



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Jéssica Filipa de Sá Casal

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeção pelo Vírus Zika e a Síndrome de Guillain-Barré” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Dália Gonçalves, do Dr. Pedro Carneiro e da Professora Doutora Cristina Luxo apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Jéssica Filipa de Sá Casal

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeção pelo Vírus Zika e a Síndrome de Guillain-Barré” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Dália Gonçalves, do Dr. Pedro Carneiro e da Professora Doutora Cristina Luxo, e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Jéssica Filipa de Sá Casal, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014193868, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeção pelo Vírus Zika e a Síndrome de Guillain-Barré” 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, 2 de setembro de 2019.

Jéssica Filipa de Sá Casal

(Jéssica Filipa de Sá Casal)

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela formação académica de excelência, e por me ter permitido crescer emocional e intelectualmente.

À minha orientadora, Professora Doutora Cristina Luxo, pela orientação e apoio, pela disponibilidade e pelo cuidado nos derradeiros momentos deste percurso.

À Dra. Dália Gonçalves e toda a equipa do Departamento da Garantia de Qualidade da Farmalabor, em especial à Dra. Sónia Heleno, à Dra. Catarina Silva e à Eng.^a Áurea Ferreira. Obrigada por tudo o que me ensinaram, por valorizarem o meu trabalho e por me desafiarem e incentivarem a dar o melhor de mim.

Ao Dr. Pedro Carneiro, meu orientador no Estágio em Farmácia Comunitária, pela sua preocupação e acompanhamento. À restante equipa da Farmácia Passos Carneiro, Dra. Sofia, Dra. Iva, Dra. Raquel, Rui, Sandra, Patrícia e Sónia, pelo companheirismo, pelas aprendizagens e por me fazerem sentir parte da “família”.

Às melhores amigas que Coimbra me poderia ter dado, Débora e Patrícia. Agora terminamos mais uma etapa juntas. Agradeço-vos pela amizade e companheirismo genuínos. Sei que vos levo comigo para a vida.

A Quem já não está cá, e não pôde presenciar este momento.

Ao Daniel, que faz parte da minha vida há nove anos. A minha maior força, o meu maior fã, impulsionador e co-criador de sonhos. Obrigada por acreditares e por nunca desistires de mim. Os quatro anos que partilhamos na cidade de Coimbra foram os melhores da minha vida.

À minha irmã Gabriela, que consegue ser tão diferente de mim, e ao mesmo tempo o meu maior tesouro. És a razão para eu tentar ser sempre mais e melhor, pois quero que vejas em mim um exemplo a seguir.

Finalmente e mais importante, agradeço aos meus Pais, Fernanda e José, por me proporcionarem esta oportunidade única e por, com muito esforço e dedicação, terem posto os meus sonhos em primeiro lugar. Sei que o fizeram por puro amor, mas espero um dia poder retribuir-vos.

“We make a living by what we get, but we make a life by what we give.”

Winston Churchill

*“Recomeça....
Se pudes
Sem angústia
E sem pressa.
E os passos que deres,
Nesse caminho duro
Do futuro
Dá-os em liberdade.
Enquanto não alcances
Não descanses.
De nenhum fruto queiras só metade.
E, nunca saciado,
Vai colhendo ilusões sucessivas no pomar.
Sempre a sonhar e vendo
O logro da aventura.
És homem, não te esqueças!
Só é tua a loucura
Onde, com lucidez, te reconheças.”*

Miguel Torga, Diário XIII

RESUMO

Durante os cinco anos que constituem o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, os alunos são formados e preparados para exercerem a profissão farmacêutica. O ciclo de estudos culmina no estágio curricular, que além da Farmácia Comunitária pode incluir várias áreas das Ciências Farmacêuticas, acompanhado de uma monografia realizada no âmbito de um assunto relevante para a comunidade farmacêutica.

Como tal, o presente Documento Único compreende três partes: o Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica, realizado na Farmalabor de 7 de janeiro a 29 de março de 2019, orientado pela Dra. Dália Gonçalves; o Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Passos Carneiro de 1 de abril a 30 de julho de 2019, orientado pelo Dr. Pedro Carneiro; e uma monografia intitulada “Infeção pelo Vírus Zika e a Síndrome de Guillain-Barré”, orientada pela Professora Doutora Cristina Luxo.

Palavras-chave: análise SWOT, estágio curricular, indústria farmacêutica, Farmalabor, garantia de qualidade, farmácia comunitária, Passos Carneiro, aconselhamento farmacêutico, vírus Zika, infeção, síndrome de Guillain-Barré.

ABSTRACT

Throughout the five years that compose the Integrated Master's degree in Pharmaceutical Sciences at Faculty of Pharmacy of University of Coimbra, students are trained and prepared to practice the pharmaceutical profession. The course of studies culminates in the curricular internship, which in addition to Community Pharmacy may include several areas of Pharmaceutical Sciences, followed by a monograph conducted within a subject relevant to the pharmaceutical community.

As such, this Single Document comprises three parts: the Internship Report in Pharmaceutical Industry, held at Farmalabor from January 7th to March 29th 2019, oriented by Dr. Dália Gonçalves; the Internship Report in Community Pharmacy, held at Farmácia Passos Carneiro from April 1st to July 30th 2019, oriented by Dr. Pedro Carneiro; and a monograph titled “Zika Virus Infection and Guillain-Barré Syndrome”, oriented by professor doctor Cristina Luxo.

Keywords: SWOT analysis, curricular internship, pharmaceutical industry, Farmalabor, quality assurance, community pharmacy, Passos Carneiro, pharmaceutical advice, Zika virus, infection, Guillain-Barré syndrome.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
Parte A. Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica	
LISTA DE ABREVIATURAS	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. ENQUADRAMENTO	3
2.1. A Empresa	3
2.2. O Estágio	4
3. ANÁLISE SWOT	6
3.1. Pontos Fortes	6
3.1.1. Integração e Autonomia de Trabalho.....	6
3.1.2. Planeamento do Estágio.....	7
3.1.3. Formação e <i>Know-How</i>	7
3.1.4. Visita a outras áreas.....	8
3.1.5. Acesso a documentação interna.....	8
3.1.6. Trabalhar com <i>Microsoft Excel</i>	8
3.1.7. Desenvolvimento de capacidades.....	9
3.2. Pontos Fracos	9
3.2.1. Poucos farmacêuticos na Indústria.....	9
3.2.2. Áreas de trabalho não observadas	10
3.2.3. Poucas formações complementares	10
3.3. Oportunidades.....	10
3.3.1. Inovação científica e tecnológica.....	10
3.3.2. Saída profissional desafiante para jovens farmacêuticos.....	11
3.3.3. Internacionalização.....	11
3.3.4. Dinâmica dos mercados onde se insere	11
3.4. Ameaças	12
3.4.1. Nova Diretiva sobre medicamentos falsificados da União Europeia.....	12
3.4.2. Crescente Regulamentação	12
3.4.3. Crescimento versus Flexibilidade	13
3.4.4. <i>Data Integrity Compliance</i>	13
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
5. BIBLIOGRAFIA.....	16

Parte B. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS	18
1. INTRODUÇÃO	19
2. ENQUADRAMENTO	19
2.1. A Farmácia	19
2.2. O Estágio	20
3. ANÁLISE SWOT	21
3.1. Pontos Fortes	21
3.1.1. Integração e Missão da Equipa	21
3.1.2. Aconselhamento em cada Atendimento	21
3.1.3. Contacto com Áreas Diferenciadas	22
3.1.4. Organização da Farmácia e Lineares Exteriores	22
3.2. Pontos Fracos	23
3.2.1. Formação Externa Limitada	23
3.2.2. Comunicação entre a Equipa	23
3.3. Oportunidades	24
3.3.1. Prestação de Serviços e Cuidados Farmacêuticos	24
3.3.2. Cartão Saúde e Valormed	24
3.3.3. Formações	25
3.3.4. Localização e Horário da Farmácia	25
3.3.5. Cashlogy®	25
3.4. Ameaças	26
3.4.1. Medicamentos Esgotados e Rateados	26
3.4.2. Alterações de Preços	26
3.4.3. Receitas Manuais	27
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
5. BIBLIOGRAFIA	29

Parte C. Infecção pelo Vírus Zika e a Síndrome de Guillain-Barré

LISTA DE ABREVIATURAS	31
1. INTRODUÇÃO	32
2. VÍRUS ZIKA	33
2.1. Descoberta e Epidemiologia	33
2.2. Classificação, Estrutura e Genoma	33
2.3. Mecanismo Viral e Patogénese	35
2.4. Transmissão	37

2.5. Manifestações Clínicas.....	39
2.5.1. Complicações	39
2.6. Diagnóstico	40
2.7. Tratamento.....	41
2.8. Prevenção.....	41
2.8.1. Vacinação.....	41
3. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	42
3.1. Origem e Patofisiologia.....	42
3.2. Manifestações Clínicas.....	43
3.3. Critérios de Brighton	43
4. ASSOCIAÇÃO ENTRE A INFEÇÃO PELO VÍRUS ZIKA E A SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ.....	45
4.1. Patofisiologia.....	45
4.2. Manifestações Clínicas.....	46
4.3. Diagnóstico	46
4.4. Padrão Eletrofisiológico	47
4.5. Tratamento.....	49
5. PERSPETIVAS FUTURAS.....	49
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
7. BIBLIOGRAFIA.....	53

Parte A

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Farmalabor

Dra. Dália Isabel Reis Gonçalves

LISTA DE ABREVIATURAS

BPD – Boas Práticas de Distribuição

BPF – Boas Práticas de Fabrico

BPL – Boas Práticas de Laboratório

CEP – Controlo em Processo

CMO – *Contract Manufacturing Organization*

CQ – Controlo de Qualidade

DI – *Data Integrity* (Integridade de Dados)

DIRA – *Data Integrity Risk Assessment* (Avaliação de Risco da Integridade de Dados)

FOFA – Forças, Oportunidades, Fraquezas, Ameaças

GP – Genéricos Portugueses

GQ – Garantia de Qualidade

IA – Instrução de Acondicionamento

IF – Instrução de Fabrico

IPC – *In Process Control*

ISO – *International Organization for Standardization* (Organização Internacional de Normalização)

OHSAS – *Occupational Health and Safety Assessment Series* (Sistemas de Gestão da Saúde e Segurança Ocupacional)

PAD – Pedido de Alteração de Documento

QAS – Qualidade, Ambiente e Segurança

SGI – Sistema de Gestão Integrado

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. INTRODUÇÃO

No âmbito da Unidade Orgânica de Estágio Curricular tive oportunidade de realizar, durante 3 meses, um estágio em Indústria Farmacêutica. Apesar de ter ingressado no curso a pensar que o meu futuro iria passar exclusivamente pela Farmácia Comunitária, ao longo do Mestrado fui explorando outras áreas que me despertaram grande interesse, nomeadamente a Tecnologia Farmacêutica, os Assuntos Regulamentares e a área da Qualidade. Posto isto, e com a possibilidade de realizar outro estágio além da Farmácia Comunitária, não hesitei em fazê-lo, com a perspetiva de aprofundar os meus conhecimentos na área da Indústria Farmacêutica.

Optei por realizar o meu estágio na Farmalabor, sediada em Condeixa-a-Nova, no departamento de Garantia de Qualidade (GQ). Esta é uma área que julgo ser importante explorar em contexto real, no quotidiano de uma Indústria Farmacêutica. As normas e os conceitos são extremamente importantes, mas não são suficientes para compreender a importância da Garantia da Qualidade na dinâmica da empresa, e a forma como está ligada transversalmente a todas as áreas.

Por conseguinte, o presente relatório, na forma de Análise SWOT, tem o propósito de retratar a minha experiência e as competências que adquiri enquanto estagiária do departamento de Garantia de Qualidade da Farmalabor, no período de 7 de janeiro a 29 de março de 2019, orientada pela Dra. Dália Gonçalves, respeitando sempre a confidencialidade e o sigilo adequados à empresa em questão.

2. ENQUADRAMENTO

2.1. A Empresa

A Farmalabor é uma Unidade Industrial que foi adquirida em 2001 pelo Grupo Medinfar¹, de modo a reforçar a sua capacidade produtiva. Apesar de uma parte relevante da atividade da Farmalabor dizer respeito à produção por contrato para as empresas do Grupo Medinfar, toda a restante capacidade produtiva é estendida a contratos de produtos de terceiros. Em razão disso, trata-se de uma *Contract Manufacturing Organization (CMO)*. A sua atividade engloba o fabrico de produtos farmacêuticos, cosméticos e suplementos alimentares. Sendo este um mercado global, os clientes da Farmalabor podem estar em qualquer ponto do mundo.²

A Farmalabor tem um Sistema de Gestão Integrado (SGI) implementado, que engloba os três subsistemas fundamentais Qualidade, Ambiente e Segurança (QAS). No que diz respeito à Qualidade, visa a monitorização da performance do processo e da qualidade do produto. Este departamento tem como meta assegurar que todas as áreas e processos da empresa que têm impacto crítico na qualidade ou conformidade do produto/serviço prestado operam segundo as boas práticas aplicáveis à sua atividade, em observância com os regulamentos internos e externos.

Atuando no contexto do mercado farmacêutico, a Farmalabor encontra-se, portanto, sujeita à regulamentação específica do medicamento, assim como à regulamentação geral do país. A GQ visa ainda assegurar a receção da documentação da Autorização de Introdução no Mercado ou outra com impacto na atividade da empresa, e garantir a sua correta aplicabilidade, assim como garantir a análise e reporte das não conformidades detetadas nos diversos subsistemas, promovendo a concretização de medidas corretivas e preventivas.

Os elevados padrões de qualidade do grupo devem-se particularmente ao saber adquirido ao longo dos anos e à utilização de métodos e equipamentos tecnológicos modernos, firmados pela sistemática atualização científica. Com efeito, o grupo e, particularmente, a Farmalabor, cumpre com rigor as Boas Práticas de Fabrico (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL), Boas Práticas de Distribuição (BPD) e os requisitos da norma ISO 9001 (Sistema de Gestão da Qualidade), tendo como lema “*A Melhoria Contínua da Qualidade de Produtos e Serviços*”. Mais ainda, a nível industrial respeita as normas ISO 14001 (Sistemas de Gestão Ambiental) e OHSAS 18001 (Sistemas de Gestão da Saúde e Segurança Ocupacional).²

2.2. O Estágio

O acolhimento dos estagiários e, regra geral, de todos os colaboradores que passam pela Unidade inicia-se com três formações. Na primeira, relacionada com o Ambiente, são dadas informações gerais relativas à política ambiental, gestão de resíduos, tratamento de efluentes, contenção de derrames, água e energia. Já na segunda, respeitante à vertente da Higiene e Segurança no Trabalho, é apresentada a regulamentação em vigor na empresa, e a importância da conformidade com a política, procedimentos e boas práticas em segurança e as consequências do seu não cumprimento, assim como o plano de segurança. Finalmente, a terceira formação é sobre as BPF atuais e os requisitos que os colaboradores têm de cumprir

para se manterem em conformidade com estas, assim como os processos em que participam e equipamentos que utilizam.

Para assimilar melhor a dinâmica e a estrutura da Unidade, tive acesso ao *Site Master File* (Manual da Unidade Fabril), ao Procedimento Geral de Validação dos Processos de Fabrico, assim como a vários outros documentos, referentes à política de gestão da empresa, que contribuíram para a minha formação e para o meu bom desempenho no estágio. Tive ainda oportunidade de conhecer as instalações da Produção (Formas Sólidas, Formas Líquidas e Pastosas e Embalagem) e atividades associadas, assim como a sua interligação com a GQ.

Relativamente ao estágio em si, este foi realizado no departamento de GQ e dividiu-se fundamentalmente em quatro assuntos:

- *Data Integrity* (DI), que me permitiu participar na divulgação interna da política de dados e consciencializar para a sua relevância, assim como compilar o *Data Integrity Risk Assessment* (DIRA) relativo aos equipamentos utilizados no Controlo de Qualidade (CQ). Deste modo, pude identificar medidas de mitigação fundamentais e conhecer a importância da dinâmica entre a GQ e o CQ. No seguimento deste trabalho, participei ainda na implementação da Assinatura Eletrónica.

- Qualificação de Fornecedores, através da colaboração no levantamento de fecho da Lista de Avaliação Contínua relativa ao ano de 2018, assim como no arquivo e análise de documentação de suporte à Qualificação de Matérias-Primas (Ficha Técnica, Ficha de Segurança, Certificados ISO e BPF, entre outros).

- Gestão de Desvios (ocorrências ou falhas não planeadas no cumprimento de um requisito ou procedimento), pelo levantamento de histórico de suporte às investigações.

- Revisão documental, de acordo com o plano de necessidades, nomeadamente através da revisão das Instruções de Fabrico (IF) com o propósito de identificar elementos relevantes em falta e realizar Pedidos de Alteração de Documentos (PADs); criação de uma Instrução para implementação da assinatura eletrónica e revisão do Modelo de Assinaturas dos colaboradores; e revisão e otimização do Modelo de Registo de Inspeção por Atributos de Qualidade Aceitáveis, de modo a permitir a análise de tendências de defeitos de qualidade por produto.

3. ANÁLISE SWOT

A Análise SWOT, ou FOFA, em português, é uma ferramenta através da qual é possível caracterizar uma organização tanto a nível interno (Pontos Fortes e Pontos Fracos) como a nível do ambiente externo (Oportunidades e Ameaças). A Figura I, apresentada de seguida, reúne os pontos que considere relevantes para fazer essa análise relativamente ao meu estágio e à empresa.

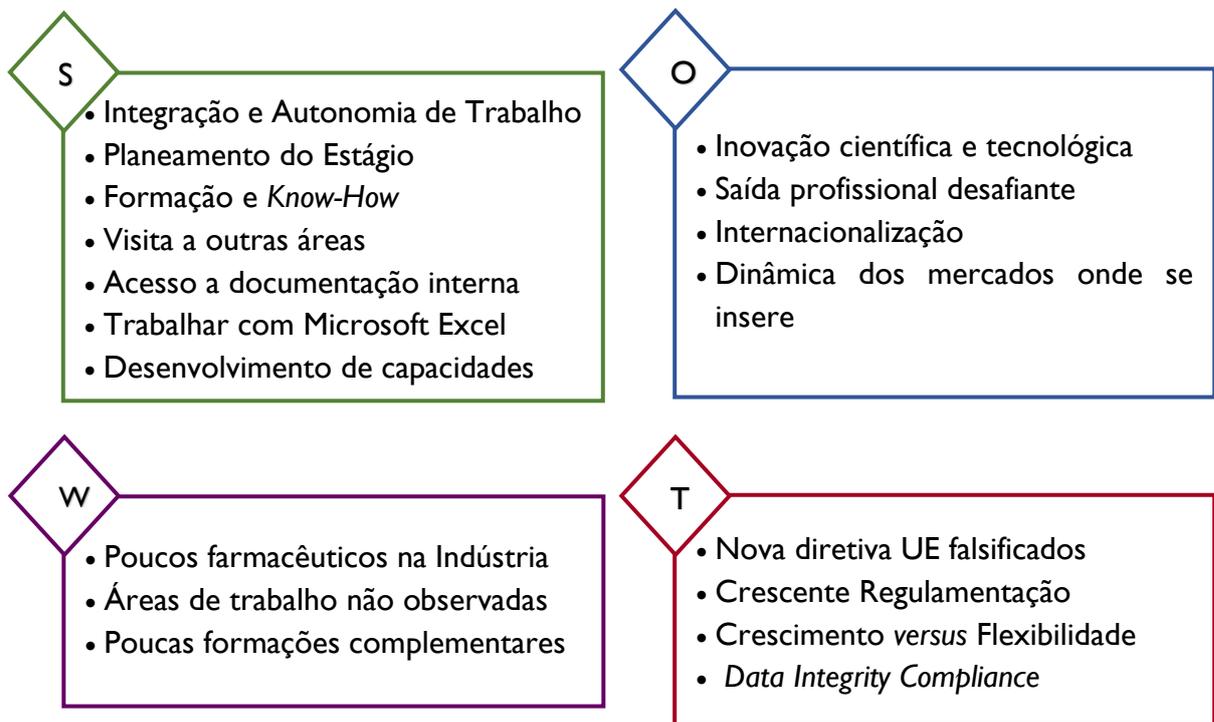


Figura I – Análise SWOT: S – *Strengths* (Pontos Fortes); W – *Weaknesses* (Pontos Fracos); O – *Opportunities* (Oportunidades); T – *Threats* (Ameaças).

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Integração e Autonomia de Trabalho

Fui acolhida com grande simpatia por todos os colaboradores, tanto do departamento onde estagiei como do resto da empresa. Desta forma, integrei-me facilmente e senti que fazia parte da equipa, pois o ambiente de trabalho era ótimo, a par com as relações interpessoais. Todos se mostraram cooperantes e disponíveis para me ajudar ou para responder às minhas questões, e o seu empenho e dedicação deu-me mais motivação para realizar as minhas tarefas com esmero.

Considero que ser a única estagiária do departamento naquele período foi um fator essencial para um acolhimento tão bom. Apesar de tudo isto, não deixei de ser autónoma, daí considerar que existia confiança nas minhas capacidades.

Tive a sorte de estagiar num departamento muito dinâmico, onde interagi com grande parte do ciclo de vida do medicamento, desde a aquisição das matérias-primas até às investigações após o fabrico dos produtos, o que me permitiu adquirir valências importantes para o meu futuro enquanto farmacêutica.

3.1.2. Planeamento do Estágio

Sinto que tive uma orientação muito boa, pois desde o início tive um plano de estágio completo, bem definido e coerente com as atividades que posteriormente vim a realizar. Do meu ponto de vista, os temas que foram abordados são adequados ao tipo de estágio, e em pouco diferiram das tarefas habitualmente realizadas pelos colaboradores do departamento. Em razão disso, entendi que o trabalho que concretizei foi importante, mas, acima de tudo, valorizado.

3.1.3. Formação e *Know-How*

Como já referido supra, o primeiro dia de estágio iniciou-se com duas formações muito importantes no âmbito industrial, mas principalmente a nível da indústria farmacêutica, uma vez que se trata de uma área bastante regulamentada. Além disso, também nos foi dada uma contextualização do Grupo Medifar e da Unidade Industrial, o que permitiu compreender melhor a missão e os objetivos da empresa.

De resto, a primeira semana de estágio resumiu-se à leitura de documentação relativa a procedimentos de gestão internos, o que, podendo parecer um pouco monótono, se revelou de extrema importância para poder aproveitar o meu estágio da melhor forma e permitiu-me aprofundar o meu conhecimento sobre as atividades que são desenvolvidas na Garantia de Qualidade.

Posto isto, nota-se que a Medifar aposta na formação e no treino dos seus colaboradores, e na melhoria contínua do nível de conhecimento. Além disso, mais importante do que saber, é saber fazer, pelo que o desenvolvimento das competências técnicas também é fulcral.

3.1.4. Visita a outras áreas

Neste estágio, tive o meu primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica. Por esse motivo, fiquei bastante surpreendida com a capacidade produtiva da Farmalabor aquando da minha visita à Produção. De facto, apesar das aulas de Tecnologia Farmacêutica nos darem competências indispensáveis para a nossa atividade profissional, não deixam de ser realizadas à escala laboratorial, pelo que pouco nos preparam para a realidade que encontramos quando chegamos a uma unidade fabril de tão grandes dimensões.

Mais ainda, em virtude dos temas que desenvolvi ao longo do meu estágio, além de uma visita inicial à Produção e à Embalagem, tive ainda oportunidade de visitar o Controlo de Qualidade, o que foi também uma experiência interessante, pois tinha alguma curiosidade sobre as atividades que se realizam neste departamento em contexto real, uma vez que temos um forte contacto com a componente laboratorial de controlo de qualidade na faculdade.

3.1.5. Acesso a documentação interna

Ainda que não tenha participado ativamente na produção, pude contactar diariamente com as Instruções de Fabrico dos medicamentos, cosméticos e suplementos alimentares produzidos na Farmalabor, assim como com os Registos de Lote. A partir das IFs, inteirei-me de todas as matérias-primas, fases do processo e equipamentos utilizados. Os Registos de Lote também são muito elucidativos, pois representam um histórico de todo o processo de fabrico de determinado lote e permitem a rastreabilidade da informação.

Neles podemos encontrar, além da “receita” de fabrico que constitui a IF, exemplares dos materiais de acondicionamento e folheto informativo, que fazem parte da Instrução de Acondicionamento (IA), assim como todas as análises realizadas tanto durante o processo (Controlo em Processo (CEP), do inglês *In Process Control* (IPC)), como no produto acabado (Boletim de Análise).

3.1.6. Trabalhar com Microsoft Excel

Apesar de na faculdade me ter sido proporcionada a oportunidade de fazer um Curso de Microsoft Excel, a verdade é que já me recordava de muito pouco. Uma vez que grande parte do meu estágio passou pela utilização deste *software* de folha de cálculo, nomeadamente na compilação e análise de informação no âmbito da investigação de desvios e na avaliação

contínua de fornecedores e fabricantes, tive necessidade de ser autodidata e explorá-lo mais aprofundadamente. Creio que tal competência será diferenciadora e uma mais valia para o meu percurso profissional no futuro.

3.1.7. Desenvolvimento de capacidades

Com este estágio tive oportunidade de desenvolver capacidades e *soft skills*, habilidades comportamentais que não são desenvolvidas se nos cingirmos apenas à formação académica, tais como pensamento crítico, perseverança, autonomia, coordenação e gestão de tempo e trabalho, trabalho em equipa e tomada de decisões.

Devido à cooperação em investigações, pude desenvolver o meu pensamento crítico, já que além de reunir informação era fulcral interligá-la e retirar conclusões; também a autonomia foi importante e o facto de por vezes ter de ser autodidata contribuiu para essas capacidades. Quando encontrei dificuldades, fui perseverante e não desisti de as contornar, e graças a ter várias tarefas em mão ao mesmo tempo, algumas com prazos, aprimorei a gestão do tempo e dessas tarefas. Considero que adquiri capacidades valiosas que me poderão distinguir no mercado de trabalho.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Poucos farmacêuticos na Indústria

Ao longo do curso fiquei com a sensação de que o farmacêutico, sendo um especialista do medicamento, teria um papel preponderante em todos os departamentos da Indústria Farmacêutica. No entanto, durante o estágio verifiquei que não existiam assim tantos farmacêuticos na Farmalabor. Apesar de a Diretora Técnica e *Qualified Person* ser, necessariamente, farmacêutica, há também engenheiros a trabalhar, por exemplo, em Garantia de Qualidade, departamento com o qual tive mais contacto.

Não obstante, a GQ é o departamento da Farmalabor com maior rácio de farmacêuticos. No entanto, ainda considero que seria relevante inserir mais farmacêuticos na dinâmica da empresa, por exemplo no Controlo de Qualidade, uma vez que têm a sua formação centrada no ciclo de vida do medicamento.

3.2.2. Áreas de trabalho não observadas

Tive pena de não poder passar pelo menos um dia a acompanhar as atividades desenvolvidas no Controlo de Qualidade e na Produção. Não obstante, realizei tarefas que me permitiram ir ao CQ e visitei a Produção, porém não presenciei uma análise de uma matéria-prima ou produto acabado, nem pude assistir às várias fases da produção de nenhum produto. Teria sido muito interessante ver essa vertente da Farmalabor, no entanto é compreensível que, com todo o trabalho, responsabilidades e prazos que os colaboradores têm para cumprir, não houvesse oportunidade para passarem um dia a guiar-me nessas visitas.

3.2.3. Poucas formações complementares

Para além das formações iniciais inerentes à entrada de qualquer colaborador na Farmalabor, não assisti a mais nenhuma formação da empresa. Julgo que tal teria sido importante para a minha experiência, todavia o mais provável é que estas não tenham existido para os próprios colaboradores, ou se existiram eram irrelevantes para a minha formação enquanto estagiária.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Inovação científica e tecnológica

A Farmalabor e, no seu todo, o Grupo Medifar apostam fortemente na inovação, tanto a nível de Investigação e Desenvolvimento, como a nível Industrial. Existe uma busca permanente de novos produtos ou de melhorias naqueles já existentes para colmatar as necessidades dos mercados em que a empresa se insere.

Além disso, também os processos têm inevitavelmente de ser otimizados, por forma a rentabilizar a capacidade industrial e a melhorar a produtividade, sempre em cumprimento com os requisitos e as normas de qualidade aplicáveis. De facto, a empresa tem sido alvo de vários investimentos produtivos de elevado perfil tecnológico, que a colocam claramente numa posição de vanguarda nos mercados mais exigentes em relação aos seus pares.

3.3.2. Saída profissional desafiante para jovens farmacêuticos

Uma vez que as saídas profissionais mais comuns em Farmácia (Comunitária e Hospitalar) representam cada vez menos oportunidades para farmacêuticos recém-formados, investir numa carreira em Indústria constitui uma alternativa desafiante e com grandes perspetivas de crescimento, tanto a nível pessoal como profissional. É uma área muito estimulante devido à constante inovação e evolução do setor, e porque existem diversos departamentos onde é possível inserir farmacêuticos, já para não falar da oportunidade de realizar mobilidades internas.

Os farmacêuticos no Grupo Medinfar dividem-se não só pela Garantia de Qualidade, mas também pelo Controlo de Qualidade, Produção, Assuntos Regulamentares, Investigação e Desenvolvimento e Planeamento.

3.3.3. Internacionalização

O Grupo Medinfar, além das instalações em Portugal, tem também uma filial em Marrocos, que permite estabelecer uma importante relação com os países africanos. Para além do mais, já exporta para diversos pontos do globo e a sua internacionalização encontra-se em manifesta expansão.¹ A produção de medicamentos genéricos, os novos mercados emergentes e a exportação para países em desenvolvimento que não têm a mesma capacidade industrial são grandes contribuidoras para esta internacionalização. Deste modo, é possível obter maior retorno financeiro e ao mesmo tempo estar em conformidade com as regulamentações e disposições legais de vários países.

3.3.4. Dinâmica dos mercados onde se insere

Como já foi referido, a Farmalabor é uma unidade industrial que, além de produzir para a Medinfar, realiza uma parte da sua produção para terceiros (*Contract Manufacturing Organization*). Ainda, apesar de ser um Grupo português, há muitos produtos que são destinados a exportação, uma vez que a Medinfar está autorizada a comercializar em diversos países, o que implica articular com diversos fatores, tanto a nível regulamentar como das especificações do processo e do produto. Estes princípios permitem que exista contacto com uma pasta de produtos muito diversificada, podendo até o mesmo produto ter várias apresentações e especificações, dependendo do país a que se destina.

Além disso, na Farmalabor são produzidas praticamente todas as formas farmacêuticas, com a exceção de injetáveis. A Medinfar é uma empresa de destaque não só a nível da produção de medicamentos para uso humano, onde se apresenta com a sua marca homónima ou ainda com os medicamentos genéricos através da GP (Genéricos Portugueses), mas também noutros mercados. Entre estes mercados destacam-se os produtos de uso veterinário, com o Laboratório Sorológico, a *Consumer Health* e a *Dermocosmética*.¹

Mais recentemente, houve uma forte aposta na Cosmética através da marca DVINE¹, o que demonstra que a Medinfar é um grupo versátil e plurivalente que reconhece a oportunidade que estes mercados representam e a necessidade de adaptação do seu modelo de negócio às novas exigências, que estão correlacionadas com a alteração do estilo de vida e dos valores culturais dos consumidores.

3.4. Ameaças

3.4.1. Nova Diretiva sobre medicamentos falsificados da União Europeia

A nova Diretiva 2011/62/UE³ sobre medicamentos falsificados entrou em vigor a 9 de fevereiro de 2019. Esta procura impedir que os medicamentos falsificados ou não autorizados entrem em circulação no mercado europeu, garantindo uma maior proteção dos doentes. A indústria farmacêutica é responsável por serializar as embalagens, selar o produto e introduzir os identificadores únicos, que consistem num código bidimensional, no Sistema de Verificação de Medicamentos Europeu.⁴

A implementação desta Diretiva requer mais recursos humanos e um sistema complexo, com equipamentos que permitam a serialização e a selagem do produto, e com infraestruturas informáticas que permitam a gestão do repositório. Isso poderá levar à rutura do fornecimento de vários medicamentos, assim como a um aumento dos custos de produção.

3.4.2. Crescente Regulamentação

Para poder estar sempre informada sobre a regulamentação e requisitos em vigor, a Farmalabor tem de garantir uma revisão contínua da legislação aplicável e, por conseguinte, rever a sua própria documentação e procedimentos internos no que respeita às alterações relevantes para a empresa e para os mercados onde atua.

Por vezes não há recursos suficientes para fazer a revisão documental tão rápido quanto seria expectável devido à rápida evolução da regulamentação, o que torna difícil para as empresas acompanhar as normas e requisitos requeridos e atualizar toda a documentação.

Apesar disso, a *compliance* regulamentar é cada vez menos considerada um fator diferenciador, já que os competidores de dimensão semelhante apresentam posicionamentos relativamente equiparados nesta matéria.

3.4.3. Crescimento versus Flexibilidade

Assentando o negócio da Farmalabor em *Contract Manufacturing*, esta está sujeita à competitividade do preço de fabrico, a questões de logística, a prazos de entrega escrupulosos e a encomendas de lotes de dimensões variáveis. A empresa atua a nível global, contudo, por motivos de regulamentação e localização, atua sobretudo a nível europeu.

A Farmalabor tem uma posição de liderança no que respeita à competitividade dos custos de fabrico, tornando-se muito atrativa, o que lhe permitiu ampliar exponencialmente o volume de negócio nos últimos anos. Em razão disso, neste momento encontra-se num patamar de atividade que precisa de consolidar, antes de poder retornar aos ciclos de crescimento acentuado, o que pode constituir uma ameaça em relação a outras empresas do ramo que continuam em crescimento.

3.4.4. Data Integrity Compliance

Um dos projetos onde participei foi a implementação da política de gestão da integridade dos dados na Farmalabor. A integridade dos dados é uma questão há muito discutida a nível industrial, mas nos últimos anos a sua aplicação tem vindo a ser mais incentivada na indústria farmacêutica, e alvo de inspeções pela autoridade nacional do medicamento, assim como de auditorias por parte de clientes.

É importante, mais do que definir uma política de DI, consciencializar todos os colaboradores sobre a sua importância para garantir a integridade dos dados e a implicação das suas atividades para garantir a qualidade, proteção e segurança. Esta política aplica-se a todos os departamentos onde são gerados dados com criticidade para o produto. Inicialmente, tive a tarefa de compilar informações acerca dos equipamentos existentes no CQ e do modo como estes geram dados e como esses dados são armazenados. Assim, percebi que a

Farmalabor ainda necessita de otimizar e ajustar alguns processos para poder estar completamente em *compliance* com esta política e manter-se na vanguarda no que diz respeito à integridade dos dados que gera.

Mais ainda, acredito que com esta atividade adquiri muitas valências, uma vez que me permitiu contactar indiretamente com todos os aparelhos, desde uma simples bureta a um espectrofotómetro, e entender como estes funcionam e a forma como geram dados.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fazendo uma retrospectiva dos três meses em que tive a oportunidade de fazer o estágio curricular na Farmalabor, posso afirmar que este primeiro contacto com a realidade profissional, mais especificamente com a indústria farmacêutica, me enriqueceu tremendamente a vários níveis. Além de poder aplicar e cimentar os conhecimentos que adquiri na faculdade, permitiu-me adquirir conhecimentos teóricos, mas também outras valências, como as *soft skills*, ao observar diariamente a dinâmica de trabalho numa indústria e as relações interpessoais, destacando a importância do trabalho em equipa e da resiliência na resolução de problemas.

Esta foi uma experiência muito marcante e que me acrescentou muito, no entanto considero que, mesmo que não tivesse apreciado, nunca me arrependeria de ter escolhido um estágio em indústria farmacêutica, porque nele contactamos com uma realidade completamente desconhecida para nós até então, e pelo menos dessa forma iria saber que esta área não era a ideal para o meu percurso profissional. É certo que alarguei os meus horizontes, e tenho agora uma perspetiva diferente acerca do que é a profissão do farmacêutico e do papel preponderante que pode desempenhar nas mais distintas áreas a nível da indústria farmacêutica.

Na Farmalabor, tive o privilégio de contactar com muitas pessoas que de alguma forma tiveram e terão influência no meu percurso. Agradeço a simpatia e a disponibilidade para acolher, integrar e acima de tudo formar-me durante esses três meses. Foram determinantes para que este estágio me permitisse crescer, tanto a nível pessoal como profissional, e sei que dele levo competências que de outra forma não teria adquirido.

5. BIBLIOGRAFIA

1. MEDINFAR. **O Grupo**. [Consultado a 13 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet em: <http://www.medinfar.pt/>
2. MEDINFAR. **Farmalabor**. [Consultado a 13 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet em: <http://www.medinfar.pt/farmalabor>
3. Diretiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 8 de junho de 2011 que altera a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, para impedir a introdução na cadeia de abastecimento legal, de medicamentos falsificados. [Consultado a 13 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ%3AL%3A2011%3A174%3A0074%3A0087%3APT%3APDF>
4. APIFARMA. **Sistema de Verificação de Medicamentos em Portugal**. [Consultado a 26 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet em: <https://www.apifarma.pt/mvo/Paginas/default.aspx>

Parte B

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Passos Carneiro

Dr. José Pedro de Passos Fontes Carneiro

LISTA DE ABREVIATURAS

ANF – Associação Nacional de Farmácias

APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

FFSO – Formas Farmacêuticas Sólidas Orais

FPC – Farmácia Passos Carneiro

GROQUIFAR – Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PDCA – *Plan, Do, Check, Action* (Planear, Fazer, Verificar, Agir)

PSBE – Produtos de Saúde e Bem Estar

PUV – Produtos de Uso Veterinário

I. INTRODUÇÃO

Além do estágio em Indústria Farmacêutica tive ainda oportunidade de realizar, durante quatro meses, um estágio em Farmácia Comunitária. Este decorreu entre os dias 1 de abril e 30 de julho de 2019, na Farmácia Passos Carneiro.

A Farmácia Passos Carneiro (FPC) está situada na freguesia de Fragoso, concelho de Barcelos. Para além da sua proximidade ao meu local de residência, foi uma escolha óbvia para realizar o meu estágio devido ao grande reconhecimento que tem na zona, pelos serviços essenciais que presta à comunidade que abrange.

O presente relatório, na forma de Análise SWOT, pretende retratar a minha experiência e as competências que adquiri enquanto estagiária da Farmácia Passos Carneiro, orientada pelo Dr. Pedro Carneiro, respeitando sempre a confidencialidade e o sigilo adequados ao ato farmacêutico.

2. ENQUADRAMENTO

2.1. A Farmácia

A Farmácia Passos Carneiro está situada no Lugar da Breia, em Fragoso, concelho de Barcelos. Oferece à população vários serviços, que se estendem para além da dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico.

A FPC tem uma gama variada de produtos cosméticos, suplementos alimentares, fitoterapia, puericultura, produtos de uso veterinário (PUV) e também produz medicamentos manipulados. Coloca ao dispor dos seus utentes consultas de Nutrição e recolha de Análises Clínicas, assim como ações pontuais de dermocosmética e aconselhamento de Produtos de Saúde e Bem Estar (PSBE). Outro dos serviços que presta à comunidade é a entrega de medicação em casa, nomeadamente a utentes com mobilidade reduzida, e o fornecimento de medicação aos lares e unidades das freguesias limítrofes.

A FPC tem como fornecedores principais a Medicanorte, que faz uma entrega diária de manhã, o A. Sousa, que faz uma entrega diária à tarde, e a Alliance Healthcare[®] que efetua entregas bidiárias, de manhã e à tarde. Além disso, existem ainda as entregas de encomendas feitas diretamente aos laboratórios.

Pode afirmar-se que a população que mais frequenta a FPC é, como em qualquer farmácia de aldeia, a população idosa. No entanto, a FPC tem em geral uma população que abrange todas as faixas etárias, e que está fidelizada à farmácia. Assim, a equipa técnica é capaz

de oferecer um atendimento mais personalizado a cada utente, o que permite que a FPC não seja apenas um espaço de venda, mas sim um ponto de referência para a comunidade.

A FPC tem instituída a filosofia Kaizen¹, que se foca na melhoria contínua com base nalguns princípios, tais como: trabalho em equipa, tomada de medidas de contenção e correção de problemas, e gestão baseada em factos. O objetivo é permitir o aperfeiçoamento da atividade da farmácia, do ponto de vista operacional, com reflexos na melhoria da sua eficiência.² Para isso, existem reuniões diárias da equipa para que todos estejam a par de todas as novas informações e um quadro afixado de fácil acesso para toda a equipa onde podem colocar as campanhas em vigor na farmácia, objetivos mensais e as tarefas diárias. Existe ainda uma tabela PDCA (*Plan, Do, Check, Action* - Planear, Fazer, Verificar e Agir) para comunicação e organização de tarefas.

2.2. O Estágio

O estágio curricular na FPC permitiu-me realizar uma aprendizagem diária sobre o funcionamento de uma Farmácia Comunitária, sempre aplicando os conhecimentos que obtive com o ciclo de estudos do MICF (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas).

No início do estágio comecei por conhecer e inteirar-me do *backoffice*, o que facilitou a familiarização com a organização dos produtos. Posteriormente, pude colaborar na receção de encomendas e na gestão de produtos vendidos, assim como na verificação e reposição de medicamentos em falta.

Após um período de observação do atendimento, passei para o atendimento ao público, no início com supervisão total e depois com mais liberdade. No entanto, é importante referir que a todo o momento houve disponibilidade dos colegas para interromperem as suas tarefas para me auxiliarem. Esta passagem pelas diferentes áreas permitiu-me compreender o funcionamento da farmácia e a importância de cada tarefa.

3. ANÁLISE SWOT

A Figura 1 elucida os pontos da Análise SWOT que serão discriminados em seguida:

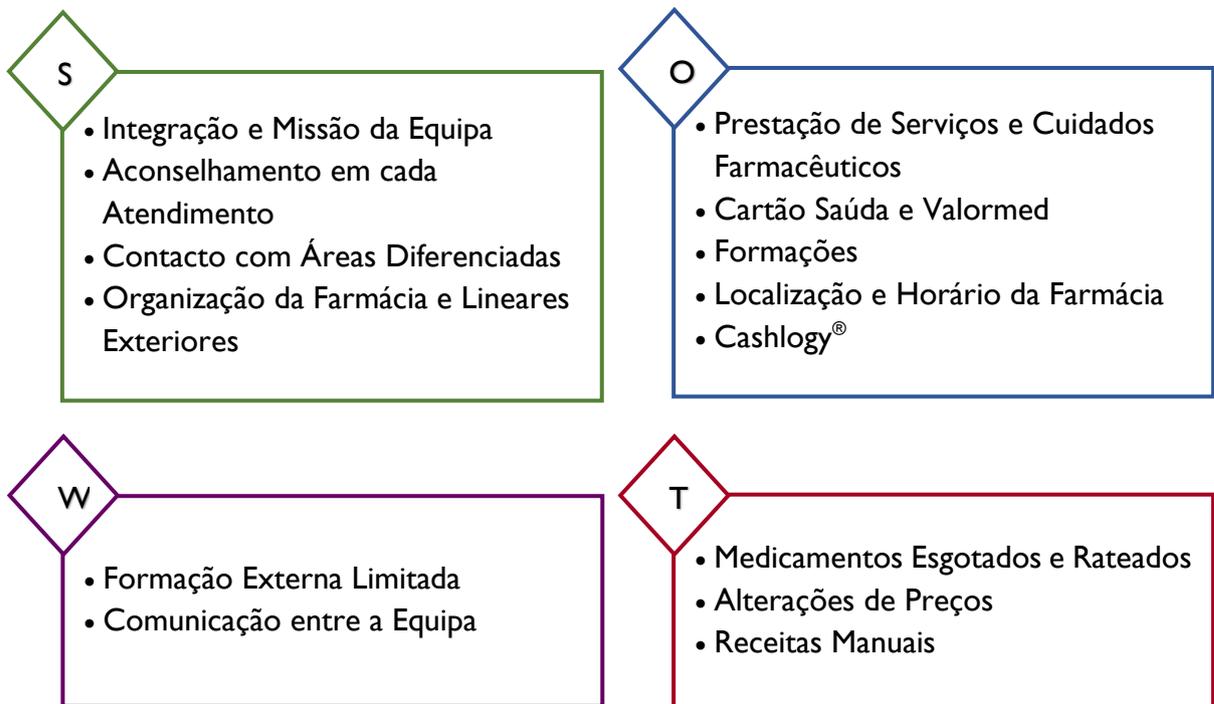


Figura 1 – Análise SWOT: S – *Strengths* (Pontos Fortes); W – *Weaknesses* (Pontos Fracos); O – *Opportunities* (Oportunidades); T – *Threats* (Ameaças).

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Integração e Missão da Equipa

No primeiro dia de estágio fui apresentada a toda a equipa e todos me receberam muito bem. Além das aprendizagens que me inculiram, motivaram-me sempre para que me superasse nas minhas capacidades. A simpatia, paciência e colaboração de todos foi fulcral para que o meu estágio corresse bem.

Por outro lado, estagiar numa farmácia tão sensibilizada para a responsabilidade social permitiu-me desenvolver competências de consciencialização social e cívica, enquanto futura farmacêutica. O desenvolvimento de campanhas de saúde pública possibilitou-me compreender até que ponto a nossa comunidade carece de orientação e de aconselhamento.

3.1.2. Aconselhamento em cada Atendimento

O aconselhamento farmacêutico é muito valorizado em cada atendimento na FPC, o que foi fulcral para a minha aprendizagem inicial. Procura-se compreender as necessidades reais de

cada utente, e é notório o cuidado que os profissionais têm em certificarem-se que os utentes não abandonam a farmácia com dúvidas relativamente aos medicamentos que lhes são dispensados.

Por ser uma farmácia localizada numa aldeia, grande parte das prescrições são relativas a medicação crónica para uma população mais idosa. Na FPC, existe a preocupação de avaliar a adesão à terapêutica e de rever os regimes posológicos, principalmente nesta faixa etária que requer mais prudência pelo facto de, geralmente, serem doentes polimedicados e com várias doenças crónicas. Por vezes é importante, mais do que estabelecer uma relação profissional, estabelecer uma relação de confiança e afeto com o doente.

Na FPC contactei com vários tipos de pessoas, que pude abordar de formas diferentes, o que me permitiu trabalhar o aconselhamento no atendimento e adaptar a minha postura e a minha linguagem à pessoa que se encontrava à minha frente em cada momento.

3.1.3. Contacto com Áreas Diferenciadas

A FPC integra diversas áreas de promoção da saúde, colaborando com profissionais de saúde diferenciados, tais como uma nutricionista e uma analista. O conceito da farmácia caracteriza-se pela prevenção da doença e promoção do bem-estar geral, e não simplesmente dispensar medicamentos. Este foi um ponto positivo do meu estágio pois permitiu-me reconhecer a importância da farmácia como espaço de promoção e educação para a saúde.

A FPC é ainda uma farmácia com uma oferta vasta no que diz respeito a produtos cosméticos, PUV, puericultura, entre outros PSBE já referidos. Desta forma pude contactar e inteirar-me de praticamente todo o tipo de produtos com os quais posso vir a ser confrontada, o que será uma grande vantagem na minha vida profissional.

3.1.4. Organização da Farmácia e Lineares Exteriores

Na FPC, os medicamentos estão arrumados em gavetas, por ordem alfabética, estando separados em formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO), supositórios, gotas e pomadas. As FFSO estão separadas em medicamentos de marca e medicamentos genéricos, estando estes últimos ainda separados por laboratório. Já os xaropes, ampolas e carteiras, assim como algumas FFSO com embalagens de maiores dimensões que não cabem nas gavetas, estão dispostos em armários de fácil acesso. Aqueles produtos com menor saída, mas não menos importantes, tais como o material para ostomia, material ortopédico e seringas, encontram-

se arrumados em armários fechados devidamente identificados. Esta disposição organizada e intuitiva facilita muito a arrumação das encomendas e a procura de medicamentos no ato de dispensa.

Outro ponto forte é a existência na sala de atendimento, mas atrás do balcão para acesso exclusivo da equipa técnica da farmácia, de gavetas devidamente identificadas que contêm MNSRM (Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica) e outros PSBE que têm bastante saída e são mais procurados, especialmente em determinadas alturas do ano. Desse modo, é possível que o profissional de saúde tenha à sua disposição, num só lugar, várias opções para que possa fazer um melhor e mais eficaz aconselhamento ao utente.

Mais ainda, nos lineares de passagem e da zona de espera encontram-se sobretudo os produtos cosméticos, de puericultura e de geriatria. Estes encontram-se organizados por marcas, o que beneficia o aconselhamento ou mesmo a seleção do produto pelo próprio utente, se for o caso. Tendo parte do estágio decorrido em época balnear, e tendo a farmácia uma localização relativamente próxima da praia, o linear central da farmácia, que é local de passagem “obrigatória”, foi muito bem aproveitado para dispor os produtos solares, destacando-se assim os protetores solares e os produtos pós-solares.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Formação Externa Limitada

Durante o período em que realizei o meu estágio na FPC não existiu muita oferta no que diz respeito a formações externas. Inicialmente apenas tive a oportunidade de participar numa formação do Laboratório Medinfar, onde curiosamente decorreu o meu primeiro estágio, acerca do Halibut® e do Inspirom®. Posteriormente, assisti também a uma formação da Globalvet acerca de antiparasitários.

3.2.2. Comunicação entre a Equipa

Durante o estágio, verifiquei algumas falhas na comunicação entre a equipa, mesmo com a existência do Kaizen. Para isso julgo que contribuiu o facto de a farmácia funcionar por turnos, porque apesar de isso trazer a vantagem de a farmácia poder ter um horário alargado, faz com que a equipa não esteja toda reunida ao mesmo tempo. Assim, existem algumas situações de desorganização, realização de tarefas já concluídas e falhas na transmissão de informação que poderiam ser evitadas.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Prestação de Serviços e Cuidados Farmacêuticos

A FPC presta diversos serviços farmacêuticos aos seus utentes que permitem o acompanhamento e o controlo de certas doenças. Entre estes serviços estão os de medição de parâmetros bioquímicos: tensão arterial, glicémia, colesterol total e triglicéridos. Estes serviços têm um custo associado e são sempre acompanhados por uma conversa com o utente acerca dos resultados, que são registados num cartão para permitir o acompanhamento.

Por outro lado, a FPC também entrega medicamentos em casa, sobretudo a doentes acamados ou com dificuldades de mobilidade. Este serviço mostra o interesse que a FPC tem em que toda a comunidade tenha acesso a medicação, mesmo que os indivíduos não tenham possibilidades de se deslocar à farmácia para a recolher. A farmácia tem ainda parcerias com lares e unidades das redondezas, fornecendo-lhes toda a medicação requisitada.

3.3.2. Cartão Saúde e Valormed

A Valormed é uma sociedade da qual são parte integrante a Associação Nacional de Farmácias (ANF), a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) e a Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos (GROQUIFAR). Esta sociedade é responsável por gerir os resíduos de embalagens de medicamentos que estejam vazias ou fora de uso.³

Para isso, existem contentores apropriados nas farmácias aderentes, nomeadamente na FPC. Uma vez cheios, esses contentores são recolhidos pela distribuidora Alliance Healthcare[®], para posterior triagem do seu conteúdo. Este serviço é bastante valorizado pelos utentes da FPC, que assim acabam por dar o seu contributo para a recolha segura destes resíduos, que não devem ser tratados como comuns resíduos urbanos.

A FPC tem também em vigor o Cartão Saúde, uma vez que faz parte das Farmácias Portuguesas. Com este cartão o utente pode acumular pontos quando adquirir PSBE e MNSRM, que posteriormente pode trocar por vales ou produtos. Aqui está uma grande oportunidade para as farmácias se equipararem a outros espaços de saúde, nomeadamente parafarmácias, no que diz respeito a estes tipos de produtos e medicamentos, já que estes locais de venda têm, regra geral, preços bastante competitivos.

3.3.3. Formações

Com os constantes avanços da ciência e com o rápido lançamento de novos produtos para o mercado, como profissionais de saúde os farmacêuticos devem manter-se atualizados. Para isso, existem formações prestadas pelos laboratórios. Nessas formações, pode ainda existir a oportunidade de experimentar certos produtos, sobretudo PSBE, o que auxilia posteriormente o aconselhamento ao permitir obter um maior conhecimento das características desses produtos.

A maioria das formações tem lugar na própria farmácia. Contudo, algumas são realizadas no exterior, podendo durar um ou mais dias, e nas quais é exposta toda a investigação clínica associada, para além da vertente mais prática.

3.3.4. Localização e Horário da Farmácia

A FPC tem uma localização excelente e é de fácil acesso, uma vez que está situada perto de cafés e outros pontos de comércio bastante frequentados pela população. Isto, aliado ao facto de dispor de parque privativo para os seus utentes e de caixa multibanco no exterior, traz muitas mais valias para a farmácia. Além disso, está situada numa freguesia na qual convergem 3 concelhos diferentes: Barcelos, Esposende e Viana do Castelo, pelo que existe a oportunidade de ser frequentada por utentes de várias freguesias.

O horário da FPC também é bastante alargado, estando aberta das 8:30h às 21h durante a semana, sem fecho para almoço. Aos sábados fecha meia hora mais cedo, e aos domingos funciona das 9h às 13h. Este horário permite que pessoas com todo o tipo de horários de trabalho possam dirigir-se à farmácia, nomeadamente à hora de almoço ou ao final do dia.

3.3.5. Cashlogy®

A FPC dispõe de um terminal automático de pagamento, o Cashlogy®, que permite efetuar os pagamentos em dinheiro. O troco é automaticamente fornecido pela máquina, o que agiliza o ato de pagamento e contribui para evitar erros de contagem de dinheiro. De mais a mais, é mais higiénico para a equipa técnica da farmácia, ao evitar o contacto direto com o dinheiro, e impossibilita que haja desvios de caixa.

O Cashlogy® é um grande investimento para a farmácia, mas traz grandes oportunidades ao melhorar a produtividade da equipa e ao permitir um manuseamento mais seguro do dinheiro e rastreabilidade de movimentos na caixa.

3.4. Ameaças

3.4.1. Medicamentos Esgotados e Rateados

Durante o meu estágio, pude verificar que existem muitos medicamentos que estão ou estiveram esgotados, tendo sido a principal razão a necessidade de alteração das embalagens para conterem selo inviolável e códigos bidimensionais que permitam serialização, pela Diretiva sobre medicamentos falsificados da União Europeia⁴, que entrou em vigor a 9 de fevereiro de 2019. Caso o medicamento esteja esgotado durante muito tempo ou tenha muita procura, é usual verificar-se que os medicamentos similares ou genéricos acabam também por esgotar, devido a ruturas de *stock*.

Existem ainda medicamentos com distribuição rateada, isto é, apenas um número de embalagens racionado chega à farmácia através do fornecedor, independentemente da quantidade que tenha sido pedida. No entanto, essa quantidade é insuficiente para satisfazer as necessidades dos utentes, na maioria dos casos. Uma das principais razões para que isso esteja a acontecer é o preço baixo dos medicamentos em Portugal, em comparação com outros países da União Europeia, o que está a levar à exportação paralela em excesso. Exemplificando, o medicamento Forxiga[®] (dapagliflozina), utilizado no tratamento da diabetes tipo 2, apenas podia ser pedido mediante apresentação do número da receita médica. Ou seja, não era possível a farmácia ter este medicamento em *stock*, uma vez que não conseguia adquiri-lo pelos meios habituais.

Estas situações são consideradas ameaças, por serem de difícil compreensão pelo utente e por gerarem descontentamento e desconfiança, especialmente por se tratar quase sempre de medicação crónica, em que os doentes já estão habituados às marcas e aspeto das embalagens que adquirem.

3.4.2. Alterações de Preços

Aliada aos medicamentos esgotados, a constante alteração dos preços dos medicamentos e das comparticipações gera igualmente desconfiança e descontentamento entre os utentes. Por vezes, o Estado deixa de comparticipar os medicamentos de referência quando surgem os genéricos, pelo que os utentes se veem obrigados a mudar de laboratório caso não tenham possibilidades ou não estejam dispostos a pagar a totalidade do medicamento.

Além disso, grande parte dos utentes da FPC são iletrados e torna-se complicado para eles compreender o porquê da variação dos preços. Posto isto, é essencial o esforço da equipa

no sentido de esclarecer todas as dúvidas e expor as situações da melhor maneira possível para que possam ser compreendidas.

3.4.3. Receitas Manuais

As receitas manuais, ainda que cada vez menos utilizadas, continuam a ser muito frequentes, seja por incapacidade do médico, falha informática, entre outros. Infelizmente, pela experiência que tive no meu estágio, o preenchimento incorreto ou incompleto do modelo da receita é muito comum. Caso o erro não fosse averiguado, isso seria refletido a nível do receituário, sendo a receita devolvida e perdendo a farmácia o reembolso da participação. É necessária uma atenção redobrada, conferindo sempre todos os itens obrigatórios, algo que me foi inculcado desde o início.

Outra questão que surgiu durante o meu estágio foi a alteração do modelo das receitas médicas manuais para conterem um novo logotipo, em virtude da celebração dos 40 anos do Sistema Nacional de Saúde, efetiva a partir de 30 de junho de 2019⁵. O que sucedeu foi que continuaram a surgir muitas receitas com datas posteriores que ainda tinham o modelo antigo, pelo que a farmácia não pôde dispensá-las. Isto gerou grande descontentamento por parte dos utentes, que tiveram de regressar ao seu médico para obter nova receita.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Chegado ao fim o meu percurso na Farmácia Passos Carneiro, concluo que foi uma experiência positiva e muito enriquecedora. Trabalho em equipa, resiliência, capacidade de comunicação e confiança são características que sinto que aprimorei e que vão ser uma mais valia para o meu futuro.

Sentir a confiança que os utentes depositavam em mim foi um grande incentivo para melhorar e aprender sempre mais, e julgo que foi a parte mais gratificante desta experiência. Também aprendi a dizer “não”, e sinto que como futuros farmacêuticos temos um papel essencial na educação do utente para a saúde, pelo que é fundamental manter uma postura eticamente aceitável e não dispensar qualquer medicamento apenas para agradar ao utente. Cabe-nos a nós, futuro da classe farmacêutica, continuar a dignificar e valorizar diariamente a profissão que escolhemos. É também fundamental persistir na intervenção e na colaboração com outros profissionais na rede de cuidados de saúde.

Agradeço a cada utente e a cada membro da equipa pela forma como contribuíram para o desenvolvimento das minhas competências, tanto a nível pessoal como profissional. Agradeço também à Farmácia Passos Carneiro por todos os ensinamentos e experiências partilhadas, pela disponibilidade em cada momento e, acima de tudo, pela amizade que foi crescendo ao longo destes meses.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Kaizen Institute. **O que é Kaizen?** [Consultado a 31 de julho de 2019]. Disponível na Internet em: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
2. Glintt. **CGF|Serviço de Consultoria e Gestão em Farmácias** [Consultado a 31 de julho de 2019]. Disponível na Internet em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/CGF.aspx>
3. Valormed. **Quem Somos** [Consultado a 9 de agosto de 2019]. Disponível na Internet em: <http://valormed.pt/paginas/2/spanquemspan-somos>
4. European Commission. **Falsified Medicines** [Consultado a 9 de agosto de 2019]. Disponível na Internet em: https://ec.europa.eu/health/human-use/falsified_medicines_en
5. **Despacho n.º 8809/2018** - Diário da República n.º 179/2018, Série II de 2018-09-17, 25532–25533.

Parte C

Infeção pelo Vírus Zika e a Síndrome de Guillain-Barré

Monografia

Professora Doutora Paula Cristina dos Santos Luxo Maia

LISTA DE ABREVIATURAS

(+)ssRNA – RNA de cadeia simples de polaridade positiva

AIDP – *Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy* (Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda)

AMAN – *Acute Motor Axonal Neuropathy* (Neuropatia Motora Axonal Aguda)

AMSAN – *Acute Motor and Sensory Axonal Neuropathy* (Neuropatia Motora e Sensorial Axonal Aguda)

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)

HLA – *Human Leukocyte Antigens* (Antigénio Leucocitário Humano)

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

mTOR – *Mammalian Target of Rapamycin* (Alvo da Rapamicina em Mamíferos)

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORF – *Open Reading Frame* (Região de Codificação)

PRNT – *Plaque Reduction Neutralization Test* (Teste de Neutralização por Redução de Placas)

RT-PCR – *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase Transcriptase Reversa)

SGB – Síndrome de Guillain-Barré

STAT – *Signal Transducer and Activator of Transcription* (Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição)

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

ZIKV – Vírus Zika

I. INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV) foi isolado pela primeira vez em 1947, no Uganda. (Araujo *et al.*, 2016) Este vírus é transmitido principalmente através do mosquito *Aedes spp.* e pertence à família *Flaviviridae*. Até 2007, poucos casos de infecção por este vírus foram reportados, não representando grande relevância clínica e epidemiológica, uma vez que a maioria dos casos eram assintomáticos, ou estavam associados a sintomas ligeiros. (Koppolu e Shantha Raju, 2018) Todavia, nesse ano ocorreu a primeira grande epidemia nas ilhas Yap, pertencentes aos Estados Federados da Micronésia. (Araujo *et al.*, 2016)

Mas foi em 2013, quando atingiu a Polinésia Francesa, que se associou pela primeira vez temporal e geograficamente a infecção por ZIKV a complicações neurológicas, entre as quais se encontravam vários casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB). (Song *et al.*, 2017) Três anos depois a infecção surgiu no Brasil, onde se deu a maior epidemia até à data, estimando-se que a incidência da SGB tenha aumentado exponencialmente. (Araujo *et al.*, 2016) A partir deste surto começaram a surgir mais estudos acerca do vírus. Acredita-se que a sua disseminação no Brasil tenha tomado proporções tão elevadas e graves devido, além da associação às complicações neurológicas, ao estado imunológico *naive* da população. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

A SGB é uma doença autoimune, aguda e debilitante que surge, normalmente, após exposição a um agente infeccioso, e na qual o sistema imunológico do indivíduo afeta os nervos periféricos. (WHO, 2016; Nascimento e Da Silva, 2017) Esta síndrome pode-se manifestar em diferentes variantes, de acordo com as suas características patológicas e clínicas. (Willison *et al.*, 2016)

Em março de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) confirmou a existência de consenso científico de que a SGB é causada pelo vírus Zika (Krauer *et al.*, 2017), e apelou ao desenvolvimento de vacinas e novas terapias antivirais, após ter decretado emergência de saúde pública a nível internacional. (Koppolu e Shantha Raju, 2018) Paralelamente foi publicado um documento com indicações acerca da SGB associada à infecção pelo vírus Zika. (WHO, 2016)

Este trabalho pretende elaborar uma revisão bibliográfica da informação que existe atualmente acerca do vírus Zika, da Síndrome de Guillain-Barré associada à infecção por este vírus, assim como das características desta doença quando associada (ou não) à infecção pelo ZIKV e repercussões que a disseminação do vírus pode ter a nível mundial.

2. VÍRUS ZIKA

2.1. Descoberta e Epidemiologia

Em 1947, na floresta ugandesa Zika, que viria a dar o nome a este vírus, realizavam-se estudos epidemiológicos da febre amarela em macacos rhesus, quando o ZIKV foi detetado numa amostra recolhida a partir de um deles. (Araujo *et al.*, 2016) Pensa-se que o reservatório do vírus seja um primata, no entanto ainda não se sabe qual. (Barbi *et al.*, 2018)

Nos últimos setenta anos, o ZIKV tem-se disseminado um pouco por todo o mundo, tendo sido detetado também na Ásia, Oceânia e América, assim como noutras partes do continente africano. (Araujo *et al.*, 2016) Algumas das razões que podem estar na origem desta expansão são o aumento da proximidade das populações às florestas, a facilidade de deslocação geográfica e o aparecimento de vetores que se adaptam facilmente a novos ambientes. (Oliveira e Peron, 2019)

Segundo a Organização Mundial de Saúde, em julho de 2019 o ZIKV tinha sido detetado em 87 países. (WHO, 2019) No entanto, este número pode estar subvalorizado, uma vez que alguns casos provavelmente foram mal classificados devido à existência de reações cruzadas, pela semelhança morfológica com os outros flavivírus. (Barbi *et al.*, 2018)

A sequenciação do ZIKV permitiu a sua classificação em duas linhagens principais: Africana e Asiática. (Araujo *et al.*, 2016) Desde que surgiu no Uganda, migrou para a Ásia onde se estabeleceu a linhagem Asiática, da qual originaram epidemias na Indonésia e Micronésia, e ainda a transmissão para o Brasil. A partir da floresta de Zika, migrou também para o Oeste Africano, onde deu início à linhagem Africana. (Pinto Junior *et al.*, 2015)

2.2. Classificação, Estrutura e Genoma

O ZIKV é um arbovírus pertencente à Família *Flaviviridae* e ao Género *Flavivirus*. Pertencem a esta família outros vírus patogénicos para o Homem como o vírus da Febre Amarela, do Dengue e da Encefalite Japonesa. É capaz de infetar uma grande variedade de artrópodes e de células de mamíferos. O ZIKV é envelopado, tem 40 - 50 nm de diâmetro e o seu genoma é constituído por uma cadeia simples de RNA de polaridade positiva ((+)ssRNA). (Araujo *et al.*, 2016; Carod-Artal, 2018; Koppolu e Shantha Raju, 2018; Oliveira e Peron, 2019; Shaily e Upadhyya, 2019)

O genoma do ZIKV (Figura 1) é constituído por uma *Open Reading Frame* (ORF) localizada entre duas regiões não codificantes localizadas nas extremidades 3' e 5' importantes para a estabilidade do RNA, para suprimir a resposta imunológica e para modelar a replicação. (Oliveira e Peron, 2019) A ORF codifica uma poliproteína que é clivada em três proteínas estruturais: da Cápside (C), do Envelope (E) e Precursora da Membrana (prM) e sete proteínas não estruturais: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5. (Araujo *et al.*, 2016; Koppolu e Shantha Raju, 2018)

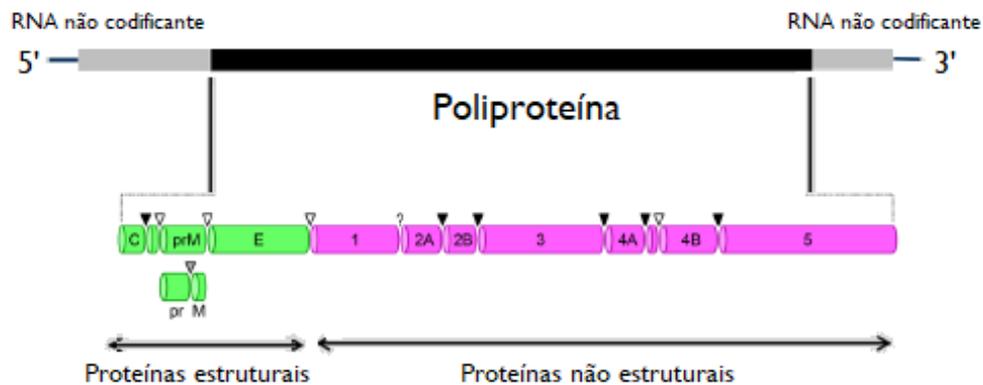


Figura 1 – Proteínas estruturais e não estruturais originadas pela poliproteína que corresponde à região codificada do RNA do vírus. Adaptado de: Song *et al.*, 2017; Koppolu e Shantha Raju, 2018.

Algumas destas proteínas não estruturais têm atividade enzimática, como a NS3 (RNA helicase e protease) e a NS5 (RNA polimerase RNA dependente), e as restantes têm funções de regulação da replicação, transcrição, tradução e resposta imunológica. (Pinto Junior *et al.*, 2015)

A nível estrutural (Figura 2), o envelope viral é constituído pelas proteínas de superfície (dímero E e proteína M), e delimita a cápside (constituída pela proteína C), que por sua vez envolve o genoma viral de estrutura linear. (Pinto Junior *et al.*, 2015; Araujo *et al.*, 2016; Carod-Artal, 2018; Koppolu e Shantha Raju, 2018) As proteínas estruturais são importantes não só no arranjo tridimensional das partículas virais, mas também na interação da partícula viral com os recetores membranares das células hospedeiras. (Oliveira e Peron, 2019)

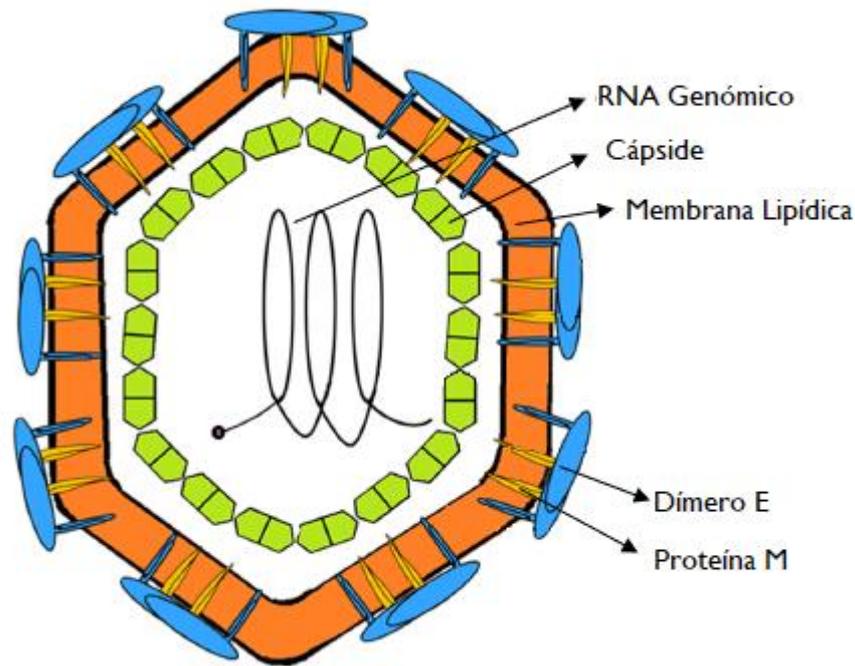


Figura 2 – Proteínas estruturais do vírus. A membrana lipídica, o dímero E e a proteína M constituem o envelope. Este delimita a cápside que envolve o RNA genômico. Adaptado de: Koppolu e Shantha Raju, 2018.

2.3. Mecanismo Viral e Patogênese

Existem várias razões para a emergência do ZIKV como um agente neuropatogénico: o aparecimento de estirpes mais virulentas, adaptação a novas vias de transmissão, diferenças genéticas em populações mais suscetíveis e subdiagnóstico das doenças neurológicas em surtos anteriores, por escassez de dados epidemiológicos. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

Este vírus é transportado na glândula salivar do mosquito, sendo inoculado no hospedeiro a partir da saliva que o mosquito injeta quando ocorre a picada. (Shaily e Upadhya, 2019)

Posteriormente, o vírus difunde-se para a corrente sanguínea, tecidos e órgãos e, após interação da glicoproteína do envelope viral com os recetores das superfícies celulares, entra nas células hospedeiras por endocitose mediada pela proteína clatrina. Certos fatores promovem a entrada do vírus nas células, como os glucosaminoglicanos. Os recetores celulares que permitem este mecanismo são os recetores de lectina tipo C (dependentes de cálcio). (Shaily e Upadhya, 2019)

Por outro lado, as proteínas tirosina cinase recetoras TYRO3, AXL e MER, e os recetores de fosfatidilserina, outros tipos de recetores da superfície celular, não interagem diretamente com a glicoproteína viral, mas sim com lípidos, como a fosfatidilserina, presentes

no envelope viral. O ZIKV utiliza os recetores de fosfatidilserina para entrar em células do sistema imunológico, através de um processo denominado “mimetismo apoptótico” (Li *et al.*, 2016; Shaily e Upadhy, 2019), no qual promove apoptose dessas células, levando à diminuição da resposta imunológica. (Araujo *et al.*, 2016)

Após internalização no endossoma contendo a partícula viral ocorre uma diminuição do pH. Nestas condições, a proteína E sofre uma alteração conformacional, adquire a forma de “espinhos” e funde-se com a membrana do endossoma, permitindo que o RNA viral seja libertado no citoplasma, para que ocorra a tradução em proteínas virais. (Oliveira e Peron, 2019; Shaily e Upadhy, 2019)

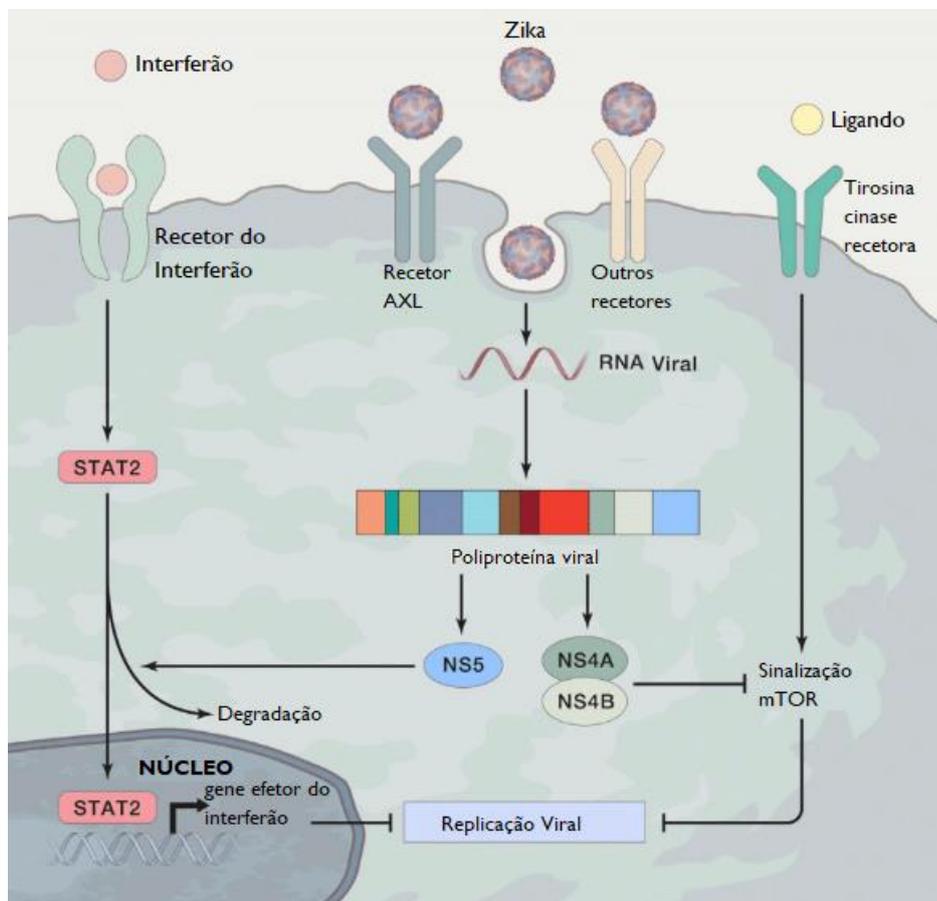


Figura 3 – Mecanismos utilizados pelo ZIKV para contornar mecanismos antivirais das células. O ZIKV entra na célula hospedeira por endocitose mediada por recetores. Um exemplo de um recetor tirosina cinase é o AXL. O RNA viral é então libertado e traduzido em proteínas. As proteínas virais contribuem para a replicação viral ao bloquear duas vias do sistema imune inato que normalmente inibem essa replicação: sinalização mTOR e via do interferão. A NS5 promove a transcrição dos genes da via do interferão. As NS4A e B inibem a sinalização mTOR proveniente das proteínas tirosina cinase recetoras. Estes efeitos das proteínas virais também inibem a neurogênese e promovem a morte celular. Adaptado de: Li *et al.*, 2016.

As proteínas virais bloqueiam duas vias do sistema imune inato que normalmente inibem a replicação viral: a sinalização mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e a via do interferão. (Li *et al.*, 2016)

Na presença de infecção por flavivírus, ocorre produção de interferões α e/ou β . Estes ligam-se aos respetivos recetores celulares, levando à ativação da via das proteínas STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) (Figura 3). (Li *et al.*, 2016; Oliveira e Peron, 2019) A proteína viral NS5 suprime a resposta dos interferões do hospedeiro ao ligar-se e, subsequentemente, degradar a STAT2, contribuindo assim para o aumento da infeciosidade do vírus. (Shaily e Upadhya, 2019) As proteínas NS4A e NS4B inibem a sinalização mTOR proveniente das proteínas tirosina cinase recetoras. Estes efeitos das proteínas virais também inibem a neurogênese e promovem a morte celular. (Li *et al.*, 2016)

2.4. Transmissão

Os arbovírus são transmitidos por mosquitos, nomeadamente várias espécies do género *Aedes*, principalmente *A. aegypti*, mas também *A. albopictus*, *A. hensili* e *A. polynesiensis*. (Araujo *et al.*, 2016) Estes podem ser encontrados em regiões temperadas, subtropicais e tropicais. (Pinto Junior *et al.*, 2015) Após ingerir sangue infetado pelo vírus, o mosquito demora cerca de 10 dias a tornar-se um vetor. (Shaily e Upadhya, 2019)

A transmissão pelo vírus Zika divide-se em dois ciclos: urbano e selvático (Figura 4). O ciclo urbano envolve predominantemente a transmissão entre humanos e o mosquito *Aedes aegypti*, por este existir em várias localizações geográficas. (Song *et al.*, 2017; Shaily e Upadhya, 2019) O selvático envolve o mosquito que subsiste nas florestas e os primatas não humanos, que por sua vez podem ainda transmitir aos humanos no caso de existir contacto próximo. (Song *et al.*, 2017; Carod-Artal, 2018; Shaily e Upadhya, 2019)

Pensa-se que são maioritariamente as fêmeas do mosquito que adquirem o vírus de humanos infetados, apresentando este um período de incubação de três a doze dias (duração média de dez dias). (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

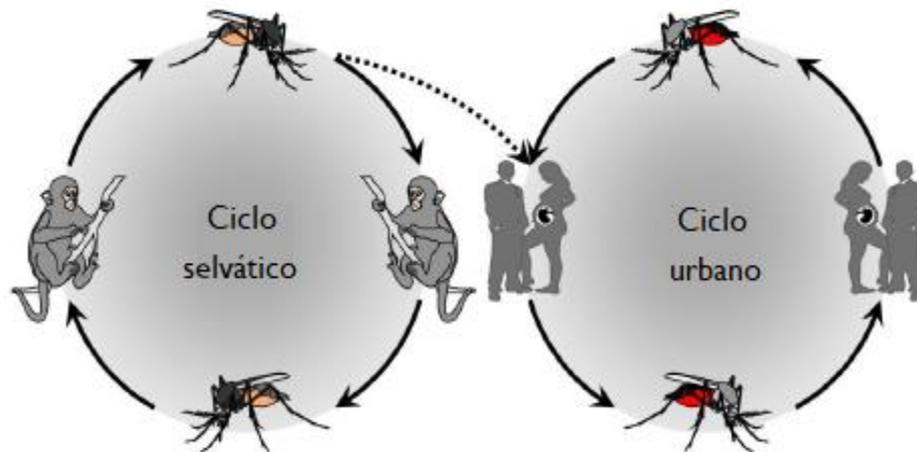


Figura 4 – Transmissão do ZIKV por vetores. Existem dois ciclos de transmissão conduzidos por mosquitos. O ciclo selvático, no qual o vírus circula entre primatas não humanos e mosquitos arbóreos; e o ciclo urbano, no qual o vírus circula entre humanos e mosquitos urbanos. Em certas circunstâncias, o ZIKV pode ser transmitido por primatas não humanos a humanos através de mosquitos arbóreos. Adaptado de: Song et al., 2017.

A competência dos vetores é influenciada não só pela sua densidade populacional num certo ambiente, mas também pela variação genética, tanto do vetor como do vírus. (Song et al., 2017)

Atualmente, existem novas evidências que sugerem que o ZIKV também pode ser transmitido por via sexual, transfusão sanguínea e via vertical, uma vez que já foi detetado no sangue (total, plasma e soro), urina, líquido cefalorraquidiano (LCR), saliva, sêmen e fluido amniótico de indivíduos infetados.

Inicialmente, pensava-se que a transmissão sexual ocorria apenas por homens que tinham viajado para zonas endémicas às parceiras do sexo feminino, cujas células do trato genital são suscetíveis à infeção por ZIKV. Contudo, nos últimos anos têm sido reportados casos de transmissão mulher-homem e homem-homem, o que levanta grandes preocupações no que diz respeito à extensão da propagação do vírus a nível mundial. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

A transmissão vertical pode ocorrer na gravidez ou no aleitamento. Na gravidez, o vírus atravessa a placenta e infeta o sistema nervoso do feto, provocando lesões neuronais. O mecanismo ainda não é totalmente conhecido, no entanto pensa-se que o vírus induz apoptose e morte celular das células progenitoras e células gliais, mas não afeta a barreira hematoencefálica, uma vez que alcança o sistema nervoso através das células endoteliais. (Mancera-Paez et al., 2018) Esta teoria é suportada pela deteção de RNA e de antigénios virais

na placenta e no fluido amniótico, assim como pela detecção do ZIKV no cérebro de fetos que posteriormente nasceram com microcefalia. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

No leite materno e no soro de lactantes e lactentes foram detetadas elevadas cargas virais. Apesar disso, existem casos em que mães infetadas a amamentar não transmitiram o vírus aos seus filhos, pelo que os resultados são inconclusivos. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

A transmissão por transfusão sanguínea não é muito relevante em países desenvolvidos, no entanto, a WHO tem orientações rígidas para as zonas endémicas, uma vez que existem casos reportados de transmissão, ainda que escassos. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

2.5. Manifestações Clínicas

O vírus Zika, tal como os flavivírus em geral, pode causar um grande espectro de manifestações clínicas, variando de infeções ligeiras a complicações graves, como a Síndrome de Guillain-Barré e a microcefalia. (Oliveira e Peron, 2019)

Estima-se que em cerca de 80% dos casos a infeção é assintomática. (Mancera-Paez et al., 2018) Nos restantes, conquanto que não existam complicações, a infeção caracteriza-se por sintomas ligeiros e inespecíficos, que em pouco diferem dos de infeções por outros vírus da mesma família. Estes sintomas vão desde um início agudo de febre a conjuntivite, artralgia e mialgia, cefaleias, astenia e exantema maculopapular pruriginoso. A doença é usualmente benigna e autolimitada, e os sintomas duram de dois a sete dias. (Araujo et al., 2016)

Mais raramente, pode provocar dor retro-orbital, anorexia, vômitos, diarreia e dor abdominal. Até há três anos, esta doença tinha um prognóstico favorável com recuperação total. (Araujo et al., 2016)

Este diferente espectro de manifestações clínicas deve-se, provavelmente, à associação de vários fatores como a carga viral, o tropismo do vírus e os mecanismos para escapar ao sistema imunológico, que podem depender tanto do hospedeiro como do próprio vírus. (Oliveira e Peron, 2019)

2.5.1. Complicações

Após a grande epidemia no Brasil, existem cada vez mais evidências de que a infeção por ZIKV está relacionada com várias doenças neurológicas, nomeadamente a microcefalia nas crianças e a síndrome de Guillain-Barré nos adultos. Isso pode dever-se à existência das

reações cruzadas entre flavivírus, que podem provocar hiperimunogenicidade, ou ao elevado neurotropismo viral, que resulta em lesões neurológicas. (Barbi *et al.*, 2018; Mancera-Paez *et al.*, 2018) Quando estas complicações neurológicas resultam de uma reação imunológica exacerbada à infecção viral, são consideradas pós-infeciosas; se ocorrerem devido ao neurotropismo viral, são parainfeciosas. (Mancera-Paez *et al.*, 2018)

Além das doenças referidas anteriormente, o ZIKV também pode causar infecções oculares ligeiras em adultos com conjuntivite ou uveíte; por outro lado, nas crianças as infecções são geralmente mais graves e podem provocar hemorragias intrarretinianas e até cegueira. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico clínico do ZIKV é difícil de fazer, uma vez que os sintomas são semelhantes aos de outros arbovírus. O diagnóstico laboratorial também é difícil, uma vez que existe uma grande probabilidade de reações cruzadas com outros flavivírus presentes, tanto por infecções prévias, como por vacinação. (Araujo *et al.*, 2016; Koppolu e Shantha Raju, 2018)

Normalmente, as amostras utilizadas no diagnóstico laboratorial são o sangue e a urina. Apesar de ainda não se saber ao certo durante quanto tempo as partículas virais persistem nestes fluídos, pensa-se que este período seja mais longo na urina do que no sangue. (Carod-Artal, 2018)

Existem testes sorológicos para a pesquisa de IgG e IgM específicas, como os testes de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e de imunofluorescência. Os anticorpos IgM podem ser detetados por ELISA uma semana após o aparecimento de sintomas, e persistem no sangue durante cerca de três meses. (Carod-Artal, 2018; Koppolu e Shantha Raju) Estes resultados têm de ser confirmados por isolamento do RNA viral a partir de culturas celulares, preferencialmente nos primeiros 3 a 5 dias da infecção, e por testes de soroneutralização do vírus. (Araujo *et al.*, 2016; Koppolu e Shantha Raju, 2018)

No entanto, o teste de diagnóstico mais sensível e específico é o de RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), que deteta o genoma viral em amostras de sangue (até dois meses após surgirem os sintomas) e urina (até duas semanas depois). O RT-PCR permite distinguir o ZIKV de outros flavivírus em circulação, no entanto, este teste não está amplamente acessível nos países em desenvolvimento. (Araujo *et al.*, 2016; Koppolu e Shantha Raju, 2018)

De acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças, para que um caso de infecção por vírus Zika seja confirmado, é necessário cumprir quatro requisitos: identificação do RNA viral por RT-PCR, presença de anticorpos no soro, confirmação por teste de soroneutralização e isolamento do vírus em cultura. O caso é apenas considerado provável se só forem detetados anticorpos específicos no soro. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

2.7. Tratamento

O tratamento de infecção por ZIKV baseia-se unicamente no alívio sintomático, uma vez que não existem ainda terapêuticas antivirais disponíveis para combater o vírus Zika. (Araujo *et al.*, 2016)

Em virtude disso, a abordagem terapêutica de uma infecção sem complicações passa por antipiréticos e analgésicos, e quando o exantema se revelar muito pruriginoso é preferível adotar medidas não farmacológicas através de uma hidratação adequada e banhos tépidos e rápidos, com recurso a bases lavantes suaves e pouco detergentes. (Pinto Junior *et al.*, 2015)

2.8. Prevenção

As medidas de controlo são as mesmas que para outros flavivírus, nomeadamente evitar exposição a mosquitos e educação da população. (Pinto Junior *et al.*, 2015; Koppolu e Shantha Raju, 2018)

Uma vez que o controlo de vetores é realizado com inseticidas, é importante incentivar a utilização individual de repelentes e a instalação de telas em janelas e portas, e eliminar os criadouros de larvas. Isto porque o uso de inseticidas é muito regulado, implica restrições logísticas e financeiras, e pode levar a disseminação de resistências. (Junior *et al.*, 2015) É ainda imperativo criar programas para educar as populações em risco. (Carod-Artal, 2018)

2.8.1. Vacinação

Hoje em dia, com a noção de que a vacinação é a estratégia preventiva mais eficaz para a proteção da saúde pública contra o vírus Zika, estão a ser realizados grandes esforços para o seu desenvolvimento. (Koppolu e Shantha Raju, 2018) Contudo, é necessário ter em atenção

que o desenvolvimento de imunidade ao ZIKV também pode ser desvantajoso, uma vez que a doença pode ser exacerbada pelo fenômeno de intensificação da infecção mediada por anticorpos, já observado para o Dengue. Nesta situação, os anticorpos gerados não têm capacidade suficiente para neutralizar as partículas virais devido à existência de reações cruzadas, o que leva a um aumento da infeciosidade ao facilitar a endocitose do vírus por ligação da porção Fc desses anticorpos aos recetores celulares. (Martín-Acebes *et al.*, 2018) Isto é, a presença de anticorpos IgG devido a uma infecção anterior por flavivírus pode aumentar a severidade da infecção atual, pelo que é necessária a máxima compreensão da relação entre os flavivírus durante o desenvolvimento das vacinas, para confirmar que esta hipótese não levará a um resultado desastroso caso a vacinação seja implementada. Não obstante, já existem algumas vacinas em estudo, a maioria ainda em fase pré-clínica. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

3. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

3.1. Origem e Patofisiologia

A Síndrome de Guillain-Barré é uma polirradiculoneuropatia desmielinizante aguda mediada pelo sistema imunológico. Nesta síndrome o indivíduo produz anticorpos contra os gangliósidos nervosos periféricos e outros constituintes dos axónios, mielina e raízes nervosas, diminuindo as transmissões nervosas. (Koppolu e Shantha Raju, 2018; Mancera-Paez *et al.*, 2018) Nos países ocidentais, a SGB afeta em média um a dois habitantes por 100 000 habitantes/ano. (Carod-Artal, 2018)

Esta doença pode ser considerada uma complicação pós-infeciosa, uma vez que surge após a exposição a certos fatores, particularmente infecções gastrointestinais ou do trato respiratório superior. (Mancera-Paez *et al.*, 2018) O agente patogénico mais comum é *Campylobacter jejuni*, porém existem outras bactérias e também agentes virais suscetíveis de provocar SGB, tais como os vírus da imunodeficiência humana (VIH), Epstein-Barr, Citomegalovírus e outros flavivírus. (Carod-Artal, 2018; Mancera-Paez *et al.*, 2018)

Não obstante, existem outras situações que podem estar na sua origem, entre as quais a vacinação ou uma doença sistémica subjacente. (Carod-Artal, 2018)

3.2. Manifestações Clínicas

A SGB caracteriza-se pela presença de paralisia flácida distal e bilateral e perda de reflexos. Desde que a poliomielite foi erradicada, esta doença é a causa mais frequente de paralisia flácida aguda. (Uncini *et al.*, 2017) Quando não está associada ao ZIKV (SGB clássica), as manifestações neuronais ocorrem normalmente nas primeiras duas a quatro semanas da doença. (Carod-Artal, 2018)

O risco de morte devido a SGB está normalmente associado a complicações do trato respiratório, como insuficiência respiratória, e do sistema cardiovascular, como arritmias cardíacas e coagulação sanguínea. (WHO, 2016)

3.3. Critérios de Brighton

Os critérios de Brighton devem ser usados para definir os casos de SGB. Estes critérios baseiam-se na apresentação de resultados clínicos e em testes auxiliares, incluindo os de presença de dissociação entre a albumina e as células do líquido cefalorraquidiano (LCR) e análise neurofisiológica compatível com SGB.

Estes critérios são recomendados pela OMS (WHO, 2016) para determinar o nível de certeza do diagnóstico de SGB, sendo o nível 1 o de maior certeza do diagnóstico e o nível 3 o de menor certeza do diagnóstico. Também é necessário que não exista uma doença alternativa que seja possível identificar e que possa ser causa provável de astenia motora. (Carod-Artal, 2018)

A Tabela 1 elucida os 3 níveis determinados e os respectivos Critérios de Brighton para definir casos de Síndrome de Guillain-Barré. De notar que, para que um nível seja atribuído, todos os critérios mencionados devem ser atingidos.

Tabela 1 – Critérios de Brighton para a definição de casos de SGB. Adaptado de: “Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus” (WHO).

NÍVEL 1	NÍVEL 2	NÍVEL 3
Fraqueza bilateral e flácida dos membros	Fraqueza bilateral e flácida dos membros	Fraqueza bilateral e flácida dos membros
Reflexos diminuídos/ausentes do tendão profundo em membros fracos	Reflexos diminuídos/ausentes do tendão profundo em membros fracos	Reflexos diminuídos/ausentes do tendão profundo em membros fracos
12h a 28 dias entre o início e o nadir do comprometimento motor	12h a 28 dias entre o início e o nadir do comprometimento motor	12h a 28 dias entre o início e o nadir do comprometimento motor
Ausência de diagnóstico alternativo para o comprometimento motor	Ausência de diagnóstico alternativo para o comprometimento motor	Ausência de diagnóstico alternativo para o comprometimento motor
Dissociação citoalbuminológica (nível proteico do LCR elevado e leucócitos do LCR < 50/μl)	Leucócitos do LCR < 50/μl (com ou sem nível proteico do LCR elevado) OU	
Eletrofisiologia consistente com SGB	Eletrofisiologia consistente com SGB	

Contudo, estes critérios destinam-se unicamente a estudos epidemiológicos, uma vez que não devem ser utilizados para definir terapêuticas. (WHO, 2016) Na Colômbia, por exemplo, os doentes analisados num estudo inseriam-se maioritariamente nos níveis 1 e 2, sendo que apenas 9% tinham um diagnóstico incerto (nível 3). (Uncini *et al.*, 2017)

Estes critérios revelaram-se muito importantes para diagnosticar e classificar a Síndrome de Guillain-Barré quando associada a uma infeção anterior por vírus Zika, uma vez que as manifestações clínicas da SGB são heterogêneas e podem variar entre indivíduos. (Uncini *et al.*, 2017)

Assim, segundo a OMS, permitem “normalizar a recolha e a avaliação da informação sobre a SGB”, em diferentes contextos geográficos, socioeconómicos e de acesso a cuidados de saúde primários. (WHO, 2016)

4. ASSOCIAÇÃO ENTRE A INFEÇÃO PELO VÍRUS ZIKA E A SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Até 2016, não existiam dados suficientes que pudessem determinar o impacto da infecção pelo vírus Zika na incidência da Síndrome de Guillain-Barré (Araujo *et al.*, 2016), uma vez que existem outros flavivírus a circular em simultâneo nos países afetados. (WHO, 2016)

Em julho de 2019, já existiam casos de infecção por vírus Zika em pelo menos 87 países. (WHO, 2019) Entre estes, 23 países registaram um aumento da incidência da SGB e/ou confirmação laboratorial de infecção por ZIKV em pessoas já diagnosticadas com SGB. Para além disso, o número de casos de SGB e o número de casos de infecção por ZIKV aumentaram equitativamente nos últimos anos. (Carod-Artal, 2018)

A incidência da SGB associada ao ZIKV é de 0,24 por cada 1000 infeções, segundo um estudo de casos-controlo de Cao-Lormeau *et al* realizado em 2016. (Uncini *et al.*, 2017)

Esta associação é mais frequente em jovens adultos, em particular do sexo masculino. (Nascimento e Da Silva, 2017) Em El Salvador, o número de casos de SGB duplicou na altura do surto de ZIKV, na Venezuela, esse número aumentou em quase dez vezes, e triplicou no Brasil. O número de casos de SGB nos países afetados, após as epidemias de ZIKV, foi em média 2 a 9,8 vezes superior ao número de casos que existiam anteriormente. (Uncini *et al.*, 2017) Assim, pode presumir-se que em cada novo surto de ZIKV, o número de casos de SGB irá também aumentar. (Barbi *et al.*, 2018)

4.1. Patofisiologia

O ZIKV pode despoletar um mimetismo molecular mediado pelo sistema imunológico contra a mielina e outros antígenos do sistema nervoso central. (Nascimento e Da Silva, 2017; Carod-Artal, 2018) Isto ocorre porque o vírus altera o reconhecimento dos nervos periféricos pelo sistema imunológico, o que faz com que a mielina e os axónios deixem de ser reconhecidos, e conseqüentemente conduz a resposta autoimune exacerbada e SGB. (Nascimento e Da Silva, 2017; Mancera-Paez *et al.*, 2018)

Antes da epidemia de ZIKV que ocorreu na última década, pensava-se que era necessário um período de latência entre a infecção e o aparecimento de SGB, para que fosse possível produzir os anticorpos necessários ao mimetismo molecular. Atualmente, acredita-se que a SGB associada ao ZIKV pode ser parainfeciosa, resultando de uma resposta imunológica hiperaguda associada ao efeito neurotrópico direto do vírus nos nervos periféricos, o que

reduz o tempo entre a infecção e o aparecimento de manifestações clínicas. Esse neurotropismo característico do Zika será, portanto, a causa do comprometimento simultâneo dos Sistemas Nervosos Central e Periférico. (Mancera-Paez *et al.*, 2018)

No surto que ocorreu no Brasil, Silva *et al.* identificaram vários subtipos de SGB associada a ZIKV, nomeadamente: Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda (AIDP), Neuropatia Motora Axonal Aguda (AMAN), Neuropatia Motora e Sensorial Axonal Aguda (AMSAN), e a variante de Miller-Fisher. Na AIDP o alvo é a bainha de mielina e as células de Schwann, enquanto que na AMAN são os axónios do nervo que são danificados. (Mancera-Paez *et al.*, 2018)

4.2. Manifestações Clínicas

Nos surtos da Polinésia Francesa e da Colômbia, os doentes que foram diagnosticados com esta associação manifestaram alguns sintomas comuns entre si, tais como paralisia facial bilateral ou unilateral, dor neurológica, parestesia, hipo ou arreflexia e astenia simétrica dos membros. (Nascimento e Da Silva, 2017; Carod-Artal, 2018) Alguns doentes necessitaram mesmo de ventilação de suporte devido ao comprometimento da função respiratória. (Uncini *et al.*, 2017)

O período entre a infecção por ZIKV e o início das manifestações da SGB é normalmente de seis a dez dias, com uma média de cerca de sete dias. A infecção viral inicial tem uma curta duração, e evolui no máximo em quatro semanas, com os sintomas habituais desta doença, tais como febre, cefaleias e mialgias. (Nascimento e Da Silva, 2017; Carod-Artal, 2018)

A SGB é mais frequente no idoso, uma vez que a incidência desta doença aumenta com a idade. Por esta faixa etária ser mais suscetível a infeções e outras doenças, devido ao comprometimento do sistema imunológico, a SGB é mais severa e tem uma recuperação mais lenta nestes indivíduos. (Savino *et al.*, 2017)

4.3. Diagnóstico

Na SGB pós-infecção pelo vírus Zika, mesmo que o teste de RT-PCR tenha um resultado negativo, o teste de ELISA deve ser realizado, pois os anticorpos IgM para o ZIKV permanecem durante algum tempo no sangue e no líquido cefalorraquidiano. (Nascimento e Da Silva, 2017)

A análise do LCR pode revelar aumento do número de proteínas e contagem de leucócitos normal ou baixa, devido à dissociação entre a albumina e as células, característica desta síndrome. (Junior *et al.*, 2015; Willison *et al.*, 2016)

Além do ZIKV, existem outros arbovírus capazes de conduzir à SGB, nomeadamente o vírus do Dengue e o vírus Chikungunya, que podem inclusive apresentar as mesmas manifestações clínicas, o que pode complicar o diagnóstico. Deste modo, é necessário que se faça um diagnóstico preciso, para que o tratamento escolhido seja o mais adequado. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

O teste de neutralização por redução de placas (PRNT) ajuda a determinar essas reações cruzadas, mas é pouco específico, caro e requer laboratórios especializados. Deste modo, já não é recomendada a sua utilização nestes casos. (Nascimento e Da Silva, 2017)

A OMS recomenda ainda que, quando houver suspeita de SGB, se realizem exames neurológicos acompanhados de estudos da condução nervosa e punção lombar. (WHO, 2016)

4.4. Padrão Eletrofisiológico

Os estudos eletrofisiológicos são importantes na realização do diagnóstico da SGB, assim como na compreensão da patofisiologia da doença. (Uncini *et al.*, 2017) As alterações na condução nervosa ocorrem, geralmente, de forma mais pronunciada nas 2 semanas seguintes ao início da astenia motora. Os resultados a nível do Sistema Nervoso Central podem encontrar-se normais, especialmente numa fase precoce da SGB. Estes permitem dividir a SGB nos diferentes subtipos (Figura 5). (Willison *et al.*, 2016)

Os estudos realizados em casos de SGB associada a ZIKV na Polinésia Francesa revelaram a existência de um padrão de Neuropatia Motora Axonal Aguda. No entanto, esta não apresentava défice sensorial. (Carod-Artal, 2018) Neste caso, o alvo dos anticorpos são as membranas dos axónios. Este ataque é bem-sucedido devido ao mimetismo entre as moléculas do vírus e do axolema, nomeadamente os glicanos. (Willison *et al.*, 2016)

No entanto, o padrão mais comum de SGB é a Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda, que apresenta ausência de ondas F e latência motora distal prolongada. (Carod-Artal, 2018) A lesão ocorre ao nível da bainha de mielina e das células de Schwann. (Willison *et al.*, 2016)

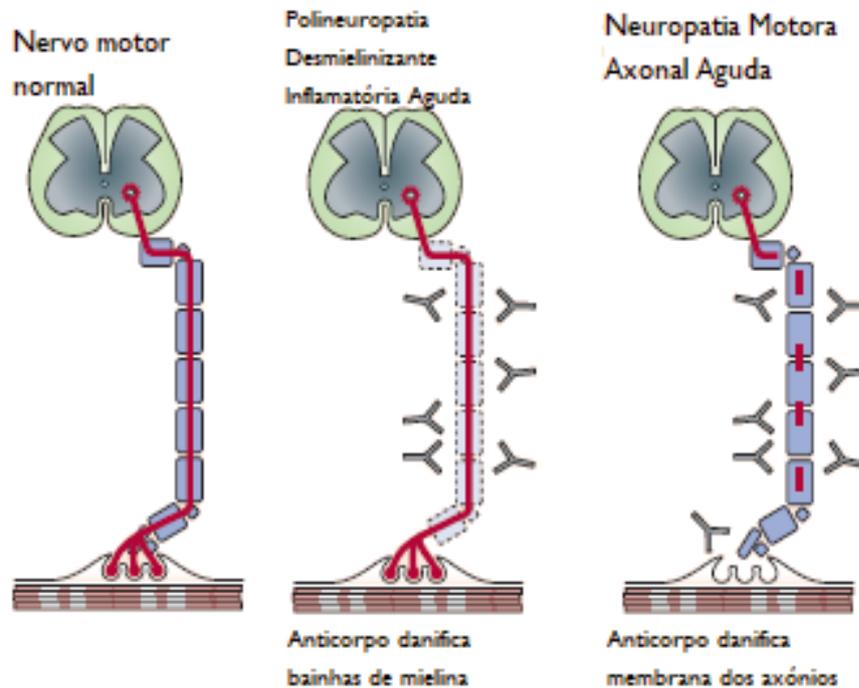


Figura 5 – Subtipos da Síndrome de Guillain-Barré nos quais vias mediadas por anticorpos causam lesão das membranas de mielina ou axonais, com conseqüente alteração da condução. Adaptado de: Willison *et al.*, 2016.

É possível que a variabilidade de padrões eletrofisiológicos encontrada em diferentes populações se deva a diferenças na distribuição dos alelos HLA (Antigénio Leucocitário Humano) e à resposta imunológica associada. Estes alelos codificam proteínas de superfície que reconhecem e apresentam antigénios inatos ou externos ao sistema imunológico adaptativo humano. (Nascimento e Da Silva, 2017)

Em 2017, uma biópsia fascicular do nervo sural de um doente com SGB associada a infecção pelo vírus Zika revelou desmielinização das fibras nervosas e algumas fibras com degeneração axonal, com presença de células inflamatórias mononucleares, estando concordante com um diagnóstico de SGB. Contudo, neste caso o teste de RT-PCR não revelou infecção viral, pelo que pode ter ocorrido uma resposta imunológica por reação cruzada. (Nascimento e Da Silva, 2017)

4.5. Tratamento

O tratamento com imunoglobulina hiperimune intravenosa é, geralmente, o mais utilizado, sendo administrado nos primeiros sete dias desde o aparecimento dos sintomas. (Nascimento e Da Silva, 2017)

Também pode ser realizada a plasmaferese, ou troca terapêutica do plasma. (Junior et al., 2015; WHO, 2016) Cinco sessões, cada uma compreendendo 2 a 3 litros de plasma, de acordo com a massa corporal do doente, ao longo de duas semanas, é o regime preferencial para este tratamento. A plasmaferese deve ser iniciada nas primeiras quatro (se possível duas) semanas desde o início dos sintomas. (Willison et al., 2016)

Apesar de estes dois tipos de tratamento serem eficazes e benéficos para o doente, ainda existem casos de astenia severa de longa duração, com recuperação incompleta, dor e fadiga, que necessitam de uma melhor alternativa. O tratamento com corticosteroides orais e intravenosos não é benéfico nesta doença, nem em monoterapia nem em associação com outros tratamentos. Da mesma forma, a associação da plasmaferese com a imunoglobulina intravenosa não revela um aumento de eficácia. É urgente investigar novas terapias para melhorar significativamente o *outcome* da SGB associada ao ZIKV. (Willison et al., 2016)

5. PERSPETIVAS FUTURAS

A ocorrência de novos surtos de ZIKV no futuro estará associada a um aumento da prevalência da SGB, sobrecarregando os serviços de saúde nos países afetados. (Barbi et al., 2018) Este problema revela-se ainda mais preocupante quando sabemos que estes países são maioritariamente países em desenvolvimento, com menos recursos financeiros para as terapêuticas necessárias. Além da magnitude e número de indivíduos afetados, o longo tempo de recuperação necessário em doentes com SGB é também uma questão importante a ter em consideração. (Carod-Artal, 2018)

É urgente que as sociedades médicas e organizações de saúde pública desenvolvam programas de formação para profissionais de saúde para a deteção e tratamento de SGB e outras complicações neurológicas associadas ao ZIKV. (Krauer et al., 2017) Estes devem estar treinados para distinguir esta doença de outras que possam circular simultaneamente, como o Dengue. (Junior et al., 2015)

As epidemias devem ser estudadas pelos neurologistas dos países afetados, para que se produza conhecimento científico que permita compreender melhor a patofisiologia e o curso

clínico desta doença. (Araujo *et al.*, 2016) A investigação poderá ainda definir padrões eletrofisiológicos, mecanismos de causalidade e desenvolver vacinas e métodos de controlo de vetores. (Krauer *et al.*, 2017)

O foco imediato deveria ser detalhar mais a fundo o mecanismo viral associado à perda neuronal e o grau de vulnerabilidade das populações à infeção por ZIKV. A concretização destes desafios e a experiência já obtida da investigação de outros flavivírus seria uma grande ajuda no combate a esta doença. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Zika é um vírus mutável, com diferentes estirpes que são caracterizadas por patogênese, tropismo, e vias de transmissão distintas. O seu ciclo de transmissão envolve maioritariamente o mosquito, o Homem e primatas não humanos. (Shaily e Upadhya, 2019)

O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947, e reconhecido como um agente patogénico para o ser humano em 2007, quando ocorreu a epidemia nas ilhas Yap. Nesses sessenta anos, o vírus evoluiu e desenvolveu-se para se adaptar rapidamente aos seus hospedeiros, o Homem e o mosquito. A transmissão ao longo das décadas permitiu-lhe criar resistência ao sistema imunológico do ser humano, e utilizá-lo para sobreviver e propagar-se livremente. (Shaily e Upadhya, 2019)

Desde o último surto, resultante da disseminação da Ásia e do oceano Pacífico para o continente americano, e subsequente declaração da OMS de emergência de saúde pública de interesse internacional em 2016, uma elevada quantidade de dados tem sido gerada relativamente ao vírus Zika no que diz respeito à patogênese, vias de transmissão, diagnóstico e tratamento. Existe agora uma clara ligação entre o ZIKV e complicações neurológicas, especialmente a SGB e os seus subtipos. (Koppolu e Shantha Raju, 2018)

Pode então dizer-se que as características da infecção por vírus Zika têm sofrido alterações ao longo do tempo, à medida que esta expandiu o seu alcance geográfico, variando de uma doença autolimitada com sintomas ligeiros, antes do surto de 2013 na Polinésia Francesa, a grandes epidemias associadas à SGB e microcefalia na América. (Sabbir *et al.*, 2016)

A ocorrência de infeções anteriores por flavivírus é um fator a ter em conta, uma vez que estes também são transmitidos por vetores da espécie *Aedes spp.* É importante implementar medidas de controlo desses vetores, especialmente porque a prevenção total é muito desafiante, já que existem diversas vias de transmissão, nomeadamente a sexual e a vertical. (Piontkivska *et al.*, 2019; Shaily e Upadhya, 2019)

Atualmente estão em investigação várias terapêuticas antivirais, tanto a nível de novas moléculas como de compostos já conhecidos e utilizados para outras patologias. (Shaily e Upadhya, 2019) O conhecimento pleno da patogênese deste vírus é, assim, fulcral e crítico para desenvolver terapêuticas que permitam melhorar ou amenizar potenciais sequelas. (Piontkivska *et al.*, 2019)

Os resultados devastadores dos últimos surtos de ZIKV associados a complicações neurológicas levaram a um esforço global para combater este vírus. Têm sido feitos progressos

significativos nos últimos anos, no entanto, ainda há lições a serem retiradas das experiências anteriores com outros flavivírus, e uma certa urgência em prosseguir o desenvolvimento de medidas contra este patógeno emergente, para evitar epidemias, principalmente associadas a novas formas pós-infecciosas da Síndrome de Guillain-Barré. (Willison *et al.*, 2016; Zou e Shi, 2019)

7. BIBLIOGRAFIA

1. ARAUJO, L. M.; FERREIRA, M. L.; NASCIMENTO, O. J. - Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 74, n. 3, p. 253-255, Mar 2016. ISSN 1678-4227. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27050856>
2. BARBI, L.; COELHO, A. V. C.; ALENCAR, L. C. A.; CROVELLA, S. - Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. **Braz J Infect Dis**, v. 22, n. 2, p. 137-141, Mar - Abr 2018. ISSN 1678-4391. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545017>
3. CAROD-ARTAL, F. J. - Neurological complications of Zika virus infection. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 16, n. 5, p. 399-410, Mai 2018. ISSN 1478-7210. Disponível na Internet em: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2018.1466702>
4. KOPPOLU, V.; SHANTHA RAJU, T. - Zika virus outbreak: a review of neurological complications, diagnosis, and treatment options. **J Neurovirol**, v. 24, n. 3, p. 255-272, Jun 2018. ISSN 1355-0284. Disponível na Internet em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13365-018-0614-8>
5. KRAUER, F.; RIESEN, M.; REVEIZ, L.; OLADAPO, O. T.; MARTÍNEZ-VEGA, R.; PORGO, T. V.; HAEFLIGER, A.; BROUTET, N. J.; LOW, N.; WHO Zika Causality Working Group - Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barré Syndrome: Systematic Review. **PLoS Med**, v. 14, n. 1, p. e1002203, Jan 2017. ISSN 1549-1676. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045901>
6. LI, H.; SAUCEDO-CUEVAS, L.; SHRESTA, S.; GLEESON, J. G. - The Neurobiology of Zika Virus. **Neuron**, v. 92, n. 5, p. 949-958, Dez 2016. ISSN 0896-6273. Disponível na Internet em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2016.11.031>
7. MANCERA-PAEZ, O.; ROMAN, G. C.; PARDO-TURRIAGO, R.; RODRIGUEZ Y.; ANAYA, J. M. - Concurrent Guillain-Barre syndrome, transverse myelitis and encephalitis post-Zika: A case report and review of the pathogenic role of multiple arboviral immunity. **J Neurol Sci**, v. 395, p. 47-53, Dez 2018. ISSN 0022-510x. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30292020>
8. MARTÍN-ACEBES, M. A.; SAIZ, J. C.; JIMÉNEZ DE OYA, N. - Antibody-Dependent Enhancement and Zika: Real Threat or Phantom Menace? **Front Cell Infect Microbiol**,

- v. 8, Fev 2018. ISSN 2235-2988 (Electronic). Disponível na Internet em: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2018.00044>
9. NASCIMENTO, O. J. M.; DA SILVA, I. R. F. - Guillain-Barre syndrome and Zika virus outbreaks. **Curr Opin Neurol**, v. 30, n. 5, p. 500-507, Out 2017. ISSN 1350-7540. Disponível na Internet em: <http://dx.doi.org/10.1097/wco.0000000000000471>
10. OLIVEIRA, L. G.; PERON, J. P. S. - Viral receptors for flaviviruses: Not only gatekeepers. **J Leukoc Biol**, Mai 2019. ISSN 0741-5400. Disponível na Internet em: <http://dx.doi.org/10.1002/jlb.mr1118-460r>
11. PINTO JUNIOR, V. L.; LUZ, K.; PARREIRA, R.; FERRINHO, P. - Zika Virus: A Review to Clinicians. **Acta Med Port**, v. 28, n. 6, p. 760-765, Nov-Dez 2015. ISSN 0870-399x. Disponível na Internet em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/6929>
12. PIONTKIVSKA, H. PLONSKI, N. M.; MIYAMOTO, M. M.; WAYNE, M. L. - Explaining Pathogenicity of Congenital Zika and Guillain-Barre Syndromes: Does Dysregulation of RNA Editing Play a Role? **Bioessays**, v. 41, n. 6, p. e1800239, Jun 2019. ISSN 0265-9247. Disponível na Internet em: <http://dx.doi.org/10.1002/bies.201800239>
13. SABBIR, A. ISLAM, M.; BEGUM, M. M.; PODDAR, S.K.; GANGULY, A. - A review on Zika infection: From strain identification to Guillain-Barré syndrome complication. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 6, n. 12, p. 925-927, Dez 2016. ISSN 2222-1808. Disponível na Internet em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S222218081661157X>
14. SAVINO, W.; MESSIAS, C. V.; MENDES-DA-CRUZ, D. A.; PASSOS, P.; FERREIRA, A. C.; NASCIMENTO, O. J. - Zika Virus Infection in the Elderly: Possible Relationship with Guillain-Barré Syndrome. **Gerontology**, v. 63, n. 3, p. 210-215, Abr 2017. ISSN 1423-0003. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002820>
15. SHAILY, S.; UPADHYA, A. - Zika virus: Molecular responses and tissue tropism in the mammalian host. **Rev Med Virol**, p. e2050, Mai 2019. ISSN 1052-9276. Disponível na Internet em: <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2050>
16. SONG, B. H.; YUN, S. I.; WOOLLEY, M.; LEE, Y. M. - Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. **J Neuroimmunol**, v. 308, p. 50-64, Jul 2017. ISSN 0165-5728. Disponível na Internet em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>

17. UNCINI, A.; SHAHRIZAILA, N.; KUWABARA, S. - Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 88, n. 3, p. 266-271, Mar 2017. ISSN 1468-330X. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27799296>
18. WHO. Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus. **WHO**, Ago 2016. [Consultado a 31 de janeiro de 2019] Disponível na Internet em: <https://www.who.int/csr/resources/publications/zika/guillain-barre-syndrome/en/>
19. WHO. Zika epidemiology update. **WHO**, Jul 2019. [Consultado a 28 de julho de 2019] Disponível na Internet em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/zika/epidemiology-update/en/>
20. WILLISON, H. J.; JACOBS, B. C.; VAN DOORN, P. A. - Guillain-Barre syndrome. **Lancet**, v. 388, n. 10045, p. 717-727, Ago 2016. ISSN 0140-6736. Disponível na Internet em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00339-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00339-1)
21. ZOU, J.; SHI, P. Y. - Strategies for Zika drug discovery. **Curr Opin Virol**, v. 35, p. 19-26, Abr 2019. ISSN 1879-6257. Disponível na Internet em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30852345>