DNA após digestão do cromossoma bacteriano na sua totalidade com uma endonuclease de restrição que cliva o DNA esporadicamente.¹ Tem tido grande valor ao ser aplicado em estirpes do serogrupo A de *N. meningitidis*, permitindo discriminar entre diferentes ondas epidémicas causadas por microrganismos estreitamente correlacionados.¹

MLEE surge como uma análise das variações eletroforéticas numa série de enzimas citoplasmáticas, essenciais para o metabolismo da bactéria, que são codificadas por genes de referência (em inglês, *housekeeping genes*). Sucintamente, MLEE analisa a mobilidade eletroforética dos genes de referência no gel e correlaciona essa mobilidade com variantes alélicas.¹¹ Variações alélicas nestes genes são normalmente neutras, o que quer dizer que, estirpes possuindo um ou outro alelo terão praticamente o mesmo *fitness*. Assim, diferenças entre estirpes numa série de genes de referência refletem os eventos genéticos que ocorreram até então no seu genoma, desde a sua divergência de um ancestral comum, tornando possível interpretações filogenéticas dos dados. Bactérias com o mesmo genótipo

de MLEE são descendentes de uma mesma linhagem celular ancestral, associadas ao mesmo clone. Análises de estirpes meningocócicas isoladas de portadores assintomáticos mostraram ser extremamente diversificadas, comparando com as estirpes isoladas de indivíduos doentes, especialmente dos associados a surtos e epidemias¹.

MLST é uma adaptação direta do MLEE, onde variantes genéticas em vários genes de referência são identificadas com base na sua sequência nucleotídica.¹¹ A MLST, embora mais dispendiosa, tem vantagens, tais como uma maior resolução – todos os polimorfismos são detetados, não só apenas aqueles que são expressos ao nível de proteínas –, analisa mais alelos por *locus*, uma vez que mede diretamente variações genéticas, e os dados conseguem facilmente ser reprodutíveis e comparáveis entre laboratórios através de uma base de dados universal, uma ferramenta bastante útil para o estudo da epidemiologia global.

As epidemias estão associadas à propagação de um número limitado de linhagens hipervirulentas, designadas por complexos clonais, que têm propensão para causar doença invasiva.¹ O método MLST permite providenciar uma ideia global e completa da epidemiologia de *N. meningitidis*. No entanto, não é adequado para caracterizar as potenciais diferenças nas estirpes associadas a um surto, já que o seu poder para detetar pequenas diferenças evolutivas é bastante baixo. Para um maior poder discriminatório, os dados MLST podem ser combinados com PFGE e com dados de sequenciação de *loci* mais variáveis sob pressão seletiva positiva, como *PorA*, *PorB* e proteína de ligação ao fator H (fHbp).¹¹

2.2. SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA

Em 1999 as orientações da Direção Geral de Saúde (DGS) indicavam o uso de rifampicina, durante 7 dias, no caso de infeção meningocócica.¹² Neste momento, a antibioterapia de primeira linha deverá ser a ceftriaxona, uma cefalosporina de 3ª geração. As cefalosporinas são beta-lactâmicas indicadas para os microrganismos aeróbios, e as de 3ª geração, mais precisamente, são indicadas para bactérias Gram-negativas, como é o caso de *N. meningitidis*.⁸

Nos meningococos o problema das resistências a antibioterapia ainda não é alarmante, mas é expectável que aumente dado o abuso na prescrição de antibióticos e o seu uso incorreto, o que poderá gerar complicações durante o tratamento e permitir que estirpes resistentes continuem a emergir.¹³ *N. meningitidis* apresenta uma resistência natural à vancomicina e à polimixina¹⁴ e têm sido registadas estirpes resistentes a ciprofloxacina, assim como um decréscimo na suscetibilidade à penicilina.^{4,15}

O fármaco de eleição para quimioprofilaxia, de pessoas com contacto próximo com o doente e que se suspeite ou haja probabilidade de ficarem infetadas, é a rifampicina.¹⁶

Para determinar a suscetibilidade antimicrobiana não se deverá usar o método de difusão em disco, mas sim determinar a concentração mínima inibitória (CMI) por E-test ou microdiluição.¹³ O E-test é um teste mais simples, económico e preciso que, através de tiras de gradiente com CMI, complementa o teste de sensibilidade a antibióticos (AST). O teste do nitrocefim deteta a produção de beta-lactamases, sendo normalmente positivo em *N. meningitidis*. No entanto, tem-se assistido a um decréscimo do número de estirpes produtoras de beta-lactamases, que se traduz em resultados negativos neste teste.¹⁷

3. DOENÇA MENINGOCÓCICA – DA NASOFARINGE ATÉ ÀS MENINGES

Enquanto a colonização da nasofaringe é um evento comum e pode ser assintomática, em algumas circunstâncias pode resultar em invasão das mucosas com acesso à corrente sanguínea, levando a sépsis ou meningococémia. Posteriormente, há a possibilidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE), originando inflamação das meninges, a que denominamos por meningite.⁵

Importa reforçar que nem todas as meningites são causadas pela mesma espécie bacteriana, nem mesmo pela mesma estirpe (podendo até nem serem de origem bacteriana, mas sim vírica). Os agentes bacterianos responsáveis pelas meningites incluem os pneumococos (*Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* e meningococo C (cobertos pelo PNV) e meningococo B, o maior responsável por meningite bacteriana em Portugal e na Europa.¹²

A doença meningocócica é rara mas pode causar morte ou incapacidades permanentes em menos de 24h desde os primeiros sintomas reconhecíveis.¹⁸ Mesmo com tratamento apropriado, a taxa de mortalidade ronda os 10%.¹

Fatores genéticos, como defeitos no sistema do complemento e polimorfismo de genes que codificam moléculas envolvidas nas diferentes vias do complemento do sistema imunitário estão associados ao aumento da suscetibilidade a infeções meningocócicas ou ao aumento da severidade da doença.¹

Após a transmissão, o primeiro passo para a colonização do meningococo é a adesão epitelial às células da nasofaringe, mediada por pili tipo IV. A capacidade do meningococo para aderir às células do hospedeiro surge como passo determinante no processo de patogénese – os pili estendem-se para além da cápsula e iniciam a ligação às células

epiteliais.¹⁸ A rápida e firme adesão às células epiteliais da mucosa é essencial para o agente patogénico evitar ser arrastado pelo fluxo de muco.³ De seguida ocorre a formação de microcolónias na superfície celular, permitindo a sua sobrevivência e proliferação neste local até atingir a corrente sanguínea.⁵ Posteriormente, há adesão às células endoteliais, mediada também por pili tipo IV, as bactérias proliferam e desencadeiam uma resposta celular potente que aumenta a sua capacidade de adesão e que permite resistir às forças mecânicas originadas pelo fluxo sanguíneo.⁵ O tempo que decorre desde que o processo se inicia até à interação de *N. meningitidis* com as células endoteliais é inferior a um minuto.⁵

Apesar da cápsula promover a sobrevivência da bactéria, por resistir aos fatores do ambiente e do hospedeiro, pode afetar desfavoravelmente a capacidade da bactéria para colonizar e infetar, dificultando algumas interações celulares.³

N. meningitidis é constantemente sujeita a pressões seletivas e a sua capacidade de se adaptar rapidamente às mudanças do ambiente é essencial para a sua sobrevivência. Variações antigénicas e de fase de componentes da superfície permitem-lhe escapar ao sistema imunitário durante a infeção. Consequentemente, tem o potencial de gerar variantes com uma capacidade alterada de infeção e capacidade aumentada de penetrar nas barreiras das mucosas.³

Dentro da corrente sanguínea, os meningococos produzem uma forte resposta inflamatória que ativa a cascata do complemento e da coagulação.³ Aqui, *N. meningitidis* encontra numerosos mecanismos de morte, incluindo lise mediada pelo complemento, anticorpos e fagocitose.³

A quantidade de polissacarídeos expressos pela cápsula influencia a resistência meningocócica à eliminação pelo hospedeiro. Outro elemento chave para indução de respostas inflamatórias celulares, para além da cápsula, é o lipopolissacarídeo (LPS). Perturbações nos genes associados à cápsula e síntese de LPS resultam no aumento da sensibilidade meningocócica à morte mediada pelo soro, o que demonstra a sua importância na sobrevivência de *N. meningitidis* no sangue.³

O lípido A, uma parte do LPS, é o componente ativo responsável pela resposta inflamatória associada à sépsis meningocócica. A secreção de várias citocinas na vasculatura, leva a danos endoteliais e extravasamento dos capilares, levando a necrose dos tecidos periféricos e à falência de órgãos, o que permitirá a passagem através da BHE para o LCR. Está demonstrada uma relação entre os níveis circulantes de LPS e a taxa de mortalidade na doença meningocócica.³

Reguladores negativos do complemento podem ser recrutados pelos meningococos para promover a sua sobrevivência. Por exemplo, o fator H é recrutado pelo fHbp, que é expresso por todas as estirpes de *N. meningitidis*, e promove resistência ao soro. As porinas PorA e PorB contribuem também para a sobrevivência dos meningococos no sangue, assim como algumas adesinas podem funcionar diretamente na resistência à morte mediada pelo complemento.³

As bactérias que conseguem sobreviver e multiplicar-se na corrente sanguínea, após fixação na vasculatura são internalizadas pelas células endoteliais e sofrem transcitose para entrar nas meninges, ganhando, posteriormente, acesso ao LCR.¹

A BHE é constituída por duas estruturas: o plexo coróide e os capilares endoteliais. Será através destas zonas ou de zonas com defeitos congénitos ou com trauma que *N. meningitidis* atinge o LCR. Alternativamente, é possível que a sinalização nas células endoteliais induzida pelos pili leve à interrupção de junções intercelulares, presentes na BHE, permitindo a passagem meningocócica. Outro caminho alternativo envolve um dano endotelial devido aos efeitos citopáticos mediados pelo LPS.³

No processo de inflamação das meninges são observadas respostas específicas, tais como produção de citocinas e danos celulares que, parecem depender de fatores bacterianos específicos e dos recetores do hospedeiro. Com a replicação das bactérias, há libertação de LPS, responsável pela inflamação das meninges, e há produção de IL-1 pelos monócitos e produção do fator de necrose tumoral (FNT) por células do sistema imunitário e do sistema nervoso central (SNC), que agem de uma forma sinérgica na indução de respostas inflamatórias. Pensa-se que os principais mediadores do processo inflamatório sejam a IL-1, IL-6 e o FNT. Estes aumentam a permeabilidade da BHE e, ao ativarem ainda mais células do sistema imunitário e aumentando o seu número no LCR, há, conseqüentemente, uma maior quantidade de proteínas aí presentes.³

4. EPIDEMIOLOGIA

A infeção meningocócica é global mas não está distribuída uniformemente, sendo que as razões para estas diferenças a nível mundial não estão completamente esclarecidas.³

Na ausência de surtos epidémicos, em países desenvolvidos, aproximadamente 10% dos indivíduos transportam *N. meningitidis* no trato respiratório e a idade parece ter influência na infeção, apresentando uma tendência para valores mais altos nas crianças com menos de dois anos.^{1,4,19} Dois terços da doença meningocócica nos EUA no primeiro ano de vida aparece em crianças com menos de seis meses.⁴ Também nos restantes países a maior incidência da

doença meningocócica dá-se em bebés e crianças com menos de dois anos – os lactentes estão inicialmente protegidos pela transferência passiva dos anticorpos maternos, contudo essa imunidade protetora diminui por volta dos seis meses de idade.⁴ Já em surtos epidémicos, o mais comum são crianças mais velhas e adolescentes. 50% dos casos em crianças nos EUA devem-se ao serogrupo B, sendo o C mais frequentemente visto em adolescentes e os serogrupos B e Y em jovens adultos.⁴

Comparando com a colonização, a doença meningocócica é bastante menos frequente e difere consoante as áreas geográficas. A transmissão apresenta valores mais altos em situações e populações onde há um contacto mais próximo como campos/recrutas militares, lares e dormitórios universitários.^{1,3} A duração do estado de portador é variável, de apenas alguns dias a semanas ou mesmo meses. O período de incubação é, habitualmente, de três a quatro dias mas pode variar de dois a sete.²⁰

A taxa de mortalidade é de 10% em indivíduos com a doença meningocócica e depende do tipo e severidade da doença invasiva. Apresenta maior propensão em casos de sépsis fulminante (55%), meningite com sépsis (25%) e diminui no caso de meningite sem sépsis (5%). No entanto, indivíduos que sobrevivam a doença meningocócica invasiva ficam, normalmente, com sequelas físicas e psicológicas, tais como perda de audição, cicatrizes cutâneas, amputações, dificuldades no discurso e convulsões.³

A nível geográfico, nos Estados Unidos da América (EUA) as estirpes mais predominantes são B, C e Y, tendo esta último vindo a aumentar; em África o serogrupo A, com os X e Y a surgir em alguns países; na Europa B e C, este último em decréscimo devido à vacinação; América Latina B e C, com W-135 e Y a emergirem; na Ásia B e C; Oceânia B e C.⁴

No geral, o serogrupo B é responsável por cerca de 80% das doenças invasivas na Europa e entre 30%-40% nos EUA, sendo neste momento o maior responsável pela doença endémica nos países desenvolvidos. O serogrupo C é responsável por cerca de 30% nos EUA e Europa. O serogrupo W-135 está associado ao caso de peregrinação Hajj em 2000, um surto que surgiu como causa epidémica da doença, com maior incidência na Arábia Saudita.^{4,21}

A maior área de incidência da doença meningocócica é na África subsariana, no chamado 'cinturão de meningite', que se prolonga da Etiópia ao Senegal, incluindo 18 países e mais de 270 milhões de pessoas. O 'cinturão de meningite' é caracterizado por grandes epidemias periódicas de meningite meningocócica. Enquanto nos países industrializados o pico de incidência da doença meningocócica ocorre nos meses húmidos, que coincide com a época

das doenças virais respiratórias, nos países do ‘cinturão de meningite’ o pico da doença meningocócica ocorre na época seca. A humidade e as poeiras poderão ser umas das razões para explicar a ocorrência frequente de surtos nesta zona, que surgem a cada 8-10 anos.⁴

A incidência global da doença meningocócica na Europa e EUA é 1-3 por cada 100.000. No ‘cinturão de meningite’ a incidência é de 1000 por cada 100.000.^{1,4}

4.1. EPIDEMIOLOGIA EM PORTUGAL

Atualmente, a razão para os praticamente inexistentes casos de doença meningocócica (de 2 casos por 100.000 habitantes em 2003 para 0,53 por 100.000 habitantes em 2014) e a redução da incidência global desta doença deve-se à disponibilidade da vacina contra o meningococo C desde 2002 e à sua inclusão no PNV desde 2006, para além da natureza cíclica da doença causada pelo meningococo B.^{15,22}

A incidência é máxima nos lactentes, embora se esteja a assistir a uma redução da mesma nos últimos anos (20,2 por 100.000 habitantes de 2008 a 2012 para 15,76 em 2014), e diminui de forma acentuada até à adolescência, mantendo-se relativamente estável, em valores baixos, durante a idade adulta.²³

Das estirpes identificadas, o serogrupo predominante é o B, com percentagens que variaram entre 47% e 80% em 2003 e 2008 e 78,6% e 61,1% em 2013 e 2014 (respetivamente).¹⁵ Os dados da distribuição por grupo etário, referentes aos anos de 2003 a 2013, mostram que o número de casos de doença invasiva por meningococo B é crescente desde o nascimento até atingir um pico aos seis meses, com 67,1%, a partir do qual começa a decrescer.²³ A taxa de colonização é variável ao longo da vida, atingindo um pico na adolescência e no adulto jovem.²⁴ No único estudo realizado em Portugal, a taxa de colonização global de uma população de estudantes universitários em Coimbra foi de 13,3%, sendo de 5,3% para o serogrupo B.¹⁵

A taxa de letalidade situa-se entre os 5% e os 14%, sendo que 11% a 19% sobrevivem com alguma sequela a longo prazo.²⁰ A taxa de mortalidade global nos anos de 2003 a 2014 foi de 7%, sendo mais elevada no idoso.¹⁵

Em Portugal, a meningite meningocócica, é uma doença de declaração obrigatória.¹²

5. CARACTERÍSTICAS E MECANISMOS ASSOCIADOS À EVASÃO CELULAR

Para evitar a detecção pelo sistema imunitário do hospedeiro, os meningococos possuem várias características e desenvolveram vários mecanismos para alterar os seus componentes da superfície, para subverter o sistema imunitário e escapar da morte mediada pelo complemento e adaptar-se a diferentes ambientes.¹⁸

5.1. CÁPSULA

N. meningitidis pode ser encapsulada ou não, embora as estirpes causadoras de doença invasiva sejam, maioritariamente, capsuladas.³

A cápsula tem um papel muito importante na virulência de *N. meningitidis* e é essencial para a sua sobrevivência no sangue, uma vez que, confere resistência aos anticorpos do hospedeiro, à morte mediada pelo complemento e inibe a sua fagocitose.²⁵

As estirpes são classificadas por serogrupo com base no tipo de polissacarídeo expresso na cápsula e, num total de treze serogrupos (A, B, C, E-29, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z e Z'), apenas seis (A, B, C, X, Y, W135) têm potencial patogénico e são responsáveis por mais de 90% das infeções no mundo.³

O polissacarídeo capsular é a estrutura mais antigénica na superfície do meningococo, é o primeiro alvo do sistema imunitário do hospedeiro e protege a bactéria durante o processo de invasão.¹ O polissacarídeo capsular associado às doenças invasivas é composto por 3 partes: A, B e C. A parte A é responsável pela codificação de enzimas necessárias para síntese e polimerização do polissacarídeo. As partes B e C têm os genes responsáveis pela sua translocação do citoplasma para a superfície da célula. Estes genes são responsáveis pela biossíntese da cápsula e estão agrupados num só local do cromossoma, o operão *cps*.³ Além disso, contém um derivado de ácido siálico (excepto no serogrupo A), o N-acetil-manose-amina-1-fosfato (Neu5Ac, ácido N-acetilneuramínico) que desempenha um papel fundamental no reconhecimento intercelular e intermolecular e a sua incorporação na cápsula permite ao meningococo passar despercebido pelo sistema imunitário do hospedeiro, devido ao mimetismo molecular.³

As sequências de inserção (SI) são pequenos elementos transponíveis capazes de se movimentarem no cromossoma que só codificam genes para transposição e são usualmente delimitados por repetições invertidas.²⁵ A inserção da sequência *IS1301* na região intergénica de *N. meningitidis*, entre os operões *sia* e *ctr*, envolvidos na biossíntese e exportação da cápsula, respetivamente, confere resistência e um mecanismo genético de escape contra o

ataque dos anticorpos e lise mediada pelo complemento através do aumento dos níveis de transcrição em ambos os operões com conseqüente aumento da expressão da cápsula e aumento da quantidade de antígenos na superfície bacteriana.²⁶ A frequência de ocorrência destas SI no genoma meningocócico difere de acordo com o complexo clonal a que a estirpe pertence.¹

5.2. LPS

LPS é o componente presente em maior quantidade na parte externa da membrana externa das bactérias Gram-negativas, desempenhando funções de adesão do meningococo e ativação do sistema imunitário inato – é responsável pela indução de respostas inflamatórias celulares, um fator crucial na doença meningocócica.³

O LPS, também denominado por LOS, inclui uma camada interna e externa de oligossacarídeos ligados ao lípido A.³

Variações antigénicas do LPS podem surgir de variações de fase de enzimas envolvidas na síntese de cadeias de oligossacarídeos pelo *slipped strand mispairing* (SSM), um processo de mutação, ou por modificação do LPS – por exemplo, ao adicionar ácido siálico. LPS mimetiza as estruturas da superfície celular do hospedeiro, permitindo ao meningococo escapar ao sistema imunitário.³

5.3. FHBP

N. meningitidis é capaz de, através da fHbp, recrutar o fator H, um inibidor da via alternativa do complemento.¹⁸ Esta ligação fHbp-fator H potencia a resistência sérica por parte do meningococo, permitindo a sua proliferação no sangue.¹⁸

Componentes bacterianos adicionais que conseguem ligar ao fator H e inibir a via alternativa do complemento são: proteína A de superfície da *Neisseria* (NspA); porina B2 (PorB2) que liga, não só o fator H, como também regula a via alternativa do complemento; LOS com ácido siálico; antígeno ligante de heparina neisserial (NHBA), cuja capacidade de se ligar a heparina está correlacionada com o aumento da sobrevivência da *N. meningitidis* no sangue humano, uma vez que o complexo NHBA-heparina, formado na superfície celular do meningococo, pode recrutar inibidores do complemento e, por sua vez, prevenir ativação do complemento.¹⁸

6. CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS À INVASÃO CELULAR

6.1. ADESINAS

As adesinas meningocócicas permitem à bactéria fixar-se em células alvo específicas e podem ser divididas nos grupos *major* e *minor*. As adesinas *major* incluem as pili e as proteínas Opa/Opc, que se encontram em abundância na superfície celular. As adesinas *minor* incluem NadA, NhhA, App e MspA.³

A presença de várias adesinas com diferentes especificidades de recetores sugere que os meningococos poderão interagir cooperativamente com os diferentes recetores na mesma célula alvo, ou poderão atuar em diferentes fases durante a infeção, mediando a adesão de *N. meningitidis* a diferentes tipos de células em diferentes locais.¹⁸

6.1.1. MAJOR

6.1.1.1. PILI

Os pili tipo IV são organelos longos e filamentosos, presentes na superfície de um grande número de espécies bacterianas, envolvidos em vários passos da infeção por *N. meningitidis*, em particular, nos que envolvem interação com células hospedeiras.⁶ Pili tipo IV são expressos por todas as estirpes de *N. meningitidis*, havendo uma notória redução da adesão celular na sua ausência.⁵

A adesão inicial de estirpes patogénicas às células endoteliais deve-se a pili tipo IV meningocócico. Após a adesão, a bactéria e a célula hospedeira estabelecem um elaborado processo de *cross-talk* que envolve os pili tipo IV e uma pilina *minor* associada, a PilV, necessária para a induzir a remodelação da membrana e subsequente acumulação de componentes celulares por baixo dos agregados das microcolónias.⁵

Os pili tipo IV sofrem rápida extensão e retração, o que lhes permite conferir um tipo de mobilidade designado por “*twitching motility*” às bactérias que os expressam. Estas fibras estão ainda envolvidas no processo de captação de DNA pelas células da bactéria durante a transformação natural.³

6.1.1.2. Opa/Opc

As estirpes de *N. meningitidis* normalmente expressam dois tipos de proteínas da membrana externa – Opa e Opc. Ambas medeiam uma adesão íntima às células alvo do hospedeiro e têm tamanhos semelhantes (27-31 kDa).³

A Opa é expressa por meningococos e gonococos, enquanto a Opc é expressa apenas em *N. meningitidis*. Estirpes de meningococos têm 3 ou 4 *loci* de Opa.³

Genes que codificam proteínas Opa sofrem frequentes variações de fase de expressão. Esta variação deve-se a um processo de mutação denominado SSM presentes em todos os genes *opa*.

Apesar da variação antigénica *major* resultar de uma troca de expressão de um gene *opa* para o seguinte, as diferenças antigénicas entre estas proteínas podem surgir através de outros eventos genéticos como mutações, deleções, translocações e importações de outros membros de Neisseriaceae. Assim sendo, a Opa expressa pode alterar aleatoriamente. No entanto, há certas Opa que predominam devido às suas propriedades de adesão e virulência.³

A Opa reconhece membros da família *carcinoembryonic antigen-related cell-adhesion molecule* (CEACAM) que pertencem à família das imunoglobulinas. O nível de expressão de CEACAM pode influenciar o resultado da interação bacteriana. Por exemplo, CEACAMs podem ser expressas a baixos níveis em tecidos alvo mas aumentam a expressão sob influência de citocinas inflamatórias. A densidade aumentada de recetores demonstrou aumentar a força da interação bacteriana, o que leva a um aumento da invasão celular por formas virulentas do meningococo. Consequentemente, o aumento da densidade de CEACAM resultante de inflamação pode ser um fator que aumenta a suscetibilidade do hospedeiro à infeção por meningococo.³ A invasão celular devida aos elevados níveis de expressão de CEACAM induzidos durante inflamação, pode ocorrer de maneira dependente da ligação Opa-CEACAM, promovendo a fixação a células epiteliais e superando, assim, o potencial inato dos mecanismos de perda epitelial para remover células infetadas.³

A Opc medeia a adesão e invasão a células endoteliais. Depois do envolvimento de Opc com as integrinas endoteliais, um número de eventos de sinalização resulta na internalização de *N. meningitidis* e libertação de citocinas IL-6 e IL-8.³

A Opc requer heparina para se ligar à integrina vitronectina, que pode ser gerada durante a sépsis meningocócica. A disponibilidade de um aumento de fornecimento de vitronectina para os meningococos no sangue pode potenciar interações celulares no cérebro e nas interfaces vasculares endoteliais, aumentando o potencial da bactéria para atravessar estas barreiras celulares. Apesar de ainda estar por ser demonstrado que isto ocorre *in vivo*, experiências *in vitro* mostraram que meningococos na ausência de Opc não são aptos para atravessar as camadas celulares microvasculares do cérebro.³

6.2. MINOR

A NadA mimetiza o genoma do hospedeiro e possui propriedades adesivas. Esta proteína interage com células epiteliais humanas através de interações proteína-proteína. Pode concluir-se que contribui para a virulência bacteriana, uma vez que é fortemente expressa em estirpes virulentas de *N. meningitidis* (expressa em 50% dos isolados clínicos), comparando as estirpes isoladas de indivíduos saudáveis (5%).³

Também a App (proteína de adesão e penetração) é fortemente expressa em estirpes virulentas de *N. meningitidis*, ajudando na colonização e propagação bacteriana.³

A MspA (serina protease A meningocócica), homóloga de App, é expressa por várias linhagens meningocócicas virulentas, ajudando na ligação a células epiteliais e endoteliais.³

7. ESTRATÉGIAS DE SOBREVIVÊNCIA

A diversidade genética, a termossensibilidade, os sistemas CRISPR/Cas e a resistência natural contra peptídeos antimicrobianos (AMPs) são estratégias de sobrevivência de *N. meningitidis* que explicam como a bactéria consegue sobreviver e colonizar o hospedeiro com sucesso.^{3,13,27,28}

A variação antigénica é uma das estratégias mais efetivas usadas por *N. meningitidis* para evasão ao ataque do sistema imunitário do hospedeiro. A variabilidade expressa pelas estruturas da superfície permite ao meningococo ter uma subpopulação com tipos antigénicos divergentes. Ao alterar os componentes da superfície externa, e também ao mimetizar componentes celulares do hospedeiro, a bactéria evita ser reconhecida pelo sistema imunitário, conseguindo prolongar a infeção.¹³

A variação de fase e consequente variabilidade de pili tipo IV, LOS e Opa são as maiores estratégias utilizadas pelo meningococo para facilitar a sua patogénese. A variação de fase ou trocas entre estados ON/OFF de genes ocorrem por SSM.¹³

N. meningitidis é naturalmente competente durante todas as fases do seu ciclo. O seu genoma contém repetições de elementos, SI, sistemas CRISPR e sequências de captação de DNA (DUS) que contribuem para os rearranjos genómicos.^{13,7}

Algumas estirpes de *N. meningitidis* expressam proteínas de superfície que se ligam a lactoferrina e a proteínas ligadoras de transferrina que permitem ao meningococo adquirir ferro – um fator de crescimento crucial durante a fase de colonização e de doença. *TbpB* é um gene que codifica uma dessas proteínas responsável pela captação de ferro.²⁹

7.1. PEPTÍDEOS ANTIMICROBIANOS (AMPs)²

Os AMPs são peptídeos que são componentes chave da resposta imunitário inata do hospedeiro humano, desempenhando um papel importante na sua defesa contra agentes patogênicos microbianos. São produzidos por células fagocíticas, como macrófagos e neutrófilos e expressos pelas células epiteliais das mucosas.

N. meningitidis é altamente resistente a AMPs. Os meningococos desenvolveram mecanismos para conferir resistência à sua ação, tais como a excreção de AMPs por bombas de efluxo e modificação constitutiva do lípido A do LPS. Outros fatores que influenciam a resistência a AMPs são a PorB, os pili e os polissacarídeos capsulares.

Mesmo com uma elevada resistência intrínseca aos AMPs, vários determinantes da resistência podem ser induzidos após exposição a AMPs.

Restringir o acesso de AMPs ao seu alvo da membrana externa confere resistência. A alteração da permeabilidade desta membrana é mediada por LPS e porinas da membrana externa, que funcionam como canais de entrada e saída para AMPs, influenciando, deste modo, os níveis de AMP que atravessam a membrana.

Outro mecanismo pelo qual a cápsula protege os meningococos, para além de lhes transmitir propriedades antifagocíticas e antibactericidas, é ao aumentar a resistência aos AMPs. As estirpes do serogrupo B não capsuladas são, comparativamente às estirpes encapsuladas, mais suscetíveis à ação das células do sistema imunitário inato.

7.2. CRISPR/CAS³⁰

As repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas (CRISPR, do inglês *Clusters of regularly interspaced short palindromic repeats*) consistem em porções de DNA delineadas por protoespaçadores que correspondem a partes não codificantes inseridas no DNA bacteriano devido a prévio contacto com genomas invasores. Os CRISPR fazem parte do sistema imunitário da bactéria, protegendo-a de ataques por parte desses mesmos invasores. Os *loci* de CRISPR não são rígidos, conseguem adaptar-se ao adicionarem e eliminarem espaçadores – o sistema CRISPR/Cas tem a capacidade de editar o genoma ao eliminar os genes indesejáveis e adicionar os desejáveis.

7.3. TERMOSENSIBILIDADE

Foi constatado que os picos de febre na meningite e sépsis eram precedidos muitas vezes de surtos de influenza. Infecções com agentes patogénicos como o influenza originam inflamações e, conseqüentemente, aumento da temperatura com recrutamento de células efetoras do sistema imunitário. Foram identificados 3 termosensores independentes em genes necessários para a biossíntese da cápsula, expressão do fHbp e sialização do LPS, essenciais para a resistência do meningococo ao sistema imunitário do hospedeiro.²⁷ O aumento de temperatura atua como aviso para o meningococo, potenciando a sua defesa com o aumento da expressão de mecanismos de escape ao sistema imunitário e resistência ao complemento.^{18,27}

Agentes patogénicos que não tenham a capacidade de sentir esta alteração térmica, nem de se defender do sistema imunitário do hospedeiro, são eliminados.²⁷ A termosensibilidade por parte do meningococo tem vantagens na passagem para a corrente sanguínea, já que está a temperaturas mais elevadas do que na nasofaringe.

7.4. DIVERSIDADE GENÉTICA

Os meningococos têm a capacidade de rapidamente sofrerem alterações genéticas, particularmente sob pressão seletiva devida à imunidade natural ou induzida pela vacina.³ Há dois fatores que determinam quão diferentes são os organismos microbianos que derivam de um ancestral comum: o tempo decorrido desde a sua divergência e o seu potencial para alterações evolucionárias. O potencial para evolução da bactéria depende de mecanismos genéticos, bem como, das suas populações. Fatores como as características de virulência, transmissibilidade, suscetibilidade do hospedeiro a estirpes específicas ou grupos clonais resultarão na limitação do fluxo genético entre estirpes meningocócicas.¹

Um dos mecanismos que contribui para a diversidade genética é a transferência horizontal de genes (THG), que consiste na transferência de genes entre microrganismos que não sejam sua descendência.³¹ A conjugação, transdução e transformação natural são mecanismos de THG.³² A alteração capsular é um exemplo do resultado de eventos de THG.

N. meningitidis é uma espécie competente para a transformação natural. Este mecanismo de THG é um processo através do qual os microrganismos são capazes de captar DNA livre,³³ incorporá-lo no seu genoma e expressá-lo.³¹ Isto explica como as bactérias adquirem material genético de outras espécies.³¹ No caso de *N. meningitidis*, as trocas de DNA entre

diferentes estirpes ocorrem por mecanismos transformação de natural, mediados por pili tipo IV.⁶

Uma das características genéticas de *N. meningitidis* é a quantidade e variedade de sequências de DNA repetitivo presente no seu genoma, de tamanho e localização variável, e que desempenham um papel essencial na dinâmica do genoma e na variabilidade antigénica do meningococo.¹ A sequência mais abundante no seu genoma consiste na DUS.¹³ A sua função é permitir apenas a aquisição de DNA específico da espécie por transformação natural, estando envolvida no reconhecimento e captação de DNA livre do ambiente, impedindo a incorporação de DNA exógeno de outras espécies.³⁴

Outro elemento que interfere e limita com a transformação natural é o sistema CRISPR/Cas. Esta é a primeira causa de variação genética e que contribui para o escape ao sistema imunitário, resistência a antibióticos e virulência da *N. meningitidis*.³⁰ A interferência por CRISPR pode correlacionar-se negativamente com a patogenicidade meningocócica. Sistemas CRISPR/Cas nativos demonstraram limitar a propagação horizontal de genes de virulência³⁰ via infeção, transformação ou transdução e colocam um desafio significativo ao processo de THG devido à sua habilidade em adquirir herança imunitária contra novas ameaças.³⁵

Variações estruturais e antigénicas são estratégias que podem envolver trocas alélicas dos genes, ou fragmentos de genes, de DNA neisserial importado.³ Como o seu genoma contém múltiplas cópias de certos genes, recombinações intragenéticas também resultam em frequente variação da estrutura da superfície.³

A conversão genética, por meio de recombinação intragene, que não requer DNA de outro microrganismo, resulta na variação antigénica face a pressão imunológica. A variação antigénica dá-se com a modelação da expressão dos antigénios da superfície, podendo a partir de uma mesma célula e dar origem a variantes que expressam proteínas com características estruturais e funcionais diferentes.¹

Durante a replicação de DNA pode ocorrer um processo de mutação que resulta no desemparelhamento de bases complementares devido a desnaturação e deslocamento dos filamentos de DNA. Este fenómeno denomina-se *slipped strand mispairing* (SSM), funciona como mecanismo de variação de fase e é uma das razões para a origem e evolução de sequências repetitivas de DNA, homogéneas ou heterogéneas, de um a sete nucleotídeos.¹

A diversidade genética do meningococo é extensa mas altamente estruturada e grupos geneticamente próximos e relacionados entre si são agrupados em complexos clonais.⁷ Uma minoria destes complexos, as linhagens hipervirulentas, são relativamente estáveis por

longos intervalos de tempo e têm uma extensão geográfica global.⁴ Um pré-requisito para o aumento da incidência da doença meningocócica numa população é a disseminação de estirpes com alta virulência, geralmente, decorrentes de um único clone. Alterações genéticas que potenciam a virulência, como uma nova estrutura antigénica, estão associadas a um aumento da eficiência de transmissão para que estas novas variantes cheguem aos potenciais hospedeiros e, conseqüentemente, tenham um efeito notório e perceptível na epidemiologia da doença.¹ No entanto, ainda não está claro quais fatores e mecanismos determinam as propriedades hiperinvasivas das estirpes meningocócicas.¹

Existem diferenças no potencial patogénico dos complexos clonais meningocócicos. Ao comparar a sua ocorrência em estudos transversais de colonização e sua prevalência como causa de doença numa comunidade, verificou-se que muitos complexos clonais raramente estão associados a doenças sistémicas e, portanto, supõe-se que tenham um baixo potencial patogénico. Dos 37 complexos clonais atualmente identificados em *N. meningitidis*, apenas 11 estão claramente associados à doença.^{1,36}

8. VACINAÇÃO

A proteção contra a infeção por *N. meningitidis* é feita, maioritariamente, de forma profilática, através de vacinação.¹⁸

Com base na importância da cápsula na patogénese e imunidade, vacinas com polissacarídeos capsulares foram desenvolvidas e introduzidas nos anos 70-80 para proteger contra a doença causada pelos serogrupos A, C, Y e W135.¹ Apesar de seguras e eficazes, são pouco imunogénicas em lactentes,¹ não induzem memória imunológica e não geram proteção das mucosas. Além disso, embora sejam efetivas contra algumas estirpes, uma vacina meningocócica universal continua a ser um desafio devido às estratégias de evasão imunológica bem sucedidas deste agente patogénico, incluindo a mimetização das estruturas do hospedeiro, bem como a variação antigénica frequente.³

O controlo da doença causada pelo serogrupo B é um grave problema devido ao seu polissacarídeo capsular não induzir resposta imunogénica de proteção. Têm sido abordadas estratégias alternativas com foco em antígenos não capsulares, incluindo proteínas e polissacarídeos, bem como outras vesículas da membrana. As vacinas com vesículas da membrana externa de serogrupo B têm-se mostrado úteis no controlo de epidemias quando a doença é causada por apenas um clone hipervirulento. Contudo, esta abordagem não é adequada para vacinação de rotina porque quando a doença causada pelo serogrupo B é endémica é, normalmente, causada por uma população de estirpes heterogéneas.¹

A evidência de que *N. meningitidis* usa diferentes mecanismos para subverter o sistema complemento, sobreviver e multiplicar-se na corrente sanguínea, tem implicações importantes nas vacinas para a meningite baseadas em apenas um antígeno.¹⁸

O surgimento da sequenciação completa do genoma abriu a porta para a identificação de numerosos novos candidatos para potenciais vacinas. Contudo, todas estas novas estruturas antigénicas mostraram-se altamente variáveis e a vacina que possa cobrir o maior número de estirpes causadoras de doença terá de incluir vários antígenos e terá de ser cuidadosamente avaliada, usando estirpes bem caracterizadas, de origens geográficas várias, com necessidade de ajustes ao longo do tempo enquanto as trocas antigénicas ocorrem.¹

Na ausência de uma vacina universal contra a doença meningocócica, a vigilância epidemiológica é necessária, incluindo monitorizar o serogrupo e genótipo das estirpes circulantes, para escolher a vacina apropriada e estudar mudanças evolucionárias na população bacteriana de modo a ajustar as estruturas antigénicas que formarão a base da vacina e na definição de estratégias nacionais de vacinação.¹

Em Portugal estão disponíveis duas vacinas conjugadas quadrivalentes ACWY. A Comissão de Vacinas recomenda a sua administração a crianças e adolescentes com fatores de risco para doença invasiva conforme norma 016/2016 (PNV) da DGS³⁷ e a viajantes com estadias prolongadas ou residentes em países com doença hiperendémica ou epidémica.³⁸

Em relação ao serogrupo B, em janeiro de 2013, a Agência Europeia do Medicamento (EMA, do inglês *European Medicines Agency*), autorizou para uso na Europa, uma vacina baseada em antígenos proteicos, desenvolvida pelo laboratório Novartis, utilizando “vacinologia reversa” – Bexsero[®], GSK.³⁹ Através do conhecimento completo do genoma de *N. meningitidis*, selecionaram-se genes que codificam proteínas potencialmente imunogénicas, expressas à superfície da bactéria, que desempenham funções importantes para a sobrevivência, virulência ou patogenicidade, passíveis de serem incorporadas numa vacina.²³ São elas: a NHBA, fHbp e NadA.⁴⁰ Também uma vesícula da membrana externa (VME)⁴¹ da estirpe da Nova Zelândia foi adicionada por se tratar de uma estirpe muito virulenta e imunogénica e por aumentar o leque de cobertura para um maior número de estirpes.²³

Nem todas as estirpes de meningococos invasivos do serogrupo B são cobertos pela vacina e a pressão exercida pela vacina poderá ter efeitos consideráveis na composição de clones e linhagens meningocócicas, como levar à emergência de variantes não cobertas pela vacina.⁴²

No caso da Europa, a cobertura estimada é de 78%, sendo que para Portugal é de 68% (dados do estudo MATS, efetuado pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e pelo laboratório da GSK em Sienna).²³

Os primeiros resultados do Reino Unido, após 10 meses de implementação da Bexsero[®] no PNV em setembro de 2015, sugerem efetividade de 82,9% abaixo dos 12 meses, utilizando duas doses.⁴³ Também cinco regiões de Itália e uma no Quebec introduziram a vacina no PNV; na Alemanha, Áustria, Austrália, Canadá, Espanha, Grécia, Irlanda, Itália, Polónia, República Checa e Hungria, é recomendado o seu uso pelas sociedades científicas; em França e nos EUA, é recomendada em grupos de risco e controlo de surtos.²³

Outra vacina anti-meningocócica B baseada em antígenos proteicos é a Trumenba[®], Pfizer. Baseia-se em duas famílias fHbp, já utilizada nos EUA e aprovada para uso na Europa a 24 de maio de 2017, a partir dos 10 anos de idade.²³ Nos EUA, o Comité Consultivo de Práticas de Imunização (ACIP, do inglês *Advisory Committee on Immunization Practices*) não recomenda utilização preferencial de uma ou outra vacina, mas ressalva que deve ser utilizada sempre a mesma dado que elas não são consideradas intermutáveis.⁴⁴

9. CONCLUSÕES

N. meningitidis é uma espécie bacteriana em constante transformação, o que lhe permite escapar ao sistema imunitário humano, o seu único hospedeiro. É uma bactéria com inúmeros mecanismos de sobrevivência e patogenicidade que passam pela evasão ao sistema imunitário do hospedeiro, invasão e adaptação ao ambiente em que se encontra e, por isso, torna-se um fator preocupante para a saúde humana, uma vez que não há uma prevenção 100% eficaz e os danos causados pela sua infeção poderão ser catastróficos.

Contudo, investigação tem sido feita no sentido do desenvolvimento de uma vacina eficaz para todos os serogrupos, embora a diversidade de estirpes seja bastante extensa e as variações antigénicas dificultem esta tarefa.

Apesar de haver imunidade para uma série de estirpes de vários serogrupos de *N. meningitidis*, há ainda fatores preocupantes e que devem ser sujeitos a análise, nomeadamente, a elevada taxa de mortalidade, a morbilidade grave – quando o doente sobrevive – a elevada incidência da doença no ‘cinturão de meningite’ e a dificuldade em obter imunidade contra o serogrupo B nos países desenvolvidos, onde é mais comum. A recente aprovação da vacina contra o meningococo B no PNV de Portugal mostra a importância que deve ser dada a esta problemática e espera-se que contribua para uma diminuição do número de ocorrências de infeção por *N. meningitidis*.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

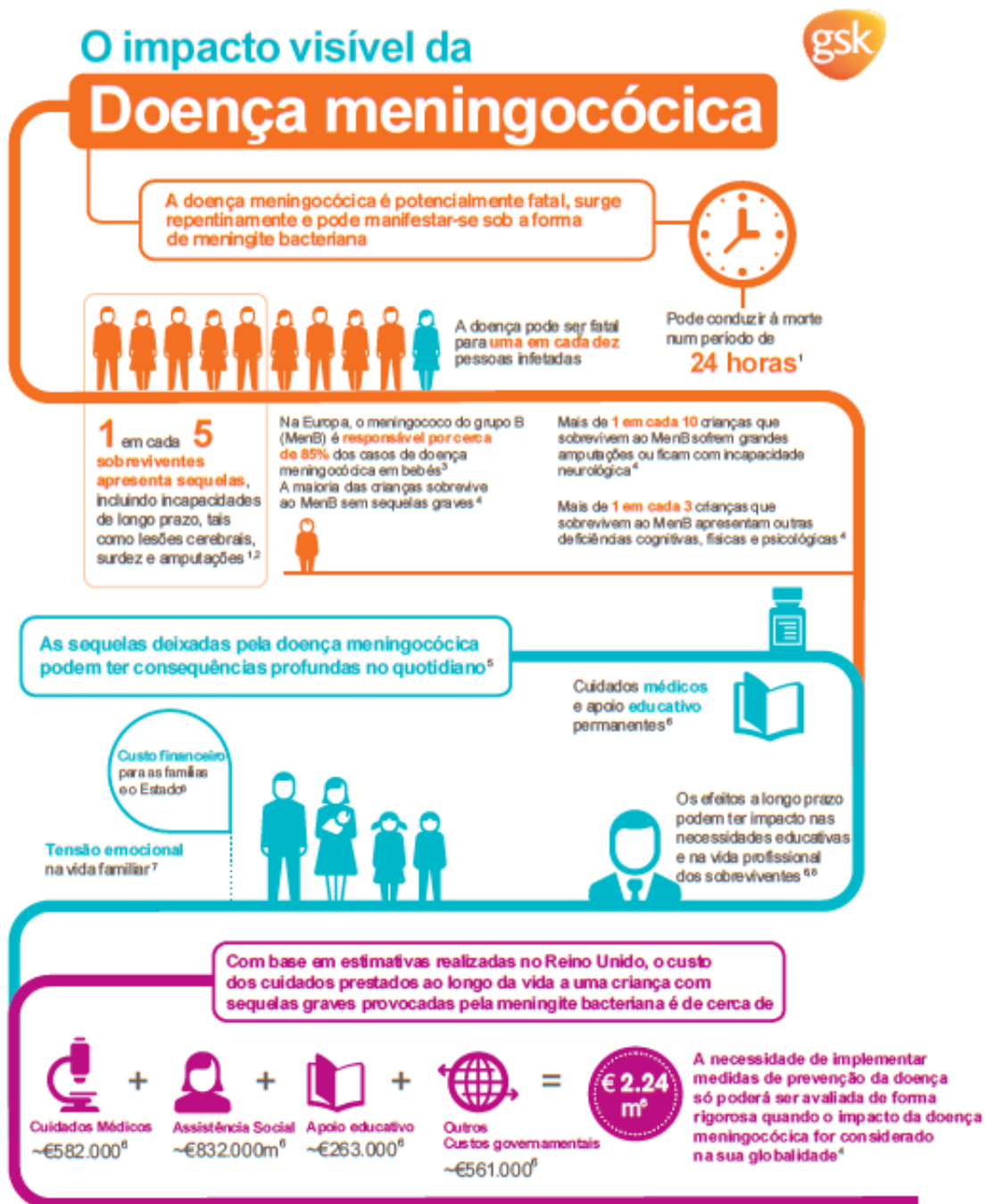
1. Caugant, D. A. – **Genetics and evolution of *Neisseria meningitidis*: Importance for the epidemiology of meningococcal disease.** *Infect. Genet. Evol.* 8, (2008) 558–565.
2. Tzeng, Y. L. and Stephens, D. S. – **Antimicrobial peptide resistance in *Neisseria meningitidis*.** *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes* doi:10.1016/j.bbamem.2015.05.006(2015).
3. Hill, D. J., Griffiths, N. J., Borodina, E. and Virji, M. – **Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease.** *Clin. Sci.* doi:10.1042/CS20090513(2010).
4. Roupheal, N. G.; Stephens, D. S. - ***Neisseria meningitidis*: Biology, microbiology and epidemiology.** *Methods in Molecular Biology* 799(2012) 1–20.
5. Soyer, M., Charles-Orszag, A., Lagache, T., Machata, S., Imhaus, A. F., Dumont, A., Millien, C., Olivo-Marin, J. C. and Duménil, G. – **Early sequence of events triggered by the interaction of *Neisseria meningitidis* with endothelial cells.** *Cell. Microbiol.* doi:10.1111/cmi.12248(2014).
6. Imhaus, A.-F. and Dumenil, G. – **The number of *Neisseria meningitidis* type IV pili determines host cell interaction.** *EMBO J.* doi:10.15252/embj.201488031(2014).
7. Bratcher, H. B., Bennett, J. S. and Maiden, M. C. – **Evolutionary and genomic insights into meningococcal biology.** *Future Microbiol.* 7, (2012) 873–885.
8. Hoffman, O. and Weber, R. J.- **Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis.** *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2, (2009) 1–7.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Identification and Characterization of *Neisseria meningitidis*.** *Lab. Methods Man.* 2, (2011) 1–15.
10. Beno, D. W., Devine, L. F. and Larson, G. L. – **Identification of *Neisseria meningitidis* carbohydrate fermentation patterns in Mueller-Hinton broth.** *J. Bacteriol.* 96, (1968) 563.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Characterization of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* by Molecular Typing Methods.** *CDC Lab Man.* (2016) 1–57.
12. Direção-Geral da Saúde (DGS). **Meningites: Normas de procedimento.** (1999) 1–26.
13. Rotman, E. and Seifert, H. S. – **The genetics of *Neisseria* species.** *Annu Rev Genet.* doi:10.1146/annurev-genet-120213-092007(2014).

14. Tzeng, Y.-L., Berman, Z., Toh, E., Bazan, J. A., Turner, A. N., Retchless, A. C., Wang, X., Nelson, D. E. and Stephens, D. S. – **Heteroresistance to the model antimicrobial peptide polymyxin B in the emerging *Neisseria meningitidis* lineage 11.2 urethritis clade: mutations in the pilMNOPQ operon.** *Mol. Microbiol.* 111, (2019) 254–268.
15. Vosshall, L. B. and Stocker, R. F. – **Molecular Architecture of Smell and Taste in *Drosophila*.** *Annual Review of Neuroscience.* 30, (2007).
16. Hedberg, S. T., Fredlund, H., Nicolas, P., Caugant, D. A., Olcén, P. and Unemo, M. – **Antibiotic Susceptibility and Characteristics of *Neisseria meningitidis* Isolates from the African Meningitis Belt, 2000 to 2006: Phenotypic and Genotypic Perspectives.** *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, (2009) 1561 LP-1566.
17. Jorgensen, J. H., Crawford, S. A. and Fiebelkorn, K. R. – **Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents.** *J. Clin. Microbiol.* 43, (2005) 3162–3171.
18. Pizza, M. and Rappuoli, R. – ***Neisseria meningitidis*: Pathogenesis and immunity.** *Current Opinion in Microbiology.* 23, (2015) 68–72.
19. Peterson, M. E., Mile, R., Li, Y., Nair, H. and Kyaw, M. H. – **Meningococcal carriage in high-risk settings: A systematic review.** *Int. J. Infect. Dis.* 73, (2018) 109–117.
20. Pace, D. and Pollard, A. J. – **Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae.** *Vaccine* 30, (2012) B3–B9.
21. Lingappa, J. R., Al-Rabeah, A. M., Hajjeh, R., Mustafa, T., Fatani, A., Al-Bassam, T., Badukhan, A., Turkistani, A., Al-Hamdan, N., Al-Jeffri, M., Mazrou, Y. Al, Perkins, B. A., Popovic, T., Mayer, L. W. and Rosenstein, N. E. – **Serogroup W-135 Meningococcal Disease during the Hajj, 2000.** *Emerg. Infect. Dis. J.* 9, (2003) 665.
22. Bröker, M., Emonet, S., Fazio, C., Jacobsson, S., Koliou, M., Kuusi, M., Pace, D., Paragi, M., Pysik, A., Simões, M. J., Skoczynska, A., Stefanelli, P., Toropainen, M., Taha, M.-K. and Tzanakaki, G. – **Meningococcal serogroup Y disease in Europe: Continuation of high importance in some European regions in 2013.** *Hum. Vaccin. Immunother.* 11, (2015) 2281–2286.
23. SIP-SPP, *Comissão Vacinas da Soc. Infeciologia Pediátrica e da Soc. Port. Pediatr.* – **Vacinas Extra Programa Nacional De Vacinação Atualização 2017.** (2017) 1–28.
24. Christensen, H., May, M., Bowen, L., Hickman, M. and Trotter, C. L. – **Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Infect. Dis.* 10, (2010) 853–861.
25. Tzeng, Y. L., Thomas, J. and Stephens, D. S. – **Regulation of capsule in *Neisseria meningitidis*.** *Critical Reviews in Microbiology* 42, (2016).

26. Uria, M. J., Zhang, Q., Li, Y., Chan, A., Exley, R. M., Gollan, B., Chan, H., Feavers, I., Yarwood, A., Abad, R., Borrow, R., Fleck, R. A., Mulloy, B., Vazquez, J. A. and Tang, C. M. – **A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies.** *J. Exp. Med.* 205, (2008) 1423–1434.
27. Loh, E., Kugelberg, E., Tracy, A., Zhang, Q., Gollan, B., Ewles, H., Chalmers, R., Pelicic, V. and Tang, C. M. – **Temperature triggers immune evasion by *Neisseria meningitidis*.** *Nature* doi:10.1038/nature12616(2013).
28. Tzeng, Y.-L., Ambrose, K. D., Zughair, S., Zhou, X., Miller, Y. K., Shafer, W. M. and Stephens, D. S. – **Cationic antimicrobial peptide resistance in *Neisseria meningitidis*.** *J. Bacteriol.* 187, (2005) 5387–5396.
29. Falush, D. – **Toward the use of genomics to study microevolutionary change in bacteria.** *PLoS Genetics* doi:10.1371/journal.pgen.1000627(2009).
30. Zhang, Y., Heidrich, N., Ampattu, B. J., Gunderson, C. W., Seifert, H. S., Schoen, C., Vogel, J. and Sontheimer, E. J. – **Processing-Independent CRISPR RNAs Limit Natural Transformation in *Neisseria meningitidis*.** *Mol. Cell* doi:10.1016/j.molcel.2013.05.001(2013).
31. Thomas, C. M. and Nielsen, K. M. – **Mechanisms of, and Barriers to, Horizontal Gene Transfer between Bacteria.** *Nat. Rev. Microbiol.* 3, (2005) 711.
32. Normark, B. H. and Normark, S. – **Evolution and spread of antibiotic resistance.** *J. Intern. Med.* 252, (2002) 91–106.
33. Lorenz, M. G. and Wackernagel, W. – **Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment.** *Microbiol. Rev.* 58, (1994) 563–602.
34. Frye, S. A., Nilsen, M., Tønjum, T. and Ambur, O. H. – **Dialects of the DNA Uptake Sequence in Neisseriaceae.** *PLOS Genet.* 9, (2013) e1003458.
35. Pawluk, A., Amrani, N., Zhang, Y., Garcia, B., Hidalgo-Reyes, Y., Lee, J., Edraki, A., Shah, M., Sontheimer, E. J., Maxwell, K. L. and Davidson, A. R. – **Naturally Occurring Off-Switches for CRISPR-Cas9.** *Cell* doi:10.1016/j.cell.2016.11.017(2016).
36. Kugelberg, E., Gollan, B. and Tang, C. M. – **Mechanisms in *Neisseria meningitidis* for resistance against complement-mediated killing.** *Vaccine* 26 Suppl 8, (2008) I34–I39.
37. Direção Geral da Saúde – Norma nº 016/2016, de 16/12/2016. **Novo Programa Nacional de Vacinação – PNV** (2017).
38. Wilder-Smith, A. – **Meningococcal disease: Risk for international travellers and vaccine strategies.** *Travel Med. Infect. Dis.* 6, (2008) 182–186.
39. Serruto, D., Serino, L., Massignani, V. and Pizza, M. – **Genome-based approaches to develop vaccines against bacterial pathogens.** *Vaccine* 27, (2009) 3245–3250.

40. Medini, D., Stella, M. and Wassil, J. – **MATS: Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine.** *Vaccine* 33, (2015).
41. Jan, A. T. – **Outer Membrane Vesicles (OMVs) of Gram-negative Bacteria: A Perspective Update.** *Front. Microbiol.* 8, (2017) 1053.
42. The European Meningococcal Disease Society EMGM – **Statement of the EMGM Society on meningococcal disease surveillance after licensure and implementation of vaccination with Bexsero™ in European countries.** (2013) 1–3.
43. Parikh, S. R., Andrews, N. J., Beebeejaun, K., Campbell, H., Ribeiro, S., Ward, C., White, J. M., Borrow, R., Ramsay, M. E. and Ladhani, S. N. – **Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study.** *Lancet* 388, (2016) 2775–2782.
44. Patton, M. E., Stephens, D., Moore, K. and MacNeil, J. R. – **Updated Recommendations for Use of MenB-FHbp Serogroup B Meningococcal Vaccine** — Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 66, (2017) 509–513.

II. ANEXOS



1. Organização Mundial de Saúde, Meningococcal Meningitis Factsheet¹, 14/1, novembro de 2012. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>. Acesso em outubro de 2015.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Capítulo 6: Meningococcal Disease. Disponível em: <http://www.cdc.gov/meningitis/pubs/meningitis/meningitis.pdf>. Acesso em outubro de 2015.

3. Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças, Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/rapid-publications/publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf>. Acesso em outubro de 2015.

4. Wiser RM, et al., Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MORANQ): a case-control study, Lancet Infect Dis 2012; 11: 774-80. Publicado online em 3 de agosto de 2012. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70980-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70980-1).

5. Meningitis Research Foundation, Counting the Cost. Disponível em: <http://www.meningitis.org.uk>. Acesso em outubro de 2015.

6. Wight, Woodworth, Glenn, "Counting the Cost of Meningococcal Disease – Scenario of Severe Meningitis and Sepsis", Public Health (2013) 115:49-56 DOI: 10.1007/s00273-012-0060-0.

7. Al-Jarrah, et al., "Measuring Health Spillovers For Economic Evaluation: A Case Study in Meningitis", Health Econ (2015), publicado online em Wiley Online Library (<http://onlinelibrary.wiley.com>). DOI: 10.1111/hec.12359

8. Impact of Meningitis: Findings and Recommendations from the MenB Survey. Meningitis Research Foundation (2005). Disponível em file:///C:/Users/pt/OneDrive/Documentos/ESSE/ROM/Arquivos/2014/10/20/10%20Appendix%20graph%20%20men%20survey%2005.pdf/10%20APPENDIX%20REPORT%20OF%20MENINGITIS%20SURVEY.pdf. Acesso em 05.02.2016



Doença Meningocócica

Resultados do inquérito internacional da GSK a pais de crianças com idade igual ou inferior a 4 anos

Resultados do Inquérito Internacional

O inquérito a 5000 pais de crianças com idade igual ou inferior a 4 anos permitiu obter uma perspetiva geral dos seguintes aspetos:¹

Conhecimento e perceções acerca da doença meningocócica

Apenas cerca de 1 em cada 5 pais (21%) tem conhecimento da forma mais comum de contrair a doença meningocócica.



Mais de metade (54%) não tem a certeza ou não tem conhecimento de que existe mais de uma estirpe de bactérias causadoras da doença.



Opiniões, comportamentos e fontes de informação relacionados com vacinação infantil

Quase 7 em cada 10 pais (69%) consideram que não têm informação suficiente sobre as diferentes estirpes da doença meningocócica e das lesões que esta pode causar.



Mais de metade (52%) não sabe quais as vacinas que estão incluídas no programa de imunização do respetivo país.



Perceções sobre doenças infantis



57% dos pais incluíram a doença meningocócica entre as três doenças que consideraram ser de maior risco para as crianças.

1. Doença meningocócica

57%

Seguida de:

2. Hepatite B

34%

3. Doença pneumocócica

27%

Informações acerca da doença meningocócica



A doença meningocócica mata, em média, uma pessoa no mundo a cada oito minutos².



1 em cada 10 casos, pode ser fatal³.



Existem 6 serogrupos principais de bactérias meningocócicas (A, B, C, X e Y) responsáveis pela quase totalidade dos casos registados em todo o mundo^{4,5}.



Desse, 5 serogrupos (A, B, C e Y) podem ser prevenidos através de vacinação⁶.



1 em cada 5 sobreviventes pode ficar com uma incapacidade física ou mental permanente em resultado da doença⁷.

1. International Meningitis Point Survey Group. *Almanac, 2010*. (para WHO em inglês) GSK, 2010. Disponível em: <http://www.gsk.com>

2. Nugent N, et al. (2013). "Global regional and national specific serogroup and case epidemiology for SMO cases of death, 1980-2011: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, The Lancet, 381, pp. 171-177.

3. Organização Mundial de Saúde (OMS). Meningococcal meningitis. Fact sheet N° 141. Disponível em: <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs141/en/>. Acesso em abril de 2015.

4. Organização Mundial de Saúde (OMS) (2013). "Meningococcal meningitis: position paper". Weekly Epidemiol Rec Bull N° 41 (35), pp.501-540. Disponível em: <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs141/en/>. Acesso em abril de 2015.

5. O'Brien D, Khatami R, et al (2014). Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y invasive meningococcal meningitis: a case-control study in the meningococcal disease (MCD) study.

6. Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) (2014). Annual Epidemiol Report - Vaccines preventable diseases - invasive bacterial diseases 2014. Disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/en/files/Publikaas/WER-14180-2014.pdf>. Acesso em abril de 2015.

7. Rosenblat NH, et al. (2011). Meningococcal disease. N Engl J Med, 364, pp. 1279-88.

Factos em números

Doença Meningocócica



A cada 8 minutos
morre 1 pessoa com meningite
meningocócica no mundo ¹



A doença meningocócica pode
conduzir à morte num período
de **24 horas**, sendo muitas vezes
diagnosticada erradamente ^{2,3}

1 em cada 10
casos, pode ser fatal ²



1 em cada 5
sobreviventes pode vir
a sofrer de alguma forma
de incapacidade ^{2,3}



Insuficiência renal⁴



lesões cerebrais²



amputações²



perda de audição^{2,3}

Os bebés, cujos anticorpos protetores
ainda não se encontram desenvolvidos,
são a população que apresenta
um risco mais elevado de contrair
a doença meningocócica ^{2,3}



Os adolescentes e jovens adultos correm
também o risco de contrair a doença devido
a fatores sociais como, por exemplo, viver em
dormitórios universitários ⁶

Populações mais vulneráveis: bebés e adolescentes ^{5,6}



**São seis os serogrupos de Neisseria meningitidis responsáveis pela
maioria dos casos de doença meningocócica em todo o mundo ^{7,8}**



África⁹
A C W X



Austrália⁹
B C



Europa⁹
B C Y



América do Norte⁹
B C Y



América do Sul⁹
B C Y W

**Dos seis serogrupos, cinco podem ser prevenidos através de vacinação e estão
incluídos nos programas nacionais de vacinação de muitos países ou em processo
de integração nos mesmos ^{9,10,11}**



1. Hughes L, Johnson, et al. Global, regional and national estimates of the burden and attributable mortality for meningitis, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet 2015; 385:117-171.
2. Organização Mundial de Saúde (OMS). Meningococcal meningitis. Fact sheet #104, actualizado em novembro de 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. Acesso em novembro de 2015.
3. Rowland NJ, et al. Meningococcal disease. N Engl J Med 2011; 364:1070-1076.
4. NMA, GDS. Dialysis and Disease-Fade - NMA [online]. Disponível em: <http://www.mma.org/disease-prevention/informational-fade-and-disease-fade/>. Acesso em novembro de 2015.
5. Jell, Roberts, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. Population Health Metrics, 2013; 11: 17. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647581/>. Acesso em novembro de 2015.
6. Centre for Disease Control and Prevention (CDC), Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), 2010; 59(2): 1-10. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wr5902a.pdf>. Acesso em novembro de 2015.
7. Organizaçao Mundial de Saúde (OMS). Meningococcal vaccine: position paper. Weekly Epidemiol Rec 2011; 86: 521-540. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2011/wer86-47.pdf>. Acesso em novembro de 2015.
8. Dalibon G, Khakhria R, e Hedrich G (2014). Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y: Immunologic conjugate vaccine: new conjugates and the global health serogroups of disease. IJR, p. 65.

9. Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC), Annual Epidemiological Report - Vaccines preventable diseases - Invasive bacterial diseases 2014. Publicado em 11 de fevereiro de 2015. Disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/en/Publications/AER-IPD-2014.pdf>. Acesso em novembro de 2015.
10. Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC), Vacina Subvencida: Recomendações Imunológicas para meningococcal disease. Disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/en/vaccines/vaccine-factsheets/for-meningococcal-disease>. Acesso em novembro de 2015.
11. Tenover J, et al. Infect Dis Prev 2011; 4: 161-165. doi:10.1016/j.idp.2010.10.001. Disponível em: <http://www.diseasescontrolprevention.org/journal/infectious-disease-prevention>. Acesso em fevereiro de 2015.