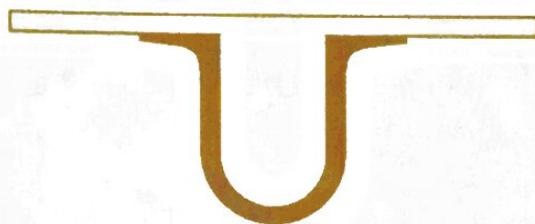




UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Cláudia Emanuela Soares

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Terapêutica da Malária: Novas Abordagens Nanotecnológicas" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Professora Doutora Maria do Céu Rodrigues de Sousa, da Dra. Filipa Andreia Ferraz Machado e da Dra. Maria Helena Correia Amado apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

setembro de 2018

Cláudia Emanuela Soares

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica da Malária: Novas Abordagens Nanotecnológicas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Maria do Céu Rodrigues de Sousa, da Dra. Filipa Andreia Ferraz Machado e da Dra. Maria Helena Correia Amado apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

setembro de 2018



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Eu, Cláudia Emanuela Soares, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013144874, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica da Malária: Novas Abordagens Nanotecnológicas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 06 DE SETEMBRO DE 2018.

Cláudia Emanuela Soares

Cláudia Emanuela Soares

AGRADECIMENTOS

À MINHA MÃE E AOS MEUS IRMÃOS, POR ME APOIAREM INCONDICIONALMENTE E POR TEREM
TORNADO ESTE SONHO POSSÍVEL

À ANA POR TER SIDO O MEU OMBRO AMIGO ESTES ÚLTIMOS ANOS

AO JOÃO, AO ALEX E À DANI POR TEREM SIDO A MINHA FAMÍLIA EM COIMBRA

AO RUI, BRUCE, EDUARDO E MARAVILHA PELA BOA DISPOSIÇÃO, NOS BONS E MAUS MOMENTOS

ÀS MINHAS ORIENTADORAS, PROFESSORA DOUTORA MARIA DO CÉU SOUSA, DRA FILIPA FERRAZ E
DRA MARIA HELENA AMADO POR TODA A AJUDA E PACIÊNCIA

ÍNDICE

PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1. ABREVIATURAS	13
2. NOTAS INTRODUTÓRIAS	15
3. BLUEPHARMA	16
4. ANÁLISE SWOT	17
4.1. PONTOS FORTES	18
4.2. PONTOS FRACOS	21
4.3. OPORTUNIDADES	23
4.4. AMEAÇAS	25
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26

PARTE 2: RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. ABREVIATURAS	29
2. NOTAS INTRODUTÓRIAS	31
3. ANÁLISE SWOT	32
3.1. PONTOS FORTES	33
3.2. PONTOS FRACOS	38
3.3. OPORTUNIDADES	40
3.4. AMEAÇAS	42
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44

TERAPÊUTICA DA MALÁRIA: NOVAS ABORDAGENS NANOTECNOLÓGICAS

ABREVIATURAS E SIGLAS	47
RESUMO	49
ABSTRACT	49
1. INTRODUÇÃO	51
2. MALÁRIA	52
2.1. Ciclo de vida do parasita	52
3. PATOGÊNESE DA MALÁRIA	56

4. CONTROLO DA MALÁRIA	58
5. TERAPÊUTICA ANTI MALÁRICA	59
6. RESISTÊNCIA A ANTIMALÁRICOS	61
7. ABORDAGEM NANOTECNOLÓGICA NO TRATAMENTO DA MALÁRIA	63
<i>7.1. Nanopartículas de prata como agentes anti maláricos</i>	63
<i>7.2 Vectorização de anti maláricos</i>	64
8. NANOESTRATÉGIAS PARA UMA VACINA ANTI MALÁRICA	67
9. CONCLUSÕES	69
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

PARTE I

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Bluepharma

Cláudia Emanuela Soares

Relatório no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas orientado pela Dra. Filipa
Andreia Ferraz Machado e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

setembro de 2018



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



I. ABREVIATURAS

GMP – Good Manufacturing Practice

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PQR – Product Quality Review

QP&C- Qualidade do Produto e Compliance

2. NOTAS INTRODUTÓRIAS

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas contempla uma unidade de Estágio Curricular para seu encerramento, onde é necessária a realização de um estágio final em Farmácia Comunitária com a duração de 810 horas de modo a garantir que o farmacêutico sai para o mercado de trabalho no topo da sua formação profissional.

Hoje em dia são conhecidas outras saídas profissionais para o farmacêutico e, de modo a ir de encontro à excelência, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra começou a complementar o estágio final de curso com a possibilidade da realização de um outro estágio, de menor duração, em outra área do medicamento. Assim, surge então a possibilidade de realizar estágio na área de Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, Assuntos Regulamentares, Análises Clínicas e Distribuição Farmacêutica.

A Indústria Farmacêutica veio trazer resposta à crescente necessidade de melhoria nos sistemas de saúde e qualidade de vida da população mundial, potenciando a descoberta de novos medicamentos para doenças onde o tratamento não era possível.¹

Foi de espírito aberto e elevadas expectativas que escolhi a Bluepharma para adquirir a formação que considerava essencial para encarar o mercado de trabalho. Assim, depois de pesquisar acerca dos vários setores disponíveis na empresa, submeti a minha candidatura onde, após uma entrevista presencial fui colocada no departamento da Qualidade do Produto & Compliance (QP&C) sob a insigne orientação da Dra Filipa Machado, permitindo-me integrar uma equipa de excelência e rigor, durante o período de 8 de janeiro a 28 de março.

No que diz respeito ao presente relatório, este tem como objetivo sumarizar os conhecimentos adquiridos e as atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular. Como tal é feita uma análise SWOT. O acrónimo SWOT é derivado do inglês, cuja tradução se reflete numa análise das Forças (Strengths), Fraquezas (Weaknesses), Oportunidades (Opportunities) e Ameaças (Threats). Esta análise é bidimensional, compreendendo uma dimensão interna, onde são avaliados os pontos fortes e pontos fracos, e uma dimensão externa, onde estão contempladas as oportunidades e as ameaças.

3. BLUEPHARMA

A Bluepharma é uma empresa portuguesa com capitais portugueses que teve início em 2001, quando adquiriu uma unidade industrial pertencente à multinacional alemã Bayer. A sua atividade foca-se, essencialmente, na produção de medicamentos para próprios e para terceiros, na investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos e na comercialização de medicamentos genéricos².

Tem como missão definida a investigação e desenvolvimento de medicamentos de valor acrescentado e a aposta na qualidade e inovação. A sua visão aponta para cinco pontos essenciais: Investimento, Inovação, Internacionalização, Parcerias e Qualidade³. Assim sendo, a Bluepharma consiste numa empresa portuguesa em crescimento que gradualmente se vai enraizando no exterior tornando-se assim num alvo de escolha para os estudantes finalistas pelo seu reconhecimento e excelência da formação cedida.

Sendo uma empresa muito completa e estruturada, a Bluepharma divide-se em vários setores que, em alguns dos quais, disponibiliza vagas para a realização do estágio curricular. Assim sendo, o finalista de MICEF tem a oportunidade de aprender mais acerca do departamento da Garantia da Qualidade, Planeamento e Gestão da Produção, Investigação e Desenvolvimento, Qualidade Produto & Compliance, Desenvolvimento Analítico e Galénico, Controlo da Qualidade, Assuntos Regulamentares e Fabricação. De notar que, sendo composta por uma equipa multidisciplinar é ainda possível a receção de estagiários de áreas que não a do medicamento, como por exemplo, a área financeira e de gestão.

4. ANÁLISE SWOT

Como requerido, este ponto aborda uma análise SWOT que tem em conta observações efetuadas durante tempo decorrido do estágio curricular.

	Positivo	Negativo
Análise Interna	<p>Pontos Fortes</p> <ul style="list-style-type: none">• Integração por parte do departamento e empresa• Formação Interna• Conhecimentos adquiridos• Documentação efetuada• Integração em equipas multidisciplinares	<p>Pontos Fracos</p> <ul style="list-style-type: none">• Tempo reduzido de estágio• Pouca formação externa• Pouco envolvimento com outros departamentos
Análise Externa	<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none">• Relacionamento com várias normas de qualidade• Expansão da empresa• Trabalho e reconhecimento a nível internacional	<p>Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none">• Necessidade de conhecimentos fora do plano curricular• Expansão da empresa

4.1. PONTOS FORTES

Integração por parte do departamento e da empresa

No primeiro dia de estágio a Bluepharma apresentou, presencialmente, os seus mais recentes colaboradores, incluindo estagiários curriculares, a todos os departamentos da empresa. Houve uma apresentação da mesma e dos seus diversos departamentos. Em seguida, foi enviado um email a todos os membros com a apresentação dos novos colaboradores com uma fotografia e uma descrição breve de cada um.

A empresa posteriormente organizou uma visita pela fábrica e uma conversa com o CEO Dr. Paulo Barradas de modo a que houvesse um envolvimento completo dos colaboradores nas instalações e administração da empresa.

O departamento QP&C advém da divisão do departamento da Qualidade no ano de 2013 no departamento da Gestão da Qualidade e no departamento do Produto, Qualidade & Compliance e é constituído, atualmente, por 19 pessoas.

O departamento encontra-se organizado internamente em grupos responsáveis pelas várias tarefas do mesmo e este rege-se pelo cumprimento de objetivos e metas definidos no início do ano.

Como estagiária do departamento de Produto Qualidade e Compliance notei uma integração e completo envolvimento em relação a mim por parte da equipa que fez com que me sentisse parte integrante da mesma.

Formação Interna

A primeira semana no QP&C permitiu-me uma passagem pelos vários grupos de trabalho do departamento, nomeadamente libertações de lotes, equipamentos, reclamações, documentação analítica, documentação de produção (desenvolvimento e industrial).

Ao longo dessa semana obtive um vislumbre de muitas das áreas relacionadas com o ciclo de um medicamento, ou seja, obtive formação de todas as etapas necessárias para a produção de um medicamento do ponto de vista da qualidade, tais como registo de fabrico de lotes piloto, registo de fabrico de lotes de validação, registo de fabrico de lotes de rotina, visita às instalações de produção com a equipa de supervisão do departamento, libertação de

lote, reclamações e elaboração de documentação onde é resumido todo o processo de produção dos lotes.

Conhecimentos Adquiridos

Durante o estágio curricular adquiri inúmeros conhecimentos que apenas pela prática de determinadas tarefas conseguiria obter. Compreendi todo o processo de fabrico de um medicamento, as várias exigências das diferentes autoridades regulamentares dos diversos países e todo o cronograma envolvido desde a encomenda à libertação de um produto.

Documentação efetuada

O meu plano de estágio consistia na elaboração de um documento PQR, *Product Quality Review*, que é transversal a todas as empresas e é requerido pelas GMP. PQRs devem ser elaborados, em regra geral, anualmente e constituem uma revisão do processo de fabrico de todos os lotes de um medicamento atentando à qualidade do mesmo.

Esta documentação tem como objetivo de identificar tendências no processo de fabrico e a consistência dos mesmos, a adequação das correntes especificações para “*starting materials*”, produtos intermediários e finais, verificar a compliance com o registo do medicamento, determinar falhas não detetadas nos testes de rotina e identificar oportunidades para a melhoria do processo de fabrico e para a qualidade do medicamento.⁴

A elaboração deste tipo de documentação exige um conhecimento elevado em diferentes áreas uma vez que é necessário analisar vários tipos de documentos relacionados com os lotes do medicamento produzidos no período de tempo em consideração.

Deste modo, a elaboração de um PQR no estágio curricular permitiu-me ter um maior conhecimento referente ao circuito de produção de um medicamento.

Integração em equipas multidisciplinares

O departamento do QP&C é maioritariamente constituído por farmacêuticos e engenheiros pelo que o ponto de vista inerente à formação académica de cada um é diferente e, deste modo, a resposta a questões por mim colocadas referentes à produção do medicamento permitia um vislumbre mais amplo do circuito de produção de medicamentos assim como a resolução de problemas no processo de fabrico dos mesmos.

4.2. PONTOS FRACOS

Tempo reduzido de estágio

Considerando os vastos conhecimentos que apenas podemos adquirir na Indústria Farmacêutica, 3 meses de estágio consideram-se insuficientes. Deste modo, considero o tempo de estágio reduzido na Bluepharma como um ponto fraco na medida em que a minha inexperiência requereu um determinado grau de formação no pouco tempo disponível para elaborar a função a mim instituída com a autonomia necessária.

O reduzido tempo de estágio também me impossibilitou de terminar todos os pontos do PQR e de conhecer a apreciação final da entidade requeredora do mesmo.

No entanto não aplico nenhuma responsabilidade quer à Bluepharma ou à Faculdade de Farmácia pois o reduzido tempo de estágio surge como consequência de querer aliar um estágio complementar a Farmácia Comunitária no período de estágios estipulado pela Universidade de Coimbra.

Pouca formação externa

A documentação por mim elaborada, PQR, requereu um vasto conhecimento em diferentes áreas da produção do medicamento, por vezes alheias ao departamento QP&C. Então, a formação externa disponibilizada pela empresa não permitiu a obtenção da informação chave para uma completa compreensão do processo de fabrico.

Pouco envolvimento com outros departamentos

O elevado volume de trabalho embarcado pela empresa no corrente ano fez com que o contacto com outros departamentos se tornasse moroso e difícil uma vez que eles mesmos se encontravam muito atarefados. Assim, considero um ponto fraco o pouco contacto e envolvimento que tive com os diversos departamentos da empresa que iriam servir de alicerce ao trabalho por mim desenvolvido na mesma.

O reduzido envolvimento com os restantes departamentos fez também com que não ficasse com um panorama geral de todas as atividades elaboradas pelos mesmos inerentes ao circuito de fabrico de um medicamento.

4.3. OPORTUNIDADES

Relacionamento com várias normas de qualidade

A política da Bluepharma adota como lugar central a qualidade dos serviços oferecidos pela empresa aliada ao respeito pelo meio ambiente e a garantia de boas condições de trabalho a todos os colaboradores⁵.

A Bluepharma tem implementada a norma ISO 9001 que constitui um modelo de um sistema de gestão da qualidade pelo qual é regida a empresa, a norma ISO 14001 que tem como objetivo um desempenho ambiental correto e a norma OHSAS 18001 que orienta um sistema de gestão direcionado para a segurança e saúde ocupacional. Tem também implementadas as Boas Práticas de Fabrico e outras legislações vigentes.

Expansão da empresa

Como referido no ponto anterior, as diversas certificações de qualidade da Bluepharma pelas mais distintas autoridades regulamentares do mundo faz com que esta seja alvo de um enorme crescimento e de um aumento de volume de encomendas a exportar mundialmente.

A Bluepharma é hoje associada a um símbolo de qualidade pelo contínuo processo de melhoria a que se encontra exposta.

A empresa neste momento encontra-se a crescer e a aumentar as suas certificações de modo a poder expandir ainda mais o seu mercado e ser considerada um símbolo de excelência além-fronteiras.

Trabalho e reconhecimento a nível internacional

Sendo a Bluepharma uma empresa com inúmeras certificações de qualidade ao nível de exigência das autoridades regulamentares de diferentes países.

Todo o seu trabalho tem por base a qualidade e todos os materiais por si utilizados são GMP e devidamente analisados e são feitas todas as devidas auditorias quer internamente quer a todos os produtores de matérias primas.

As constantes auditorias externas por parte das autoridades de outros países tornam a Bluepharma um símbolo de qualidade reconhecida a nível internacional pelas suas boas práticas.

4.4. AMEAÇAS

Necessidade de conhecimentos fora do plano curricular

O plano curricular da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra direcionado para a Indústria Farmacêutica é constituído por diversas unidades, sendo elas como exemplo Tecnologia Farmacêutica (I, II, III), Gestão e Garantia da Qualidade e Assuntos Regulamentares do Medicamento. Estas unidades curriculares fornecem um leque de conhecimentos base bastante vasto, no entanto não são suficientes para uma aplicação prática na Indústria Farmacêutica e não dão um parecer correto da forma como as operações se sucedem numa empresa.

As unidades curriculares funcionam de um modo muito individual quando, na realidade, todos os conceitos se interrelacionam.

Expansão da empresa

Apesar de o crescimento da empresa ser considerado um aspeto positivo, neste caso poderá também constituir uma ameaça dado o reduzido espaço de operações para um volume tão grande de trabalho.

As novas instalações deverão ser construídas em breve, mas, entretanto, o espaço de trabalho é insuficiente para o crescente volume de encomendas e a urgente necessidade de contratar novos colaboradores. Assim, a empresa terá que empregar uma gestão de espaço eficiente de modo a otimizar o espaço disponível e ainda assim fazer frente ao seu elevado volume de trabalho.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliando em retrospectiva os três meses de estágio em Indústria Farmacêutica, posso considerar que foram muito úteis para a compreensão de um dos principais ramos de saídas profissionais do farmacêutico.

Todo este tempo de estágio ajudou a que compreendesse melhor o ciclo de produção do medicamento e o funcionamento interno de uma empresa. Ajudou também à aplicação prática dos conceitos teóricos adquiridos ao longo do MICF.

Levo da Bluepharma as minhas melhores considerações e uma equipa à qual posso chamar amiga. Agradeço ao QP&C todo o tempo dispensado na minha formação e aprendizagem e à Bluepharma a oportunidade de estágio.

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

PARTE 2

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE
FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Farmácia Luciano & Matos

Cláudia Emanuela Soares

Relatório no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas orientado pela Dra. Maria Helena Correia Amado e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

setembro de 2018



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



I. ABREVIATURAS

MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade

2. NOTAS INTRODUTÓRIAS

Desde 1449 que existem farmacêuticos em Portugal. As suas funções passavam inicialmente pela produção oficial de medicamentos e substâncias medicamentosas. No entanto, o ato farmacêutico tem vindo a desenvolver-se focando-se hoje no cidadão e na melhoria e promoção da saúde em geral. Em Portugal o farmacêutico é, por muitas vezes, o primeiro contacto que o utente tem com o sistema de saúde e, desse modo, é um profissional de saúde altamente competente na área do medicamento. Não obstante, a sua área de atuação é extremamente vasta e compreende atividades tais como gestão da terapêutica, determinação de parâmetros, administração de medicamentos, identificação de pessoas em risco ou deteção de doenças precoces⁶.

O título de farmacêutico surge após cinco anos compostos por quatro anos com formação teórica e prática e pelo menos meio ano de estágio curricular em farmácia aberta ao público ou num hospital.

O estágio curricular consiste então no culminar de cinco anos de aprendizagem, onde nos é dada a oportunidade de consolidar, desenvolver, e aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF.

Foi então com elevadas expectativas e inúmeras referências que escolhi a Farmácia Luciano & Matos em Coimbra como local de estágio curricular.

A Farmácia Luciano & Matos encontra-se em funcionamento desde 1929 e ocupa lugar na baixa de Coimbra, atualmente na Praça 8 de Maio 40-42. A elevada formação e competência dos seus funcionários fizeram deste local o auge da minha formação académica como futura farmacêutica, junto com o seu plano de estágio bem delineado e o facto de ser uma farmácia Holon com diversos serviços farmacêuticos que iriam tornar a minha formação ainda mais completa.

O estágio curricular teve posição entre Abril e Julho de 2018 e foi feito sobre a notável orientação da Doutora Maria Helena Costa Neves Correia Amado, permitindo-me ocupar lugar numa das farmácias com maior excelência e reputação em Portugal junto de uma equipa rigorosa e de elevada qualidade e confiança.

3. ANÁLISE SWOT

Como requerido, este ponto engloba uma análise SWOT que tem em conta observações efetuadas durante tempo decorrido do estágio curricular.

	Positivo	Negativo
Análise Interna	<p>Pontos Fortes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma equipa de excelência, competente, profissional, bem coordenada, dinâmica e simpática; • Funções e responsabilidades bem definidas para cada elemento da equipa; • Plano de estágio bem estruturado e organizado; • Existência de um sistema de Gestão da Qualidade • Farmácia Luciano & Matos, uma farmácia do Grupo Holon • Serviços farmacêuticos • Preparação Individualizada da Medicação • Elevado sentido de responsabilidade social • Política de melhoria contínua KAIZEN • Preparação de Medicamentos Manipulados. • Noites de serviço e fins de semana na farmácia; 	<p>Pontos Fracos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausência de contacto com a prática profissional durante o MICEF; • Pouco número de formações • Dificuldade em aconselhar produtos da área da cosmética e da área de produtos veterinários • Dificuldade inicial em associar o nome comercial do medicamento à respetiva substância ativa;
Análise Externa	<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Robot • Heterogeneidade de público alvo • Adequação do curso às perspetivas futuras; 	<p>Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevado número de colaboradores • Robot • Barreira à qualidade dos serviços na farmácia comunitária, pela sociedade atual;

3.1. PONTOS FORTES

Uma equipa de excelência, competente, profissional, bem coordenada, dinâmica e simpática;

A Farmácia Luciano & Matos é composta por uma equipa de 11 pessoas, em que nove delas fazem atendimento ao balcão e sete são farmacêuticos. Trata-se de uma equipa unida com espírito de equipa e entreajuda e muito coordenada com tarefas delineadas e específicas para cada um.

Durante o estágio curricular presenciei a equipa a atuar como um só transparecendo profissionalismo e dinamismo, pelo que considero que o serviço da Farmácia Luciano & Matos possui uma qualidade notável onde predomina a simpatia ao público e toda a confiança é depositada nos profissionais de saúde.

Toda a minha integração como membro pertencente à equipa foi imediata e fui convidada desde o início a sentir-me em “casa” sendo que sempre fui tratada como colega de equipa.

O espírito de cooperação entre as estagiárias também contribuiu para as elevadas referências que tenho da farmácia e para a minha formação sendo que a entreajuda entre estagiárias era também notória.

Funções e responsabilidades bem definidas para cada elemento da equipa;

Como a Farmácia Luciano & Matos é constituída por um elevado número de funcionários, toda a área da farmácia é considerada reduzida, pelo que se torna imperativa a organização e a distribuição de tarefas. Não obstante, é uma farmácia com bastantes serviços farmacêuticos pelo que é imprescindível definir responsabilidades para cada elemento.

Com isto em conta, cada funcionário tem uma ou mais tarefas delegadas com respetivo substituto em caso de ausência de modo a que haja sempre segurança de que o trabalho é continuado caso exista algum obstáculo ou impedimento e, assim, garantir sempre a qualidade dos serviços prestados e continuar perpetuamente a ganhar a confiança dos seus clientes.

Plano de estágio bem estruturado e organizado;

No primeiro dia de estágio foi-me entregue um manual de acolhimento e de qualidade onde me foi possível conhecer melhor a farmácia e todas as suas missões e valores.

Logo de início foram-me explicados tanto o plano de estágio como as várias fases pelas quais ia ser sujeita antes de iniciar o atendimento ao balcão, sendo elas:

- Receção de encomendas onde era feito um primeiro contacto com as embalagens de medicamentos e respetivas margens de cálculo de preços;
- Introdução ao público no gabinete de utente onde se determinam parâmetros bioquímicos e existe um primeiro contacto com o cliente;
- Introdução à faturação com conseqüente contacto com receitas, quer manuais ou eletrónicas e diversos sistemas e subsistemas de saúde;
- Atendimento ao público;
- Dia nos manipulados onde iria ser responsável pelo processo completo de produção de uma fórmula magistral, desde o conhecimento das matérias primas ao cálculo do preço.

Existência de um sistema de Gestão da Qualidade

A Farmácia Luciano & Matos prima pela excelência dos serviços prestados e a sua procura por esta excelência tem alicerces em todo o empenho que existe no seu interior.

Tendo já realizado um estágio extracurricular numa farmácia sem SGQ foi para mim fácil compreender o impacto deste sistema nas atividades diárias da farmácia como, por exemplo, o tempo que o frigorífico pode permanecer aberto sem obter uma não conformidade com a temperatura ou uma organização de reuniões internas com vista a corrigir comportamentos sempre atentando uma melhoria contínua.

Farmácia Luciano & Matos, uma farmácia do Grupo Holon

O grupo Holon é um grupo autónomo de farmácias com valores e missão muito bem delineados.

A missão das farmácias Holon é otimizar a forma como as farmácias desenvolvem as suas atividades diariamente, focando sempre na elevada qualidade de serviço e no bem-estar do

utente. Apostam numa farmácia ética social e proativa e têm como fundamento a responsabilidade social.

Deste modo, a Farmácia Luciano & Matos como farmácia Holon aposta na excelência dos seus serviços sempre focados no utente.

Serviços farmacêuticos

A Farmácia Luciano & Matos apresenta variados serviços farmacêuticos e, em conjunto com o grupo Holon, múltiplas consultas com outros profissionais de saúde.

Dentro da farmácia é possível determinar parâmetros bioquímicos como glicémia, colesterol e triglicéridos, determinar o peso e a tensão arterial e fazer o respetivo aconselhamento.

Possui também serviço de primeira dispensa de dispositivos inalatórios com posterior explicação da técnica de inalação sem encargos para o utente.

Possui um aconselhamento farmacoterapêutico e seguimento próximo da terapêutica dos clientes que o necessitarem. Permitem revisões de medicação e PIM.

Como farmácia do grupo Holon, disponibiliza ainda consultas de podologia, pé diabético, nutrição e dermofarmácia, contendo no seu interior todas as instalações necessárias para que o serviço seja de qualidade.

Preparação Individualizada da Medicação

Como referido anteriormente, a Farmácia Luciano & Matos disponibiliza o serviço de PIM. Este é feito quando o cliente nota que não é capaz de tomar responsável e conscientemente a medicação.

Na farmácia pude acompanhar a elaboração de vários PIM sendo responsável pela correção dos mesmos e, desse modo, acompanhei mais detalhadamente o acompanhamento ao utente pela parte do farmacêutico mais sucintamente relativamente à medicação. Fui também sensibilizada pela existência de um elevado número de população analfabeta onde a solução passava por desenhar a posologia na caixa de PIM.

Elevado sentido de responsabilidade social

A Farmácia Luciano & Matos como farmácia Holon possui uma elevada responsabilidade social e, durante o estágio, presenciei angariações de fundos para várias associações tais como a instituição ABEM que paga medicamentos a quem não tem possibilidades ou a instituição FENACERCI pela venda de pirilampos mágicos.

Foram também feitos rastreios cardiovasculares gratuitos e ainda um rastreio para o cancro do cólon retal, também gratuito.

Política de melhoria contínua KAIZEN

A Farmácia Luciano & Matos possui integrado um sistema de melhoria contínua, o KAIZEN (KAI- Mudar e ZEN- Melhor), cujo segredo consiste em obter “grandes resultados que vêm de muitas pequenas mudanças acumuladas ao longo do tempo” e todos estão envolvidos na melhoria⁷.

O KAIZEN atua como uma arma-chave para combater a entropia causada pelo elevado número de funcionários da farmácia e, assim, permitir uma organização e a otimização de todas as atividades na farmácia.

Preparação de Medicamentos Manipulados.

Consta no plano de estágio da farmácia a passagem de um dia nos manipulados. Assim sendo, o último dia de estágio foi dedicado a este tipo de preparações, o que permitiu uma compreensão de todo o processo de produção dos mesmos.

Apesar do decréscimo na produção de medicamentos manipulados observado nos últimos anos, estes continuam a ser essenciais quando nos referimos a uma terapêutica aplicada e adaptada às necessidades de cada um.

Na produção de um medicamento manipulado existem vários passos essenciais que vão garantir a qualidade do mesmo. O preenchimento e posterior arquivo das fichas de produção é obrigatório. Já me encontrava familiarizada com o medicamento manipulado que produzi, no entanto, o cálculo de preços não é abordado de forma concisa no plano curricular pelo que aprendi este ponto já na farmácia.

Noites de serviço e fins de semana na farmácia

Os utentes da farmácia Luciano & Matos são maioritariamente idosos. A possibilidade de estagiar ao sábado ou durante os serviços permitiu-me contactar com diferentes públicos alvos e lidar com situações que não seriam possíveis num dia normal.

Os sábados eram relativamente calmos pelo que prevalecia a cedência de produtos de cosmética e MNSRM enquanto que nos serviços prevaleciam medicamentos para a tosse, dor e febre.

3.2. PONTOS FRACOS

Ausência de contacto com a prática profissional durante o MICF;

Apesar do plano curricular de MICF ser bastante completo e a formação através dele adquirida ser de excelência, existe muito pouco contacto entre o MICF e a prática profissional, constituindo uma grande limitação a todos os recém-formados. Muitas das dificuldades por mim experimentadas ao longo do estágio curricular incidem sobre a inexperiência em aplicar conceitos teóricos em ambientes práticos.

Pouco número de formações

No que diz respeito à gestão e manutenção de stocks, a Farmácia Luciano & Matos não adquire os seus produtos diretamente aos laboratórios. O número de farmácias Holon associadas faz com que a farmácia obtenha melhores condições comerciais com os laboratórios. Com este conhecimento os laboratórios não consideram a farmácia como potencial comprador direto e, deste modo, não têm o costume de convidar a Farmácia Luciano & Matos para as suas formações.

Assim sendo, apenas frequentei três formações ao longo do estágio curricular, o que constitui uma lacuna uma vez que são extremamente úteis para os futuros farmacêuticos conhecerem melhor e mais aprofundadamente determinados produtos que estão no mercado e por conseguinte ganharmos a consciência das vantagens e desvantagens do seu uso.

Dificuldade em aconselhar produtos da área da cosmética e da área de produtos veterinários

A Farmácia Luciano & Matos detém uma vasta gama de produtos da área da cosmética com muitas marcas conhecidas pela sua qualidade. Apesar das gamas serem, entre si, semelhantes, contêm determinados compostos que as caracterizam e que determinam a preferência de um cliente em relação a uma marca em específico. No entanto, o primeiro contacto que tive com determinadas gamas e marcas cosméticas foi na farmácia, o que constituiu uma barreira e desafio no que toca ao aconselhamento.

Apesar disso, ao longo do tempo obtive formação interna das diferentes marcas e, no decurso do estágio, fui-me sentido mais à vontade e confiante no que toca ao aconselhamento.

No que toca aos produtos veterinários, a Farmácia Luciano & Matos contém uma oferta bastante diversificada pelo que, inicialmente, constituiu um desafio aconselhar este tipo de produtos uma vez que o primeiro contacto que tive com muitos deles foi na farmácia. Contudo, assim como na dermocosmética, após algumas formações internas fui capaz de aconselhar produtos veterinários com alguma autonomia.

Dificuldade inicial em associar o nome comercial do medicamento à respetiva substância ativa;

Apesar de já estar familiarizada com alguns nomes comerciais de medicamentos mais comuns e conseguir associar à sua Denominação Comum Internacional, senti uma larga dificuldade na associação de nomes comerciais à sua substância ativa dada a vasta quantidade de moléculas no mercado. Muitos utentes apenas tinham conhecimento do nome comercial do medicamento o que gerou alguma dificuldade no momento do atendimento.

Contudo, a habituação aos nomes comerciais surge com experiência e tempo, e senti uma notória melhoria ao longo do estágio curricular.

3.3. OPORTUNIDADES

Robot

A Farmácia Luciano & Matos possui um robot que auxilia na arrumação de caixas de medicamentos e na cedência das mesmas quando no balcão. O robot surge então como elemento fundamental na organização dos medicamentos e otimização do seu espaço.

Aquando da receção de encomendas, o robot é responsável pela arrumação das mesmas e, assim, o tempo do funcionário é otimizado pois não tem que arrumar as caixas nas gavetas e, para além de os erros de origem humana diminuírem, o funcionário tem tempo para desempenhar outras tarefas fundamentais na farmácia.

Quando no balcão, o robot desempenha um papel fundamental na cedência da embalagem correta uma vez que a caixa cedida corresponde à selecionada no computador, não dando azo a erros humanos como, por exemplo, troca por embalagens semelhantes. O robot evita também que nós viremos as costas ao utente e evita a perda de tempo à procura da embalagem correta permitindo um atendimento mais atempado e completo.

Heterogeneidade de público alvo

A localização da Farmácia Luciano & Matos na baixa de Coimbra é extremamente privilegiada uma vez que se encontra próxima da Universidade, de zonas de turismo, de espaços comerciais e de terminais de transporte urbanos, o que permite uma elevada afluência de pessoas à farmácia. Apesar de ser uma área que é sujeita à passagem de turistas e estudantes, os idosos são essencialmente os utentes habituais da farmácia, sendo esses muitas vezes polimedicados e de saúde frágil. Dada a familiaridade que possuem com a farmácia, os utentes muitas vezes procuram os serviços dos farmacêuticos não só para aconselhamento farmacoterapêutico, mas também para apoio psicológico e humano. A grande variedade de personalidades e origem socioeconómica dos utentes fez também com que os membros da equipa técnica da Farmácia Luciano & Matos desenvolvessem uma forma de atendimento personalizada a cada caso.

Nesse sentido, a Farmácia Luciano & Matos ajudou a que eu desenvolvesse uma sensibilidade especial e uma vertente social que auxilia com os utentes na farmácia que necessitam de apoio humano e psicológico.

Adequação do curso às perspectivas futuras;

O MICF é um curso de elevado cariz multidisciplinar e muito completo abarcando as diversas áreas de saída profissional do farmacêutico. A sua abrangência faz com que, independentemente da área do setor farmacêutico escolhida pelo aluno, a formação do farmacêutico seja completa e a sua atividade profissional seja exercida com a responsabilidade e o rigor que ela exige.

3.4. AMEAÇAS

Robot

Como referido anteriormente, o robot veio ajudar em muito a farmácia diminuindo o tempo perdido e os erros humanos associados à cedência errada das caixas de medicamentos. No entanto, o robot contribui também para a perda de contacto entre o farmacêutico e a caixa do medicamento.

Em muitos dos atendimentos os utentes recorrem ao apelo visual da caixa do medicamento e, muitas vezes, a associação seria quase imediata entre a equipa técnica e o utente caso houvesse maior contacto inicial entre o membro e a caixa. O robot diminui o tempo de contacto visual entre a caixa e o membro da equipa técnica o que vai dificultar o atendimento.

O aconselhamento farmacêutico também é afetado uma vez que, se o contacto entre o membro da equipa técnica e a embalagem fosse maior, havia um maior leque de oferta no conhecimento do membro que estivesse a aconselhar.

Uma das maiores dificuldades que senti ao longo do estágio curricular incidiu na variedade de oferta caso o utente não estivesse disposto a aceitar o medicamento que eu estivesse a ceder. Tal dificuldade seria ultrapassada caso tivesse mais contacto com a caixa do medicamento.

Barreira à qualidade dos serviços na farmácia comunitária, pela sociedade atual;

A Farmácia Luciano & Matos distingue-se pelo atendimento ao público. É um atendimento personalizado, adaptado às necessidades de cada um com o objetivo de satisfazer sempre o cliente indo de encontro às suas necessidades.

No entanto, muitos dos clientes encurtam o atendimento pois encontram-se com pressa não permitindo que o profissional de saúde execute um atendimento completo e personalizado, considerando assim a farmácia como um local de exclusiva cedência de medicamentos.

A mentalidade retrógrada da população e falta de confiança na competência do farmacêutico constitui uma limitação à correta execução da função profissional do mesmo, pelo que muitos atendimentos como por exemplo a cedência da pílula do dia seguinte ou de um

determinado medicamento de primeira toma são feitas quase sem aconselhamento uma vez que o utente não se encontra disponível para atentar às recomendações.

Assim, torna-se imperativo que o farmacêutico se torne cada vez mais valorizado na sociedade e que retome a confiança pela mesma de modo a que consiga exercer a sua função com a excelência que é requerida e expectada.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O meu período de estágio na Farmácia Luciano & Matos teve a duração de 671 horas e, no fim das mesmas, sinto que ganhei a vertente humana da profissão farmacêutica. Em geral considero que aprendi bastante e apliquei os conhecimentos adquiridos ao longo de 5 anos de MICEF de uma forma bastante satisfatória.

Antes de mais quero demonstrar o meu mais profundo agradecimento aos membros da Farmácia Luciano & Matos por toda a ajuda, apoio e compreensão. Muito obrigada por todo o tempo dispensado na minha formação e, se hoje sou uma melhor farmacêutica, à farmácia o devo. Considero que tive uma formação bastante completa em vários ramos da farmácia comunitária e contactei com as mais diversas tarefas que, caso tivesse desenvolvido o estágio noutro local, não me era possível contactar.

Finalizo o meu percurso académico consciente que a minha formação foi completa e robusta. A insegurança inicialmente sentida foi rapidamente derrubada pela confiança que surgia cada vez que o utente depositava a confiança no meu atendimento.

Tenho comigo a confiança no setor farmacêutico e a consciência de que nos cabe a nós mudar o paradigma em que vivemos e voltar a reerguer a classe farmacêutica e recuperar a confiança perdida pela sociedade. As farmácias constituem um pilar fundamental no sistema de saúde e o leque de serviços por elas oferecido vai aumentar cada vez mais, assim, o farmacêutico tem que se sujeitar a uma formação e melhoria contínua de modo a oferecer os seus serviços de excelência à população,

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

PARTE 3

TERAPÊUTICA DA MALÁRIA: NOVAS ABORDAGENS NANOTECNOLÓGICAS

Cláudia Emanuela Soares

Monografia no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas orientada pela Professora Doutora Maria do Céu Rodrigues de Sousa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

setembro de 2018



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac- Anticorpo

ACT- Terapêutica Combinada baseada em Artemisina

AgNC- Nano cristais de prata

AgNP- Nanopartículas de prata

AMAI - Antigénio da Membrana Apical I

GV – Glóbulo vermelho

GVi – Glóbulos vermelhos infetados

MC- Malária Cerebral

OMS: Organização Mundial de Saúde

Pf- *Plasmodium falciparum*

Pk- *Plasmodium knowlesi*

Pm- *Plasmodium malariae*

Po- *Plasmodium ovale*

Pv- *Plasmodium vivax*

SARS- Síndrome Respiratória Aguda

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

RESUMO

Apesar de ser uma doença já muito estudada, a malária continua a ser uma das principais causas de morte nos países em desenvolvimento devido ao crescimento do número de resistências e da escassez de recursos para o controlo do vetor responsável pela sua transmissão.

A nanotecnologia, apresenta-se como uma ferramenta para vetorizar fármacos aos diferentes estágios de vida do parasita contribuindo para aumentar a seletividade da terapêutica e a eficácia das vacinas.

As partículas nano estruturadas têm-se mostrado úteis no controlo do vetor demonstrando vantagens económicas e ecológicas, dando assim resposta ao enorme desafio que é controlar a transmissão da malária nos países endémicos.

PALAVRAS CHAVE: *Plasmodium*, Malária, Glóbulos Vermelhos, Nanotecnologia

ABSTRACT

Although malaria is a disease with plenty of research, it is still one of the leading causes of death in developing countries, mainly due to an increasing number of resistances and lack of resources to control the vector that transmits the disease.

Nanotechnology arises as a tool to direct therapeutic agents to the different stages of the parasite's life cycle, therefore enhancing the specificity of the therapeutics and the efficiency of vaccines.

Nanostructured particles have been useful in the control of the vector, with economic and ecological advantages deriving from the use of nanotechnology as a way to tackle the challenge of controlling the spread of malaria in endemic countries.

KEY WORDS: *Plasmodium*, Malaria, Red Blood Cells, Nanotechnology

I. INTRODUÇÃO

A malária é uma doença endêmica em 97 países. Aproximadamente metade da população mundial está em risco de contrair malária. Em 2016 ocorreram 216 milhões de casos que levaram a 445 000 mortes, representando um aumento de 5 milhões de casos em relação a 2015. É no continente africano que ocorrem 90% dos casos e mortes de malária⁸.

A propagação da malária depende determinados parâmetros, como por exemplo temperatura ou altitude, que definem as condições ideais para o mosquito vetor assegurar o desenvolvimento do parasita.⁸ Para além destes parâmetros, a transmissão da doença depende da frequência de contacto entre os vetores e humanos infetados, da localização geográfica e dos hábitos alimentares dos vetores⁹.

A elevada incidência desta doença faz com que seja considerada um problema de saúde pública e com o crescente aumento de resistências aos fármacos antimaláricos, aumento de resistência aos inseticidas e a dificuldade em formular uma vacina suficientemente potente, o objetivo de erradicação da malária está comprometido⁸.

A nanotecnologia, que desenvolve estruturas a uma dimensão nanométrica, é atualmente um campo de pesquisa muito promissor na área biomédica. No caso da malária, a nanotecnologia pode fornecer ferramentas, tais como dispositivos nano estruturados para direcionar fármacos para estágios específicos de desenvolvimento do parasita, tratar parasitas resistentes aos fármacos antimaláricos e aumentar a eficácia de vacinas combinadas¹⁰.

2. MALÁRIA

A malária é uma doença hematológica causada por protozoários do género *Plasmodium*. Caracteriza-se, essencialmente, por episódios febris periódicos podendo designar-se por febre terçã (periodicidade de 48h) maligna ou benigna e febre quartã (periodicidade de 72h) dependendo do parasita em questão¹¹.

Dentro do género *Plasmodium* existem cinco espécies capazes de infetar o Homem, nomeadamente *Plasmodium falciparum* (Pf), a espécie mais agressiva e responsável pela malária severa, *Plasmodium vivax* (Pv), espécie com maior distribuição geográfica pois sobrevive a temperaturas e altitudes superiores⁸, *Plasmodium malariae* (Pm), *Plasmodium ovale* (Po) e *Plasmodium knowlesi* (Pk), morfologicamente semelhante a *P. falciparum*.

2.1. Ciclo de vida do parasita

Os parasitas *Plasmodium spp.*, pertencentes ao filo Apicomplexa, apresentam um ciclo de vida muito complexo alternando entre duas fases: uma fase sexuada dentro do mosquito fêmea da espécie *Anopheles* e uma fase assexuada dentro de um hospedeiro vertebrado (Fig. 1).¹⁰ Apesar do mosquito *Anopheles* ser o vetor do parasita, apenas 60 das 380 espécies do mosquito são capazes de transmitir malária¹¹.

No mosquito, o parasita replica-se por meiose (reprodução sexuada) enquanto que no ser humano o parasita apenas se consegue replicar por mitose (reprodução assexuada)⁹.

A fêmea do mosquito *Anopheles* enquanto se alimenta de sangue injeta dezenas a centenas de esporozoítos na derme do Homem, a partir da qual alcançam rapidamente a corrente sanguínea. Os esporozoítos são transportados através da corrente sanguínea e alcançam as células endoteliais de Kupffer, no fígado, e posteriormente infetam os hepatócitos².

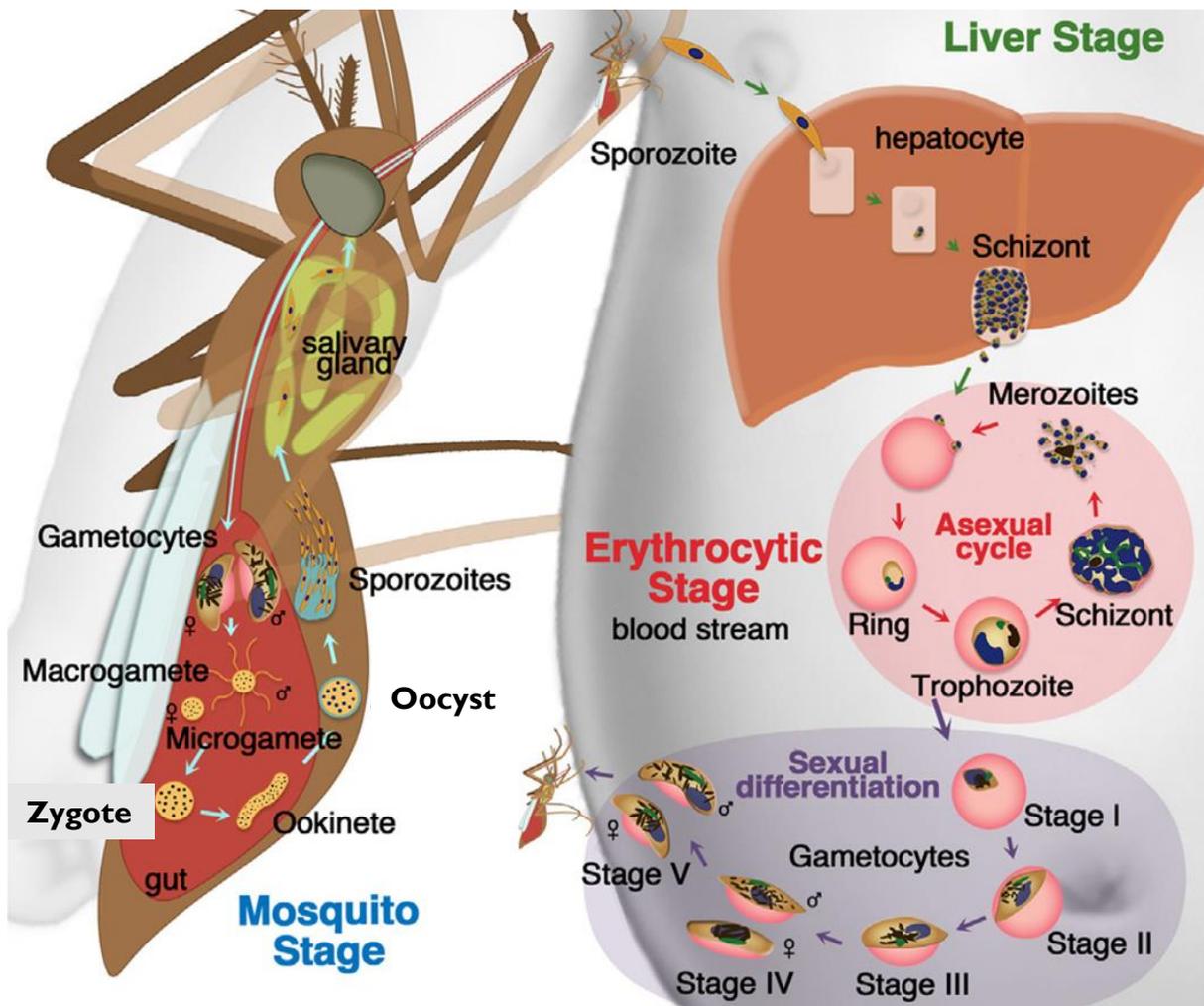


Figura 1 Ciclo de vida de Plasmodium spp.: Descreve os diferentes estágios do ciclo de vida do parasita. A fase hepática onde os esporozoítos se replicam por mitose para formarem milhares de merozoítos, a fase eritrocitária que prossegue a esquizogonia, a diferenciação sexual e a transmissão dos gametócitos para o mosquito onde ocorre a fase sexuada. (Adaptado da ref. 5).

Nos hepatócitos reproduzem-se por mitose durante 2 a 10 dias formando um esquizonte (corpo azul) que contém milhares de merozoítos. Os merozoítos (Fig. 2) são células em forma de “pera”, polarizadas e com um comprimento de 1,5 µm. Uma vez na corrente sanguínea, os merozoítos invadem os GV num processo que envolve três fases: pré invasão, invasão ativa e equinocitose⁹.

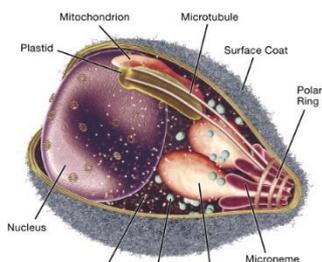


Figura 2 - Legenda de um merozoito. (Adaptado da Ref. 6)

Na fase de pré invasão, a interação inicial entre o merozoito e o GV constitui um passo crucial uma vez que o parasita tem que distinguir um GV viável de outros tipos de células. O contacto inicial dá-se em qualquer ponto da superfície do merozoito seguindo-se uma reorientação da sua extremidade apical permitindo uma interação mais próxima (Fig. 3B)¹².

Para entrar no GV o merozoito tem que formar uma *tight junction*. Esta *tight junction* move-se da zona apical em direção à zona posterior do merozoito através do sistema actina-miosina do parasita. À medida que o parasita invade a célula hospedeira (GV) forma-se um vacúolo parasitóforo com a finalidade deste criar um ambiente favorável ao seu desenvolvimento. Esta fase constitui a invasão ativa (Fig. 3 C, D) ¹².

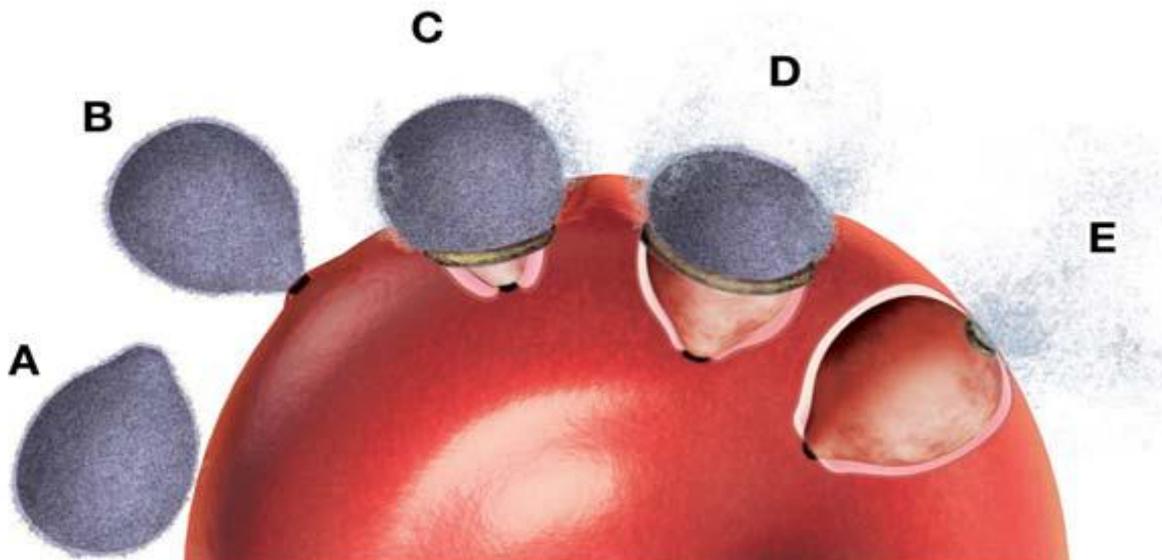


Figura 3 Invasão do merozoito no GV. A pré invasão é caracterizada pela reorientação do merozoito de modo a que sua parte apical contacte com o GV. Segue-se a invasão ativa quando se forma uma *tight junction* e o merozoito penetra no GV com criação de um vacúolo parasitóforo (C e D). Posterior lise do GV constituindo a fase de equinocitose (E). (Adaptado da ref. 12).

A fase de equinocitose constitui uma alteração morfológica do GV com diminuição do seu tamanho e formação de protuberâncias pontiagudas devido à perda de água no citoplasma. No entanto, o GV consegue voltar a manter a homeostase recuperando o seu estado de hidratação (Fig. 4 B) ⁹.

Após a infecção do GV, ocorre uma divisão assexuada múltipla (esquizogonia), durante 48 h, originando 16 a 32 merozoitos por GV (no caso de *P. falciparum*) culminando na lise do glóbulo vermelho com libertação dos merozoitos para a corrente sanguínea. Estes merozoitos vão infetar novos GVs (Fig. 4 D) ⁹.

Paralelamente à esquizogonia, formam-se gametócitos femininos (macrogametócitos) e gametócitos masculinos (microgametócitos) que são os precursores dos gâmetas. Uma vez

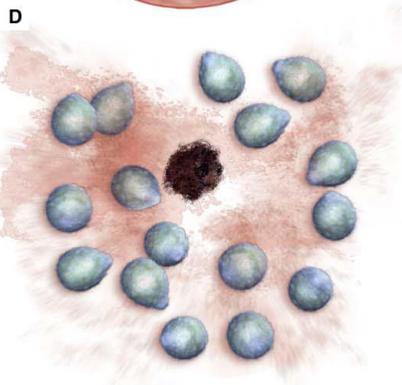
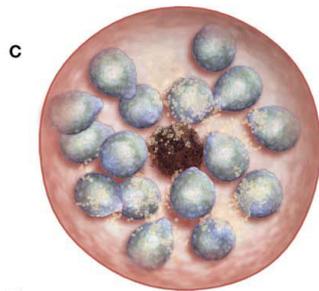
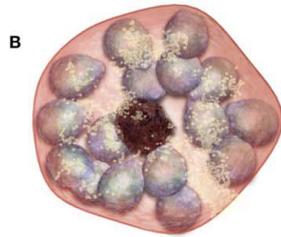
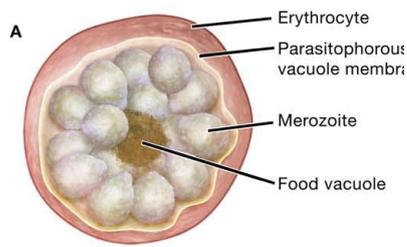


Figura 4 Lise do GV: Fase de equinocitose e consequente lise do GV com libertação dos merozoitos. (Adaptado da ref. 5)

iniciado o desenvolvimento dos gametócitos, são necessários 11 dias para ocorrer a maturação a gametócitos infecciosos para o mosquito vetor. Durante este período de tempo o parasita encontra-se alojado na medula óssea. Uma vez maduros, os gametócitos são libertados na corrente sanguínea onde são ingeridos pelo mosquito fêmea emergindo como gâmetas femininos (macrogâmetas) e masculinos (microgâmetas) no intestino do mosquito iniciando-se o ciclo sexuado do parasita conhecido por esporogonia. De seguida ocorre a fecundação com formação do zigoto designado de oocinete. Posteriormente, os oocinetes penetram a parede do intestino do vetor dando origem a oocistos. Aqui a replicação prossegue dando origem a esporozoítos que migram para a saliva do mosquito e dão, assim, continuidade ao ciclo de vida¹³.

3. PATOGÉNESE DA MALÁRIA

A malária é uma doença de episódios febris periódicos. Os sintomas envolvem normalmente febre, dor de cabeça, calafrios e dores musculares. No entanto, a malária pode envolver um grande número de complicações sistémicas tais como anemia, malária cerebral e envolvimento de outros órgãos, como o fígado, rim e pulmão⁹.

Quando o esquizonte rompe, novos merozoítos são libertados na corrente sanguínea e invadem novos GV dando, assim, continuidade a esta fase assexuada do ciclo de vida. No entanto, com os merozoítos são também libertadas toxinas e outros produtos do parasita que vão ativar uma resposta imunológica inata¹⁴. Esta resposta é mediada por neutrófilos, monócitos e macrófagos, células dendríticas, entre outras, que vão controlar a progressão inicial da doença através da fagocitose e produção de mediadores inflamatórios. A libertação do TNF- α é responsável pelos principais sintomas da malária tais como febre, náusea e dores de cabeça¹⁵.

Apesar de a malária ser uma doença com um curso grave, nem toda a gente infetada morre. Em áreas endémicas, a exposição repetida a um pequeno número de parasitas induz uma resposta imunológica específica e, deste modo, impede o curso da doença através do controlo da parasitémia¹⁴.

A espécie Pf difere das outras uma vez que os glóbulos vermelhos infetados (GVi) não permanecem na corrente sanguínea durante o ciclo assexuado. Após 24 a 32h, os parasitas jovens amadurecem da forma de anel para a fase de trofozoíto maduro, aderem às células endoteliais dos vasos sanguíneos escapando à passagem pelo baço. Devido a esta cito aderência ocorre obstrução nos microvasos, diminuição da perfusão sanguínea e ativação de células inflamatórias. O parasita pode aderir aos vasos sanguíneos, tecido adiposo subcutâneo e placenta. Quando os GVi aderem a GVs ou plaquetas ocorre um fenómeno designado de *rosetting*². Todos os parasitas do género *Plasmodium* formam rosetas, mas apenas o Pf está associado a malária severa e, todos estes fenómenos de cito aderência e de aumento de parasitémia estão intimamente relacionados com as complicações da malária severa⁹.

A anemia é uma das principais complicações da malária severa sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em grávidas e crianças. Poderá apresentar-se sob a forma de anemia aguda ou anemia crónica. A anemia aguda deve-se a uma lise massiva de GVs causada por uma elevada parasitémia. A anemia crónica é mais comum em zonas endémicas onde existe um contacto recorrente com o parasita e já foi desenvolvida uma resposta imunológica específica. A trombocitopenia está relacionada com infeções por Pf e Pv e apresenta uma

maior incidência em adultos e crianças. Está ligada a distúrbios de coagulação, esplenomegalia e destruição de plaquetas por macrófagos⁹.

Apesar de a malária ser uma doença sanguínea, afeta também outros órgãos tais como o cérebro, o pulmão, o fígado e o rim.

A malária cerebral (MC) é uma complicação da malária severa que pode ocorrer após o aparecimento inicial de sintomas levando a um estado comatoso. Apesar de ser um processo complexo, a MC está associada a três mecanismos diferentes: dano na perfusão sanguínea causado pela obstrução dos microvasos; aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica devido à cito aderência dos GVi nos microvasos cerebrais; resposta pró inflamatória e pró trombótica do hospedeiro devido à parasitemia existente¹⁶. Após despiste de todos os possíveis motivos para o coma, como por exemplo hipoglicemia ou acidose, o clínico pode, caso seja um doente infetado com Pf, diagnosticar a MC¹⁰.

A síndrome respiratória aguda (SARS) caracteriza-se por stress respiratório e edema pulmonar e é mais comum em infecções por Pf. Tem como causa a elevada síntese de mediadores inflamatórios e a crescente permeabilidade endotelial¹³.

O fígado surge como órgão envolvido na fase pré eritrocitária e fase eritrocitária. A hemólise intravascular e o aumento da bilirrubinemia vai causar uma diminuição do fluxo sanguíneo na veia porta, colestase intra-hepática e supressão da excreção de bilirrubina podendo causar problemas tais como disfunção hepática (pouco comum) e icterícia (comum)⁷.

A falência renal aguda está relacionada com infecções por Pf e Pv e tem como causa a cito aderência devida a elevada parasitemia. A nefropatia da malária quartã ocorre nas infecções crônicas por Pm e é mais incidente em crianças africanas. A ocorrência de urina escura, “*Black Water Fever*”, é rara e reflete a hemólise intravascular apresentando-se o doente com febre e hemoglobinúria¹⁴.

4. CONTROLO DA MALÁRIA

A estratégia de prevenção da malária passa inicialmente pelo controlo do vetor recorrendo a inseticidas e, posteriormente, por um diagnóstico eficiente e tratamento eficaz.

Nas zonas endémicas, apesar do número de casas a possuir redes mosquiteiras ter aumentado, continua ainda a ser insuficiente a quantidade de redes mosquiteiras necessárias por habitação. Atendendo a que também é baixo o número de pessoas que possuem inseticidas para a pulverização das paredes dos poços, o controlo do vetor da malária continua aquém das expectativas da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁸.

Os inseticidas são imprescindíveis para o controlo do vetor da malária. No entanto, nos 76 países endémicos da malária que apresentam dados de monitorização a inseticidas, 61 apresentam resistência a um inseticida e 50 exibem resistência a dois ou mais inseticidas. Deste modo os 97 países endémicos da malária deverão monitorizar o uso e eficácia de inseticidas. A OMS refere que são precisas urgentemente novas abordagens e técnicas para o controlo do vetor⁸.

Os doentes que suspeitem uma infeção com malária devem procurar um médico e serem avaliados rapidamente. No entanto, a terapêutica deve ser instituída quando o diagnóstico for confirmado laboratorialmente. O diagnóstico da malária faz-se por rotina através de um exame microscópico e, após confirmação, deve proceder-se à quantificação da parasitemia. Assim que o diagnóstico da malária estiver confirmado, deve ser identificada a espécie infecciosa, qual a condição clínica do paciente e qual a previsão da suscetibilidade aos fármacos tendo em conta a distribuição geográfica do parasita em causa. Quando não se consegue identificar a espécie responsável pela infeção é adotado o tratamento efetivo contra Pf resistente à cloroquina¹⁷.

A necessidade de identificar a espécie infecciosa recai sobre o facto de diferentes parasitas serem responsáveis por diferentes cursos da doença e apresentarem diferenças na suscetibilidade aos fármacos: Pf e Pk dão origem a uma malária que progride rapidamente e pode provocar a morte enquanto que Pm, Po e Pv têm menos probabilidade de dar origem a uma doença severa; Pv e Po requerem um tratamento capaz de eliminar as suas formas latentes no fígado, de modo a evitar reativações; Pf e Pv apresentam diferentes padrões de resistência tendo em conta a sua localização geográfica¹⁷.

O tratamento de malária severa (situações onde a consciência está afetada, existe coma, SARS, falha renal, etc.) é feito por via parentérica e na malária não complicada (situações em que a vitalidade dos órgãos não está afetada e os sintomas não são severos) o tratamento é realizado com antimaláricos orais¹⁰.

5. TERAPÊUTICA ANTI MALÁRICA

Dentro do grupo dos anti maláricos existem 4 subgrupos principais de fármacos: quinolinas (quinina, cloroquina, mefloquina, amodiaquina, lumefantrina, primaquina etc.), antifolatos (primetamina, proguanil, sulfadoxina, etc.), derivados de artemisina (artemisina, artesunato e arteméter) e hidroxinaftaquinonas (atovaquone)¹⁸.

A estratégia de tratamento adotada mundialmente consiste em usar uma combinação de diferentes fármacos sendo várias as terapêuticas aplicadas na malária¹¹. No entanto, a terapêutica combinada baseada em artemisina (ACT) constitui a primeira linha de tratamento e profilaxia da doença. A eficácia da ACT no tratamento da malária tem sido incontestável e a manutenção desta eficácia é uma questão de saúde pública. A grande vantagem desta terapêutica combinada é que a artemisina elimina a maior parte dos parasitas e o fármaco complementar erradica os restantes⁸.

Considerando a malária não complicada causada por *P. falciparum*, o tratamento em adultos e crianças (excetuando grávidas no primeiro trimestre) deve ser feito com ACT durante 3 dias. Em grupos de risco, mulheres grávidas e doentes com HIV, terá que ser considerada uma terapêutica diferente, ajustada às condições e necessidades de cada um¹⁸ (Tabela 1).

Tabela 1 – Terapêutica Combinada Baseada em Artemisina no tratamento da malária (Adaptado da ref.12)

Tratamento	Terapêutica Combinada Baseada em Artemisina
Crianças e Adultos	Artemeter + Lumefantrina
	Artesunato + Amodiaquina ¹
	Artesunato + Mefloquina
	Dihidroartemisina + Primaquina
	Artesunato + Sulfadoxina-Primetamina (SP) ²
Grávidas	Quinina + Clindamicina durante 7 dias

1- Evitar em doentes com HIV se estiverem a ser tratados com efavirenz ou zidovolina

2- Evitar em doentes com HIV que estiverem a ser tratados com co-trimetazol

No tratamento da malária severa deverá ser administrado uma terapêutica parentérica de 24h com artesunato até o doente ser capaz de tolerar a terapêutica oral ACT¹⁸.

O fármaco recomendado em países endémicos para tratar malária não complicada por Pv continua a ser a cloroquina ou ACT em associação com primaquina de modo a eliminar formas latentes no fígado e impedir reativações⁸.

Contudo, o conhecimento da suscetibilidade do parasita, tendo em conta a área geográfica em questão, dá informações acerca de possíveis resistências a antimaláricos o que poderá alterar completamente os regimes terapêuticos a utilizar.

6. RESISTÊNCIA A ANTIMALÁRICOS

Considera-se que há resistência a um antimalárico quando o parasita consegue sobreviver após ter sido submetido a uma dose terapêutica igual ou superior à regularmente utilizada neste tipo de situações clínicas¹⁸.

Praticamente todos os fármacos desenvolvidos até hoje contra a malária têm resistências conhecidas¹³. O conhecimento das resistências e da sua disseminação é em muito facilitado pelo conhecimento de marcadores moleculares de resistências¹⁹(Tabela 2).

Tabela 2 - Tabela de anti maláricos com resistências associadas (Adaptado da ref. 19)

Classe farmacológica	Nome do fármaco	Alvo no ciclo de vida do parasita	Marcador molecular de resistência conhecido	
			<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>
Quinolinas	Quinina	Trofozoíto e gametócitos	Sim	Não
	Cloroquina	Trofozoíto e esquizonte	Sim	Sim
	Mefloquina	Trofozoíto e esquizonte	Sim	Sim
	Amodiaquina	Trofozoíto e esquizonte	Sim	Não
	Primaquina	Trofozoíto e esquizonte	Não	Não
	Lumefantrina	Trofozoíto e esquizonte	Sim	Não
Antifolatos	Primetamina	Formas hepáticas, sanguíneas e oocistos	Sim	Sim
	Proguanil	Esquizonte e gametócito	Sim	Não
	Sulfadoxina	Esquizonte	Sim	Sim
Derivados da Artemisina	Artemisina	Todos	Sim	Não
	Artesunato	Todos	Sim	Não
	Arteméter	Todos	Sim	Não
Hidroxi-naftaquinonas	Atovaquone	Esquizonte e gametócito	Sim	Não

A quinolina foi o primeiro anti malárico a ser descoberto, e, em 1911, a primeira resistência surgiu. Seguiu-se o aparecimento da cloroquina, proguanil, primetamina, sulfadoxina-primetamina, mefloquina e atovaquone. Foram relatados casos de resistência a todos estes compostos pouco tempo após o início do seu uso. A artemisina surge em último e, atualmente, constitui a primeira linha de tratamento da doença. No entanto, também já foram descritos casos de resistência o que leva a uma situação de urgência²⁰ (Fig. 5).

A cloroquina foi por muito tempo considerada a primeira linha de tratamento da doença da malária. O mecanismo de resistência inicia-se com a ingestão de hemoglobina por parte do *Plasmodium* de modo a adquirir aminoácidos, libertando o grupo heme que é altamente tóxico à célula²⁰. A cloroquina é ativamente bombeada para o exterior do vacúolo através do transportador de resistência à cloroquina do *P. falciparum* codificado pelo gene *pfcr1*¹⁹. A figura 5 ilustra a distribuição geográfica de resistências nos países endêmicos da malária.²¹

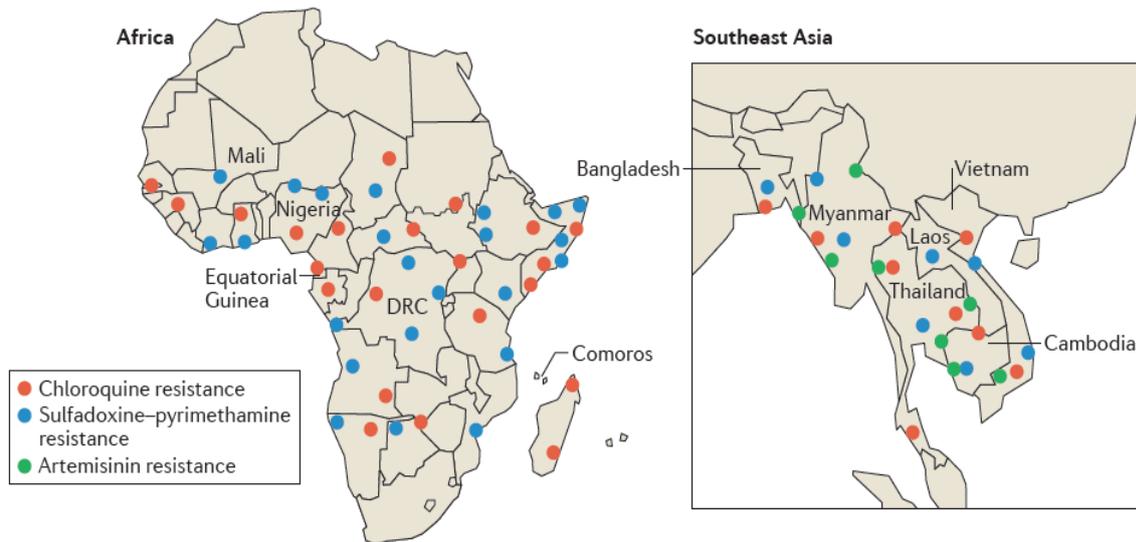


Figura 5 – Mapa detalhado da disseminação das resistências à cloroquina, sulfadoxina-primetamina e artemisina na África e sudeste asiático (Adaptado da ref. 20)

A artemisina contém um grupo superóxido que é ativado pela presença de heme ou Fe^{2+} . Os radicais altamente reativos decorrentes desta ativação provocam a destruição das membranas lipídicas e da membrana do vacúolo digestivo. A resistência à artemisina foi, em 2012, associada a mutações no gene K13 do genoma de *P. falciparum*. Mutações neste gene resultam na diminuição da expressão de genes envolvidos na replicação de DNA. Esta diminuição faz com que *P. falciparum* permaneça na forma de anel que é menos sensível à ação das artemisinas²⁰.

7. ABORDAGEM NANOTECNOLÓGICA NO TRATAMENTO DA MALÁRIA

O desenvolvimento de novos fármacos antimaláricos têm hoje novas exigências tais como aumentar a solubilidade, a biodisponibilidade, a especificidade e diminuir a toxicidade. Assim, a nanotecnologia surge como uma estratégia para alcançar estas exigências¹⁰.

7.1. Nanopartículas de prata como agentes anti maláricos

A prata e os seus agentes foram utilizadas desde sempre como agentes antimicrobianos. Com o surgimento das resistências aos antibióticos nos anos 90, a prata, na sua forma ionizada, voltou a ganhar reconhecimento como agente antimicrobiano sendo um candidato ideal na forma de metal ou ião uma vez que é praticamente inócuo para o humano e altamente tóxico para a bactéria¹³. Ainda hoje, a prata é utilizada no revestimento de pensos rápidos, cimento para ossos e dentes e purificador de água²².

Como referido anteriormente, existe uma necessidade crescente de encontrar novas técnicas para o controlo do vetor da malária. Recentemente têm sido estudadas novas técnicas que abordam inseticidas ecológicos e naturais, isto é, inseticidas que não desregulem a restante fauna e flora²². Os estudos demonstraram que é possível produzir nanopartículas de prata (AgNC), que apresentam atividade contra as larvas de *Anopheles*, com recurso a determinadas plantas²³. As AgNC exercem o seu efeito pela libertação do ião que vai interagir com os grupos tiol e fosfato de enzimas, DNA e proteínas inibindo a cadeia respiratória e levando à apoptose¹³.

Ultimamente têm sido usados um grande número de plantas para a síntese de nanopartículas de ouro, prata ou cobre que funcionam, assim, como inseticidas ecológicos e económicos. As diversas partes das plantas, tais como folhas, raízes, tronco, etc. são constituídas por um elevado número de compostos como alcaloides, saponinas, esteroides, entre outros. Os extratos de determinadas plantas servem, então, de precursores à síntese de nano compostos de um modo não perigoso uma vez que os metabolitos secundários das plantas funcionam como agentes redutores e estabilizadores para a reação de bio redução que dá origem aos vários nano cristais metálicos²².

A planta *Nicandra physalodes*, também conhecida como alquequenge, é utilizado medicinalmente no Tibete pelas suas propriedades diuréticas, analgésicas, anti-inflamatórias e antimicrobianas. Foi comprovada recentemente a possibilidade de se produzir AgNC através da reação do extrato da planta com AgNO₃, constituindo um método ecológico e barato para

controlo do mosquito *Anopheles* no seu estado larvar. A toxicidade dos AgNC foi associada à modificação da superfície do epitélio larvar do vetor²³.

A síntese de AgNC foi também conseguida com o extrato de *Solanum nigrum L.*, conhecida como erva-moura¹⁴. As AgNC interferiram também com a membrana epitelial do intestino da larva inativando as funções enzimática²⁴.

7.2 Vectorização de anti maláricos

Os nano vetores são compostos nanométricos dotados de seletividade e especificidade que se conseguem direccionar para um determinado local alvo. São desenhados com o objetivo de ultrapassar os problemas das terapias convencionais¹³.

Existem dois tipos de vectorização: vectorização ativa e vectorização passiva. A vectorização ativa consiste na alteração da superfície do nano transportador com um composto passível de identificar e de se ligar especificamente à superfície do composto alvo, como por exemplo anticorpos ou proteínas. Este tipo de vectorização apresenta a desvantagem de poder induzir uma resposta imune indesejada, no entanto a sua elevada seletividade e especificidade tornam esta técnica bastante apelativa¹³.

A vectorização passiva é composta por lipossomas, micelas, nanopartículas poliméricas, dendrímeros, entre outros. Para alcançar a especificidade requerida, estas formas nanométricas utilizam propriedades físico-químicas e fisiológicas do alvo como estratégia. Por exemplo quando o objetivo é aumentar o tempo de meia vida do fármaco na corrente sanguínea, a utilização de polímeros hidrófilos na superfície das partículas atrasa a fagocitose¹³.

Os lipossomas constituem as formas nanométricas mais estudadas e consistem em bicamadas fosfolipídicas que convergem num core aquoso. Os fármacos hidrofóbicos podem ser incorporados no interior da membrana enquanto que os hidrófilos podem ser transportados no interior do lipossoma. As suas vantagens de utilização passam por diminuir significativamente os efeitos tóxicos do fármaco, diminuir a resistência e aumentar a eficácia da terapêutica¹³.

A curcumina (Fig. 6) é um composto polifenólico que apresenta atividade anti malárica estabelecida pela inibição, *in vitro*, do crescimento de Pf resistente à cloroquina²⁵. É um composto económico, facilmente isolado do rizoma de *Curcuma longa* e apresenta baixa toxicidade. No entanto, apresenta uma fraca biodisponibilidade uma vez que possui uma solubilidade baixa e uma alta distribuição nos tecidos. É também altamente instável dado que é extremamente sensível ao pH, luz e temperatura²⁶.

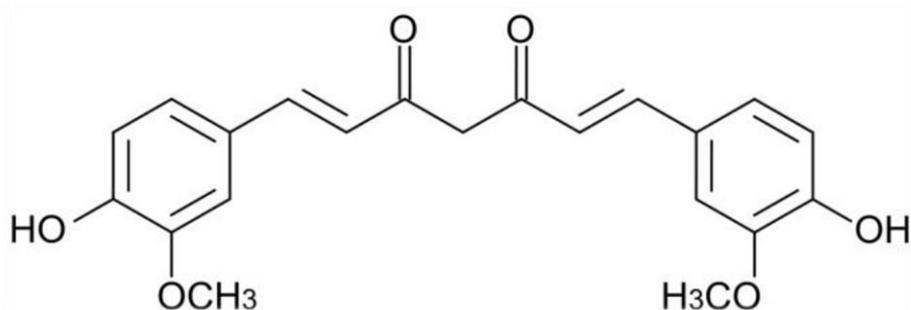


Figura 6 – Estrutura química da curcumina (Adaptado da ref. 17)

Dada a necessidade de aumentar a biodisponibilidade da curcumina, esta foi integrada em lipossomas. Contudo a estabilidade não foi assegurada uma vez que os lipossomas são altamente sensíveis ao ambiente do trato gastrointestinal. De modo a contornar este obstáculo foi associado Eudragit[®] S100 (revestimento) aos lipossomas com curcumina²⁶. Foram ainda feitas duas associações a este conjunto (curcumina + lipossoma + Eudragit): uma com ácido hialurónico que protege o lipossoma da degradação do pH do estômago; outra com Nutriose[®] FM06 (nutrissomas) que aumenta a solubilidade da curcumina na corrente sanguínea. Em ratos infetados com *P. berghe*, os nutrissomas apresentaram uma maior eficácia e biodisponibilidade quando comparados com os lipossomas de ácido hialurónico + curcumina²⁶. A curcumina surge também como um bom candidato de associação com artemisina de modo a reduzir os custos associados ao tratamento e contornar as resistências²⁵.

A artemisina, como referido anteriormente, constitui um composto eficaz para o tratamento da malária severa. No entanto, a sua fraca solubilidade e baixa biodisponibilidade constituem uma limitação à sua ação e diminuem o seu tempo de meia vida. Os PCL-PEG-PCL são os polímeros nanométricos indicados para compostos com um core hidrofóbico (PCL) e um exterior hidrofílico (PEG). As micelas de PCL-PEG-PCL em associação com artemisina vão permitir uma formulação aquosa da mesma, possibilitando o aumento do tempo de meia vida

e biodisponibilidade. Estas micelas com artemisina apresentaram uma melhor eficácia terapêutica em ratos infectador com *P. berghei*, quando comparada com artemisina livre²⁷.

A proteína de superfície de *P. falciparum* (PfEMPI) parece ser responsável pelos processos de cito aderência e *rosetting* descritos anteriormente e constitui um alvo para vacinas e tratamentos. PfEMPI é codificada por 60 genes *var*, distribuídos amplamente pelo genoma do parasita, que codificam a porção N terminal do domínio (NTS)-DBL1 α que se encontra diretamente associada ao processo de *rosetting*. Vários Ac anti-(NTS)-DBL1 α mostraram a sua eficácia ao diminuir o processo de *rosetting*, no entanto não demonstraram nenhum efeito direto contra o parasita²⁷.

A associação de nano vetores lipossomais de Ac anti (NTS)-DBL1 α (imunolipossomas) com o antimalárico lumefantrina surge com o objetivo de tratar a doença e impedir a adesão aos vasos *rosetting* que representa um processo de evasão ao sistema imunitário¹⁶. Estes nano vetores lipossomais de Ac anti (NTS)-DBL1 α associados com lumefantrina foram testados em culturas de determinadas estirpes de Pf e comprovou-se uma redução significativa da quantidade de GV infetados na segunda geração de parasitas comparativamente aos resultados com a lumefantrina isolada²⁷.

Os antimaláricos são, assim, candidatos valiosos para serem incorporados em nanopartículas representando uma boa estratégia de entrega do fármaco nos locais alvo possibilitando aumentar a biodisponibilidade e reduzir o número de efeitos secundários ao Homem. O objetivo principal da vectorização de fármacos antimaláricos em nanopartículas é conseguir manter o fármaco na corrente sanguínea por elevados períodos de tempo de modo a interagir com o maior número possível de CVi¹⁰.

8. NANOESTRATÉGIAS PARA UMA VACINA ANTI MALÁRICA

Ao longo dos últimos anos surgiram várias abordagens com vista à formulação de uma vacina anti malárica eficaz, que seja capaz de conferir proteção imunitária, bloquear a progressão da doença e bloquear a transmissão da mesma. A formulação de uma vacina viva com o parasita atenuado, apesar de constituir uma hipótese segura, imunogénica e específica não é técnica nem economicamente viável. Outras abordagens passaram pela síntese de vacinas sintéticas ou vacinas com peptídeos recombinantes²⁸.

Uma nanovacina constitui uma estrutura nanométrica onde existe a vectorização de um antígeno ou mistura de antígenos com adjuvantes ou imunomoduladores. Os imunomoduladores permitem gerar ou modelar uma resposta imune¹⁰.

A vacina que se encontra em fases clínicas mais avançadas é propriedade da GlaxoSmithKline Biologicals S.A., tem o nome de Mosquirix e recebeu em 2015 o parecer positivo por parte da EMA após a avaliação da sua qualidade, segurança e eficácia.

A Mosquirix oferece também proteção contra a hepatite B e tem como alvo crianças de 6 semanas a 17 meses de idade²⁹. A vacina foi inicialmente conhecida por RTS,S/AS01, e pode ser considerada uma nanovacina dado que é constituída por uma partícula *virus-like*, que contém uma proteína de circunsporozoítio fundida com o antígeno de superfície do vírus da hepatite B e um sistema adjuvante lipossomal (AS01) responsável pela indução de uma resposta humoral e celular. Esta vacina tem como objetivo diminuir a severidade da doença causada pela infeção com Pf em crianças da área subsariana e tem como alvo esporozoítos da fase pré eritrocitária³⁰.

Outra vacina em estudo refere-se a virossomas, envelopes virais, responsáveis pelo processo de vectorização de antígenos neles incorporados. Esta vacina tem como objetivo a indução da produção de um anticorpo que provoca a inibição do crescimento do parasita, tendo como alvo o antígeno da membrana apical I (AMA1)¹⁰. Este antígeno é sintetizado nas formas maduras do parasita. Quando o merozoito se liberta, uma forma de AMA1 envolve parte da superfície, forma essa que se teoriza ter importância na invasão dos GV³¹. A formulação desta vacina combina a alta imunogenicidade das partículas *virus-like* com a pureza das proteínas¹⁰.

O desenho de vacinas eficazes contra a malária que garantam a seleção de antígenos ou conjunto de antígenos com vista a obter uma boa resposta imunológica é difícil. Surgiu então a conceção de um desenho de um fármaco (que inibe Pf) com atividade *vacina-like* possibilitando uma maior resposta imune ao parasita¹⁰.

Os polimersomas são nano compostos constituídos por um bloco de co polímeros anfífilos cuja função é mimetizar a membrana celular de modo a interagir e neutralizar agentes patogénicos³². São vetores que permitem transportar fármacos e possibilitam também pequenas reações químicas no seu interior, podendo ser considerados como nano reatores. Têm a vantagem de, em comparação com lipossomas, possuírem uma maior estabilidade, permanecendo por um maior período de tempo na corrente sanguínea³².

Os nano mimetizadores (Fig.7) são compostos baseados em polimersomas com recetores de ligação que mimetizam membranas dos GV. Permitem uma inibição da invasão celular do parasita (unção-fármaco) pela incorporação de heparina na sua superfície e possibilitam uma máxima exposição do parasita ao sistema imunitário (função *vacina-like*). A heparina é um potente inibidor da invasão dos merozoítos *in vitro* e, uma vez que a invasão nos GV é impossibilitada, a concentração dos merozoítos na corrente sanguínea aumenta e, por conseguinte, provoca uma resposta imune. Como este fenómeno apenas é possível aquando de uma infeção, esta vacina iria surgir como uma alternativa a vacinas vivas ou atenuadas³².

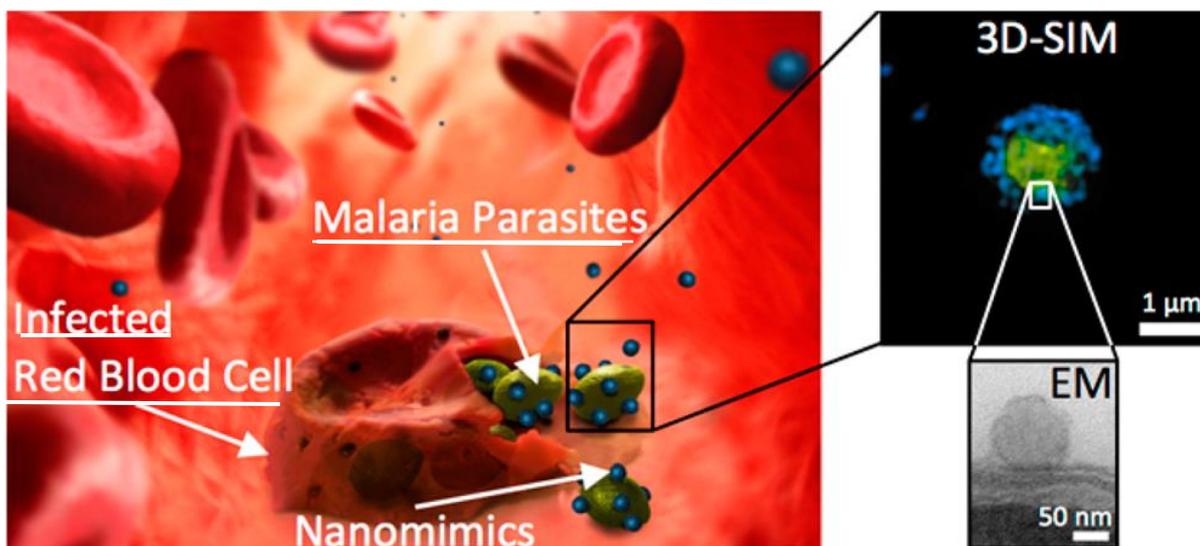


Figura 7 Representação esquemática de nano mimetizadores. Os polimersomas (a azul) encontram-se ligados aos merozoítos (a amarelo) marcando-os impedindo assim a infeção de GV saudáveis. (Adaptado da ref. 24)

9. CONCLUSÕES

A estratégia de tratamento da malária adotada mundialmente consiste em usar uma combinação de diferentes fármacos sendo várias as terapêuticas passíveis de serem aplicadas na doença¹¹. No entanto, a terapêutica combinada baseada em artemisina (ACT) constitui a primeira linha de tratamento e profilaxia da malária. Apesar de serem notórios os avanços científicos, ainda não existe nenhum fármaco capaz de inibir a entrada do parasita nos GV¹³ e é cada vez maior o número de resistências a ACT conhecidas devido à sua fraca biodisponibilidade.

Encontrar um sistema de entrega de fármacos anti maláricos com a finalidade de diminuir o número de resistências é um objetivo da OMS⁸.

As abordagens nanotecnológicas vêm trazer um uma solução às resistências conhecidas do parasita, melhorar a formulação de fármacos candidatos a anti maláricos, vetorizar o fármaco a estágios específicos de desenvolvimento do parasita e permitir a combinação de várias destas funções numa vacina com uma única formulação¹¹.

De modo a dar uma resposta à necessidade crescente e urgente de desenvolver uma vacina eficaz e viável contra a malária para ser administrada sistematicamente nos países endêmicos, a nanotecnologia surge como uma solução praticável e é cada vez mais requisitada e desenvolvida nas novas pesquisas¹⁰. No entanto ainda não se conseguiu desenvolver uma vacina capaz de cumprir os requisitos de segurança, custo, acessibilidade, aplicabilidade e eficácia³³.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FARMACÊUTICOS, O. DOS. **INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**. [Accessed: 2nd August 2018]. Available at: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>.
2. BLUEPHARMA. **Quem Somos**. [Accessed: 2nd August 2018]. Available at: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>.
3. BLUEPHARMA. **Missão, Visão e Valores**. [Accessed: 2nd August 2018]. Available at: <https://www.bluepharma.pt/about-mvv.php>.
4. DRUGS OFFICE DEPARTEMENT OF HEALTH. **Guidance for Industry: Product Quality Review**. (2013) [Accessed: 2nd August 2018]. Available at: [https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/doc/guidelines_forms/Guidance for industry_PQR_201312.pdf?v=8cfzyupiudi](https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/doc/guidelines_forms/Guidance%20for%20industry_PQR_201312.pdf?v=8cfzyupiudi).
5. BLUEPHARMA. **Qualidade**. [Accessed: 2nd August 2018]. Available at: <https://www.bluepharma.pt/about-quality.php>.
6. FARMACÊUTICOS, O. DOS. **A farmácia comunitária**. [Accessed: 2nd August 2018]. Available at: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
7. KAIZEN INSTITUTE. **O que é kaizen?** [Accessed: 2nd August 1995]. Available at: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>.
8. WHO. *World Malaria Report 2017*. World Health Organization (2017). doi:10.1071/EC12504.
9. COWMAN, A. F., HEALER, J., MARAPANA, D. and MARSH, K. **Malaria: Biology and Disease**. *Cell*, 167 (2016) 610–624.
10. BRAGG, R., JANSEN, A., COETZEE, M., VAN DER WESTHUIZEN, W. and BOUCHER, C. **Bacterial resistance to Quaternary Ammonium Compounds (QAC) disinfectants**. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 808 (2014) 1–13.
11. ADITYA, N. P., VATHSALA, P. G., VIEIRA, V., MURTHY, R. S. R. and SOUTO, E. B. **Advances in nanomedicines for malaria treatment**. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 201–202 (2013) 1–17.
12. COWMAN, A. F. and CRABB, B. S. **Invasion of red blood cells by malaria parasites**.

- Cell, 124 (2006) 755–766.
13. RAI, M., INGLE, A. P., PARALIKAR, P., GUPTA, I., MEDICI, S. and SANTOS, C. A. **Recent advances in use of silver nanoparticles as antimalarial agents.** *Int. J. Pharm.*, 526 (2017) 254–270.
 14. AUTINO, B., CORBETT, Y., CASTELLI, F. and TARAMELLI, D. **PATHOGENESIS OF MALARIA IN TISSUES AND BLOOD.** *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 4 (2012) 2012061.
 15. MILNER, D. A. **Malaria Pathogenesis.** *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 8 (2018) a025569.
 16. GLENNON, E. K. K., DANKWA, S., SMITH, J. D. and KAUSHANSKY, A. **Opportunities for Host-targeted Therapies for Malaria.** *Trends Parasitol.*, (2018) 1–18
doi:10.1016/j.pt.2018.07.011.
 17. GREENWOOD, B. M., BOJANG, K., WHITTY, C. J. and TARGETT, G. A. **Malaria.** *Lancet*, 365 (2005) 1487–1498.
 18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Treatment of Severe Malaria. Guidelines For The Treatment of Malaria* (2015). doi:10.1016/0035-9203(91)90261-V.
 19. HALDAR, K., BHATTACHARJEE, S. and SAFEUKUI, I. **Drug resistance in Plasmodium.** *Nat. Rev. Microbiol.*, 16 (2018) 156–170.
 20. VON SEIDLEIN, L. and DONDORP, A. **Fighting fire with fire: mass antimalarial drug administrations in an era of antimalarial resistance.** *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, 13 (2015) 715–730.
 21. PERAKSLIS, E. D. **Cybersecurity in Health Care.** *N. Engl. J. Med.*, 371 (2014) 395–397.
 22. KUPPUSAMY, P., YUSOFF, M. M., MANIAM, G. P. and GOVINDAN, N. **Biosynthesis of metallic nanoparticles using plant derivatives and their new avenues in pharmacological applications – An updated report.** *Saudi Pharm. J.*, 24 (2016) 473–484.
 23. GOVINDARAJAN, M., KHATER, H. F., PANNEERSELVAM, C. and BENELLI, G. **One-pot fabrication of silver nanocrystals using Nicandra physalodes: A novel route for mosquito vector control with moderate toxicity on non-target water bugs.** *Res. Vet. Sci.*, 107 (2016) 95–101.

24. RAWANI, A., CHOWDHURY, N., GHOSH, A., LASKAR, S. and CHANDRA, G. **Mosquito larvicidal activity of Solanum nigrum berry extracts.** *Indian J. Med. Res.*, 137 (2013) 972–976.
25. PADMANABAN, G. and RANGARAJAN, P. N. **Curcumin for malaria therapy.** 326 (2005) 472–474.
26. COMA-CROS, E. M., BIOSCA, A., LANTERO, E., MANCA, M. L., CADDEO, C., GUTIÉRREZ, L., RAMÍREZ, M., BORGHETI-CARDOSO, L. N., MANCONI, M. and FERNÁNDEZ-BUSQUETS, X. **Antimalarial activity of orally administered curcumin incorporated in eudragit®-containing liposomes.** *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (2018) 1–11.
27. MOLES, E., MOLL, K., CH'NG, J.-H., PARINI, P., WAHLGREN, M. and FERNÁNDEZ-BUSQUETS, X. **Development of drug-loaded immunoliposomes for the selective targeting and elimination of rosetting Plasmodium falciparum-infected red blood cells.** *J. Control. Release*, 241 (2016) 57–67.
28. TYAGI, R. K., GARG, N. K. and SAHU, T. **Vaccination Strategies against Malaria: Novel carrier(s) more than a tour de force.** *J. Control. Release*, 162 (2012) 242–254.
29. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA.** Press release, 44 (2015) 1–3.
30. VEKEMANS, J., LEACH, A. and COHEN, J. **Development of the RTS,S/AS malaria candidate vaccine.** *Vaccine*, 27 Suppl 6 (2009) G67-71.
31. MUELLER, M. S., RENARD, A., BOATO, F., VOGEL, D., NAEGELI, M., ZURBRIGGEN, R., ROBINSON, J. A. and PLUSCHKE, G. **Induction of parasite growth-inhibitory antibodies by a virosomal formulation of a peptidomimetic of loop I from domain III of Plasmodium falciparum apical membrane antigen I.** *Infect. Immun.*, 71 (2003) 4749–4758.
32. NAJER, A., WU, D., BIERI, A., BRAND, F., PALIVAN, C. G., BECK, H. P. and MEIER, W. **Nanomimics of host cell membranes block invasion and expose invasive malaria parasites.** *ACS Nano*, 8 (2014) 12560–12571.
33. MAHMOUDI, S. and KESHAVARZ, H. **Malaria Vaccine Development: The Need for Novel Approaches: A Review Article.** 13 (2018) 1–10.