



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Sofia Marques Batista

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O veneno da *Physalia physalis*” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação da Dra. Ana Rita Matias Trindade e da Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Sofia Marques Batista

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O veneno da *Physalia physalis*” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação da Dra. Ana Rita Matias Trindade e da Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

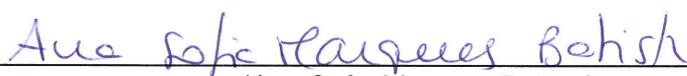
Setembro de 2021

Declaração de Autoria

Eu, Ana Sofia Marques Batista, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016207762, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O veneno da *Physalia physalis*” 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, 9 de setembro de 2021.



(Ana Sofia Marques Batista)

Agradecimentos

A concretização deste sonho, agora tornado realidade contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não seria possível e aos quais estarei eternamente grata.

À Professora Doutora Isabel Barbosa, minha orientadora da monografia, pelo apoio, disponibilidade, colaboração e incentivo.

À Dra. Rita Trindade, minha orientadora de estágio, por todos os ensinamentos, simpatia e dedicação.

À Dra. Sónia por acreditar comigo, por ser sempre prestável e condescendente, por valorizar a minha formação, empenho e dedicação.

Por último, mas não menos importante, aos meus pais, irmão e restante família, pela ajuda, pelo apoio e paciência e por terem possibilitado mais este passo na minha formação profissional e pessoal.

Ao Bruno, meu pilar, pela força, incentivo, ajuda, paciência e tolerância.

A todos, Obrigada!

“Insista, persista, nunca desista”

Wagner Pereira

Índice

Resumo	5
Abstract	5

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia Ângelo

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia Ângelo.....	9
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	10
3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	12
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	13
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	16
4. Casos Práticos.....	18
5. Conclusão.....	20
Referências Bibliográficas.....	21

Parte II - Monografia "O veneno da *Physalia physalis*"

Lista de Abreviaturas	23
1. Introdução.....	24
2. <i>Physalia physalis</i>	25
2.1. Filo	25
2.2. Distribuição	25
2.3. Morfologia.....	26
2.4. Nematocisto.....	27
2.5. Ciclo de vida.....	29
3. Toxicidade.....	29
3.1. Composição do veneno.....	29
3.2. Principais toxinas.....	31
3.3. Mecanismo de toxicidade: resposta imune e cutânea.....	31
4. Envenenamento.....	34
4.1. Manifestações Clínicas	34
4.2. Tratamento.....	36
5. Conclusões.....	38
Referências Bibliográficas.....	39

Resumo

A primeira parte deste documento, refere-se ao relatório do Estágio Curricular, uma parte importante da formação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na medida em que proporciona aos alunos um contato mais intimista e real com o mercado de trabalho, permitindo assim a aplicação dos conhecimentos adquiridos nas aulas e ao longo de toda a formação, bem como a aquisição de muitos outros que só com a prática, experiência e contato direto se obtêm. O relatório foi elaborado sob a forma de análise SWOT.

A segunda parte, alusiva à Monografia intitulada o “Veneno da *Physalia physalis*”, assenta numa revisão bibliográfica, onde se abordam aspetos desde a descrição morfológica até à sua toxicidade e terapêutica associada, o papel ecológico que desempenha nos ecossistemas aquáticos e, ainda o impacto socioeconómico que causa em certos países devido ao envenenamento humano.

Palavras-chave: *Physalia physalis*; veneno; toxina; caravela Portuguesa; medusa; anémone; farmácia comunitária; análise SWOT; fármacos.

Abstract

The first part of this document refers to the Curriculum Internship report, an important part of the formation of the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences as it offers students a more intimate and real contact with the job market, thus allowing the application of applications knowledge acquired in classes and throughout training, as well as the acquisition of many others that only with practice, experience and direct contact can be obtained. The report was prepared in a form of SWOT analysis.

The second part, alluding to the Monograph entitled the "Poison of *Physalia physalis*", is based on a literature review, which addresses aspects ranging from a morphological description to its toxicity and associated therapeutics, the ecological role it plays in aquatic ecosystems, and also the impact that it causes in certain countries due to human poisoning.

Keywords: *Physalia physalis*; poison; toxin; Portuguese man-of-war; jellyfish; community pharmacy; SWOT analysis; drugs.

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Ângelo



Orientado pela Dra. Ana Rita Matias Trindade

Lista de Abreviaturas

% – percentagem

AFP – Associação de Farmácias de Portugal

CTT – Correios e Telecomunicações de Portugal

EC – Estágio Curricular

EDP – Energias de Portugal

FA – Farmácia Ângelo

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

IVA – Imposto de valor acrescentado

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MNSRM - EF – Medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

PIM – Preparação individualizada de medicação

PVF – Preço de venda à farmácia

PVP – Preço de venda ao público

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), tem como objetivo primordial formar profissionais no âmbito das Ciências da Saúde dotando-os de conhecimentos, capacidades e competências que lhes permita exercer a profissão de Farmacêutico nas mais variadas áreas.

O Estágio Curricular (EC) é importante na medida em que proporciona aos alunos um contato mais intimista e real com o mercado de trabalho, permitindo assim a aplicação dos conhecimentos adquiridos nas aulas e ao longo de toda a formação, bem como a aquisição de muitos outros que só com a prática, experiência e contato direto se obtêm. Para além disso, permite-nos investir na nossa formação pessoal e enquanto futuros profissionais do setor.

A Farmácia Comunitária e com ela o Farmacêutico Comunitário cada vez mais exercem um papel inquestionável e de elevada importância ao desenvolver serviços de apoio à comunidade e seus cidadãos. Evitam deslocações desnecessárias a outros serviços de saúde perante transtornos de saúde menores, através da dispensa e aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), para além disso, estão envolvidos na promoção da literacia em saúde, na gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros bioquímicos, revisão da terapêutica, farmacovigilância, preparação individualizada da medicação (PIM), entre outros.^{1,2}

O meu EC teve a duração de 19 semanas, decorreu de 11 de janeiro de 2021 a 22 de maio de 2021, perfazendo um total de 816 horas e foi orientado pela farmacêutica e Diretora Técnica da Farmácia Ângelo (FA), a Dra. Ana Rita Matias Trindade.

O presente relatório de estágio é realizado sob a forma de uma análise SWOT, contendo os pontos fortes (*Strengths*), fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) relativos à minha experiência no local de estágio.

2. Farmácia Ângelo

A Farmácia Ângelo situa-se no centro da aldeia e freguesia de Seixo de Gatões, concelho de Montemor-o-Velho e tem como Diretora Técnica a Farmacêutica Dra. Ana Rita Matias Trindade, minha monitora de estágio. Labora desde 1978, como Posto Farmacêutico e passou a Farmácia em 2010. A farmácia é composta pela Diretora Técnica e uma Técnica de Farmácia, labora de segunda a sexta-feira das 9h às 20h e ao sábado das 9h às 13h, efetuando serviço de disponibilidade de 10 em 10 semanas, uma vez que no concelho existem dez farmácias.

As instalações da farmácia são as adequadas a um bom ambiente de trabalho e principalmente à satisfação dos clientes.

Podem distinguir-se várias zonas:

- ✓ **Zona reservada ao público:** possui o balcão de atendimento com terminais de computador, montras expositoras, uma zona de determinação de peso e altura e onde se encontram expostos, os produtos de dermofarmácia e cosmética, higiene oral, puericultura, nutrição infantil, veterinária, suplementos alimentares e ortopedia. Por trás do balcão de atendimento encontram-se expostos os MNSRM.
- ✓ **Gabinete de utente:** onde se realizam as medições dos parâmetros bioquímicos e tensão arterial, administração de vacinas e injetáveis, realização de testes de COVID-19 e rastreios.
- ✓ **Zona reservada ao stock:** as diferentes formas farmacêuticas estão separadas e organizadas alfabeticamente.
- ✓ **Armazém:** local onde estão acondicionados os excedentes de stock e os produtos sazonais e onde se dá entrada das encomendas.
- ✓ **Laboratório:** local onde também se encontra o frigorífico para armazenamento de fármacos termolábeis.
- ✓ **Escritório.**
- ✓ **WC.**

Uma vez que se trata de uma Farmácia situada numa aldeia com cerca de 1500 habitantes, a maioria dos clientes são fidelizados, residentes na freguesia e nas freguesias circundantes.

A Farmácia pertence à AFP e tem como programa informático o 4DigitalCare.

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta estratégica empresarial que permite a nível interno detetar os pontos fortes e fracos e a nível externo diagnosticar as oportunidades e ameaças (Tabela I).³

Tabela I – Resumo da Análise SWOT.

	Pontos Fortes	Pontos Fracos
Internos	<ul style="list-style-type: none">• Equipa• Instalações• Autonomia nas tarefas• <i>BackOffice</i>• Aconselhamento farmacêutico	<ul style="list-style-type: none">• Disposição do balcão• Receitas médicas manuais e organismos de participação• Preferência dos clientes
	Oportunidades	Ameaças
Externos	<ul style="list-style-type: none">• PIM• Manipulados• Gestão de <i>stocks</i> e verificação dos prazos de validade• Registo de temperatura e humidade• Prestação de serviços farmacêuticos• Valormed	<ul style="list-style-type: none">• Pandemia• Ortopedia e veterinária• Medicamentos esgotados e rateados• Automedicação• Dificuldade no aconselhamento farmacêutico

3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

- **Equipa**

A equipa da FA foi sem dúvida um dos pontos fortes do meu estágio, uma vez que sempre me colocaram à vontade, demonstrando um grande espírito de entajuda e união. Fui muito bem recebida e incluída como membro da equipa, sem distinções. Todos estavam sempre disponíveis para esclarecer dúvidas e contribuíram para que a insegurança e os medos que inicialmente todos temos desaparecessem e dessem lugar à confiança, contribuindo para que ao longo do tempo me tornasse cada vez mais independente e capaz ao desempenhar as funções que me eram colocadas. São sem dúvida estes valores que contribuem para o sucesso das equipas e da Farmácia.

- **Instalações**

A farmácia sofreu uma grande remodelação no ano de 2010, ano em que o antigo posto farmacêutico deu lugar à FA e por isso apresenta excelentes condições de trabalho, quer ao nível de espaço, luminosidade, número de divisões, assim como todo o material que a constitui. É um espaço térreo amplo, de fácil acesso, bastante iluminado, com locais para arrumação e armazenamento de *stock*, com estacionamento privado, um excelente laboratório e gabinete de utente. No *BackOffice* temos um cantinho onde podemos tomar o nosso café e almoçar. Os equipamentos informáticos são modernos e em quantidade suficiente para o excelente trabalho.

- **Autonomia nas tarefas**

Algo que foi muito importante para mim foi a autonomia que me deram para que pudesse desenvolver capacidades e aplicar conhecimentos. Estavam sempre a acompanhar-me e atentos, intervindo sempre que necessário, mas possibilitavam que eu aprendesse com os próprios erros. Antes de executar qualquer tarefa, esta era-me explicada e sempre que surgiam questões, eram respondidas. Sempre que algo corria menos bem, as dúvidas eram retiradas e davam dicas de como lidar com as situações e com os clientes.

- **BackOffice**

Inicialmente, comecei no *BackOffice* onde procedi à entrada de encomendas, arrumei medicamentos e fiz devoluções, isto é um ponto importante uma vez que se tem contato com os medicamentos, vamos associando os nomes comerciais aos princípios ativos e estabelecendo conexão com as propriedades terapêuticas.

Quando a encomenda chega, dá-se entrada dos produtos no *stock* da Farmácia através do programa informático, fazendo a leitura ótica do código de barras ou *QR Code*. Se houver medicamentos termolábeis, este são rececionados em primeiro lugar para que sejam colocados o mais rapidamente possível no frigorífico. Um aspeto a ter em conta quando se dá entrada de um produto é atualizar a sua validade, de seguida procede-se à conferência da fatura, insere-se o PVF e o PVP de cada produto e o Fee (valor que acresce à margem percentual do armazenista). No final o valor total tem de coincidir com o valor final do sistema informático, caso isso não aconteça é porque houve algum erro e tem de se retificar. Para finalizar a receção é necessário colocar a data e o número da fatura, as etiquetas dos produtos de venda livre são impressas e procede-se ao armazenamento das embalagens nos devidos lugares. Este processo é muito importante, uma vez que vamos tendo conhecimento do local onde se encontram os produtos, o que aquando do atendimento facilita em muito, tornando-

o mais rápido e eficiente. Neste processo deve ter-se em atenção as validades, uma vez que os que possuem validade mais curta devem ser arrumados à frente para que possam ser escoados mais rapidamente.

- **Aconselhamento Farmacêutico**

O aconselhamento de MNSRM foi sempre feito com a ajuda e supervisão de um profissional, uma vez que exigia maior atenção devido à sintomatologia e à escolha do medicamento adequado. Alguns exemplos de abordagens que fiz para aconselhamento foram situações de gripe, constipação, diarreia, obstipação e tosse. Muitas das vezes acontecia que os utentes já chegavam à farmácia com a ideia num medicamento. No aconselhamento tive em conta a existência de doenças crónicas e a terapêutica regular instituída de forma a aconselhar um fármaco que não interferisse, deixando sempre explícito que caso não houvesse melhoria num período de 3 a 4 dias ou ocorresse um agravamento dos sintomas deveria dirigir-se ao médico. Em pandemia, quando surgiam sintomas gripais, de constipação ou tosse, era sinal de alarme. A maioria das pessoas já tinham feito o teste, mas em certas situações em que tínhamos algumas dúvidas, aconselhávamos fazer o teste, para despistarmos uma possível infeção por COVID-19.

Tive também a oportunidade de aconselhar suplementos alimentares para a memória, produtos de dermofarmácia e cosmética, loções e champôs antiparasitários.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

- **Disposição do balcão**

Na FA só existem dois balcões de atendimento que se encontram lado a lado, o que não permite total confidencialidade e privacidade dos clientes, ainda por cima num local pequeno, onde todos se conhecem e as notícias correm depressa. Nomeadamente quando se tratavam de assuntos do foro íntimo, muitos utentes sentiam-se desconfortáveis, pelo que nessas situações tentei agir com naturalidade, ao reduzir o tom de voz ou mesmo ao encaminhá-los para o gabinete do utente, o que os deixava mais tranquilos e mais descontraídos para expor os seus problemas.

- **Receitas médicas manuais e organismos de participação**

Embora a grande maioria das receitas já sejam eletrónicas, por vezes ainda surgem algumas receitas manuais que têm de ser vistas com muita atenção, porque caso algo esteja errado, a receita não é comparticipada e a Farmácia fica com o prejuízo. Quando olhamos para a receita

devemos ter em conta, se se trata do modelo dos 40 anos do Serviço Nacional de Saúde (SNS), a data da prescrição, pois as receitas têm apenas 30 dias de validade, a assinatura do médico, a vinheta (se for verde corresponde ao 48 – Pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação do estado no preço dos medicamentos, se for azul ao 01 – Regime normal) o nome do utente e número de beneficiário. Devemos também ter em atenção que uma receita manual só pode conter 4 embalagens ou 4 medicamentos distintos, no máximo 2 embalagens do mesmo medicamento, excetuando-se os que se apresentam em embalagens unitárias, neste caso podem conter até 4 embalagens. Na identificação dos medicamentos a dispensar, devemos olhar para a substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, tamanho da embalagem e número de embalagens. Este ponto também me gerou alguma dificuldade porque por vezes era complicado decifrar a letra do médico, o que causava alguma insegurança por medo de estar a interpretar mal e trocar os medicamentos e/ou dosagens, para contornar esse problema tive mais uma vez a ajuda da minha monitora que foi incansável, ao auxiliar-me e explicar-me todos estes pontos que acabei de referir.

Relativamente aos organismos de comparticipação, muitas vezes as receitas eletrónicas tinham regime de comparticipação por complementaridade, ou seja, para além da comparticipação do SNS, havia outro organismo a participar, como o caso da EDP ou os CTT. Neste caso era necessário colocar o código do organismo, o que para mim era totalmente desconhecido, tendo também alguma dificuldade nessa parte.

- **Preferência dos clientes**

O fato de ser uma farmácia familiar e pequena faz com que os clientes estejam muito apegados e familiarizados com profissionais que nela laboram, tendo alguma dificuldade em aceitar caras novas. Durante o meu estágio notei que alguns clientes mostravam alguma reticência em serem atendidos por mim, porque não sentiam confiança, porque não me conheciam ou simplesmente porque tinham outro à-vontade com os outros funcionários. Felizmente trataram-se de situações pontuais e a grande maioria dos clientes mostrou-se recetivo e afável com a minha presença.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

- **PIM**

Define-se por PIM “o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita (...) selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização”.⁴

Na FA preparávamos semanalmente as caixas para diversas entidades e utentes. Este serviço é uma mais-valia para a população e teve bastante adesão, uma vez que a população está cada vez mais envelhecida e a preparação da medicação já se torna um tormento, quer porque já não conseguem gerir as tomas, já não se lembram se tomaram ou não, tomam os fármacos por defeito ou em excesso e nem sempre têm condições para se deslocar regularmente à farmácia para adquirir os medicamentos, acabando muitas vezes por omitir tomas. Este sistema traz aos próprios utentes e cuidadores um alívio extra pois devido à fácil utilização, garante que os medicamentos são tomados de forma correta, na dose e horas corretas, contribuindo para uma diminuição acentuada dos erros de medicação e da não adesão à terapêutica.

No estágio tive oportunidade de fazer a preparação de algumas caixas, sempre com a supervisão da minha monitora, o que considerei ser uma oportunidade muito enriquecedora e estimulante.

- **Manipulados**

Segundo o INFARMED, considera-se medicamento manipulado qualquer preparado oficial ou fórmula magistral preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.⁵

No meu estágio tivemos a situação de um cão com problemas de hiperadrenocorticism, com necessidade de redução da dosagem terapêutica. Tomava Vetoryl® 60mg cápsulas, e ainda possuía uma caixa quase inteira, a médica veterinária tinha reduzido a dosagem para 30mg. Para não desperdiçar a caixa, até porque se trata de um medicamento caro, a médica veterinária sugeriu que o dono se dirigisse à farmácia para que se pudesse fazer a divisão do conteúdo das cápsulas. Auxiliei a farmacêutica na elaboração dos papéis medicamentosos, na abertura e pesagem das cápsulas. Foi sem dúvida uma experiência nova para mim e a qual me deu muito gosto de fazer, pois os manipulados na Farmácia Comunitária são cada vez mais raros e ter aparecido precisamente no meu período de estágio foi maravilhoso.

- **Gestão de stocks e verificação dos prazos de validade**

Todos os medicamentos e produtos existentes na farmácia possuem uma ficha no programa informático onde consta toda a informação do produto (prazo de validade, PVP, fornecedor) e o seu *stock* mínimo e máximo, de acordo com a necessidade da população e o volume de vendas. A gestão dos *stocks* é feita informaticamente pelo programa que à medida que os produtos vão sendo vendidos, vai dando baixa dos mesmos e atualizando o *stock*. Todos os dias ao fim da manhã e da tarde são feitas encomendas. Depois de aprovada a proposta de encomenda, esta é enviada ao fornecedor via modem e chega à farmácia ao início da tarde ou

da manhã seguinte. Tive oportunidade de puder fazer por várias vezes as propostas de encomendas, o que inicialmente foi complicado, confuso e lento, porque não estava capacitada para executar quase que instantaneamente estas ações. Nem sempre os *stocks* mínimo e máximo e o fornecedor na ficha dos produtos estão corretos, então aquando da execução da encomenda temos de olhar para aspetos como as saídas dos produtos, a quantidade a encomendar e qual o fornecedor que oferece melhores condições. À medida que fui fazendo as encomendas, este processo tornou-se mais simples e rápido, porque se vai ganhando confiança e conhecimento.

Outra atividade que tive a oportunidade de fazer foi a verificação dos prazos de validade. Mensalmente é impressa a listagem de validade de todos os produtos que acabam nos 6 meses seguintes. Procede-se à conferência dos produtos e caso estes estejam a terminar o prazo, são retirados e é atualizada a validade (caso existam outras validades do mesmo produto). Nem todos os produtos são passíveis de devolução, normalmente só os produtos de IVA 6% são aceites pelos armazenistas, é feita uma devolução ao fornecedor e caso seja aceite, o que pode demorar algum tempo, este faz uma nota de crédito ou troca pelo mesmo produto. Os de IVA 23% na sua maioria não são aceites, são dados como quebras de *stock* ou caso tenham sido comprados diretamente ao laboratório, pode tentar-se negociar a sua devolução e troca por produto ou desconto noutros produtos.

- **Registo de temperatura e humidade**

As farmácias têm de possuir controladores de temperatura e humidade devido à estabilidade e propriedades físico químicas dos fármacos. Assim deve ser registada a temperatura e humidade na zona de atendimento, no armazém, no laboratório, no gabinete de utente (temperatura <25°C e humidade <60%) e no frigorífico (temperatura entre 2°- 8°C). Na FA usa-se para o efeito um termohigrómetro portátil, que deve ser calibrado anualmente, e regista-se a temperatura de manhã e ao fim do dia. No caso do frigorífico, este possui um termómetro incorporado e tem ainda um termómetro portátil no seu interior, também ele calibrado anualmente.

- **Prestação de serviços farmacêuticos**

Durante o meu estágio na FA, tive oportunidade de fazer medições da tensão arterial, bem como determinação de parâmetros bioquímicos (colesterol total e glicémia). Estas determinações realizam-se na sala de boas práticas, possibilitando aos utentes conforto e privacidade. Para a medição da tensão arterial é importante que os utentes estejam descontraídos, repousem cerca de 5 minutos antes da medição e não falem durante o processo, para que não haja alterações dos valores. Devemos alertar e explicar o significado

dos valores e dar alguns conselhos de medidas não farmacológicas a adotar de acordo com os valores da pressão arterial, como alterar os hábitos alimentares, praticar exercício físico ou deixar de fumar. Os valores são registados num cartão para que o utente e o profissional de saúde consigam avaliar mais eficazmente e a longo prazo as variações dos valores.

Para além destes serviços, a farmácia tem profissionais qualificados para a administração de vacinas e injetáveis e para a realização de testes COVID. Todos estes serviços são uma mais-valia para a população pois permite maior proximidade e facilidade de acesso.

- **Valormed**

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos à qual está atribuída a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica.⁶

É uma iniciativa bastante importante na medida em que alerta as pessoas para o fato de que os medicamentos não devem ser eliminados no lixo público ou esgotos, pois para além de contaminarem as águas e solos, podem contribuir para a ocorrência de resistências.

Este programa tem tido bastante adesão por parte dos utentes. No EC pude fazer o registo do contentor no programa informático para que posteriormente fosse recolhido pelo armazenista.

3.4. Ameaças (*Threats*)

- **Pandemia**

Apesar de já ter começado o estágio em plena pandemia, durante o mesmo atravessámos a segunda vaga. Houve uma redução considerável da afluência dos clientes pois a maioria dos serviços encerraram e devido ao confinamento, grande parte dos clientes optaram por ir menos vezes à farmácia e adquiriam os medicamentos para um período de tempo de cerca de 2 meses. A lotação máxima da farmácia era de acordo com o número de balcões disponíveis, ou seja, apenas 2 pessoas podiam permanecer no interior da farmácia. Nos balcões tínhamos acrílicos de proteção e após cada atendimento era executada a desinfecção do balcão e das mãos. Apesar destas situações o meu EC correu dentro da normalidade.

- **Ortopedia e veterinária**

Durante o estágio surgiram algumas situações relacionadas com o aconselhamento de produtos de ortopedia como ortóteses, andarilhos e cadeiras de banho, assim como esclarecimento de dúvidas. Este era um tema em que não me sentia de todo à vontade e onde havia algum desconhecimento. São sem dúvida situações que só com a prática e contato é que

vamos ganhando conhecimento. Tentei absorver todas as dicas e informações que me foram passadas pela minha monitora, até porque a FA possuía os principais produtos de ortopedia.

Devido à localização da farmácia, uma zona onde existem algumas explorações pecuárias, esta era muito procurada no que diz respeito a medicamentos de uso veterinário. Neste tema também senti algumas dificuldades, quer ao nível dos fármacos mais usados para determinadas situações, quer relativamente às patologias e mesmo à terminologia que as pessoas usavam para determinadas patologias, como “gôgo”, que se referia a infeções respiratórias em aves, ou “doença da faca” referente a coccidiose também em aves. Senti que tanto na ortopedia como na veterinária aprendi imensas coisas e que este estágio foi uma ferramenta importante para enriquecer as minhas competências nesta área.

- **Medicamentos esgotados e reateados**

Os medicamentos esgotados são medicamentos que por algum motivo relacionado com a produção ou controlo de qualidade, estão temporariamente indisponíveis no mercado. Aquilo que me apercebi é que a maioria dos medicamentos esgotados são medicamentos de marca, pelo que há na maioria a possibilidade de troca do medicamento pelo seu genérico, mas nem sempre os utentes estão recetivos para tal, uma vez que ainda há uma grande parte dos utentes que não quer de todo medicamentos genéricos, devido à existência de desconfiança por parte dos mesmos. Em situações em que os medicamentos não estão disponíveis e não há opções de troca, temos de reencaminhar o utente para o médico de família para que este faça a troca por um fármaco similar e que esteja disponível.

Outra situação são os medicamentos rateados, que são medicamentos que se encontram disponíveis, mas em quantidades limitadas. Nestas situações, muitas vezes temos de recorrer à via verde do medicamento, disponível para alguns medicamentos rateados e que corresponde a uma via excecional de aquisição dos medicamentos abrangidos, através de uma receita médica válida, via armazenista. Sempre que estas vias não funcionam, por vezes tem mesmo de se contactar o laboratório. A FA faz um esforço diário para que não falem medicamentos aos seus utentes, e pelo que me apercebi, estas situações vão sendo cada vez menos recorrentes.

- **Automedicação**

Durante o meu estágio, surgiram algumas situações de utentes a solicitar MSRM como antibióticos para dor de dentes e infeções urinárias e benzodiazepinas. Os argumentos apresentados eram caducidade das receitas, ausência de receita, o PVP não compensava a ida ao médico para requisitar as receitas, já tinham tomado outras vezes e resolveram a situação ou mesmo desconhecimento da necessidade de receita médica.

Desde logo me foi alertado para não dispensar MSRM sem a apresentação da mesma, pelo que esta situação era explicada aos utentes, que por serem na sua maioria de alguma idade, nem sempre reagiam bem a esta explicação e não entendiam, dizendo mesmo que se fossem a outra farmácia lhe vendiam.

Perante estas situações não podemos ceder à pressão exercida e temos de tentar acalmar os ânimos, fazer com que o utente entenda, uma vez que como farmacêuticos temos um papel fundamental na consciencialização para o uso racional do medicamento.

- **Dificuldade no aconselhamento farmacêutico**

No estágio surgiram algumas situações em que me senti perdida e baralhada no que toca ao aconselhamento mais adequado para cada situação. A minha maior dificuldade prendeu-se com a enorme panóplia de produtos que existem para cada situação, o que me baralhava na altura de escolher qual o melhor produto para aquela situação. Também o fato de não conhecer aprofundadamente todos os produtos assim como a sua posologia, me criou alguma insegurança. Para ultrapassar esta situação, tive a ajuda da equipa da farmácia que sempre me ajudou e esclareceu as minhas dúvidas, contribuindo para que me sentisse mais confiante em futuros aconselhamentos.

4. Casos Práticos

I. Contraceção oral de emergência

Uma utente do sexo feminino com cerca de 20 anos deslocou-se à farmácia com o intuito de pedir uma “pílula do dia seguinte”. Questionei a jovem relativamente ao tempo decorrido após a relação sexual desprotegida, a qual respondeu cerca de 12 horas, perguntei ainda se tomava a pílula contracetiva, esta respondeu que sim, mas que nesse mês se tinha esquecido de tomar algumas vezes. Aconselhei uma pílula à base de levonorgestrel, a Postinor[®], expliquei que quanto mais tempo passasse a seguir à relação sexual, menor seria a eficácia da pílula.

Aconselhei a continuar a tomar a sua pílula contracetiva normalmente e a usar proteção adicional com preservativo pelo menos durante 7 dias. Expliquei ainda que este método não era 100% eficaz, que futuramente deve ter mais atenção à toma da pílula para não ter de recorrer novamente a este método; alertei para a possível ocorrência de efeitos secundários, pelo que poderia ter uma hemorragia de privação nos dias seguintes e que caso vomitasse nas 3 horas a seguir à toma teria de a repetir. Recomendiei que caso a menstruação sofresse um atraso de 5 dias para que fizesse um teste de gravidez.

2. Infecção fúngica vaginal

Uma utente do sexo feminino com cerca de 50 anos queixou-se de prurido na zona genital e corrimento branco anormal.

Aconselhei Gino-Canesten® creme vaginal e recomendei a aplicação à noite de 5g com o auxílio do aplicador durante 6 dias, após lavagem adequada da zona com Gino-Canesfresh Calm® e correta secagem. Recomendei usar roupa interior de algodão, manter a higiene da zona íntima com produtos adequados que respeitem a flora vaginal e fazer a higiene da frente para trás. Referi ainda que esta doença pode ser transmissível durante a relação sexual pelo que deveriam tomar precauções adicionais e que caso o parceiro já apresentasse algum tipo de sintoma para que usasse o mesmo tratamento.

3. Infecção urinária

Uma utente do sexo feminino com cerca de 65 anos foi à farmácia e queria fosfomicina, pois estava com sintomas de infecção urinária e a vizinha tinha-lhe recomendado este fármaco porque era milagroso. Queixava-se de dor e ardor ao urinar, assim como micções frequentes e em pouca quantidade. Expliquei que a fosfomicina era um antibiótico sujeito a receita médica e que não lhe podia dispensar o fármaco sem a mesma. A utente foi bastante recetiva desta informação e mostrou-se colaborante, questioneei-a acerca de quanto tempo tinham aparecido os sintomas e se tinha sangue na urina a qual respondeu que não tinha sangue e que os sintomas tinham surgido nessa noite. Expliquei-lhe que nessa situação, como a infecção não estava muito avançada, poderia aconselhar-lhe um medicamento à base de plantas para o alívio dos sintomas de infeções urinárias ligeiras do trato urinário inferior, o RoterCysti®. Aconselhei a fazer a dose de ataque 2 comprimidos 4 vezes ao dia durante dois dias, após esse período, tomar 2 comprimidos 2 vezes ao dia até ao fim da embalagem. Para além disso aconselhei um produto de lavagem íntima adequado para situações de infeções urinárias o Lactacyd® antisséptico. Referi que caso não melhorasse ou houvesse um agravar dos sintomas, para se dirigir ao médico.

5. Conclusão

A realização do estágio foi sem dúvida essencial para a minha formação, tanto a nível pessoal como profissional. Considero que foi um elemento importante no meu percurso académico.

Para isso contribuiu todo o conhecimento adquirido ao longo destes cinco anos do MICF e claro que o estágio também aumentou em muito a minha experiência e sabedoria enquanto profissional da farmácia.

Na Farmácia Comunitária é bastante importante o diálogo entre profissionais e com o utente para que todo corra pelo melhor.

A minha monitora de estágio e a restante equipa de trabalho que me acompanhou foram sem dúvida um importante contributo para a minha fácil adaptação.

A nossa integração depende principalmente da predisposição e saber estar, e a cada dia que passa, a vontade de aprender e executar tarefas com qualidade e autonomia é cada vez maior.

Fazendo um balanço da escolha do local de estágio, não poderia estar mais satisfeita, pois tive ao meu lado pessoas e profissionais bastante experientes e disponíveis a ensinar e ajudar. Sempre me acompanharam e depositaram em mim confiança para que pudesse realizar as tarefas com autonomia.

Deste modo, e fazendo uma auto-avaliação, penso que os objetivos iniciais foram atingidos possuindo agora uma visão correta e mais ampla daquele que é o papel do Farmacêutico no mundo laboral.

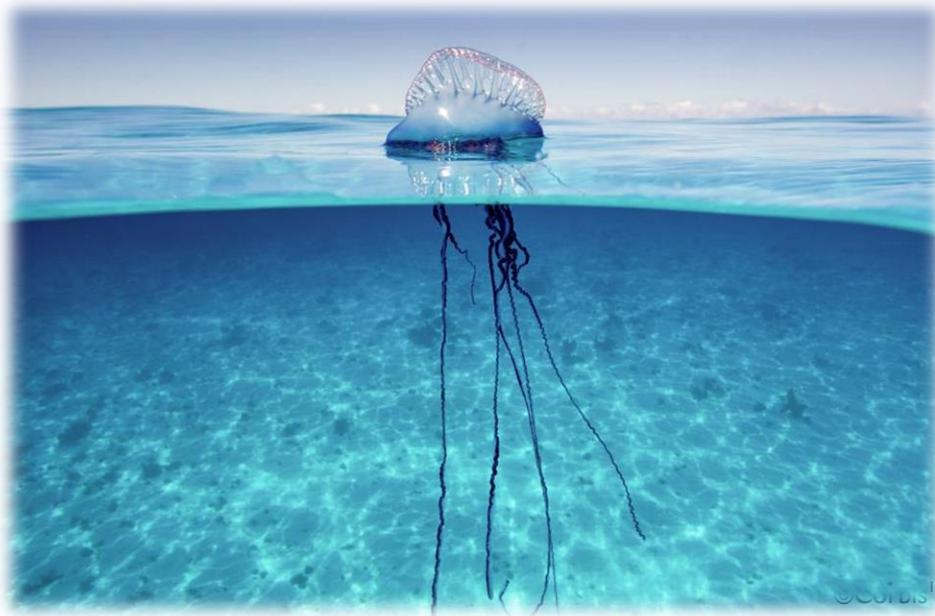
Referências Bibliográficas

1. A Farmácia Comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>. (Acedido agosto 1, 2021).
2. Santos HJ, Cunha IN da, Coelho PV, et al. *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária.*; (2009).
3. Economias. Análise SWOT: o que é e para que serve? <https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/>. Published (2017). (Acedido agosto 1, 2021).
4. Ordem dos Farmacêuticos. Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Ordem dos Farmacêuticos. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf. Published (2018). (Acedido agosto 1, 2021).
5. Medicamentos manipulados. INFARMED. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>. (Acedido agosto 1, 2021).
6. Valormed. Quem somos. <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>. (Acedido agosto 1, 2021).

Parte II

Monografia

“O veneno da *Physalia physalis*”



Orientada pela Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa

Lista de Abreviaturas

% – percentagem

% **m/v** – percentagem massa/volume

% **v/v** – percentagem volume/volume

µm – micrómetro

Ca²⁺ – Cálcio

CD – Células dendríticas

cm – centímetro

ECG – Eletrocardiograma

ESWT – *Extracorporeal Shockwave Therapy*

g – unidade de medida de aceleração

Gpa – Gigapascal

Hz – Hertz

IgE – Imunoglobulina E

IgG – Imunoglobulina G

K⁺ – Potássio

kDa – quilodalton

km/h – quilómetros por hora

m – metro

m/s – metro por segundo

min – minuto

n.a – não aplicável

Na⁺ – Sódio

ns – nanossegundo

°C – graus Celsius

P. physalis – *Physalia physalis*

I. Introdução

As medusas são vistas como um problema emergente em várias zonas costeiras de todo o mundo. Surtos recorrentes representam uma séria ameaça para turistas, banhistas, pescadores, bem como para os aspetos económicos e de saúde pública. A ocorrência destes eventos é influenciada por alguns fatores naturais, como temperatura da água, vento e marés, mas também pelo aquecimento global, pesca predatória, eutrofização, mudanças ambientais causadas pela exploração humana e ampliação dos habitats de espécies invasoras.²⁻⁴

A incrível adaptação das medusas a diferentes ambientes como em águas salobras e doces, com diferentes condições e o rápido aumento populacional da colónia é a causa das suas grandes flutuações temporais e espaciais.^{3,5}

Para além disso, desempenham um importante papel ecológico nos ecossistemas aquáticos, uma vez que são importantes para a reciclagem de nutrientes, como carbono, azoto e fósforo, compostos posteriormente usados pelo fitoplâncton, servindo também de alimento para pássaros, peixes e tartarugas marinhas.⁶

Physalia physalis são seres pleustónicos, pois habitam num ecossistema compreendido na interface ar-água e fazem parte da filo cnidária. Os cnidários são a linhagem mais antiga de animais peçonhentos, que apesar de possuírem uma anatomia simples, são capazes de subjugar ou repelir espécies predadoras muito mais complexas e evoluídas.^{3,7-10}

O habitat original é a Austrália e o oceano Atlântico, mas cada vez mais também ocorrem noutros lugares.⁵

O seu mecanismo de ataque e defesa é rápido e eficiente, causando um envenenamento massivo em humanos que pode resultar em morte dentro de alguns minutos a uma hora após a picada.⁷

Physalia physalis - Caravela Portuguesa, assim designada, porque possui um pólipio superior, que é uma bexiga cheia de gás na superfície da água e, que se assemelha a um antigo navio à vela de guerra, dando ao organismo a capacidade de navegar com o vento por longas distâncias.¹¹

Assim, a temática da presente monografia - *Physalia physalis* - Caravela Portuguesa, assenta numa revisão bibliográfica sobre este organismo desde a sua descrição morfológica até à sua toxicidade e terapêutica associada, o papel ecológico crucial que desempenha nos ecossistemas aquáticos e, ainda o impacto socioeconómico que causa em certos países, principalmente no turismo de verão, devido ao envenenamento humano.^{6,12}

2. *Physalia physalis*

A *Physalia physalis* (*P. physalis*) é uma medusa sifonófora, da classe dos invertebrados marinhos que habita em colónia. É uma espécie cosmopolita, encontrada maioritariamente em regiões tropicais, subtropicais e temperadas do Oceano Atlântico, Pacífico e Índico. A maioria das colónias encontram-se em locais cuja velocidade do vento está acima de 33 km/h (especialmente vento norte), ondas com altura acima de 1,50 m e temperatura da água entre 17 e 30°C. Também designada de Caravela Portuguesa ou em inglês, *Portuguese Man-of-War*, o seu nome provém da sua estrutura de locomoção, o pneumatóforo, que se assemelha à vela existente nos navios de guerra portugueses do século XV e XVI, a caravela.^{6,9,13}

A *P. physalis* é um predador voraz de peixes e das suas larvas, o que constitui cerca de 70-90% da sua dieta e é predada por tartarugas marinhas e por espécies de nudibrânquios que armazenam nematocistos intactos e os reaproveitam para sua própria defesa.¹³

2.1. Filo

Lineu classificou a espécie em 1758, a qual está descrita na Tabela %

Tabela %- Classificação Taxonómica da *Physalia physalis*.^{6,11,14,15}

Reino	Animalia
Filo	Cnidária
Classe	Hydrozoa
Ordem	Siphonophora
Família	Physaliidae
Género	<i>Physalia</i>
Espécie	<i>Physalia physalis</i> Lineu, 1758

2.2. Distribuição

Devido ao pneumatóforo, as colónias podem ser transportadas por vários quilómetros de distância e, por ventos fortes. Contudo, outros fatores oceanográficos, como correntes de oceano aberto, estratificação e topografia do fundo podem influenciar o seu deslocamento. Também fatores ambientais podem determinar o tamanho e a localização da colónia, incluindo luz, temperatura, salinidade e alimento.^{16,17}

Em Portugal continental, 93% das espécies de medusas encontradas pertencem à classe Hydrozoa (Fig. 1A), sendo que destas, 25 pertencem à ordem Siphonophorae, onde se encontra a *Physalia physalis* (Fig. 1B). O fenómeno climático de Oscilação do Atlântico Norte é o principal responsável pela ocorrência de *Physalia physalis* em Portugal.³

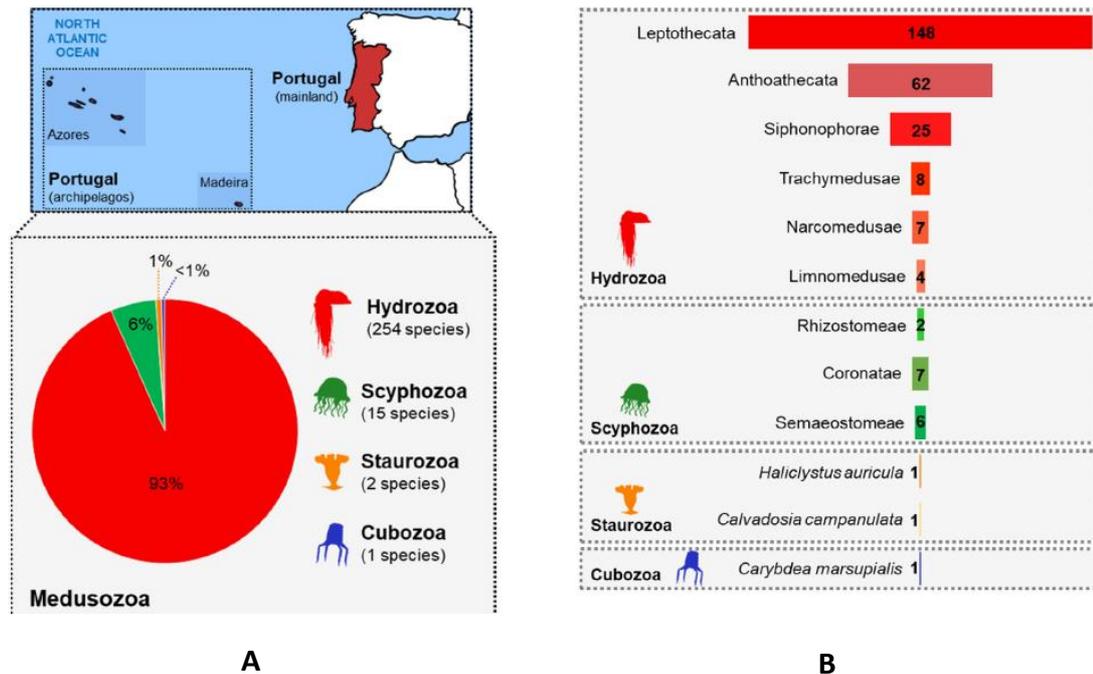


Figura I - Distribuição das classes (A) e ordens (B) de medusas em Portugal

2.3. Morfologia

A *P. physalis* é um organismo pleustónico facilmente reconhecível pelo seu pneumatóforo assimétrico azul púrpura, um flutuador cheio de gás desenvolvido a partir de um dos pólipos usado para navegação, através do vento e flutuação (Fig. 2). Os outros pólipos que constituem a colónia, diferenciam-se em pólipos de digestão (gastrozoides), reprodutivos (gonozoides) e longos tentáculos defensivos (dactilozoides). Esta espécie é a única queingere alimentos e realiza a digestão extracelular das presas. Assim que um tentáculo entra em contato com a presa, esta é transportada para os gastrozoides. Os gastrozoides respondem imediatamente para a sua captura, e começam a contorcer-se e a abrir a boca, podendo cobrir completamente um peixe de 10 cm. Estes libertam enzimas proteolíticas para digerir os peixes, e também são responsáveis pela digestão intracelular de material particulado. O alimento digerido é libertado na cavidade gástrica principal para captação pela restante colónia.^{13,18}

O gonodendron é a estrutura reprodutiva que é libertada da colónia quando se encontra madura e é formado pelo gonóforo, que contém os gâmetas feminino ou masculino; pelo palpon, um acessório digestivo; pelo nectóforo, envolvido na locomoção e pelo pólipo gelatinoso, uma estrutura sem função definida.³

Os seus tentáculos são responsáveis por capturar presas, uma vez que podem atingir até 30 m de comprimento e são arrastados pela água através do vento, aderindo aos peixes e larvas que encontram, e produzir nematocistos.^{3,13}

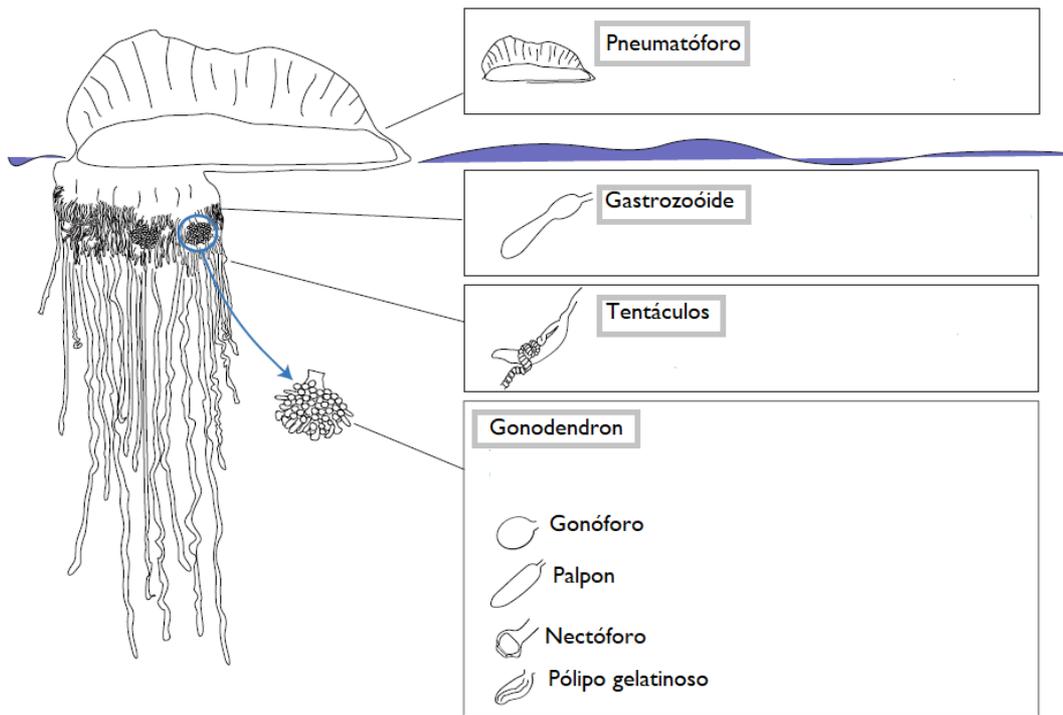


Figura 2 - Anatomia da *P. physalis*. Adaptado⁹

2.4. Nematocisto

As cnidárias possuem milhares de células epiteliais urticantes (Fig. 3), agrupadas ao longo dos tentáculos, chamadas cnidócitos, que hospedam os cnidocistos (também conhecidos como cnidae) e que contêm os nematocistos.^{17,19}

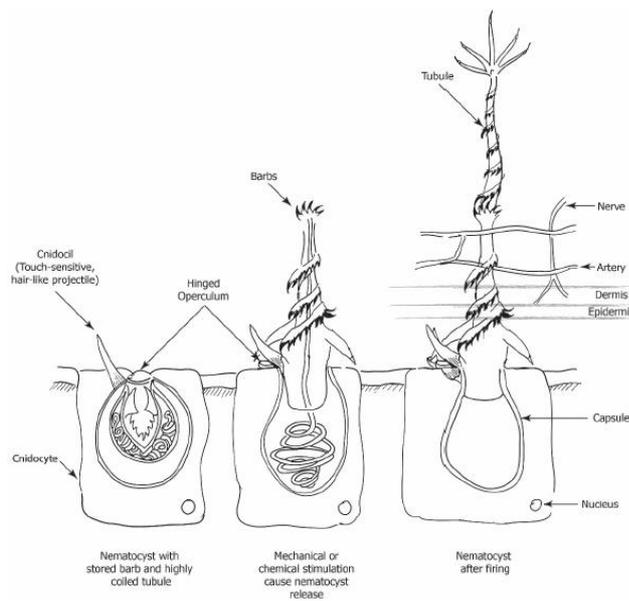


Figura 3 - Mecanismo de ação do nematocisto¹⁹

Os nematocistos são estruturas especializadas, que permitem o envenenamento devido à presença de túbulos altamente enrolados que contêm células urticantes responsáveis pela produção, inoculação e libertação de toxinas com o objetivo de capturar presas e de defesa.^{3,19}

Os túbulos farpados carregados estão contidos em cápsulas que disparam sob estimulação química e/ou física dentro de uma fração de segundo (700 ns), no que se pensa ser um dos mecanismos mais rápidos presente na natureza a 18,6 m/s. Quando perturbados, os nematocistos evaginam, injetando veneno na vítima, criando uma aceleração e uma pressão de $5,4 \times 10^6$ g e 7,7 GPa, respetivamente. Cada tentáculo pode conter milhares de nematocistos.¹⁹⁻²¹

O comprimento do túbulo depende da espécie, e pode medir até 850 μ m de comprimento, o que significa que o veneno pode atingir a epiderme e a derme superior da vítima, podendo resultar em reações fatais, sistémicas ou cutâneas. A deposição de veneno sobre uma área próxima do leito vascular pode afetar a integridade da microvasculatura, levando à inflamação e à entrada adicional de componentes venenosos no sistema circulatório.^{19,21}

O nematocisto fornece uma toxina que causa paralisia nas presas. A injeção da toxina no músculo do peixe leva à paralisia geral, afetando o sistema nervoso e respiratório, o que em altas doses pode resultar em morte.^{13,20,21}

Os nematocistos são capazes de disparar mesmo que separados do organismo ou quando a medusa está morta, assim como o manuseamento dos nematocistos secos em contacto com a água.^{19,22}

O mecanismo de descarga de cnídeos em resposta a estímulos externos ainda não está completamente estudado, no entanto a hipótese osmótica parece a mais aceite. A pressão osmótica do fluido intracapsular aumenta temporariamente como resultado da exposição dos cnídeos e provoca excitose de catiões da cápsula, criando diferenças de pressão osmótica o que desencadeia a descarga.

2.5. Ciclo de vida

As cnidárias são uma filo de organismos predominantemente marinhos, que apresentam tubo digestivo incompleto e que evoluíram em duas formas corporais básicas: o pólipo caracterizado por um corpo tubular e a medusa, o estágio de flutuação livre caracterizado por um corpo em forma de sino (Fig. 4).^{3,23}

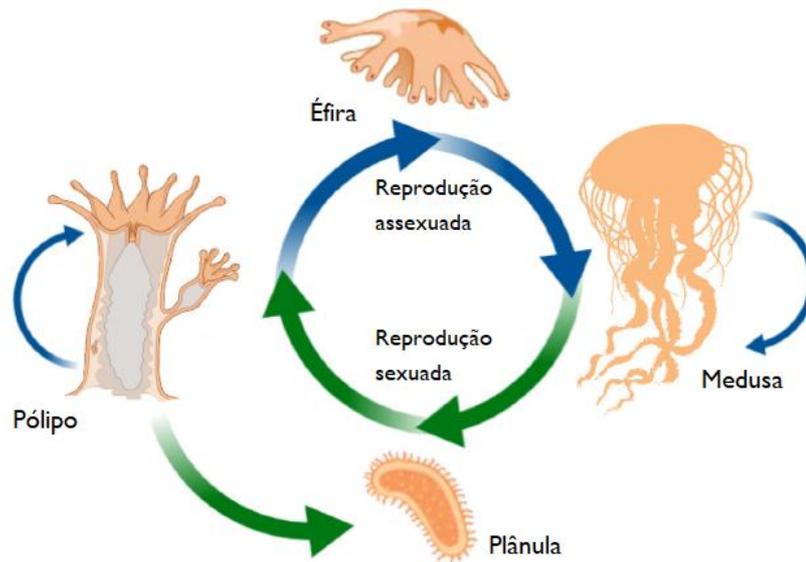


Figura 4 - Ciclo de vida das Cnidárias. Adaptado³

Os organismos pertencentes a este filo, possuem um ciclo de vida meduzoário constituído pelo pólipo, éfira, medusa e plânula, e apresentam reprodução assexuada e sexuada.^{3,24}

Os pólipos podem reproduzir-se assexuadamente, por brotamento ou estrobilação, dando origem a um pólipo ou uma medusa, respetivamente. Por sua vez, uma medusa pode originar outras medusas assexuadamente por brotamento, ou gerar um pólipo sexualmente.⁶

3. Toxicidade

3.1. Composição do veneno

A composição do veneno das cnidárias não é totalmente conhecida, mas sabe-se que da sua constituição fazem parte vários peptídeos, proteínas, enzimas e inibidores de proteínas juntamente com compostos não proteicos (purinas, compostos de amónio quaternário, aminas biogénicas e betaínas). Estes compostos possuem propriedades lipolíticas e proteolíticas, capazes de destruir os tecidos das presas, formando poros nas membranas levando à morte celular por lise osmótica.^{12,20,21,25}

Os principais componentes do veneno identificados têm um peso molecular de 220 kDa (Tabela 8).

Tabela 8 - Principais componentes do veneno da *P. physalis*. Adaptado^{7,21,26}

Composto	Massa molecular (kDa)	Atividade biológica
Fosfolipase A2	13-45	Citolítica, hemolítica e digestão presas
Fosfolipase B	n.a	n.a
Colagenase	25	Citotóxico e hemolítico
Elastase	n.a	Tóxico muscular, citotóxico e hemolítico
PpV19.3	4.72	Neurotóxico e cardiotoxico. Modulação da secreção de insulina
PpV9.4	0.55	Hemolítico Modulação da secreção de insulina
P3	85	Neurotóxico Bloqueio reversível glutamatérgico
PI	220	Neurotóxico Antagonista nicotínico
Fisalitoxina	220	Hemolítico Aumento fluxo Na ⁺ , K ⁺ e Ca ²⁺
DNase	75	Citolítico
Histamina	n.a	n.a
Actinoporinas	20	Citolítico, hemolítico e paragem cardiorrespiratória
Hidrolisinas	27-31	Citolítica e digestão das presas
Serotonina	n.a	Vasodilatação e dor aguda

Legenda: n.a - Não aplicável; Na⁺ - Sódio; K⁺ - Potássio; Ca²⁺ - Cálcio.

A fosfolipase A2 hidrolisa os glicerofosfolípidos para produzir ácidos gordos, como o ácido araquidónico, desempenhando importantes funções como o catabolismo lipídico, inflamação e transdução de sinal. A sua presença no veneno está relacionada com a defesa, imobilização e digestão das presas, para além de possuir atividade hemolítica.⁷

As actinoporinas medeiam vários tipos de toxicidade e bioatividade, como paragem cardiovascular e respiratória, lise de eritrócitos e efeitos citotóxicos, causados por um mecanismo de formação de poros devido à sua interação com a esfingomiélinea.⁷

As hidrolisinas ligam-se a receptores específicos da membrana específicos e formam poros.⁷

A serotonina possui um papel defensivo ao causar dor na presa, para além disso causa vasodilatação e potencia o efeito de outros componentes do veneno.⁷

O veneno tem na sua constituição várias proteínas neurotóxicas, estimando-se que seja cerca de 75% tão venenoso quanto o veneno da cobra.¹⁹⁻²¹

3.2. Principais toxinas

As toxinas libertadas por este sifonóforo podem causar efeitos necróticos, neurotóxicos e cardiotoxicos em humanos e, por isso é considerado como um problema de saúde pública em diversos países.²⁷

A principal toxina do veneno de *P. physalis* é a fisalitoxina, uma poderosa citotoxina e hemotoxina com cerca de 220 kDa.^{3,21,22,28}

A fisalitoxina compreende cerca de 28% da proteína total do veneno, é inativada pela concanavalina A e essa inativação pode ser bloqueada com alfa-metilmanosídeo. A inativação pela concanavalina A é dependente da temperatura a cerca de 12°C e a atividade hemolítica do veneno não tratado é dependente de temperatura inferior. A hemólise consiste na destruição das hemácias com quebra e libertação da hemoglobina.^{2,22,29}

As cnidárias também têm sido relacionadas a potentes toxinas não proteicas como palitoxinas ou cianotoxinas, aparentemente adquiridas pela alimentação. Ao todo, essas características tornam este filo um dos mais tóxicos do planeta.³

A eficácia da toxina depende de vários fatores como, o tipo de nematocisto, o poder de penetração das células urticantes, tamanho molecular do veneno, área de superfície da pele exposta, local da lesão corporal, peso corporal, a sensibilidade da vítima ao veneno e a dependência do alvo biológico. Não foi encontrado ninguém resistente à dor do envenenamento por *P. physalis*, no entanto, algumas pessoas podem ser mais resistentes a uma dose baixa de toxinas do que outras.^{12,19,30}

A ligação das toxinas à fosfocolina e à esfingomiéline forma poros na membrana celular, resultando num aumento do influxo de Na⁺ e de Ca²⁺ e efluxo de K⁺. O aumento citosólico de Ca²⁺ em neurónios simpáticos pode resultar em hipertensão e sintomas gastrointestinais.³¹

3.3. Mecanismo de toxicidade: resposta imune e cutânea

O veneno de *P. physalis* pode provocar um aumento cerca de 7 vezes superior no influxo de cálcio, que não é bloqueado pela ouabaína, vanadato ou pelos bloqueadores dos canais de cálcio orgânicos, mas é bloqueado por catiões de metais de transição, como o lantânio e o zinco. O influxo de cálcio induzido pelo veneno é acompanhado da libertação da lactato desidrogenase intracelular, indicando uma perda na integridade da membrana plasmática e citólise. As concentrações de zinco que bloqueiam o influxo de Ca²⁺ bloqueiam igualmente a libertação da lactato desidrogenase. O lantânio, que também bloqueia a captação de Ca²⁺, não neutraliza a atividade citolítica do veneno, mas inibe a sua ação citolítica ao nível da membrana plasmática da célula alvo. Este mecanismo, afeta principalmente o sistema cardiovascular, causando alterações no ritmo cardíaco e nos registos de ECG, mas não é afetado por

bloqueadores orgânicos de cálcio como o diltiazem, verapamil, nifedipina, nimodipina e mibefradil.^{22,31,32}

As picadas de cnidário têm o potencial para induzir lesões renais devido ao choque sistêmico e alterações hemodinâmicas que podem levar a isquemia renal, necrose tubular aguda com hemólise e choque renal devido à vasodilatação, inflamação e nefrotoxicidade.³³

Embora pouco se saiba sobre os efeitos dos componentes do veneno purificado na pele, é espectável que a resposta imunológica seja como a de qualquer alérgeno ou antígeno com o envolvimento de queratinócitos, macrófagos, células dendríticas (CD), mastócitos e mediadores celulares (Fig. 5).¹²

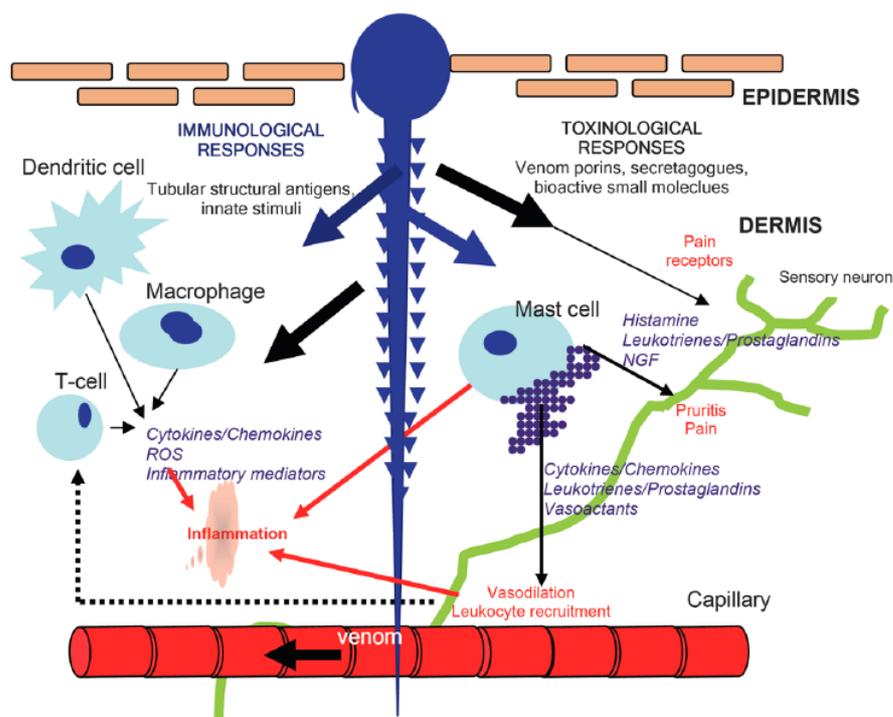


Figura 5 – Representação esquemática das respostas imunológicas e tóxicas à penetração na pele do nematocisto.¹²

Para além de fazerem parte da linha da frente da defesa protetora contra a invasão física na pele, os queratinócitos também possuem outra função, libertar linfopoietina estromal tímica que ativa as células T para produzirem citocinas, conhecido por ser um mecanismo comum na dermatite alérgica. Combinações de recetores de reconhecimento de patogénios, como ligação de lectinas e heterodímeros de recetores semelhantes a Toll expressos por CD contribuem para vias de resposta imunológica e também podem contribuir para as respostas imunológicas a venenos de medusas e moléculas estruturais associadas. Dada a necrose proeminente induzida pela picada de várias espécies de cnidários, recentemente foram

identificados recetores de necrose ativadores de CD. Os mastócitos são potentes impulsionadores da inflamação, libertando aminas biogénicas, como a histamina e outras substâncias, incluindo fator de ativação plaquetária, prostaglandinas, leucotrienos, proteases e citocinas. Estes respondem a três tipos de estímulos, em primeiro lugar, o envenenamento primário pode ativar os mastócitos diretamente através da introdução de porinas e secretagogos (lípidos bioativos e aminas) no próprio veneno; em segundo, componentes do túbulo ou veneno do nematocisto podem ativar o reconhecimento inato de recetores nos mastócitos; em terceiro, mudanças físicas (hipo-osmolaridade, acidificação e espécies reativas de oxigénio) no local da picada podem ativar os mastócitos diretamente. No caso de picadas repetidas ou alergia clássica dependente de IgE podem desempenhar um papel importante na ativação celular e libertação de mediador em resposta a IgE específica ligada às suas superfícies.^{12,13,34}

Os fenómenos de erupções cutâneas recorrentes com evidências de respostas imunológicas humorais e celulares podem ser seguidos de envenenamentos por medusas, possivelmente refletindo a presença de longa duração de proteínas tubulares glicosiladas com a capacidade de desencadear respostas imunes inatas na pele.¹²

A reação ao veneno pode resultar tanto diretamente pela ação da toxina, quanto indiretamente por uma resposta imune, que pode ser humoral (células B) e / ou mediada por células (células T).^{12,19,20}

As reações imunológicas e alérgicas resultam da exposição prévia ao veneno, no entanto, não ocorrem em todas as pessoas. Sintomas mais sérios como angioedema e choque anafilático podem ocorrer devido a uma grande libertação de histamina. Isto só ocorre devido à exposição anterior de um organismo envenenador com uma composição tóxica semelhante, ou uma espécie de água-viva com reatividade cruzada distinta, como *Pelagia noctiluca* com *P. physalis*. Imunoglobulinas específicas da espécie elevadas podem permanecer na corrente sanguínea da vítima e podem, assim, levar a uma resposta imune por uma picada subsequente da mesma espécie ou veneno de reação cruzada. A reatividade cruzada entre as espécies é devida a reações mediadas por IgG e IgE após pelo menos uma picada anterior que leva à sensibilização e, portanto, causa uma reação a um envenenamento subsequente. Anticorpos IgG espécie-específicos elevados podem persistir por vários anos, isso pode levar a reatividade cruzada entre as espécies e também pode resultar em erupções cutâneas repetidas sem picadas subsequentes. Indivíduos com anticorpos IgG ou IgE específicos mais elevados têm maior probabilidade de desenvolver reações extra cutâneas ou choque anafilático, embora isso não seja geral. Por outro lado, receber uma dose mais alta de veneno numa única picada, o que leva a um nível mais alto de título de IgG, aumenta a ameaça de anafilaxia.^{19,20}

4. Envenenamento

As picadas de *P. physalis* são consideradas envenenamentos, uma vez que um veneno neurotóxico é injetado na vítima no local da picada. A gravidade do envenenamento depende das espécies envolvidas, do número de nematocistos desencadeados, do tamanho, idade e saúde geral da vítima.^{12,20}

Existem muitos relatos do envenenamento por *P. physalis* em todo o mundo causando diferentes sintomas desde dor intensa e inflamação da pele a manifestações cardíacas, neurológicas, e até fatais. Clinicamente, a lesão da toxina cnidária pode causar dor, inchaço, eritema, náuseas, vômitos, diarreia, espasmo muscular, hemólise, rabdomiólise, hipertensão, edema pulmonar, arritmias, paragem cardíaca e lesão renal aguda.^{2,3,17,20,21,31,33}

4.1. Manifestações Clínicas

O veneno bruto extraído de cnidários tem uma ampla gama de efeitos em humanos, como dermonecrose, edema, neurotoxicidade, problemas motores, respiratórios e cardiovasculares, hipotensão e ocasionalmente morte. Citotóxico, citolítico, hemolítico e neurotóxico são os efeitos mais comuns observados para o veneno bruto de Cnidaria.^{2,17,21}

A maioria das reações são geralmente limitadas à pele, resultando em dor, inchaço e prurido, o que pode levar à necrose da pele. As reações sistêmicas, embora muito mais raras, podem ocorrer se houver um grande envenenamento ou reação alérgica, como angioedema ou anafilaxia. Na Tabela 1 estão apresentados alguns sintomas cutâneos e sistêmicos que podem surgir após a picada. Estes eventos são geralmente leves e, na maior parte das vezes, confinados a reações de hipersensibilidade no local da lesão. Certas espécies de medusas, no entanto, foram associadas a agressões sistêmicas mais graves, incluindo câibras musculares, dificuldade respiratória, hipotensão, colapso circulatório e morte.^{5,19,21}

Tabela 1 - Sintomas cutâneos e sistêmicos. Adaptado²¹

Cutâneos	Sistêmicos	Marcas
Atrofia tecido subcutâneo	Dor abdominal	Lesões lineares, pápulas cutâneas (segmentadas, em faixas ou cruzadas)
	Anafilaxia	
Edema	Angioedema	
	Coma	
Eritema	Confusão	
	Complicações cardíacas e respiratórias	
Hiperpigmentação	Suores frios	
	Cianose	
Inflamação	Morte	
	Diarreia	
Queloides	Sonolência	
	Dispneia	
Cicatrizes	Desmaio	
	Alergia gastrointestinal	
Necrose	Dor de cabeça	
	Hemólise	
Dor	Histeria	
	Síndrome de Irukandji	
Prurido	Dor articular	
	Espasmos musculares	
Rash	Náuseas e vômitos	
	Distúrbios neurológicos	
Lesões	Falência renal e hepática	
	Palidez	

As regiões do corpo mais frequentemente lesadas são as pernas, mãos, braços e abdômen. Na maioria dos casos, as vítimas apresentaram eritema e edema em placas lineares, assim como vesículas com cerca de 20cm e com a impressão dos tentáculos (Fig. 6).^{11,27}



Figura 6 - Lesões provocadas pelo ataque de *P. physalis*.¹¹

4.2. Tratamento

A terapia de primeira linha consiste na neutralização da toxina com ácido acético diluído (30 s), hidróxido de sódio, água do mar e pasta de bicarbonato de sódio ou solventes. Os anti-histamínicos podem ser usados para controlo sintomático do prurido. Os tentáculos devem ser removidos e a ferida não deve ser imersa em água doce, uma vez que isso pode resultar em mudanças osmóticas e conseqüentemente ao disparo de nematocistos não descarregados.

O tratamento da anafilaxia deve consistir na manutenção das vias aéreas, oxigenação, ressuscitação com fluidos e administração de epinefrina. Analgésicos orais ou parenterais podem ser usados para controlo da dor.²⁰

A taxa de absorção do veneno é dependente da dose, portanto, a vítima deve ser mantida calma e imóvel para evitar o aumento do fluxo sanguíneo, uma vez que a circulação periférica do veneno é originada principalmente pela contração muscular do tecido envenenado circundante. Além disso, a atividade hemolítica é mais elevada a baixas temperaturas e reduzida drasticamente após um aumento no pH e temperatura. Evidências demonstram que a imersão em água quente (45°C por 20 min) é um método seguro e eficaz de redução da dor de envenenamentos por cnidários, e também está associado a melhora clínica. Existem duas advertências observadas para o uso de imersão em água quente no caso de envenenamentos: segurança e manutenção da temperatura.^{12,19,35}

Características de hipersensibilidade imediata como urticária, edema e broncoespasmo, respondem rapidamente ao tratamento com epinefrina, expansores de volume sanguíneo e esteroides, apesar de, cerca de uma semana depois, ocorrer uma erupção vesicular pruriginosa na pele inicialmente picada.¹²

Os tratamentos gerais de primeiros socorros recomendados para envenenamento por medusas são¹⁹:

1. Medidas de resgate e salvamento para garantir que o paciente é responsivo e estável (Suporte Básico de Vida);
2. Garantir que a vítima permanece relaxada e imóvel para evitar a circulação do veneno;
3. Administrar analgésico oral;
4. Lavar os tentáculos com água do mar;
5. Remover os tentáculos de aderência (se possível, com as mãos protegidas);
6. Aplicar pasta de bicarbonato de sódio 50% m/v por vários minutos e enxaguar com água do mar;
7. Mergulhar a área afetada em água contínua a 42–45°C por 30 minutos ou até que a dor seja suprimida;

8. A hospitalização é necessária se o início dos sintomas sistêmicos ou da dor intensa não diminuir;
9. Tratamento sintomático: Anti-histamínico / Esteroides tópicos / Imunomoduladores.

O uso do imunomodulador tópico pimecrolímus pode ser benéfico em reações de hipersensibilidade que se manifestam na pele como dermatite persistente, recorrente, vesicular ou pruriginosa. Mas, a sulfadiazina de prata e a lidocaína estão contraindicadas.^{12,23}

Devem evitar-se tratamentos que produzem alterações osmóticas ou de pressão pois podem exacerbar a dor inicial e agravar os sintomas.¹⁹

O número de cnídeos descarregados numa picada de *Physalia physalis* representa uma pequena percentagem dos cnídeos empacotados ao longo da superfície dos tentáculos (1,0% dos cnídeos disponíveis). Por esta razão, o método de remoção ou limpeza da área afetada tem o potencial de aumentar drasticamente a área da picada e, portanto, a sua gravidade (Tabela ()).³⁶

Tabela () - Primeiros socorros e descarga de cnídeos. Adaptado³⁶

Produto	Descarga (%)
Água salgada	00,59
Água doce	40,94
Urina	42,54
Spray para picada cnidários	00,00
Pressão	46,64
Álcool 70% v/v	15,71
Álcool 96% v/v	33,96
Vinagre branco	01,04
Vinagre de sidra	00,31

A descarga é fortemente induzida por álcoois de forma dependente da concentração, e resultou em evidências claras de aumento da hemólise, portanto, deve ser evitado. Outros possíveis primeiros socorros, incluindo urina, bicarbonato de sódio, creme de barbear, sabão, sumo de limão e refrigerante não impediram a descarga induzida por pressão e aumentaram a descarga por contato.³⁶

Em casos de dermatite de contato tóxica com lesões cutâneas eruptivas crónicas, o uso de terapia por ondas de choque extracorpórea (ESWT) durante 4 semanas (15 min 2x semana, frequência 6Hz) pode ser benéfica, uma vez que remove partes microscópicas dos fios do nematocisto que não foram removidos pelos macrófagos e que permanecem no tecido

conjuntivo da pele causando uma reação imunológica local de defesa de corpo estranho. Se o material estranho não puder ser removido pelos macrófagos e não for eliminado pelo sistema linfático, a reação imunológica local persistirá.¹⁸

5. Conclusões

O ser humano está exposto a vários venenos/toxinas, como o caso, da *P. physalis*, a cnidária mais prevalente no nosso país, sobretudo na altura do verão devido ao aumento da temperatura das águas do oceano e ventos fortes. Especialistas alertam para a relação entre o aumento da temperatura dos oceanos e o aumento da maior incidência da caravela-portuguesa nos últimos tempos, que devido às suas toxinas se estão a tornar num problema de saúde pública a nível mundial.^{3,19}

Sinais de alerta para a existência de medusas no litoral foram erguidos ao longo da costa do Mediterrâneo em alguns pontos importantes, mas deveriam ser mais amplamente distribuídos. A implementação de redes anti-água-viva contribuíram para uma redução de cerca de 90% dos envenenamentos, evitando assim, fechar os locais mais críticos.¹⁹

Embora a maioria das lesões provocadas pela picada de *P. physalis* sejam acometidas à pele, provocando dor e prurido, em alguns casos mais graves, podem surgir manifestações sistémicas como a anafilaxia, que podem mesmo levar à morte. Torna-se, portanto, de elevado interesse estudar este tema, particularmente no que concerne ao tratamento.

Com este trabalho de revisão podemos verificar a escassez de informação acerca da composição e complexidade do seu veneno, dos mecanismos associados a cada um dos componentes e a falta de um protocolo de tratamento específico. As reações agudas e seu tratamento são amplamente descritos, mas existe uma literatura esparsa sobre os casos prolongados e o seu tratamento. Um tratamento físico é recomendado para reações inflamatórias crónicas da pele após o contato com a Caravela portuguesa e para formas persistentes de dermatite de contato tóxica, tornando-se necessário em estudos futuros a existência de protocolos de tratamento padronizados para o uso da ESWT nestas situações.^{18,19}

As terapias mais comuns e disponíveis baseiam-se em evidências fracas e, portanto, é altamente recomendável que sejam realizados mais ensaios clínicos.¹⁹

Referências Bibliográficas

1. Ian JHK. *Physalia physalis* - Portuguese Man-of-War. <https://wiki.nus.edu.sg/display/TAX/Physalia+physalis+-+Portuguese+Man-of-War>. Published (2020). (Acedido julho 1, 2021).
2. Mariottini GL. Hemolytic venoms from marine cnidarian jellyfish - an overview. *J Venom Res.* (2014);5:22–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386336>.
3. Rodrigues T, Domínguez-Pérez D, Almeida D, Matos A, Antunes A. Medusozoans reported in Portugal and its ecological and economical relevance. *Reg Stud Mar Sci.* (2020);35:101230.
4. Schmitt C, De Haro L. Clinical Marine Toxicology: A European Perspective for Clinical Toxicologists and Poison Centers. *Toxins (Basel).* (2013);5(8):1343–1352.
5. Prieto L, Macías D, Peliz A, Ruiz J. Portuguese Man-of-War (*Physalia physalis*) in the Mediterranean: A permanent invasion or a casual appearance? *Sci Rep.* (2015);5(1):11545.
6. Torres-Conde EG, Martínez-Daranas B, Prieto L. The Havana littoral, an area of distribution for *Physalia physalis* in the Atlantic Ocean. *Reg Stud Mar Sci.* (2021);44:101752.
7. Jouiaei M, Yanagihara A, Madio B, Nevalainen T, Alewood P, Fry B. Ancient Venom Systems: A Review on Cnidaria Toxins. *Toxins (Basel).* (2015);7(6):2251–2271.
8. Santos N, Saviolo P, Porcaro R, et al. *Pleuston e Neuston.*; (2008). <https://static.danilorvieira.com/disciplinas/iob0128/seminario1e.pdf>.
9. Munro C, Vue Z, Behringer RR, Dunn CW. Morphology and development of the Portuguese man of war, *Physalia physalis*. *Sci Rep.* (2019);9(1):15522.
10. Macías D, Prieto L, García-Gorriz E. A model-based management tool to predict the spread of *Physalia physalis* in the Mediterranean Sea. Minimizing risks for coastal activities. *Ocean Coast Manag.* (2021);212:105810.
11. Haddad Junior V, Virga R, Bechara A, Silveira FL da, Morandini AC. An outbreak of Portuguese man-of-war (*Physalia physalis* - Linnaeus, 1758) envenoming in Southeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* (2013);46(5):641–644.
12. Tibballs J, A. Yanagihara A, C. Turner H, Winkel K. Immunological and Toxinological Responses to Jellyfish Stings. *Inflamm Allergy - Drug Targets.* (2011);10(5):438–446.

13. Diaz-Garcia CM, Fuentes-Silva D, Sanchez-Soto C, et al. Toxins from *Physalia physalis* (Cnidaria) Raise the Intracellular Ca²⁺ of Beta-Cells and Promote Insulin Secretion. *Curr Med Chem.* (2012);19(31):5414–5423.
14. Cairns SD, Calder DR, Brinckmann-Voss A, et al. *Common and Scientific Names of Aquatic Invertebrates from the United States and Canada: Cnidaria and Ctenophora.* American Fisheries Society; (2002).
15. Naturdata-Biodiversidade. <https://naturdata.com/especie/Physalia-physalis/40036/0/>. (Acedido julho 1, 2021).
16. Canepa A, Purcell JE, Córdova P, Fernández M, Palma S. Massive strandings of pleustonic Portuguese Man-of-War (*Physalia physalis*) related to ENSO events along the southeastern Pacific Ocean. *Lat Am J Aquat Res.* (2020);48(5):806–817.
17. Fierro P, Arriagada L, Piñones A, Araya JF. New insights into the abundance and seasonal distribution of the Portuguese man-of-war *Physalia physalis* (Cnidaria: Siphonophorae) in the southeastern Pacific. *Reg Stud Mar Sci.* (2021);41:101557.
18. Dellanna L, Hirche F, Capra V. Successful Treatment of Recurrent Dermatitis after *Physalia physalis* (Portuguese Man O' War) Envenomation with Extracorporeal Shock Wave Therapy. *Case Rep Dermatol.* (2021);13(1):202–208.
19. Montgomery L, Seys J, Mees J. To Pee, or Not to Pee: A Review on Envenomation and Treatment in European Jellyfish Species. *Mar Drugs.* (2016);14(7):127.
20. Giordano AR, Vito L, Sardella PJ. Complication of a Portuguese Man-of-War Envenomation to the Foot: A Case Report. *J Foot Ankle Surg.* (2005);44(4):297–300.
21. D'Ambra I, Lauritano C. A Review of Toxins from Cnidaria. *Mar Drugs.* 2020;18(10):507.
22. Edwards L, Hessinger DA. Portuguese Man-of-war (*Physalia physalis*) venom induces calcium influx into cells by permeabilizing plasma membranes. *Toxicon.* (2000);38(8): 1015–1028.
23. Cavalcante MM e S, Rodrigues ZMR, Hauser-Davis RA, Siciliano S, Haddad Júnior V, Nunes JLS. Health-risk assessment of Portuguese man-of-war (*Physalia physalis*) envenomations on urban beaches in São Luís city, in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* (2020);53.
24. Bryant PJ, Arehart TE. Diversity and life-cycle analysis of Pacific Ocean zooplankton by videomicroscopy and DNA barcoding: Hydrozoa. Schierwater B, ed. *PLoS One.* (2019);14(10):e0218848.

25. Menéndez R, Mas R, Garateix A, Garcia M, Chavez M. Effects of a high molecular weight polypeptidic toxin from *Physalia physalis* (Portuguese man-of-war) on cholinergic responses. *Comp Biochem Physiol Part C Comp Pharmacol.* (1990);95(1):63–69.
26. Tibballs J. Australian venomous jellyfish, envenomation syndromes, toxins and therapy. *Toxicon.* (2006);48(7):830–859.
27. Bastos DMRF, Haddad Júnior V, Nunes JLS. Human envenomations caused by Portuguese man-of-war (*Physalia physalis*) in urban beaches of São Luis City, Maranhão State, Northeast Coast of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* (2017);50(1):130–134.
28. Labadie M, Aldabe B, Ong N, et al. Portuguese man-of-war (*Physalia physalis*) envenomation on the Aquitaine Coast of France: An emerging health risk. *Clin Toxicol.* (2012);50(7):567–570.
29. Tamkun MM, Hessinger DA. Isolation and partial characterization of a hemolytic and toxic protein from the nematocyst venom of the Portuguese man-of-war, *Physalia physalis*. *Biochim Biophys Acta - Protein Struct.* (1981);667(1):87–98.
30. Sher D, Fishman Y, Zhang M, et al. Hydralysins, a New Category of β -Pore-forming Toxins in Cnidaria. *J Biol Chem.* (2005);280(24):22847–22855.
31. Sitprijia V, Sitprijia S. Marine toxins and nephrotoxicity: Mechanism of injury. *Toxicon.* (2019);161:44–49.
32. Edwards L, Luo E, Hall R, Gonzalez RR, Hessinger DA. The effect of Portuguese Man-of-war (*Physalia physalis*) venom on calcium, sodium and potassium fluxes of cultured embryonic chick heart cells. *Toxicon.* (2000);38(3):323–335.
33. Mizuno M. Envenomation by Cnidarians and Renal Injuries. Em: *The Cnidaria, Past, Present and Future*. Cham: Springer International Publishing; (2016):623–635.
34. Wenger Y, Buzgariu W, Reiter S, Galliot B. Injury-induced immune responses in Hydra. *Semin Immunol.* (2014);26(4):277–294.
35. Wilcox C, Yanagihara A. Heated Debates: Hot-Water Immersion or Ice Packs as First Aid for Cnidarian Envenomations? *Toxins (Basel).* (2016);8(4):97.
36. Wilcox C, Headlam J, Doyle T, Yanagihara A. Assessing the Efficacy of First-Aid Measures in *Physalia* sp. Envenomation, Using Solution- and Blood Agarose-Based Models. *Toxins (Basel).* (2017);9(5):149.