



Catarina Alexandra Simões Henriques Rolo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Utilização de Helmintas na Terapêutica da Asma” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Doutora Marília João Rocha, do Dr. Jorge Branco e da Professora Doutora Maria do Céu Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Catarina Alexandra Simões Henriques Rolo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Utilização de Helmintas na Terapêutica da Asma” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Doutora Marília João Rocha, do Dr. Jorge Branco e da Professora Doutora Maria do Céu Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de Autoria

Eu, Catarina Alexandra Simões Henriques Rolo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012143852, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Utilização de Helminthas na Terapêutica da Asma” 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, 11 de julho de 2018.

Catarina Alexandra Simões Henriques Rolo

*“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.
Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”*

Antoine de Saint-Exupéry

Agradecimentos

Encerra-se um capítulo do meu percurso académico, mas é importante agradecer a todas as pessoas que sempre me apoiaram e permitiram que este fosse possível. Deste modo, expresso os meus sinceros agradecimentos:

À Professora Doutora Maria do Céu Sousa, orientadora da monografia, que esteve sempre disponível para me auxiliar em todo o processo de desenvolvimento da monografia, o meu muito obrigada pelo apoio, disponibilidade e dedicação.

Ao Doutor Jorge Branco, orientador do estágio na Farmácia Ygeia, que proporcionou a realização do meu estágio na sua farmácia, o meu muito obrigada pelos ensinamentos que me transmitiu, pela paciência, ajuda e dedicação ao longo de todo o estágio.

À Doutora Marília João Rocha, orientadora do estágio no CHUC, que garantiu a qualidade do estágio num hospital com recursos humanos e físicos extensos, o meu obrigada pela disponibilidade e orientação constantes.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os profissionais docentes e não docentes, pelo conhecimento e valores que me cederam durante os últimos 6 anos.

Aos meus amigos, pela compreensão e força que sempre me transmitiram, e em particular à Rita, obrigada pela companhia, apoio e motivação nas dificuldades que passámos, mas também nas conquistas que superámos juntas.

À Dr^a. Alexandra Torres que me orientou, permitindo o meu contacto com diversas funções e profissionais do seu dia-a-dia profissional, obrigada pelo empenho, satisfação e confiança. E a todos os outros profissionais do CHUC, que me incluíram nas suas atividades e me apoiaram.

À Dr^a. Andreia, à Anabela, à Adélia Paula, à Inês e à Paula, da Farmácia Ygeia, obrigada pela ajuda constante, pela paciência, pela simpatia e boa disposição que marcou o meu estágio.

Por fim, mas principalmente, quero deixar um especial agradecimento aos meus pais e à minha irmã, por tornarem todo este percurso possível, pelo incentivo e motivação ao longo da vida, pelo apoio e força que me transmitem a continuar sempre para ser uma pessoa realizada pessoal e profissionalmente. Obrigada por estarem sempre presentes e pelo carinho.

Muito Obrigada a todos.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar - CHUC

| | |
|--------------------------------|----|
| 1. Abreviaturas e Siglas | 8 |
| 2. Introdução..... | 9 |
| 3. Farmácia Hospitalar | 10 |
| 4. Análise SWOT | 12 |
| 4.1. Pontos Fortes | 13 |
| 4.2. Pontos Fracos..... | 17 |
| 4.3. Oportunidades | 18 |
| 4.4. Ameaças..... | 20 |
| 5. Conclusão..... | 21 |
| 6. Bibliografia..... | 22 |
| 7. Anexos | 23 |

Parte 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia Ygeia

| | |
|--------------------------------|----|
| 1. Abreviaturas e Siglas | 27 |
| 2. Introdução..... | 28 |
| 3. Farmácia Comunitária..... | 29 |
| 4. Análise SWOT | 30 |
| 4.1. Pontos Fortes | 31 |
| 4.2. Pontos Fracos..... | 35 |
| 4.3. Oportunidades | 36 |
| 4.4. Ameaças | 38 |
| 5. Casos Clínicos..... | 39 |
| 6. Conclusão..... | 40 |
| 7. Bibliografia..... | 41 |

Parte 3 – Monografia “A Utilização de Helminas na Terapêutica da Asma”

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. Abreviaturas e Siglas | 43 |
| 2. Resumo | 44 |
| 3. Abstract | 45 |
| 4. Introdução..... | 46 |
| 5. Helminas..... | 47 |
| 5.1. Características e Grupos | 47 |
| 5.2. Infecção no Homem | 47 |
| 5.3. Prevenção e Tratamento | 49 |

| | | |
|-------|--|----|
| 6. | Asma..... | 49 |
| 6.1. | Definição e descrição | 49 |
| 6.2. | Enquadramento histórico | 50 |
| 6.3. | Tratamento Farmacológico Atual..... | 51 |
| 7. | Teoria da Higiene | 51 |
| 8. | Sistema Imunológico do Homem..... | 52 |
| 9. | Helminthas como Imunoreguladores | 53 |
| 10. | Produtos Excretados/Secretados (<i>Excretory/Secretory Products</i>) de Helminthas | 57 |
| 10.1. | Proteínas | 58 |
| 10.2. | Outras moléculas | 60 |
| 11. | Helminthas na terapêutica da Asma | 61 |
| 11.1. | Estudos no Homem | 62 |
| 11.2. | Estudos em Modelo Animal | 63 |
| 12. | Helminthas na terapêutica de outras doenças imunes..... | 65 |
| 13. | Conclusão | 67 |
| 14. | Bibliografia..... | 69 |

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

CHUC

I. Abreviaturas e Siglas

CFLH – Câmara de Fluxo Laminar Horizontal

CFLV – Câmara de Fluxo Laminar Vertical

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

IPO – Instituto Português de Oncologia

MPS – Mucopolissacaridose

SF – Serviços Farmacêuticos

SGICM – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

TDT – Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica

UMIV – Unidade de Misturas Intravenosas

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

2. Introdução

O estágio em análise foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com a responsabilidade da direção técnica no Dr. José António Feio, entre 08 de janeiro de 2018 e 28 de fevereiro de 2018, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha.

O plano de estágio compreendeu 4 semanas no setor da Distribuição e 4 semanas no setor de Farmacotecnia.

O setor da Distribuição tem como funções: dispensar os medicamentos para os serviços de internamento, hospital de dia e ambulatório; validar as prescrições dos doentes; gerir o circuito de medicamentos especiais (hemoderivados, estupefacientes, ...); participar no preenchimento de justificações clínicas de medicamentos para utilização restrita; integrar a equipa de profissionais de saúde de serviços para garantir o uso racional do medicamento; entre outras.

O setor de Farmacotecnia é composto por diversas unidades de preparação de medicamentos, tais como: Unidade de Misturas Intravenosa – UMIV; Preparação de Não Estéreis (uso interno e uso externo); Unidade de Preparação de Citotóxicos – UPC e Radiofarmácia.

Na UMIV são manipuladas preparações estéreis para administração intravenosa, ocular (colírios e soro autólogo), intra-vítrea e ainda bolsas de alimentação parentérica para o Serviço de Medicina Intensiva e Unidade de Cuidados Intensivos de Recém-Nascidos. As preparações não estéreis podem ser fórmulas magistrais ou oficinais, preparadas de acordo com guias de preparação.

A UPC é responsável por validar e preparar, em condições de assepsia e com proteção para o operador (através de câmaras de fluxo laminar vertical), de todos os protocolos de doentes (de internamento e hospital de dia) em quimioterapia, e ainda dispõe de um ambulatório de quimioterapia no qual é dispensada a medicação para continuar o tratamento no domicílio.

Na Radiofarmácia são marcados medicamentos, principalmente para exames de diagnóstico, usando um isótopo instável que emite radiação como o tecnécio – ^{99m}Tc . Nesta unidade são necessárias medidas de proteção adicionais (revestimentos de seringas, blocos de chumbos, vidros plumbados, ...), para reduzir o contacto com a radiação emitida pelos geradores e preparações marcadas.

3. Farmácia Hospitalar

A farmácia hospitalar, definida no Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962 é “o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência ... e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber”.

Assim, a base desta é o cumprimento do exercício farmacêutico pelo farmacêutico hospitalar que “integra uma vasta equipa multidisciplinar de saúde que trabalha nos hospitais”. (Ordem dos Farmacêuticos – Farmácia Hospitalar, 2018), e cuja missão consiste em “integrar a gestão dos medicamentos e produtos de saúde nos hospitais, compreendendo os processos de seleção, aquisição, prescrição e administração, com o objetivo de otimizar a contribuição dos medicamentos e produtos de saúde para os resultados desejados em saúde; aumentar a segurança e qualidade de todos os processos relacionados com os medicamentos e produtos de saúde e assegurar o respeito pelos “7 Certos”: doente certo, medicamento certo, dose certa, via de administração certa, tempo de administração certo, com a informação certa e a documentação certa” (Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, 2018).

Em contexto hospitalar, a Farmácia é designada de Serviços Farmacêuticos, que “constituem departamentos com autonomia técnica, sem prejuízo de estarem sujeitos à orientação geral dos órgãos da administração, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício (Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962).

As funções dos SF são: “seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos; aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos experimentais e os dispositivos, bem como os medicamentos já autorizados ... realização dos ensaios clínicos; produção de medicamentos; análise de matérias primas e produtos acabados; distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde; participação em Comissões Técnicas (Farmácia e Terapêutica, Infecção Hospitalar, Higiene e outras); a Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e a prestação de Cuidados Farmacêuticos; colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos; participação nos Ensaio Clínicos; colaboração na prescrição de Nutrição Parentérica e sua preparação; Informação de Medicamentos e desenvolvimento de ações de formação”. (Manual da Farmácia Hospitalar, 2005) e devem conter secções de: “Armazenamento e distribuição, Produção, Verificação, Vigilância da conservação e consumo e Documentação e arquivo” (Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962).

Os SF orientam-se pelo Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, decretos-lei e Boas Práticas de Farmácia Hospitalar.

Assim, o farmacêutico é o profissional que estabelece a ligação entre o doente e o medicamento, devendo garantir que este cumpre as especificações de segurança, qualidade e eficácia, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do doente, logo compete-lhe zelar pelo uso racional do medicamento.

4. Análise SWOT

A fim de melhor compreender a qualidade do estágio desenvolvido, é de seguida exposto um quadro resumo da Análise SWOT, com todas as conclusões que pude retirar do percurso desenvolvido, dividido entre Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*). Por último cada conclusão retirada é justificada devidamente.

Quadro 1- Resumo da Análise SWOT

| | |
|----------------------|---|
| Pontos Fortes | <ul style="list-style-type: none">• Aquisição de conhecimentos sobre vários temas.• Integração de conhecimentos teóricos em contexto prático.• Atividade focada no doente.• Perceção real da atividade diária do farmacêutico hospitalar.• Aprendizagem sobre o circuito do medicamento.• Adequação do curso às perspetivas profissionais futuras.• Diversidade do Setor de Farmocotecnia.• Realização de apresentações periódicas.• Disponibilidade dos farmacêuticos para os estagiários. |
| Pontos Fracos | <ul style="list-style-type: none">• Falta de formação académica em algumas áreas.• Sistema informático.• Condições de algumas instalações. |
| Oportunidades | <ul style="list-style-type: none">• Integração na equipa de profissionais de saúde.• Plano de estágio e Local de estágio.• Desenvolvimento de competências de comunicação.• Participação no processo de preparação de medicamentos manipulados.• Participação em Palestra formativa.• Presença no Serviço de Medicina Nuclear. |
| Ameaças | <ul style="list-style-type: none">• Número de Farmacêuticos.• Duração do estágio.• Falta de perceção da realidade hospitalar. |

4.1. Pontos Fortes

- **Aquisição de conhecimentos sobre vários temas**

Durante todo o estágio tive oportunidade de adquirir conhecimentos sobre vários temas que me eram desconhecidos, como por exemplo, a terapêutica específica para doentes Transplantados Renais, que correspondeu durante o período de estágio em que estive no setor da Distribuição, a um número elevado de doentes com cedência de medicação gratuitamente no setor de Ambulatório, ao mesmo tempo que adquiri uma perspetiva mais completa sobre este tema, desde a patologia ao tratamento cirúrgico e medicamentoso, pela participação nas visitas com a Dr.^a Alexandra Torres ao Serviço de Transplantação Renal...

Também no Setor da Farmacotecnia aumentei a formação teórica em temas como os medicamentos estéreis preparados na UMIV, que são manipulados no CHUC e abrangem várias situações clínicas, como patologias oftálmicas, deficiências enzimáticas (MPS), afeções fúngicas e virais e ainda a Nutrição Parentérica (para adultos e recém-nascidos). Na UPC, igualmente contactei com vários protocolos de Quimioterapia, alguns podem ser consultados na tabela 3 em anexo, e qual a sua relação com a neoplasia em questão, a sua validação (analisando os perfis farmacoterapêuticos), os cuidados e técnicas de preparação das misturas, bem como a dispensa para o hospital de dia ou para o internamento.

Por fim, a Radiofarmácia, foi o setor em que a informação foi maioritariamente nova, pelo tipo de medicamentos existentes, o funcionamento do gerador, a forma de marcação com radioisótopos, o controlo de qualidade realizado às preparações e aos geradores, os exames realizados aos doentes de acordo com o medicamento injetado e as questões de segurança inerentes ao correto funcionamento da unidade, alguns exemplos de medicamentos preparados encontram-se na tabela 4 em anexo.

- **Integração de conhecimentos teóricos em contexto prático**

Após 4 anos de extensa formação teórica sobre diversos tópicos em diferentes unidades curriculares, foi possível aplicar muitos dos conhecimentos obtidos em contexto prático, como por exemplo, na Farmacotecnia, em que foram necessários cálculos para conhecer as quantidades totais a preparar de uma formulação, como se demonstra na tabela I em anexo alguns exemplos de medicamentos magistrais que são preparados e necessitam de cálculos prévios; na validação de prescrições dos doentes foi possível perceber a justificação de utilização de alguns fármacos em grupos específicos de doentes, como é o caso de antibióticos específicos em infeções urinárias (Ciprofloxacina), também se observa na tabela

5 em anexo um exemplo de uma prescrição em internamento que tem de ser validada e na qual a formação de base é fulcral, os fármacos antivíricos, e ainda foi necessária conhecer a relação de parâmetros bioquímicos com disfunção fisiológica adequada (anemia, função renal, ...), entre outras.

- **Atividade focada no doente**

Ao longo destes dois meses, compreendi com clareza que o principal objetivo de todos os profissionais com que contactei é a saúde do doente e o seu bem-estar, deste modo, os farmacêuticos ao validarem as prescrições analisam sempre se o medicamento, a dose e a indicação são as adequadas e, sempre que tal não se verifica, contactam o médico para fazer a correção adequada, trabalhando ambos os profissionais em conjunto, com o mesmo objetivo. Um exemplo aconteceu na UPC, em que o farmacêutico, ao validar um protocolo de quimioterapia, detetou que a dose de Vincristina prescrita era de 200 mg, o que é um erro grave, uma vez que em adultos, a dose máxima é de 2 mg, contudo de imediato o farmacêutico contactou o médico prescritor, que concordou e alterou a dose. Também no ambulatório observei que um doente tomava um anti hipertensor 2 id (de manhã e à noite), contudo, era frequente tomar as duas doses de manhã, neste caso o farmacêutico também atuou corretamente, explicando ao doente que deve tomar as doses de acordo com a prescrição médica, pois garante a diminuição da pressão arterial ao longo de todo o dia, enquanto que ao tomar as duas doses em conjunto, pode criar hipotensão ao início do dia e durante a noite, pode ter valores muito elevados de pressão arterial, não atingido o efeito pretendido e sendo indetetáveis.

Assim, é importante a presença do farmacêutico no contacto com o médico e o doente pois valida a prescrição do médico e confirma que o doente acarreta os conselhos do médico.

- **Perceção real da atividade diária do farmacêutico hospitalar**

Enquanto estagiária compreendi as funções do farmacêutico hospitalar, e percebi com clareza a sua atividade diária, que ao longo do percurso académico não se torna completamente clara.

Deste modo, o farmacêutico é responsável por atividades como: validação de prescrições no sistema informático; atendimento dos pedidos urgentes realizados por telefone; dispensa de medicamentos especiais como estupefacientes e hemoderivados; dispensa dos medicamentos em ambulatório; responsabilidade pelos medicamentos junto dos Serviços clínicos de que é responsável garantindo a correta organização e conservação dos medicamentos, recolha de

estupefacientes não administrados, verificação do carro de emergência e presença em visitas médicas e reuniões de serviço para discussão de casos clínicos; preparação de medicamentos manipulados; gestão de ensaios clínicos; aprovisionamento; participação em comissões técnicas farmacêuticas; cuidados farmacêuticas e realização de auditorias internas.

- **Aprendizagem sobre o circuito do medicamento**

O circuito do medicamento é um processo muito complexo desde a receção da encomenda de medicamentos e dispositivos médicos até à administração ou utilização no doente. Contudo ao longo do período de estágio consegui ter uma noção mais adequada desta realidade hospitalar. De forma muito simplificada, tudo se inicia com a receção da encomenda, que é depois conferida de acordo com o pedido efetuado e a guia de remessa enviada, em seguida, é dada entrada no sistema informático das referências. Depois, toda a encomenda é armazenada nos locais adequados (frigorífico ou armazém, sendo que este último é muito vasto, incluindo cofre próprio para estupefacientes, armazém central, *Kardexs*, ...). Os medicamentos são depois distribuídos para os serviços através de dois métodos: Dose Individual Diária ou Reposição de *Stock* Semanal. Ainda existem movimentações internas de medicamentos, por exemplo para outros polos do CHUC, para os ambulatorios (piso -I e Hospital de dia de Quimioterapia). A medicação que não é administrada aos doentes e é de novo revertida à Farmácia, deve também ser gerida, e deve ser percebido o motivo por que tal se verifica, com vista a implementar ações para diminuir este problema.

Assim, os medicamentos são dispensados aos doentes internados, em hospital de dia e em consultas externas, por todo o hospital. Compete ao farmacêutico gerir todo este circuito, garantindo o uso racional do medicamento.

- **Adequação do curso às perspetivas profissionais futuras**

O estágio desenvolvido foi importante para perceber que as funções do farmacêutico hospitalar são de extrema importância, estando presente em diversas áreas de existência do medicamento e garante o uso racional deste. Assim a formação académica de base adequa-se à via profissional, uma vez que imenso conteúdo é de facto aplicado no quotidiano ativo, como por exemplo os cuidados farmacêuticos.

Na realidade, ao ingressar no curso, a via hospitalar sempre foi uma saída possível, com o estágio, esta possibilidade é de facto concretizada.

- **Diversidade do Setor de Farmacotecnia**

O setor de Farmacotecnia é um ponto forte do CHUC uma vez que permite preparar formulações que não se encontram comercializadas (como a Suspensão de Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato, que é utilizada no tratamento de candidíases orais em doentes sujeitos a terapêuticas citotóxicas), formulações específicas a um doente (é o caso do soro autólogo, preparado com o soro obtido do sangue do próprio doente), adaptar formulações existentes a outros grupos populacionais (Metronidazol que é comercializado em comprimidos e neste laboratório é reformulado em Suspensão oral, para permitir a administração a crianças), as preparações que são de risco para o operador, para o ambiente e para a preparação são preparadas em local adequado (manipulações de citotóxicos e anti-víricos que são preparados em CFLV e radiofármacos preparados em *hotte* com proteções de radiação) e ainda são preparadas em conjunto formulações que utilizam o mesmo principio ativo, sendo este totalmente aproveitado e reduz os desperdícios (um exemplo é o colírio fortificado de ciclosporina, em que é utilizada uma ampola de ciclosporina mas são produzidos cerca de 10 colírios, evitando utilizar uma ampola por doente, assim são reduzidos os custos de despesas de medicação anuais), também alguns exemplos podem ser consultados na tabela 2 em anexo.

- **Realização de apresentações periódicas**

A realização e a apresentação de trabalhos escritos de forma periódica permitiram-me continuar a adquirir conhecimentos novos e a compreender melhor os setores em que decorreu o estágio, bem como a praticar, de forma a melhorar, as apresentações que são sempre necessárias ao farmacêutico enquanto profissional e se deve manter em formação contínua e atualizado com as novas introduções de medicamentos no mercado, patologias e suportes legais. Na tabela 5 em anexo observa-se uma prescrição em internamento que foi discutida em caso clínico numa apresentação oral.

- **Disponibilidade dos farmacêuticos para os estagiários**

Uma conclusão muito positiva que retiro deste estágio é a disponibilidade constante de todos os farmacêuticos para os estagiários, tanto dos tutores como de outros farmacêuticos, em esclarecer dúvidas, integrar os estagiários na equipa, mostrando-se sempre disponíveis para explicar as funções que desempenham e auxiliar em qualquer questão colocada.

4.2. Pontos Fracos

- **Falta de formação académica em algumas áreas**

O primeiro ponto fraco de posso retirar do estágio foi a minha falta de formação académica em algumas áreas que são abordadas no estágio, como por exemplo a falta de conhecimentos em Radiofarmácia, em protocolos de terapêuticas de quimioterapia e em alguns grupos farmacoterapêuticos que foram surgindo ao longo de validações de prescrições (é o caso de imunossuppressores, antifúngicos, estupefacientes e hemoderivados).

- **Sistema informático**

Uma das maiores dificuldades ao longo do estágio foi a falta de conhecimento do sistema informático – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento, este é o suporte de todo o trabalho do farmacêutico pois é a base de trabalho que contem toda a informação dos doentes, incluindo as prescrições médicas ativas, os exames complementares que realiza e o histórico de todas as prescrições durante o internamento e para dispensa em Ambulatório interno.

Relativamente ao SGICM, durante a validação de prescrições, foi frequente o bloqueio temporário do sistema, possivelmente por sobrecarga ou falta de atualização, que impedia a continuidade das tarefas que estavam a ser realizadas, levando a atrasos para iniciar outras tarefas e impossibilitando o farmacêutico de cumprir as suas funções de forma contínua e que outros profissionais (enfermeiros ou TDT) possam também continuar o seu trabalho em prol do doente.

- **Condições de algumas instalações**

As condições dos Serviços Farmacêuticos do CHUC são, no geral, adequadas, contudo existem alguns locais que deviam ser melhorados, como por exemplo o laboratório de manipulação de formulações não estéreis, a Radiofarmácia (necessária maior proteção de radiação e de melhores condições de assepsia) e o ambulatório do piso -I apresenta alguma falta de privacidade dos doentes nos atendimentos.

4.3. Oportunidades

- **Integração na equipa de profissionais de saúde**

Durante o estágio senti que fui integrada na equipa de profissionais de saúde, por todos os farmacêuticos com que contactei, ao elucidarem-me sobre a realidade da via profissional hospitalar, incluindo-me em todas as suas atividades diárias, mas também por outros profissionais como os TDT, na manipulação de formulações nos SF e no serviço de Medicina Nuclear, médicos, enfermeiros e assistentes operacionais, ao estar presente em reuniões de serviço, visitas médicas, visitas a serviços e também no quotidiano dos SF.

Ainda no contacto com os doentes, principalmente no ambulatório, senti que também estes nos integram como profissionais de saúde e realçam a importância de o estágio incluir várias vertentes, uma delas o contacto direto com a realidade dos doentes.

- **Plano de estágio e Local de estágio**

O plano de estágio que cumpri foi uma oportunidade pois permitiu-me contactar diretamente com diferentes áreas das funções do farmacêutico (Distribuição e Farmacotecnia), ao invés de integrar apenas uma vertente observacional geral, sem um sector atribuído, além de que no total destes dois meses, obtive uma ideia completa da profissão de farmacêutico hospitalar.

Também o local em que decidi realizar o estágio foi muito relevante pois este é um hospital de retaguarda, que recebe doentes de outros hospitais sem a especialidade em causa, é um hospital de referência em inúmeras áreas, engloba vários polos (Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital Geral, Hospital Pediátrico de Coimbra, Hospital Sobral Cid, Maternidade Bissaya Barreto e Maternidade Dr. Daniel de Matos) com um elevado número de serviços e com uma equipa de profissionais muito vasta, que apesar da confusão do dia-a-dia é muito organizada para garantir o maior bem estar para o doente.

- **Desenvolvimento de competências de comunicação**

Neste período de tempo no CHUC, o desenvolvimento de competências de comunicação é uma constante oportunidade pois o diálogo é a base para o trabalho de uma equipa multidisciplinar como é o caso de um hospital. Assim, ao contactar com uma diversidade de profissionais, penso que alcancei noções adequadas para a melhoria contínua da comunicação importante ao farmacêutico, uma vez que centra em si o ponto de contacto entre o médico e o doente, e deste modo, deve adequar o seu discurso ao cidadão que tem perante si:

devendo perceber claramente o que lhe é transmitido e tornando-se claro ao explicar qualquer informação a outra pessoa.

- **Participação no processo de preparação de medicamentos manipulados**

Ao estagiar no setor de Farmacotecnia, tive a hipótese de observar de perto diferentes tipos de manipulações que são realizadas pelos TDT, mas que o farmacêutico é responsável por validar e supervisionar, e tal só é conseguido se conhecer corretamente o procedimento exato de formulação. Assim, durante o estágio, observei manipulações estéreis em CFLV e CFLH, manipulações não estéreis em laboratório de tecnologia farmacêutica e manipulações com proteção de radiação. Inclusivamente existiu a possibilidade de participar na preparação ativa, sob a orientação farmacêutica, de formulações não estéreis, como o caso do manipulado de Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato, o que foi muito relevante para mim, pois foi um exemplo da aplicação prática da minha formação académica em contexto profissional, sabendo que tal iria ser administrado a doentes.

- **Participação em Palestra formativa**

No mês em que estive no setor da Distribuição tive a possibilidade de acompanhar a Dr.^a Alexandra Torres a assistir a uma palestra sobre “Cancro da Próstata resistente à Castração”, que achei muito interessante pois foi realizada uma comparação de resultados dos dois medicamentos utilizados nesta patologia – Enzalutamida e Abiterona – e também os resultados dos doentes seguidos no CHUC e no IPO de Coimbra. Esta ação foi importante pois durante esse mês presenciei vários casos de Cancro da Próstata resistente à Castração, discutidos durante as reuniões de serviço na Urologia. Assim, considero uma oportunidade que foi possível por realizar o estágio num hospital de referência e, além de que são formações bastante importantes na carreira do farmacêutico que o mantêm constantemente atualizado relativamente a novas terapêuticas.

- **Presença no Serviço de Medicina Nuclear**

A possibilidade de estagiar no setor de Radiofarmácia localizado no Serviço de Medicina Nuclear foi uma excelente oportunidade pois permitiu-me observar a preparação dos medicamentos radiofarmacêuticos, mas também estar presente durante a realização de alguns exames (cintigrafias) onde são utilizados os medicamentos anteriormente preparados e depois administrados aos doentes. Assim, consegui observar as imagens que se obtêm do órgão que emite a radiação em questão, possibilitando o estudo da sua morfologia, perfusão ou localização.

4.4. Ameaças

- **Número de Farmacêuticos**

Uma das primeiras ameaças que detetei foi o número de farmacêuticos que trabalham no CHUC, uma vez que para a dimensão do hospital, para o número de serviços e o número de doentes internados ou em tratamento e consultas, não são suficientes. Por vezes, as tarefas, (por exemplo as validações de prescrições) são realizadas de forma mais apressada para estarem concluídas no momento adequado, tal impede que todos os medicamentos e parâmetros que são necessários analisar nem sempre sejam examinados corretamente, podendo existir interações entre medicamentos ou medicamentos prescritos sem uma justificação adequada.

Concluo assim que o número insuficiente de farmacêuticos é uma ameaça à Qualidade das validações de algumas prescrições.

- **Duração do estágio**

A duração do estágio também é uma ameaça pois apesar de nestes dois meses contactar com vários setores dos SF, não passei de facto por todos, assim, outros estagiários que tenham a possibilidade de estagiar mais tempo, passando por todos os setores e eventualmente durante mais tempo em cada um, podem competir relativamente ao mercado de trabalho.

- **Falta de perceção da realidade hospitalar**

Por último, uma ameaça também presente no início do estágio foi a falta de perceção da realidade hospitalar, isto é, durante a formação académica não ficou totalmente clara a atividade do farmacêutico hospitalar, existem temas que não são abordados e tornam o início do estágio mais complicado, pois ao integrar o quotidiano de um farmacêutico é necessário também perceber todas as informações novas, incluindo-as no conhecimento geral.

Assim, penso que esta é uma ameaça à integração ideal dos estagiários no estágio, deste modo, penso que seria adequado, na faculdade, incluir profissionais de diversos setores de SF na exposição de aulas teóricas.

5. Conclusão

Após o fim do meu plano de estágio, posso concluir que o farmacêutico hospitalar desempenha inúmeras funções de elevada importância no seio de um hospital, principalmente no caso do CHUC, pois este é um hospital de referência que acolhe um extenso número de doentes de todo o país, dispondo para tal de uma estrutura física e recursos humanos muito vastos.

O farmacêutico hospitalar compreende em si o contacto com o médico, com o doente e com os demais profissionais de saúde, trabalhando em conjunto, em prol da melhoria da saúde e qualidade de vida do doente.

Deste modo, considero que foi muito importante para o meu percurso académico, ter a possibilidade de realizar este estágio, pois adquiri uma compreensão real do que me foi transmitido durante a minha formação teórica de base e ainda de uma possível saída profissional.

6. Bibliografia

Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962 - **Regulamento geral da Farmácia hospitalar**

Conselho Executivo de Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde - **Manual da Farmácia Hospitalar**, 2005

Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**, 21-02-2018

Ordem dos Farmacêuticos - **Farmácia Hospitalar** [Em linha] [Consultado a 26-02-2018]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>

7. Anexos

Tabela 1 - Avaliação da Preparação de Medicamentos Magistrais / Oficiais.

| Fármaco | Forma farmacêutica | Indicação | Componentes | Lote | Conservação e Validade | Técnica de controlo | Nº de Unidades preparadas e tempo gasto |
|---|--------------------|---|-------------------------|----------------|---------------------------------|----------------------------------|---|
| Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato de Sódio 1.4 % | Suspensão | Tratamento da candidíase oral, devido a terapêuticas com citotóxicos. | Nistatina | G353 | Temperatura ambiente 14 dias | Características Organoléticas | 20 unidades |
| | Oral | | Lidocaína | 1717L534 | | | 1 hora |
| | | | Bicarbonato de Sódio | 172548061 | | | |
| Metronidazol 5% | Suspensão | Tratamento de infeções parasitárias. | Metronidazol 250 mg | 3107 | 2 a 8 °C 2 meses | Características Organoléticas | 2 unidades |
| | Oral | | Xarope Comum HUC q.b.p. | 02/2018 | | | 30 minutos |
| Cloreto de Benzalcónio 0.5% | Solução | Conservante. | Cloreto de benzalcónio | 15A09B04312417 | 2 a 8°C 1 mês | Características Organoléticas | 1 unidade |
| | aquosa | | Água destilada q.b.p. | 17375404 | | | 30 minutos |

Tabela 2 - Avaliação da Preparação de Medicamentos da UMIV.

| Fármaco | Dose/ Frequência / Via de administração | Indicação | Componentes | Lote | Técnica de controlo | Conservação e Validade |
|----------------------------|---|---|---------------------------------|----------|---|-----------------------------------|
| Anfotericina B lipossómica | 5 mg/kg peso corporal | Tratamento de micoses sistémicas graves; Tratamento de micoses em doentes com febre e neutropénia grave devido a citotóxicos ou imunossuppressores; Tratamento 1º de leishmaníase visceral em doentes imunocompetentes. | Anfotericina B lipossómica | 62041010 | Características organoléticas (solução límpida e livre de partículas) | Frigorífico 4 dias |
| | 1 id. IV | | Glucose 5% | 18M4149 | | |
| Laronidase em NaCl 0.9% | 100 U/kg peso corporal | Terapêutica enzimática de substituição em doentes com Mucopolissacaridose tipo 1 | Laronidase 100 U/mL frasco 5 mL | 7HV0869 | Características organoléticas (solução límpida e incolor, sem partículas) | Frigorífico (2 a 8°C) 24 horas |
| | Semanal IV | | NaCl 0.9% 100 mL | 17K07E4P | | |
| Micafungina em NaCl 0.9% | 100 mg | Candidíase invasiva; Candidíase esofágica; Profilaxia da infeção por <i>Candida</i> em doentes submetidos a transplante alogénico. | Micafungina 100/50 mg | 02496009 | Características organoléticas (solução límpida e incolor) | Temperatura ambiente 4 dias |
| | 1 id. IV | | NaCl 0.9% 100 mL | 17L12E1H | | |

Tabela 3 - Avaliação da Preparação de Medicamentos de Quimioterapia da UPC.

| Fármaco | Dose/ Frequência / Via de administração | Indicação | Componentes | Lote | Técnica de controlo | Conservação e Validade |
|---------------|---|--|--|---------------------|----------------------------------|---|
| Fluorouracilo | Dose depende do protocolo, do tipo de cancro e do peso corporal (mas a dose máxima é 1 g por perfusão). Frequência depende do protocolo, do carcinoma, ... (pode ser 6 em 6 horas, infusor contínuo, ...). IV | Tratamento de neoplasias malignas do cancro do reto, do cólon, da mama, do esófago, do estômago, do pâncreas e das vias aero-digestivas superiores. | Fluorouracilo 50 mg/mL Cloreto de Sódio 9 mg/mL | PW02442 17L12E1H | Características Organoléticas | Frigorífico (2 a 8 °C) 24 horas |
| Docetaxel | Dose depende do protocolo (associações com outros medicamentos), do tipo de cancro e do peso corporal. 21 em 21 dias. IV | Tratamento de carcinoma da mama, carcinoma do pulmão de células não pequenas, carcinoma da próstata, adenocarcinoma gástrico e carcinoma da cabeça e pescoço. | Docetaxel 20 mg/mL Cloreto de Sódio 9 mg/mL | T16312 17L12E1H | Características Organoléticas | Temperatura < 25°C 8 horas |
| Cisplatina | Dose e frequência dependem do protocolo, do tipo de cancro e da superfície corporal. Em associações com outros anti-neoplásicos, a dose habitual é de 20 mg/m ² , de 3 em 3 semanas. IV | Tratamento de cancro do testículo, cancro do ovário, carcinoma da bexiga, carcinoma de células pavimentosas da cabeça e pescoço, carcinoma do pulmão e carcinoma do colo do útero. | Cisplatina 1 mg/mL Cloreto de Sódio 9 mg/mL | PT04316 17L12E1H | Características Organoléticas | Temperatura ambiente (20 a 25 °C), ao abrigo da luz. 24 horas. |

Tabela 4 - Avaliação da Preparação de Medicamentos da Radiofarmácia.

| Fármaco | Dose/ Frequência / Via de administração | Indicação | Componentes | Lote | Técnica de controlo | Conservação e Validade |
|---|---|---|---|-----------------------|---------------------|--|
| Ceretec [®] - Tecnécio (^{99m} Tc) exametazima | Cintigrafia cerebral: 350-500 MBq; Leucócitos marcados: 200 MBq. IV | Utilizado em cintigrafia cerebral e para marcação de leucócitos in vitro, para diagnóstico de infeção oculta. | Tecnécio (^{99m} Tc) exametazima NaCl 0,9 % | 13830552 17443015 | Pureza Radioquímica | Temperatura < 25°C 4 horas |
| Myoview [®] - Tecnécio (^{99m} Tc) tetrafosmina | 2 injeções (1 ^ª - 250-400 MBq; 2 ^ª - 600-800 MBq) IV | Utilizado para diagnóstico da perfusão do miocárdio, localização da isquémia e/ou enfarte do miocárdio. | Tecnécio (^{99m} Tc) tetrafosmina NaCl 0,9 % | 13891800 17443015 | Pureza Radioquímica | Temperatura entre 2 e 8 °C 12 horas |
| Nanocoll [®] - Tecnécio (^{99m} Tc) albumina humana | 185-500 MBq IV | Utilizado em cintigrafia para diagnóstico e deteção do gânglio sentinela no cancro de mama. | Tecnécio (^{99m} Tc) albumina humana NaCl 0,9 % | F00217009 17443015 | Pureza Radioquímica | Temperatura ambiente 6 horas |

Tabela 5 - Avaliação da Prescrição de Medicamentos de um Doente em Regime de Internamento.

| Medicamento | FF | Dose | Via adm | Freq. | Horário | Qt. | OBS |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|------------|---------------|-------------------|--------------------|--|
| CIPROfloxacina 200 mg/100 mL | Solução injetável | 200 mg (1dia) 400 mg (7 dias) | IV | 1 id. | 21 h | 100 mL | |
| Pantoprazol 40 mg | Comprimido gastro resistente | 40 mg | Oral | 1 id. | 9 h | 1 comp. | |
| Melperona 25 mg | Comprimido | 25 mg | Oral | 1 id. | 21 h | 1 comp. | |
| AloPURINol 100 mg | Comprimido | 100 mg | Oral | 1 id. | 21 h | 1 comp. | |
| OXazepam 15 mg | Comprimido | 15 mg | Oral | SOS até 1 id. | | 1 comp. | Se insónia |
| Acido fólico 5 mg | Comprimido | 5 mg | Oral | 1 id. | Almoço | 1 comp. | |
| Tansulosina 0.4 mg | Cápsula Libertação Prologada | 0.4 mg | Oral | 1 id. | 21 h | 1 comp. | |
| Paracetamol 10 mg/mL Paracetamol 500 mg | Solução injetável Comprimido | 1000 mg | IV Oral | SOS até 3 id. | | 100 mL 2 comp. | Se febre ou dores |
| Furosemda 20 mg | Comprimido | 20 mg | Oral | 2 id. | 9 h – 21 h | 1 comp. | |
| Furosemda 20 mg/2 mL Furosemda 40 mg | Solução injetável Comprimido | 40 mg | IV Oral | 1 id. | 9 h | 2 mL 1 comp. | Início a 22-01 |
| Enoxaparina sódica 20 mg/0.2 mL | Solução injetável | 20 mg | SC | 1 id. | 9 h | 0.2 mL | Início a 08-01 a 21-01 |
| Cloreto de sódio 9 mg/mL | Solução injetável | 1500 mL 1000 mL | IV | 1 id. | 7 h | 1500 mL 1000 mL | 43 cc/h 2 primeiros dias |
| Vancomicina 500 mg | Pó Solução injetável | 500 mg | IV | 2 id. | 7 h – 19 h | 1 frasco | Início 13-01 até 19-01 Doseamento a 20-01 |
| Brometo de Ipratrópio 0.25 mg/1 mL | Solução inalatória nebulizante | 0.25 mg | Inalatória | 3 id. | 7 h – 15 h – 22 h | 1 frasco | Início 19-01 a 21-01 |
| Apixabano 2.5 mg | Comprimido | 2.5 mg | Oral | 2 id. | 9 h – 21 h | 1 comp. | Início 22-01 |
| Bisoprolol 2.5 mg | Comprimido | 2.5 mg | Oral | 2 id. | 9 h – 21 h | 1 comp. | Início 22-01 |

Parte 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Ygeia

I. Abreviaturas e Siglas

BPF – Boas Práticas Farmacêuticas

DCI – Denominação Comum Internacional

OTC – *over-the-counter* (por cima do balcão)

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

2. Introdução

O estágio curricular em análise foi realizado na Farmácia Ygeia situada em Soure, entre os dias 6 de março de 2018 e 18 de junho de 2018, sob a orientação do Doutor Jorge Branco, proprietário e Diretor Técnico.

O estágio curricular é a aplicação prática dos conhecimentos teóricos obtidos ao longo de cinco anos do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. É assim o primeiro contacto com o doente e com a realidade profissional.

O farmacêutico deve centrar o seu foco em primeiro lugar no doente e no medicamento, devendo realizar um aconselhamento responsável e de qualidade, que melhore o estado de saúde do doente que se desloca à farmácia.

Enquanto estagiária, o meu plano de estágio iniciou-se na receção de encomendas, determinação de parâmetros bioquímicos e observação de atendimentos por outros farmacêuticos, com o decorrer do tempo, o meu plano de estágio centrou-se nos atendimentos ao doente, que representam a maior proporção do quotidiano do farmacêutico e é também a função mais gratificante pois é aquela em que o profissional de saúde pode aplicar os seus conhecimentos mas também a experiência já adquirida em prol do doente.

Em seguida vou descrever uma contextualização da farmácia comunitária e da profissão farmacêutica e por fim a Análise SWOT do estágio desenvolvido com alguns casos clínicos que surgiram durante o meu percurso na Farmácia Ygeia.

3. Farmácia Comunitária

A Farmácia Comunitária é definida nas BPF como “um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade”. É o doente o foco da atividade do farmacêutico na comunidade, logo a designação de farmácia de oficina (o foco era a produção de medicamentos oficinais) foi alterada para farmácia comunitária. (Boas Práticas Farmacêuticas, 2009; Ordem dos Farmacêuticos – Farmácia Comunitária, 2018)

A farmácia, na sua estrutura física, deve dispor de instalações adequadas ao funcionamento adequado dos colaboradores e ao atendimento eficaz dos utentes. Na equipa deve dispor de recursos humanos qualificados.

A farmácia comunitária e o farmacêutico seguem diversas legislações que regulam a profissão e a propriedade. Assim, é de salientar o Código Deontológico, as Boas Práticas Farmacêuticas e a legislação farmacêutica compilada. Além destes documentos o farmacêutico deve dispor de fontes de informação sobre medicamentos, tais como o Prontuário Terapêutico, a Farmacopeia, o Índice Nacional Terapêutico e o Formulário Galénico Português.

O farmacêutico é um profissional de saúde com responsabilidades constantes no seu quotidiano, além de ser o especialista do medicamento e agente de saúde pública, as suas funções na comunidade são diversas, centrando-se na dispensa de medicamentos, na preparação de medicamentos manipulados, na farmacovigilância, na determinação de parâmetros bioquímicos, na prestação de cuidados de saúde (administração de vacinas, revisão da medicação) e deve garantir o uso racional do medicamento. (Decreto-Lei n.º 307, de 31 de agosto de 2007)

Mas as suas funções também passam pela aquisição de medicamentos e produtos de saúde, receção de encomendas, armazenamento em condições controladas e que garantem a qualidade, controlo de psicotrópicos, promoção da educação na saúde, acompanhamento farmacoterapêutico, entre outras.

Então o farmacêutico é o profissional de saúde que estabelece a ligação entre o doente e o medicamento, garantindo que são cumpridas especificações de segurança, qualidade e eficácia, com o objetivo de melhorar a saúde e a qualidade de vida do doente.

4. Análise SWOT

Para avaliar a qualidade do estágio desenvolvido, é apresentado em seguida um quadro resumo da Análise SWOT, que inclui as considerações finais obtidas do percurso decorrido, divididas entre Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*). Em seguida cada conclusão retirada é justificada devidamente.

Quadro 2- Resumo da Análise SWOT

| | |
|----------------------|--|
| Pontos Fortes | <ul style="list-style-type: none">• Localização e condições físicas da Farmácia.• Equipa de profissionais de saúde.• Aquisição de novos conhecimentos.• Integração de conhecimentos teóricos em contexto prático.• Stocks diversos de várias categorias de produtos.• Receita eletrónica desmaterializada.• Período de tempo em que decorreu o estágio.• Estágio de verão.• Software Sifarma2000®. |
| Pontos Fracos | <ul style="list-style-type: none">• Prescrições médicas com laboratório específico.• Falta de formação académica em algumas áreas.• Medicamentos Manipulados. |
| Oportunidades | <ul style="list-style-type: none">• Presença em Formações.• Desenvolvimento de competências de comunicação.• Integração numa equipa de profissionais.• Plano de Estágio.• Perceção real das funções do farmacêutico. |
| Ameaças | <ul style="list-style-type: none">• Medicamentos esgotados nos armazenistas.• Parafarmácias e superfícies comerciais.• Condição económica atual. |

4.1. Pontos Fortes

- **Localização e condições físicas da Farmácia**

A Farmácia Ygeia localiza-se numa zona da vila de Soure desenvolvida mais recentemente, num local de circulação de pessoas e veículos, sendo que dispõe de um espaço amplo em seu redor que permite o estacionamento, e assim o acesso dos utentes à farmácia. Encontra-se próxima do centro de saúde, o que facilita a deslocação dos doentes até à farmácia para adquirem os seus medicamentos pois é a farmácia mais próxima. Assim, os clientes desta farmácia são muito diversos, incluindo todas as faixas etárias.

Relativamente às condições físicas da farmácia, estas são muito adequadas aos clientes e aos profissionais de saúde que nela trabalham uma vez que esta é uma farmácia com instalações recentes.

Deste modo, para os clientes, dispõe de uma extensa zona de exposição de lineares devidamente organizados por categorias (cosméticos, higiene oral, ortopedia, puericultura, etc.) de acesso livre ao cliente, gabinetes de aconselhamento individualizados e bem equipados, local de atendimento com zona de exposição de OTC's (medicamentos não sujeitos a receita médica), em que o cliente tem acesso visual mas são dispensados através do profissional de saúde e dispõe ainda de uma zona de espera com lugares sentados.

As restantes instalações da farmácia incluem um laboratório de preparação de manipulados, armazém, local de gestão e receção de encomendas, local de conferência do receituário em papel e o *robot* que armazena grande parte dos medicamentos em *stock* (medicamentos sujeitos a receita médica e alguns OTC's que não se encontram expostos).

Todas estas características da farmácia são bastante apropriadas e são um dos pontos fortes que considero durante o estágio, pois facilitam o trabalho dos profissionais e as aquisições de medicamentos e produtos de saúde pelos clientes.

- **Equipa de profissionais de saúde**

A equipa de profissionais de saúde que trabalham na Farmácia Ygeia é também um ponto forte. A equipa inclui farmacêuticos e técnicos de farmácia, com muita experiência nas funções que desempenham. Esta equipa permitiu que o meu estágio decorresse nas melhores condições pois estiveram sempre disponíveis para me ensinarem e explicarem as funções que são necessárias desempenhar em farmácia comunitária, como o aconselhamento

ao doente, o *software* Sifarma 2000® no atendimento e na receção de encomendas e as determinações bioquímicas a realizar no doente (glicémia, colesterol e perfil lipídico).

Foram também muito importantes ao ajudarem-me em todas as dúvidas que me foram surgindo ao longo do estágio, e foram determinantes na minha integração no quotidiano da farmácia.

- **Aquisição de novos conhecimentos**

Apesar de na faculdade existirem diversas unidades curriculares para garantir uma formação teórica e prática vasta e consistente, nem todos os temas são abordados ou alguns com o detalhe adequado à via profissional que se segue quando estamos perante um doente.

No entanto, graças às formações que assisti ao longo do estágio e aos aconselhamentos realizados pelos profissionais da farmácia que pude presenciar, obtive novos conhecimentos de vários temas como cosméticos, destacando os lineares de diversas marcas (as texturas mais adequadas a cada tipo de pele e as linhas direcionadas a cada idade), pele atópica em crianças (hidratantes emolientes mais intensos e textura em óleo para banho), alimentação para lactentes e crianças (papas, leite em pó e biberões de fruta adequados a cada idade e desenvolvimento da criança) e produtos de ortopedia (meias elásticas e de descanso, suportes elásticos de joelho, tornozelo, pulso).

- **Integração de conhecimentos teóricos em contexto prático**

O estágio curricular, sendo a aplicação prática dos conhecimentos teóricos obtidos ao longo de cinco anos em diversas unidades curriculares, permite perceber e aplicar de forma adequada e direcionada a cada doente o aconselhamento que se deve realizar ao dispensar medicamentos e outros produtos de saúde aos utentes.

Desta forma, considero que ao longo do estágio tive a possibilidade de aplicar conhecimentos teóricos já existentes com o atendimento ao público, uma vez que mesmo com a dispensa de uma receita, existem pequenas informações que podem ser transmitidas ao doente com vista a melhorar a eficácia dos medicamentos ou a redução de efeitos secundários específicos de alguns grupos de fármacos (como é o caso da toma de expetorantes ao meio do dia em detrimento de horas de jantar, da prevenção de distúrbios intestinais com a toma de antibióticos, entre outras). No entanto é de salientar que grande parte da integração dos conhecimentos teóricos ocorre aquando de um atendimento sem receita médica, pois é nessa situação que o farmacêutico é o único interveniente para

solucionar o problema do doente, sendo possível destacar aconselhamento em síndromes gripais, alergias, dores musculares, entre outras.

- **Stocks diversos de várias categorias de produtos**

Na farmácia Ygeia os *stocks* de várias categorias de produtos de saúde, como puericultura, ortopedia, cosméticos, medicamentos de uso veterinário e higiene oral são vastos e diversos, permitindo que os doentes disponham de uma oferta diversificada, garantindo que encontram soluções para os problemas e na maioria dos casos encontram especificamente os produtos que procuram.

Apesar de na atualidade, por questões económicas, este fator ser limitante para as farmácias devido ao capital que é necessário investir, sem a certeza de quando é recuperado, durante algumas unidades curriculares ao longo da formação académica, foi possível compreender que são estes os produtos que também permitem que as farmácias obtenham lucro. Este é um ponto forte para a farmácia, para os clientes e também para os profissionais que dispõem de uma vasta gama de produtos para aconselhamentos adequados.

- **Receita eletrónica desmaterializada**

A receita eletrónica é um ponto que considero muito benéfico enquanto estagiária, em várias vertentes, entre as quais: a diminuição de erros de dispensa, pois não implica interpretar uma receita em papel com escrita manual que pode ser de difícil leitura e em que muitos nomes comerciais de medicamentos ou mesmo princípios ativos não são conhecidos, assim também o desconhecimento de nomes comerciais, é contornado pela receita eletrónica, uma vez que na prescrição por DCI para um medicamento, o acesso dá-se em simultâneo para os genéricos e medicamentos de marca com esse princípio ativo; este tipo de receita permite aos doentes levantarem a medicação consoante as necessidades, evitando adquirir a receita toda num ato, sendo benéfico para doentes com prescrições médicas dispendiosas, e uma vez que é preenchida eletronicamente, tem os dados (regime de comparticipação, data, assinatura, número de unidades prescritas ou número de medicamentos prescritos) obrigatória e devidamente preenchidos, que constatei ser os erros frequentes aquando de uma receita em papel com prescrição manual.

- **Período de tempo em que decorreu o estágio**

O período de tempo em que decorreu o meu estágio considero que foi muito favorável à minha aprendizagem pois coincidiu com épocas do ano distintas, permitindo-me presenciar diversos casos clínicos. Posso salientar que no início do estágio (em março) os atendimentos

com aconselhamento farmacêutico centravam-se em estados gripais, mas com o decorrer do estágio e a aproximação ao Verão surgiram mais casos de alergias, conjuntivites alérgicas, picadas de insetos e proteção solar.

- **Estágio de verão**

O facto de ter realizado previamente um estágio de verão também facilitou a minha integração em algumas funções que me competiam realizar durante o estágio na Farmácia Ygeia, nomeadamente a receção de encomendas e a realizações de determinações no gabinete de utente, permitindo que o meu plano de estágio curricular se centrasse maioritariamente em atendimentos ao balcão, onde tinha a possibilidade aplicar o aconselhamento ao doente e assistir ao aconselhamento realizado pelos outros profissionais com muita experiência, para retirar mais conhecimentos para o meu futuro como profissional.

- **Software Sifarma 2000[®]**

O *software* que existe como base informática na Farmácia Ygeia é o SiFarma 2000[®], este é um sistema diverso e completo que permite realizar diversas funções do farmacêutico, tais como atendimento, gestão e receção de encomendas, gestão de produtos e gestão de utentes.

É um *software* de fácil compreensão que armazena as fichas de cada produto, onde é possível consultar informação científica sobre o produto, históricos de vendas, preços aprovados, etc.

Uma vez que este é intuitivo, a aprendizagem é fácil e rápida, assim considero como ponto forte para a farmácia e para o doente pois também regista o histórico de medicação dispensada ao doente sendo útil para a consulta em caso de um aconselhamento farmacêutico em que é importante conhecer o perfil farmacoterapêutico do doente para perceber se estamos perante um efeito adverso de algum medicamento.

4.2. Pontos Fracos

- **Prescrições médicas com laboratório específico**

Um aspeto que considero como ponto fraco que surgiu ao longo do estágio foram as receitas médicas com prescrições de medicamentos por DCI mas com o laboratório específico. Este facto é negativo pois em alguns casos esse medicamento não era possível de trocar (pois só é permitido se o preço for inferior) e encontrava-se esgotado, obrigando a que o médico prescrevesse uma nova receita, ou então o medicamento do laboratório não existia em *stock* na farmácia (sendo que existiam outros de preço igual mas que não podiam ser dispensados), sendo necessário encomendar ao armazenista, obrigando o doente a voltar à farmácia para levantar o medicamento e adiar o início do tratamento em caso de ser uma prescrição nova. Por este motivo considero que todas as prescrições deviam ser realizadas apenas por DCI da substância ativa.

- **Falta de formação académica em algumas áreas**

Tal como já referi anteriormente, tive a possibilidade de obter novos conhecimentos ao longo do estágio. Grande parte devido à falta de formação em algumas áreas durante o percurso académico, posso destacar temas como cosmética, puericultura e ortopedia como sendo pouco desenvolvidos em contextos letivos, mas que representam uma proporção elevada de atendimentos aos clientes da farmácia. Logo seria adequado que novos temas e mais adequados à via profissional do farmacêutico comunitário fossem integrados no plano de estudos do MICEF.

- **Medicamentos Manipulados**

Durante o meu período de estágio não tive a oportunidade de realizar medicamentos manipulados pois não surgiram na farmácia prescrições médicas deste tipo, este facto justifica-se pela existência de grande parte dos medicamentos em formas farmacêuticas industrializadas e talvez pelo custo inerente à produção de medicamentos manipulados (que inclui o custo de matérias primas, embalagem e honorários do farmacêutico). Assim, não me foi possível aplicar os conhecimentos práticos obtidos durante as unidades curriculares de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica.

4.3. Oportunidades

- **Presença em Formações**

Durante o estágio realizado tive a oportunidade de participar em algumas formações. Estas são ferramentas úteis para a formação contínua que um farmacêutico deve frequentar com vista a manter-se atualizado em relação a novas terapêuticas e patologias prevalentes na população, mas também para realizar um aconselhamento ao doente que seja o mais adequado possível.

Enquanto estagiária permiti-me obter novos conhecimentos sobre temas como problemas oculares, infeções fúngicas da pele, cosméticos, medicamentos de uso veterinário, alimentação infantil, entre outras.

- **Desenvolvimento de competências de comunicação**

Durante o estágio na Farmácia Ygeia, o desenvolvimento de competências de comunicação foi uma oportunidade pois o diálogo é a base para o aconselhamento ao doente. Este que deve perceber claramente o que o farmacêutico lhe transmite com vista a melhorar o seu estado de saúde.

O farmacêutico comunitário é também o profissional de saúde que esclarece ao doente dúvidas que surgem após uma consulta médica, e é também responsável por contactar com o médico aquando de um problema relacionado com uma prescrição.

Assim, penso que alcancei conceitos adequados para comunicação essencial ao farmacêutico, que centra em si o elo de contacto entre o médico e o doente, devendo adequar o seu discurso ao cidadão que tem perante si: há que perceber claramente o que lhe é transmitido e ser explícito ao transmitir qualquer informação a outra pessoa, nomeadamente ao doente.

- **Integração numa equipa de profissionais**

Durante o estágio curricular senti-me integrada na equipa de profissionais da Farmácia Ygeia, ao explicarem-me a realidade do farmacêutico na comunidade e incluindo-me nas suas funções. Todas as dúvidas que me surgiram ao longo do estágio foram-me esclarecidas por qualquer um dos profissionais da farmácia, que se mostraram sempre disponíveis para me auxiliar e me apresentarem aos utentes.

Também no atendimento aos doentes, percebi que estes me integraram como profissional de saúde e realçaram a importância do estágio.

- **Plano de Estágio**

O plano de estágio que desenvolvi foi uma oportunidade pois incluiu várias funções realizadas pelo farmacêutico. Este iniciou-se na receção de encomendas, onde me familiarizei com o *software* e com alguns nomes comerciais de medicamentos, em simultâneo realizei determinações de parâmetros bioquímicos, tais como pressão arterial, glicémia e colesterol, e observava atendimentos por outros farmacêuticos, para perceber o funcionamento informático e as questões importantes que o farmacêutico deve colocar ao doente aquando de um aconselhamento.

Rapidamente o meu plano de estágio centrou-se em atendimentos ao doente, que me permitiram aplicar os conhecimentos teóricos de base e melhorar o aconselhamento, sendo que com o decorrer do estágio as dificuldades ao aconselhar um doente com um problema de saúde que se desloca até à farmácia foram diminuindo.

- **Perceção real das funções do farmacêutico**

Enquanto estagiária tive a oportunidade de compreender as funções do farmacêutico na comunidade e a sua relação com os doentes, deste modo o farmacêutico é responsável por atividades que se iniciam na aquisição de medicamentos e terminam numa revisão da medicação com o intuito de confirmar que a prescrição de medicação é a adequada ao doente que se encontra perante o farmacêutico.

O farmacêutico na farmácia comunitária também é responsável por garantir o cumprimento do circuito do medicamento, desde a chegada do doente com a prescrição, seguida da dispensa dos medicamentos e posterior verificação da correta utilização e farmacovigilância, com vista a aumentar a eficácia e reduzir os efeitos adversos dos medicamentos.

4.4. Ameaças

- **Medicamentos esgotados nos armazenistas**

Quando os medicamentos não existem no *stock* da farmácia, é realizado um pedido ao armazenista que entrega na farmácia no próprio dia ou no dia seguinte, obrigando o doente a deslocar-se novamente à farmácia para levantar a medicação, no entanto não implica nova deslocação ao médico nem a suspensão da terapêutica.

A existência de medicamentos esgotados a nível dos armazenistas é uma ameaça ao bem-estar do doente pois obriga-o a suspender a terapêutica ou a deslocar-se ao médico para obter uma nova prescrição. Durante o meu período de estágio pude constatar que existiam diversos medicamentos que se encontravam esgotados sem previsão de reposição, obrigado o doente a suspender o medicamento que tomava e iniciar outro para a mesma indicação. Assim, uma característica que pode diminuir a prevalência destes casos é a prescrição médica apenas por DCI do princípio ativo.

- **Parafarmácias e superfícies comerciais**

As parafarmácias e outras superfícies comerciais com venda de MNSRM são uma ameaça às farmácias e ao aconselhamento farmacêutico, pois em muitas destas não existem colaboradores com formação adequada, logo dispensam ao doente qualquer produto que é requerido, não o informando se de facto é aconselhado, uma vez que em muitos casos o doente não tem conhecimentos. Nas farmácias estes problemas são minimizados pois quando um doente pede um MNSRM, o farmacêutico realiza sempre um conjunto de questões a fim de confirmar se esse é o tratamento adequado à patologia e ao doente.

- **Condição económica atual**

A condição económica atual da população é uma ameaça ao bem estar dos utentes da farmácia, uma vez que estes adquirem alguns produtos em supermercados devido ao custo inferior, mas que são prejudiciais, levando ao surgimento de problemas associados que acarretam maiores custos para depois os resolver.

Também na compra de MSRM sem participação, alguns doentes optam por não realizar esses tratamentos devido ao custo mais significativo para o doente, colocando em causa a melhoria da qualidade de vida do utente.

5. Casos Clínicos

Durante o estágio surgiram alguns casos em que o aconselhamento foi fundamental e representam a aplicação da formação teórica, assim em seguida destaco alguns.

- Uma cliente desloca-se à farmácia queixando-se de diarreia e pedia um medicamento para parar a diarreia, após algumas questões a senhora refere que está a tomar um antibiótico. Assim, pude concluir que a diarreia é originada pelo antibiótico que como efeito secundário desregula a flora intestinal. Aconselhei um suplemento com probióticos para estabilizar a flora intestinal e alertei também para a probabilidade de surgimento de candidíase vaginal, que pode ser prevenida com uma solução de higiene íntima que repõe o pH ácido.
- Uma mãe dirige-se à farmácia e pede um medicamento para aliviar o desconforto gengival de um bebé que teria os primeiros dentes a nascer. Aconselhei um bálsamo de primeiros dentes para massajar nas gengivas 4 vezes por dia, que apresenta um efeito fresco e calmante. Também referi um brinquedo próprio em silicone para a massagem gengival, pode ser aconselhado a partir dos 4 meses, e deve ser colocado no frigorífico para refrescar e dar ao bebé para aliviar o desconforto.
- Um cliente desloca-se à farmácia com prurido num braço, diz ter sido mordido por um inseto, não refere alergias nem medicação crónica. Assim, aconselhei a toma de um anti-histamínico como a cetirizina 10 mg, 3 dias e a aplicação de um creme anti prurido composto por Prometazina 20 mg/g. Alertei também caso existisse persistência ou agravamento dos sintomas para consultar um médico.
- Um jovem chega à farmácia com um olho vermelho, sem dor nem secreções, apenas com corrimento lacrimal e comichão, refere que é a primeira vez que surgiu e não toma medicação crónica nem tem outras patologias. Como se deve tratar de uma conjuntivite alérgica, aconselhei a higiene ocular com soro fisiológico em monodoses e a aplicação de uma gota de um colírio com cromoglicato de sódio 20 mg/ml, 3 vezes por dia até melhoria dos sintomas. Alertei também caso existisse persistência ou agravamento dos sintomas para consultar um médico.

6. Conclusão

Após o término do estágio curricular, posso concluir que o farmacêutico na comunidade desempenha diversas funções de elevada importância e responsabilidade, mas é o profissional de saúde em que o doente deposita mais confiança para resolver qualquer problema ou esclarecer alguma dúvida, sabendo que tem disponibilidade de uma forma mais acessível.

O farmacêutico coloca em contacto o doente com o medicamento prescrito pelo médico e é responsável por fornecer informação que vise o uso racional do medicamento. É fulcral a sua formação contínua para um aconselhamento de qualidade ao doente e que demonstre benefícios céleres, pois assim garante a continuidade do tratamento e a confiança no trabalho do farmacêutico.

Deste modo, considero muito importante para o percurso académico a realização do estágio curricular pois só este permite a aplicação prática da formação teórica e o contacto com o doente.

Ter realizado o estágio curricular na farmácia Ygeia foi uma excelente oportunidade pois é uma farmácia muito atual, com uma diversidade de produtos de diferentes categorias, engloba clientes fidelizados de diversas faixas etárias e é composta por uma equipa de profissionais de excelente qualidade e com grande experiência sempre disponíveis para todos os clientes e cujo foco principal é o doente.

7. Bibliografia

Decreto-Lei n.º 307, de 31 de Agosto de 2007 - **Regime jurídico das farmácias de oficina**

Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos - **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária**, 3ª edição, 2009

Ordem dos Farmacêuticos - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**

Ordem dos Farmacêuticos - **A Farmácia Comunitária** [Em linha] [Consultado a 24-06-2018]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

Parte 3 - Monografia “A Utilização de Helmintas na
Terapêutica da Asma”

I. Abreviaturas e Siglas

Anti-IgE – Anti - Imunoglobulina E

B reg – Linfócito B regulador

ES product – *Excretory/Secretory product* (Produto Excretado/Secretado)

IgA – Imunoglobulina A

IgE – Imunoglobulina E

IgG – Imunoglobulina G

IL-4 – Interleucina 4

IL-5 – Interleucina 5

IL-9 – Interleucina 9

IL-10 – Interleucina 10

IL-12 – Interleucina 12

IL-13 – Interleucina 13

IL-17 – Interleucina 17

IL-21 – Interleucina 21

IL-22 – Interleucina 22

PAMPs – *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (Padrões Moleculares associados a Patogêneos)

PRRs – *Pattern Recognition Receptors* (Recetores de Reconhecimento de Padrões)

Th 1 – Linfócito T *helper* 1

Th 2 – Linfócito T *helper* 2

Th 17 – Linfócito T *helper* 17

TGF – *Transforming Growth Factor* (Fator de Crescimento Transformante)

TNF – *Tumor Necrosis Factor* (Fator de Necrose Tumoral)

TLR – *Toll Like Receptor*

T reg – Linfócito T regulador

2. Resumo

A Asma é uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias, causada por alérgenos e com predisposição genética. Afeta maioritariamente jovens e não tem cura, apenas terapêuticas para atenuar os sintomas e controlar as crises.

Os helmintas são parasitas que causam infeções principalmente no trato gastro intestinal e são transmitidos por via fecal-oral, através de alimentos ou água contaminada. Apresentam elevada prevalência a nível mundial, principalmente em países subdesenvolvidos.

O Homem devido ao seu sistema imunológico complexo e bem desenvolvido é capaz de eliminar estas infeções. Por sua vez, os helmintas desenvolveram mecanismos para evadir a resposta imunitária do hospedeiro, produzindo moléculas que são libertadas no hospedeiro e têm efeito modulador da resposta imunológica, mantendo a infeção de uma forma crónica. Deste modo, os helmintas têm propriedades imunoreguladoras no Homem.

Os produtos secretados e excretados pelos helmintas, principalmente proteínas, e os próprios helmintas levam à produção de compostos anti-inflamatórios, aumentando a produção de interleucinas anti-inflamatórias e mobilizando linfócitos para uma resposta reguladora, podendo ser usados em doenças com génese inflamatória como por exemplo a asma.

Vários estudos com helmintas foram já realizados em modelos murinos, mas também em humanos com o objetivo de identificar os compostos com atividade e de que modo podem ser isolados para desenvolver novas terapêuticas para doenças inflamatórias e autoimunes.

Palavras-chave

Helminta; asma; sistema imunológico; produtos excretados/secretados; terapêutica; inflamação.

3. Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, caused by allergens and with genetic predisposition. It mostly affects young people and doesn't have cure, only therapies to reduce symptoms and control crises.

Helminths are parasites which cause infections mainly in the gastro intestinal tract and they are transmitted by fecal-oral way, through food or contaminated water. They are highly prevalent worldwide, especially in underdeveloped countries.

The host through its complex and well-developed immune system, can eliminate these infections. In this way, helminths have developed mechanisms to avoid host immune responses, producing molecules that are released into the host and have a modulatory effect on the immune response, keeping the infection in a chronic way. So, helminths have immunoregulatory properties in humans.

Helminth's excretory/secretory products, mainly proteins, and the helminths themselves lead to the production of anti-inflammatory molecules, increasing the production of anti-inflammatory interleukins and activating lymphocytes to a regulatory response, so they can be used to act on inflammatory diseases such as asthma.

Several studies with helminths have already been carried in murine models but also in humans with the objective of identifying the molecules with activity and how they can be isolated to develop new therapeutics for inflammatory and autoimmune diseases.

Key-words

Helminth; asthma; immune system; excretory/secretory products; therapy; inflammation.

4. Introdução

Na atualidade, em que se verifica um aumento da incidência de doenças alérgicas e autoimunes em países desenvolvidos, observa-se uma diminuição da prevalência de infeções, nomeadamente por parasitas. (HARNETT, M. M., 2017) Neste grupo de doenças está incluída a Asma, uma doença crónica das vias respiratórias, que predomina em crianças e jovens. Esta patologia não tem cura efetiva e a terapêutica centra-se em evitar os períodos de crise ou controlar os sintomas durante a crise respiratória. Contudo, com a caracterização dos mecanismos fisiológicos que provocam a asma, a terapêutica pode ser alterada, aumentando a eficácia e diminuindo os efeitos adversos. (HOLGATE, S. T., 2011)

Os helmintas são parasitas que apresentam elevada prevalência, principalmente em países subdesenvolvidos, e têm infestado o Homem ao longo dos tempos. A mortalidade por estes parasitas é reduzida e a evolução permitiu a sobrevivência do parasita e do hospedeiro. (WAMMES, L. J., 2014)

O sistema imunológico do hospedeiro desencadeia mecanismos para eliminar o parasita, como a inflamação e a produção de anticorpos, mas o parasita produz compostos que têm a capacidade de modular a resposta do sistema imunológico, impedindo a sua eliminação e assim, verifica-se o estabelecimento de infeção crónica. (FINLAY, C. M., 2014)

Vários estudos são desenvolvidos com o objetivo de determinar quais os produtos secretados e excretados pelos helmintas com capacidade de modular as respostas imunes do hospedeiro. Pretende-se conhecer quais os helmintas benéficos, as moléculas específicas com atividade anti-inflamatória, qual a forma de administração mais adequada e o tempo de tratamento mais apropriado. (FRIBERG, I. M., 2010)

Com esta monografia pretendo fazer uma revisão de vários estudos realizados para perceber as reflexões que estão a ser conduzidos nesta área e que se apresentam com um futuro promissor de elevada importância para os doentes que sofrem diariamente com asma.

5. Helmintas

Os helmintas são parasitas que se incluem num grupo de seres vivos eucariotas multicelulares, pertencentes ao Reino Animal. Apresentam grande variedade de nichos ecológicos, habitando no solo, na água, no Homem, etc. (FINLAY, C. M., 2014)

Estabelecem a sua alimentação através da absorção ou ingestão de nutrientes. São seres bastante adaptados ao hospedeiro, em geral com ciclos de vida complexos e, em geral, incluem mais do que um hospedeiro. (FINLAY, C. M., 2014; SEPULVEDA, M. S., 2013)

Quanto à forma de reprodução, na maioria dos casos é sexuada, exceto nos helmintas hermafroditas, em que o ser adulto produz óvulos e espermatozoides em simultâneo.

5.1. Características e Grupos

Os helmintas são também designados de “vermes” e são seres invertebrados, classificados de acordo com a sua morfologia e o hospedeiro final que parasitam. O ciclo de vida é composto por diferentes estádios, em que o parasita apresenta morfologia distinta: ovo, larva e ser adulto. (FINLAY, C. M., 2014; CASTRO, G. A., 1996; LEVINSON, W., 2016)

Em relação à morfologia, os helmintas têm um revestimento externo (tegumento ou cutícula) que tem funções diversas, tais como proteção, absorção, excreção e secreção. (FINLAY, C. M., 2014)

Os helmintas, dividem-se em dois grandes grupos: Platelmintas e Nematelmintas.

Os Platelmintas são parasitas com o corpo achatado e com simetria bilateral corporal. Incluem Céstodes de corpo longo que varia de 2 mm a 10 m, segmentado em proglótides e hermafroditas, (ex. *Taenia solium*) e Tremátodes, corpo em forma de folha e apresentam ventosas (ex. *Fasciola hepatica*). Não possuem sistema circulatório ou respiratório especializados, assim devido à sua forma plana, o oxigénio, entra no seu organismo por difusão. Os Nematelmintas (ex. *Enterobius spp.*, *Ascaris spp.*) apresentam corpo alongado, redondo, não segmentado, dimorfismo sexual e o macho é normalmente de menores dimensões. Apresentam um sistema digestivo tubular com uma abertura em cada extremo. (CASTRO, G. A., 1996; FINLAY, C. M., 2014; LEVINSON, W., 2016)

5.2. Infecção no Homem

São inúmeros os parasitas que infetam o Homem, provocando estados patológicos de intensidade variável, desde formas assintomáticas até provocar a morte (raramente).

(FINLAY, C. M., 2014) Estima-se que um quarto da população mundial esteja infetada por parasitas helmintas, sendo que a maioria habita em países subdesenvolvidos. Observa-se uma elevada correlação entre falta de condições de higiene e presença de helmintíases bem como entre a localização geográfica de hospedeiros intermediários e infeções ativas. (MATTHEWS, B. E., 1998)

No Homem os sintomas característicos de uma infeção por helminta são a anemia crónica, malnutrição e fadiga. Mas podem ser mais graves como doença inflamatória crónica, lesão tecidual e fibrose, que permanecem mesmo após a eliminação do parasita. (FINLAY, C. M., 2014) As infeções são mais comuns nas crianças e também são nelas que ocorrem os sintomas mais graves (atraso de crescimento, disfunções cognitivas, etc.) bem como o maior número de parasitas.

No Homem destacam-se segundo as helmintíases: a ascaridíase (por *Ascaris lumbricoides*); a teníase (por *Taenia solium* ou *Taenia saginata*); a ancilostomíase (por *Necator americanus*, e outros); a oxiúriase (por *Enterobius vermicularis*) e a fasciolíase (por *Fasciola hepatica*). (LEVINSON, W., 2016)

Os nemátodes são os mais prevalentes mundialmente principalmente *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*. Em Portugal, a maioria das infeções por helmintas é provocada por *Trichuris trichiura* (cerca de 3%), contudo não se sabe exatamente a taxa de infeção por *Enterobius vermicularis*. (FERNANDES, S., 2011)

Consoante a espécie do helminta (ex. *Schistosoma mansoni*, *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, etc.), a migração durante o ciclo de vida pode implicar uma passagem pelo pulmão, simplesmente para desenvolvimento morfológico (maturação) ou como acesso interno ao habitat onde parasita o hospedeiro. São várias as espécies de helmintas cujos estádios larvares migram através do pulmão do hospedeiro infetado ou cuja deposição de ovos ocorre neste órgão. (SCHWARTZ, C., 2018) Estes processos, migração ou deposição de ovos, provocam danos no tecido pulmonar, tais como:

- Lesão mecânica ou enzimática no parênquima e epitélio pulmonar, apresentando o doente sinais como tosse, sibilos, pneumonia eosinófila ou síndrome de Löffler (acumulação aguda de eosinófilos no tecido pulmonar);

- Superinfeção pulmonar causada pela deposição de ovos, que prejudica a função respiratória, provoca edema, dispneia e efusão pleural (acumulação de fluido entre o pulmão e o tórax);

- Hipertensão pulmonar pela à acumulação dos ovos dos parasitas nas veias pulmonares que pelo elevado tamanho são encapsulados por granulomas que se tornam fibrosos devido à acumulação de colagénio.

5.3 Prevenção e Tratamento

A melhoria das condições de higiene é o primeiro passo para a prevenção das infeções por helmintas uma vez que a via de transmissão dominante é a fecal-oral. Mas também se deve considerar a desparasitação de animais de companhia, a confeção de comidas de forma adequada, evitando carnes cruas, e também a desparasitação humana. (FERNANDES, S., 2011; GUIMARÃES, S., 2014)

Quanto ao tratamento, os fármacos atuais apresentam grande eficácia e reduzida toxicidade. O grupo de anti-helmínticos divide-se em fármacos ativos contra céstodes, nemátodes e tremátodes. (GUIMARÃES, S., 2014) Para os céstodes, infeções principalmente por *Taenia* spp., os fármacos disponíveis são o praziquantel e o albendazol. Para os nemátodes, em que a maior prevalência deve-se *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* e *Trichuris trichiura*, os fármacos são a piperazina, o pirantel, o mebendazol, o flubendazol e o albendazol. Para os tremátodes, dos quais a *Fasciola hepatica*, os fármacos são o praziquantel e o triclabendazol. (GUIMARÃES, S., 2014)

6. Asma

6.1. Definição e descrição

A asma é definida como uma doença inflamatória crónica das vias respiratórias e que se caracteriza por uma reatividade aumentada dos vasos respiratórios condutores ao contacto com vários estímulos tais como alérgenos, esforço físico, poluentes ambientais, agentes patogéneos (vírus, bactérias, etc.) ou alterações emocionais. (KINDT, T. J., 2008; PITREZ, P. M., 2015)

Como consequência da reatividade aumentada, desencadeia-se contração da musculatura lisa (muito acentuada e rápida), edema da mucosa respiratória e hipersecreção de muco, que provoca obstrução generalizada das vias respiratórias, mas reversível, com variação do fluxo respiratório. (GUIMARÃES, S., 2014; HOLGATE, S. T., 2011)

Os principais sintomas são tosse, falta de ar, aperto no peito e sibilos respiratórios. No doente existem períodos de respiração normal e períodos de crise. (HOLGATE, S. T., 2011)

6.2. Enquadramento histórico

A designação Asma tem origem na palavra grega que significa diminuição da respiração e engloba problemas clínicos do coração e dos pulmões. Só em meados do século dezanove, o termo se tornou específico para a definição da doença caracterizada pela obstrução do fluxo respiratório. (HOLGATE, S. T., 2011)

Foi William Osler, pioneiro da medicina científica, que em 1860 conjugou a observação clínica, a fisiologia e a patologia para compreender e descrever a asma. Osler constatou que era possível atenuar os sintomas da asma aconselhando os doentes a ingerir café preto forte. Este é rico em xantinas, teofilina e teobromina, conhecidos como broncodilatadores. (HOLGATE, S. T., 2011)

No século XIX recorria-se à inalação do fumo da erva indiana *Datura stramonium* que continha alcalóides broncodilatadores mas cujo risco demonstrou-se ser elevado. (JACKSON, M., 2010)

Com a descoberta da adrenalina em 1901, a terapêutica da asma alterou-se. Primeiro utilizou-se injeções de adrenalina e mais tarde passou a ser administrada através de aerossóis. Em 1947 foi descoberta a isoprenalina que substituiu a inalação de aerossóis de adrenalina. Contudo, devido ao uso excessivo desta preparação verificou-se um aumento da mortalidade, obrigando à sua restrição. (WALDECK, B., 2002)

Em 1968 David Jack realizou investigações químicas em broncodilatadores adrenérgicos com anel catecol (como a adrenalina e a isoprenalina) e desenvolveu um novo composto, o Salbutamol, também com efeito broncodilatador. (HOLGATE, S. T., 2011)

Contudo todos os broncodilatadores até à data descobertos apresentavam curta duração de ação, o que apresentava riscos de uso abusivo durante os períodos de crise, surgindo então a necessidade de alterar a terapêutica, introduzindo fármacos anti-inflamatórios. Em simultâneo, modificações químicas realizadas no Salbutamol, levaram ao desenvolvimento de broncodilatadores de longa duração de ação com o Salmeterol e o Formoterol. (SEARS, M. R., 2005)

Nos anos 60, após a descoberta da cortisona e da hidrocortisona (corticosteróides), estas foram também administradas na asma, através de inalação ou por via oral, demonstrando eficácia no tratamento das exacerbações e na prevenção de episódios agudos de asma. (ALBERTSON, T. E., 2015; HOLGATE, S. T., 2011)

Recentemente foram desenvolvidos diversos dispositivos inalatórios com o intuito de facilitar a inalação dos fármacos e aumentar a ação no organismo. (HOLGATE, S. T., 2011)

6.3. Tratamento Farmacológico Atual

Antes de iniciar qualquer tratamento é necessário classificar o grau de asma de cada doente. Para tal é necessário conhecer a intensidade dos sintomas, a frequência das crises, as comorbilidades associadas e os exames respiratórios (espirometria). Então é possível iniciar o regime terapêutico mais adequado a cada caso. (FREITAS, M. G. G., 2018)

Em primeiro lugar é importante cumprir tratamentos não farmacológicos (cessação tabágica, educação alimentar, prática de exercício físico, vacinação e evicção de exposição a fatores desencadeantes) e só depois é iniciado o regime terapêutico. A terapêutica divide-se em duas classes: de alívio e de controlo. A terapêutica de alívio é utilizada em casos de urgência em crises. A primeira linha consiste na inalação de um agonista β -2 de curta duração de ação (ex. Salbutamol). A terapêutica de controlo é administrada diariamente e é mais variada, mas a mais frequente é a inalação de corticosteróides em doses que sejam as menores mas eficazes (ex. Fluticasona), seguindo-se depois os antileucotrienos orais (ex. Montelukaste), metilxaninas orais (ex. Teofilina), agonistas β -2 de longa duração de ação por inalação (ex. Salmeterol), anticolinérgicos de longa ação (ex. Brometo de Ipratrópio) ou por último corticosteróides orais em dose baixa (ex. Metilprednisolona). As combinações de fármacos são vastas e dependentes de doente para doente, consoante a gravidade da doença. (FREITAS, M. G. G., 2018)

A terapêutica da asma evolui a passos largos com o desenvolvimento de dispositivos inaladores que contêm associações de fármacos (ex. Diskus, Turbohaler, etc.), com vista à diminuição da frequência e da severidade das crises, permitindo que os doentes se encontrem estabilizados com a medicação diária de controlo. (FREITAS, M. G. G., 2018)

7. Teoria da Higiene

Em 1970 desenvolveu-se a hipótese de correlação entre doenças alérgicas e condições de higiene ambiental. Observou-se que numa população urbana, os níveis de incidência de alergias eram superiores aos níveis de uma população rural que apresentava maior contacto com infeções virais, bacterianas e helmínticas. (FINLAY, C. M., 2014; HELMBY, H., 2015; SMITS, H. H., 2016)

A Teoria da Higiene indica a simultânea diminuição da exposição na infância a agentes patogêneos, originada por agregados familiares reduzidos, melhor qualidade de vida,

condições de higiene pessoal mais adequadas, com um maior risco de desenvolvimento de doenças alérgicas anos mais tarde. (FINLAY, C. M., 2014; HELMBY, H., 2015; SMITS, H. H., 2016)

A causa para o desenvolvimento aumentado de problemas imunológicos, a nível populacional, coincidiu com a urbanização das comunidades e o desenvolvimento económico, enquanto que a nível pessoal individual não é claramente conhecido, mas possivelmente centra-se no maior contacto com alérgenos, alterações da qualidade do ar e melhoria da qualidade de vida. A exposição na infância a agentes patogéneos intestinais como helmintas, também parece estar associada, uma vez que as infeções intestinais parasitárias apresentavam elevada prevalência em todo o mundo, enquanto que atualmente centram-se maioritariamente em países subdesenvolvidos, nos quais a prevalência de doenças imunes é menor. (FINLAY, C. M., 2014; HELMBY, H., 2015; SMITS, H. H., 2016)

Perante tais evidências, sabe-se que os helmintas têm a capacidade de modular a resposta do organismo hospedeiro para uma situação de “Tolerância Anti-inflamatória”, associada com o aumento de doenças inflamatórias e diminuição de infeções por helmintas. Esta hipótese continua válida e pode relacionar-se com outras doenças inflamatórias e imunológicas, como Esclerose Múltipla, doença de *Crohn*, artrite reumatoide, etc. (FINLAY, C. M., 2014; HELMBY, H., 2015; SMITS, H. H., 2016)

8. Sistema Imunológico do Homem

O Homem possui um sistema imunológico que tem como função proteger o organismo e defende-lo de tudo o que é estranho, eliminando agentes patogéneos externos (bactérias, parasitas, etc.) mas também internos (células tumorais, radicais livres, etc.). O sistema imunológico compreende dois tipos de resposta: a resposta inata e a resposta adaptativa. (GUIMARÃES, S., 2014) A resposta inata é a primeira defesa, é altamente efetiva e a sua constituição compreende uma barreira física (pele e mucosas), compostos químicos e células como os neutrófilos, monócitos, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas e células *natural killer*. É uma resposta considerada de não específica pois neutraliza o que não é composição do próprio organismo e não tem capacidade de memória. A resposta adaptativa é uma segunda linha de defesa, sucedendo à resposta inata e as células efectoras são os linfócitos B e T. É específica e tem capacidade de memória, no entanto pode atuar contra células do organismo, criando doenças autoimunes. (KINDT, T.J., 2008; PARIJA, S. C., 2012)

Os recetores nas células para os diversos antígenos são de elevada importância pois só assim é possível que seja criada uma resposta efetiva do sistema imunológico. Existem os Recetores de Reconhecimento de Padrões (em inglês *pattern recognition receptors*; *PRRs*) que reconhecem Padrões Moleculares associados a Patógenos (em inglês *pathogen-associated molecular patterns*: *PAMPs*). A ligação de ambos origina a resposta imunológica adaptativa (mediada por linfócitos Th1 e Th17) contra patógenos microbianos. (FINLAY, C. M., 2014; FRIBERG, I. M., 2010)

No pulmão, antígenos apresentados pelas células dendríticas aos linfócitos T CD4 levam à diferenciação dos linfócitos T *helper* em Th2 e ocorre libertação de citocinas pró-inflamatórias. Estas estimulam os linfócitos B que produzem IL-4, aumentam os recetores de IgE (para existir ação vasodilatadora) e ativam eosinófilos. Os eosinófilos iniciam a sua função no epitélio pulmonar e libertam substâncias que causam lesões neste epitélio, expondo terminais de fibras sensitivas que provocam a libertação de outros mediadores inflamatórios. (GUIMARÃES, S., 2014)

A lesão do epitélio pulmonar e a atividade de células inflamatórias leva a que esta resposta se torne crónica, provocando obstrução das vias respiratórias e aumento da reatividade das células do tecido brônquico a alérgenos, criando, assim, uma situação que limita a qualidade de vida do doente asmático e obriga a terapêuticas para controlar a inflamação e a resposta imunológica exacerbada. (GUIMARÃES, S., 2014)

9. Helmintas como Imunoreguladores

Com a entrada do helminta num hospedeiro, o sistema imunológico atua de modo à neutralização do parasita, mas de forma oposta, o parasita desenvolve mecanismos para escapar à resposta imunológica. (MCKAY, D. M., 2009)

Como se observa na figura 1, indivíduos infetados por helmintas apresentam maiores populações de células T reguladoras e por sua vez maior proporção de linfócitos Th2 e menor de Th1 e Th17, ao contrário do que se verifica após a eliminação da infeção, em que termina a supressão imune originando uma inflamação mais acentuada. (WAMMES, L. J., 2014)

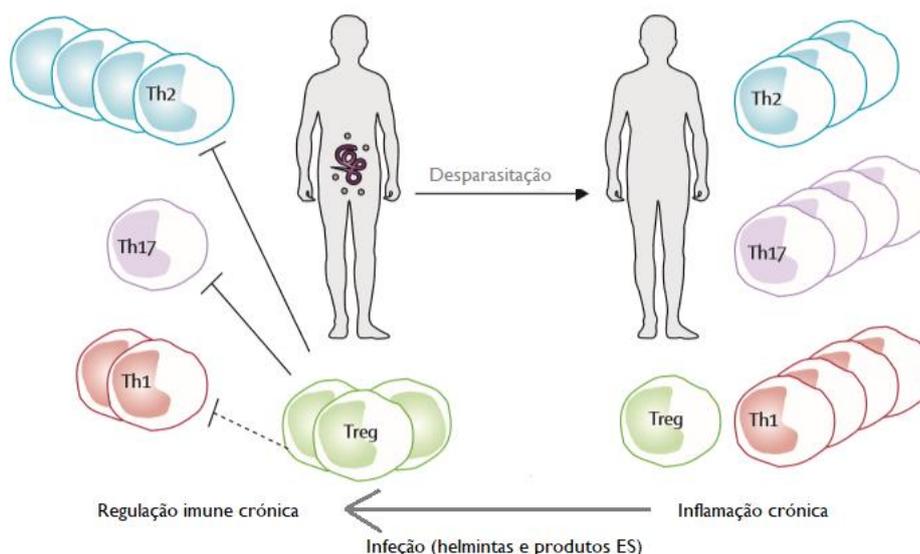


Figura 1 – Representação dos efeitos nas células do sistema imune, na presença e na ausência de infecção helmíntica. (Adaptado de WAMMES, L. J., 2014)

Os parasitas foram forçados a uma evolução fisiológica com o objetivo de conseguirem sobreviver à resposta imunológica do hospedeiro, permitindo-lhes reproduzirem-se. Os helmintas estimulam o sistema imunológico do hospedeiro por lesão tecidual, produção de ovos ou secreção de moléculas imunomoduladoras, que têm efeito imunossupressor no hospedeiro ou conferem função reguladora a células do sistema imunológico inato ou adaptativo. (FINLAY, C. M., 2014) Desta forma, os helmintas têm a capacidade de produzir compostos com atividade anti-inflamatória, que podem beneficiar o hospedeiro numa atuação mais ligeira a uma patologia inflamatória já existente.

A maioria dos helmintas e os seus produtos induzem macrófagos anti-inflamatórios, linfócitos Th2 que induzem uma resposta imunológica intensa do tipo 2 caracterizada pelo aumento de células T reguladoras que produzem elevados níveis de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-21 e IL-33) e TGF, e suprimem mastócitos, eosinófilos e basófilos (células-chave da inflamação). Deste modo, limitam a resposta inflamatória do hospedeiro. No entanto, esta não é só específica para o helminta, sendo capaz de modificar a resposta imunológica do hospedeiro para outros antígenos, como alérgenos em doentes asmáticos. (AZAD, F. J., 2015; CRUZ, A. A., 2017; FINLAY, C. M., 2014; FRIBERG, I. M., 2010; HARNETT, M. M., 2017; SCHWARTZ, C., 2018)

O aumento de IL-10 e TGF- β por parasitas pode também inibir a expressão de genes que codificam citocinas pro-inflamatórias e assim diminuir a inflamação alérgica. (AZAD, F. J., 2015)

As variações genéticas que induzem a proteção contra helmintas e o risco de alergias dividem-se em dois grupos: o primeiro as que afetam a resposta imunológica Th2 e o segundo as que afetam mecanismos regulatórios. No primeiro caso, em que é afetada a resposta imunológica Th2, quando de uma infecção helmíntica foram selecionados os genes comuns de sinalização da resposta Th2 e os genes que promovem o desenvolvimento de alergias e asma. (CRUZ, A. A., 2017; WEISS, S., 1998)

Quando são afetados mecanismos regulatórios, considera-se que alterações nos níveis de citocinas desempenham um papel importante em mediar a supressão imunitária em resposta a helmintas. Assim como variações genéticas na IL-10 podem ser associadas em simultâneo a asma/alergia e infecção helmíntica. (CRUZ, A. A., 2017)

A supressão imunitária centra-se na inibição da resposta Th1 e Th17 do hospedeiro que pode ser realizada de duas formas (FINLAY, C. M., 2014) como se observa na figura 2:

- Indução de células T reg:

Produtos de helmintas induzem macrófagos ou células dendríticas a produzir Fator de Crescimento Transformante (TGF- β), IL-10 e ácido retinóico que por sua vez induzem células T reguladoras que vão suprimir a resposta do tipo Th2 e a resposta Th1 e Th17.

- Ativação da resposta do tipo 2 (pelos linfócitos Th2):

Helmintas produzem moléculas imunomoduladoras que ativam células inatas do tipo 2 (basófilos, macrófagos e células linfoides inatas) que produzem IL-4 (anti-inflamatória) que por sua vez leva à diferenciação de linfócitos Th2 que suprimem a resposta Th1 e Th17.

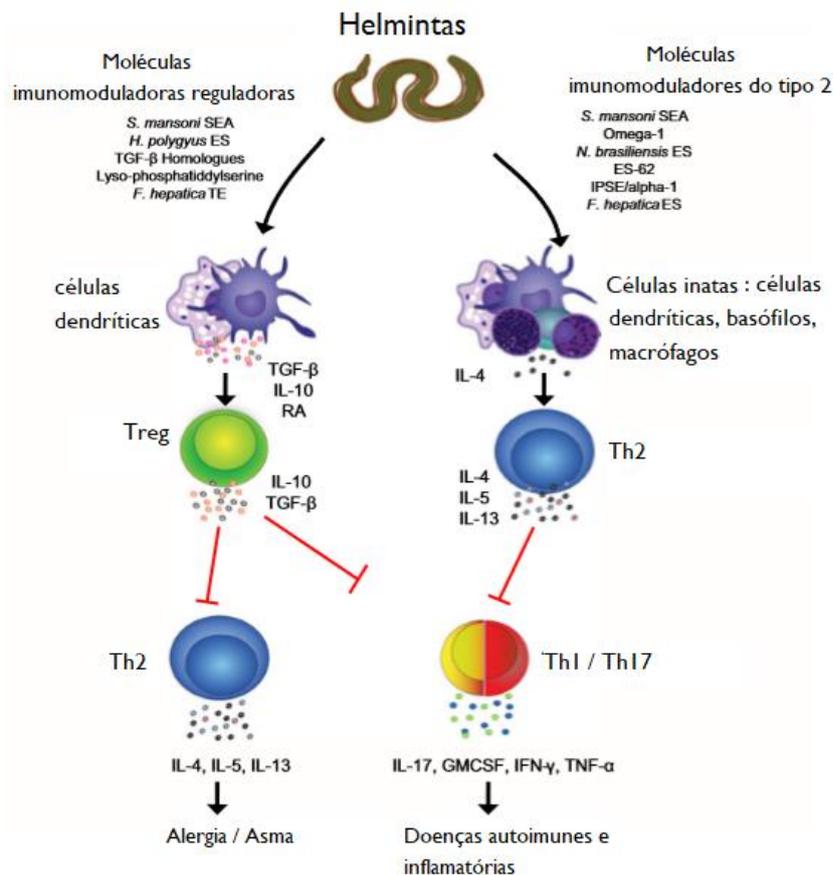


Figura 2 – Helminths suprimem a alergia/asma e condições autoimunes através de duas respostas principais: Moléculas imunomoduladoras reguladoras ou Moléculas imunomoduladoras tipo 2. (Adaptado de FINLAY, C. M., 2014)

A supressão imunitária provocada pelo parasita não é robusta o suficiente para destruir o hospedeiro, apenas impede a eliminação do parasita. Esta supressão do sistema imunológico tem benefícios, mas também apresenta desvantagens no Homem. A vantagem é a supressão de sinais da infeção, como as reações inflamatórias, alérgicas e autoimunes a outros antígenos. As desvantagens podem ser a redução da imunidade originada por uma vacina previamente administrada, maior suscetibilidade a outras infeções e redução dos mecanismos de supressão do desenvolvimento de células tumorais. (MAIZELS, R., M., 2016 a; MCKAY, D. M., 2009)

Existe também uma hipótese de que durante uma infeção por helminta as Imunoglobulinas do tipo E produzidas são policlonais, logo os recetores de elevada afinidade dos mastócitos e dos basófilos permanecem saturados com anticorpos de baixa afinidade, devido à sua variação conformacional (uma vez que não são monoclonais), impedindo que ocorra a desgranulação destas células, com a libertação de mediadores pró-alérgicos, como a histamina e as prostaglandinas, prevenindo assim as reações alérgicas características de várias doenças como a asma. (SCHWARTZ, C., 2018)

As imunoglobulinas do tipo E desempenham um papel de proteção contra as infeções parasitárias. Assim, o tratamento de doentes asmáticos em estado avançado com anticorpos anti-IgE origina discussão quanto ao risco de propagação de infeções por helmintas ou agravamento das mesmas. Existem homólogos de alergenios produzidos por helmintas que são semelhantes aos alergenios ambientais e provocam uma reatividade cruzada em IgE e sensibilização cruzada em modelos animais. Esta situação induz falsos positivos na determinação de IgE em diagnósticos de alergia e provoca também maior morbidade pela inflamação aumentada contra os alergenios. Neste caso, a reatividade cruzada pode mobilizar respostas inflamatórias exageradas aquando de infeções por helmintas. (CRUZ, A. A., 2017)

10. Produtos Excretados/Secretados (*Excretory/Secretory Products*) de Helmintas

Cada espécie de helminta produz diferentes moléculas que induzem a expressão de linfócitos Th2. Contudo, apresentam também atividade imunomoduladora e promotora da reparação tecidual (HARNETT, M. M., 2017) cuja finalidade é escapar às respostas imunes do hospedeiro. (FINLAY, C. M., 2014; FRIBERG, I. M., 2010)

Estes compostos produzidos pelos helmintas são diversas biomoléculas que se encontram nas suas excreções ou secreções e são designados de Produtos Excretados ou Secretados (ES), (FRIBERG, I. M., 2010) e podem também ser designados de Secretoma. (HARNETT, M. M., 2017)

Estes compostos têm a capacidade de alterar diferentes fases da resposta imunológica, tais como modular a resposta de células dendríticas, induzir células T reguladoras e modificar a expressão de Recetores de Reconhecimento de Padrões (PRR's). (FRIBERG, I. M., 2010; ZAKARI, A., 2015)

A exposição crónica e repetida a helmintas, como ocorre aquando de infeções recorrentes, origina um fenótipo regulador Th2 modificado que atua como anti-inflamatório e afeta a resposta dos PRR's, com vista a proteger o hospedeiro de inflamações crónicas que não são benéficas. Assim, ao contato com um novo patogéneo, os PRR's encontram-se modificados e a intensidade da resposta inflamatória é alterada. Deste modo, doenças com uma patologia de inflamação, como a asma, podem beneficiar desta reação do sistema imunológico pois a exacerbação da inflamação pode ser atenuada. (FRIBERG, I. M., 2010)

Um exemplo de PRR's são os *Toll-Like Receptors*, estes recetores são proteínas expressas à superfície de células imunitárias inatas, reconhecem patogéneos (os ligandos) e iniciam a resposta imunológica (FRIBERG, I. M., 2010). Os TLR são recetores biológicos responsáveis pela imunovigilância, com vista a detetar precocemente antígenos patogéneos. Existem nove subtipos diferentes de acordo com os ligandos que reconhecem, participam na fisiopatologia da asma, encontrando-se em células do tecido pulmonar, células do sistema imunológico (células dendríticas, macrófagos, etc.), células do músculo liso pulmonar e células nervosas do pulmão. A atividade destes recetores pode ser alterada por produtos secretados e libertados por helmintas e, são assim, uma hipótese de tratamento para a Asma. (ZAKARI, A., 2015)

No Homem, verificou-se um aumento na expressão de TLR-1 e TLR-2 em doentes asmáticos em relação ao grupo controlo. Também se sabe que crianças de ambientes rurais com menor risco de alergias contêm uma expressão mais acentuada de TLR-2. (ZAKARI, A., 2015)

Em ratos com asma induzida, a ativação de TLR-1 ou TLR-2 tanto diminuía a inflamação do tecido pulmonar como agravava os sinais de asma. Assim, os resultados obtidos foram contraditórios. No entanto, de entre os restantes subtipos de TLR, a ativação dos subtipos 7, 8 e 9 demonstraram atenuar ou diminuir os sinais de Asma em modelos experimentais. (ZAKARI, A., 2015)

Sabe-se que os parasitas são capazes de alterar a sinalização dos recetores promovendo a modulação da resposta imunológica. Deste modo, produtos ES podem bloquear a ligação TLR - ligando, diminuindo os sinais de inflamação. (ZAKARI, A., 2015)

10.1. Proteínas

Existem diferentes classes de proteínas com origem em helmintas que demonstram potencial terapêutico para doenças mediadas pelo sistema imunológico. (SANTOS, L. N, 2016)

São exemplos destas proteínas os Inibidores das Proteases, Proteases, Homólogos das Citocinas, Proteínas de Choque Térmico (*heat shock proteins*), Lectinas, entre outras. (SANTOS, L. N, 2016)

Os Inibidores das Proteases produzidos por parasitas, como é o caso das Cistatinas (inibidores das cisteína-proteases), apresentam capacidade imunoreguladora. O nemátode *Onchocerca volvulus* secreta uma cistatina com 17 kDa, a Oncocistatina, que aumenta a produção de IL-10 (anti-inflamatória) e inibe a proliferação humana de células

mononucleares do sangue periférico, que por sua vez está associada com a diminuição de moléculas estimuladoras dos linfócitos T. (SANTOS, L. N, 2016; ZAKARI, A., 2015)

AvCystatin é uma molécula produzida pela *Acanthocheilonema viteae* que inibe a inflamação alérgica das vias aéreas em modelos murinos, aumenta a produção de IL-10 e reduz a resposta Th2. O seu efeito no sistema imunológico consiste na supressão da apresentação de antígenos através da inibição de proteases cisteínicas necessárias para a apresentação dos antígenos. Em culturas *in vitro* de células mononucleares do sangue periférico de doentes com alergia ao pólen observou-se uma redução da resposta Th2 após a adição de AvCystatin. Esta não é a única molécula com este efeito, existem outras cistatinas produzidas por outros helmintas, como é o caso da Bm-CPI-2 produzida por *Brugia malayi* e a Nippoctatin produzida por *Nippostrongylus brasiliensis*. (CRUZ, A. A., 2017; MAIZELS, R., M., 2016 a; WAMMES, L. J., 2014; ZAKARI, A., 2015)

As proteases apresentam um efeito contrário aos seus inibidores, mas apresentam também propriedades imunoreguladoras. As mais comuns são da família das Catepsinas (proteases de cisteína) que são armazenadas em lisossomas e são essenciais ao parasitismo e à evasão ao sistema imunológico. Por exemplo a Catepsina LI produzida por *Fasciola hepatica* em modelos murinos demonstrou suprimir a inflamação através da diminuição de IL-12 e do TNF, devido à destruição de TLR-3 e inibição de macrófagos. (SANTOS, L. N, 2016)

Na resposta inata existe uma citocina designada de Fator de Migração dos Macrófagos que é responsável pela produção de mediadores pró-inflamatórios. Os homólogos da citocina são produzidos por helmintas e têm por finalidade alterar o sistema imunológico hospedeiro. Um exemplo é o rAs-MIF, produzido pela larva de *Anasakis simplex* e é capaz de inibir a produção de citocinas pelas células Th1 e Th2 na inflamação das vias aéreas. (SANTOS, L. N, 2016)

As Proteínas de Choque Térmico, por exemplo a Sra-HSP-17, produzida principalmente pelas fêmeas adultas de *Strongyloides ratti*, induzem a produção de IL-10 apresentando assim capacidade imunoreguladora. (SANTOS, L. N, 2016)

As Lectinas, são homólogas aos recetores do hospedeiro e ligam-se a estruturas de hidratos de carbono específicas e têm capacidade de aglutinação. A Galectina produzida pelos seres adultos de *Haemonchus contortus* é capaz de induzir diminuição da atividade imunitária num hospedeiro pela diminuição da produção de interleucinas, desempenhando, assim, um papel na modulação da resposta inata. (FRIBERG, I. M., 2010; SANTOS, L. N, 2016)

Outras proteínas como a Omega-1, produzida pelos ovos de *Schistosoma mansoni*, é uma glicoproteína com atividade RNase que provoca respostas Th2 *in vivo* e induz células dendríticas dependentes de Th2 *in vitro*. A glicoproteína IPSE/alfa-1 que estimula a produção de interleucina 4 (essencial para a diferenciação em linfócitos Th2) em basófilos é também produzida pelos ovos deste helminta. (FINLAY, C. M., 2014)

10.2. Outras moléculas

Nem todos os produtos secretados por helmintas são de constituição proteica. Existem outras moléculas ativas como glicanos, microRNA's reguladores, pequenos metabolitos, eicosanóides, lípidos e ácidos gordos de cadeias curtas. (HARNETT, M. M., 2017)

A maior parte destes compostos são libertados na sua forma livre, contudo existem também vesículas extracelulares que são libertadas contendo uma misturas de vários destes produtos ES. (HARNETT, M. M., 2017)

A lisofosfatidilserina, produzida por helmintas da espécie *Schistosoma* spp., é um glicolípido que interage com as células dendríticas e suprime a proliferação de células T dependentes da produção de IL-10. (ADISAKWATTANA, P., 2009)

Toxocara canis, *Ostertagia circumcincta* e *Haemonchus contortus* sintetizam lípidos e ácidos gordos de cadeias curtas, com capacidade de inibirem a produção de citocinas pró-inflamatórias. (HARNETT, M. M., 2017)

Fasciola hepatica, *Heligomosomides polygirus*, *Litomosides sigmodontis*, *Dicrocoelium dendriticum* e *Dirofilaria immitis* produzem micro RNA's reguladores capazes de silenciar genes. Deste modo, podem ser úteis para silenciar genes que promovem estados inflamatórios. (HARNETT, M. M., 2017)

O hidrato de carbono lacto-N-fucopentanose III é produzido por *S. mansoni* e demonstra ter efeitos em células dendríticas, ativa o desenvolvimento de macrófagos e ativa linfócitos B por aumento da produção de IL-10. (FRIBERG, I. M., 2010; ADISAKWATTANA, P., 2009)

A glicoproteína ES-62 é sintetizada pelo helminta *Acanthocheilonema viteae* e contem fosforilcolina. É uma das moléculas mais bem caracterizadas, apresentando elevado potencial terapêutico em doenças autoimunes. A ES-62 inibe a libertação de histamina dos mastócitos (produzida em elevadas quantidades aquando de uma reação alérgica, origina edema e prurido), é benéfica em doenças alérgicas como é o caso da asma. Este produto helmíntico mostra também ser benéfico em modelos murinos de artrite, reduzindo a produção de

citocinas pro-inflamatórias em células do líquido sinovial. (HARNETT, M. M., 2017; MAIZELS, R., M., 2016 a; WAMMES, L. J., 2014)

A molécula HES sintetizada por *Heligmosomoides polygyrus* suprime a resposta inata de células linfóides do tipo 2 e induz células T reguladoras por mecanismos de supressão da IL-33 e produção de compostos idênticos ao TGF- β . (MAIZELS, R., M., 2016 a)

Alterações do microbioma gastrointestinal, provocadas por infecções helmínticas, aumentam a disponibilidade de cadeias de ácidos gordos para se ligarem a recetores específicos que alteram a função pulmonar de linfócitos T reguladores, reduzindo assim a inflamação pulmonar. (SCHWARTZ, C., 2018)

Devido às consequências clínicas e patológicas, não é apropriado provocar uma infecção parasitária no Homem para modular a resposta imunológica. Os tratamentos recorrem às moléculas produzidas por helmintas são mais adequados, uma vez que as moléculas reproduzem efeitos semelhantes no sistema imunológico do hospedeiro. A administração apenas de produtos ES de helmintas mostra-se benéfica pois podem ser administradas diretamente no local onde predomina a patologia. (CRUZ, A. A., 2017; WAMMES, L. J., 2014)

II. Helmintas na terapêutica da Asma

Existem vários estudos realizados em modelos animais e em humanos para determinar quais os helmintas e os seus produtos que podem ser utilizados na produção de medicamentos para a terapêutica da Asma. (WAMMES, L. J., 2014)

A nível laboratorial existem três abordagens que podem ser aplicadas para estudar as interações entre helmintas e hospedeiro: hospedeiro permissivo, hospedeiro não permissivo e produtos de helmintas em células imunitárias isoladas. (MCKAY, D. M., 2009)

Os estudos em animais têm mostrado o elevado potencial terapêutico dos produtos excretados ou secretados por helmintas. Contudo, em 2014 ainda nenhuma molécula tinha entrado na terapêutica em humanos. (WAMMES, L. J., 2014)

Mas tanto em estudos animais como em estudos clínicos em humanos, o princípio que deve estar na base de qualquer investigação é que o parasita em primeiro lugar não deve ter qualquer efeito negativo, ou seja, apenas deve demonstrar benefícios. (MCKAY, D. M., 2009)

11.1. Estudos no Homem

Uma redução da incidência de alergias e asma existe em indivíduos infetados por *A. lumbricoides*. Esta relação é independente da produção de IL-10, uma vez que na presença deste parasita a IL-10 não sofre aumento de concentração. (FIGUEIREDO, C. A., 2012; MCKAY, D. M., 2009; ZAKARI, A., 2015) Contrariamente, outro estudo mostrou que a infeção com *Ascaris lumbricoides* em doentes asmáticos aumentou os sintomas de asma, possivelmente devido à sua passagem pelo pulmão durante o ciclo de vida bem como ao seu elevado potencial alérgico. Os ovos de *Ascaris lumbricoides* estão também associados a um aumento da incidência de asma pois provocam inflamação direta das vias aéreas e aumento da resposta inflamatória Th2. (COOPER, P. J., 2009; HELMBY, H., 2015; MCKAY, D. M., 2009) A presença de anticorpos IgE anti-*Ascaris lumbricoides* em doentes asmáticos está relacionada com maior severidade de asma e agravamento da sintomatologia. (COOPER, P. J., 2009) Após o tratamento com anti-helmínticos os sintomas diminuíram de intensidade e a necessidade de medicação para controlar as crises asmáticas também diminuiu. Uma outra relação entre o aumento da asma e a presença de IgE anti-*Ascaris* pode estar relacionada com a imunidade cruzada, infeções concomitantes de *A. lumbricoides* e outros parasitas como *Toxocara* spp. (COOPER, P. J., 2009) Em conclusão, os resultados dos ensaios em humanos não são conclusivos quanto à utilização de *Ascaris lumbricoides* no combate à asma/alergia.

Trichuris suis é um parasita específico do porco e por isso não provoca patologia no Homem. Num ensaio com 100 doentes que apresentavam rinite alérgica foi testada uma terapêutica com ovos de *T. suis*. (WAMMES, L. J., 2014) Não foi observada melhoria dos sintomas da rinite, mas apareceram sintomas específicos da resposta de anticorpos contra o helminta. Contudo, os autores concluíram que o tempo que decorreu entre a infeção com o helminta e o início dos sintomas da rinite foi muito curto, não existindo tempo para o sistema imunológico apresentar uma resposta reguladora adequada, tornando os resultados inconclusivos em humanos. (WAMMES, L. J., 2014)

Necator americanus é um nemátode que causa infeções gastro intestinais no Homem por longos períodos de tempo. (WAMMES, L. J., 2014) A inoculação de cerca de 50 larvas deste helminta provoca uma infeção sintomática significativa. (EVANS, H., 2014) Contudo, num estudo clínico desenvolvido observou-se que a inoculação com apenas 10 larvas é suficiente para provocar uma infeção que induz uma resposta imunológica moderada. (EVANS, H., 2014; WAMMES, L. J., 2014) Não se observou melhoria dos sintomas, mas sabe-se que nos doentes infetados as células produziram menores quantidades de interferão gama e IL-17 em

comparação com os voluntários não infetados. Também se concluiu que quando se desencadeia a resposta específica contra o parasita, nos doentes infetados, há maior produção de citocinas e que a IL-23 pode ser responsável pela supressão da resposta dos linfócitos Th17. (WAMMES, L. J., 2014) Em doentes com asma, a administração do helminta foi realizada por contacto direto das larvas com a pele dos doentes durante 24 horas. Após migração, chegam ao pulmão no décimo dia, sobem o trato respiratório, são deglutidas e chegam ao intestino cerca de dezoito dias depois. (EVANS, H., 2014)

Estudos de segurança com *N. americanus* demonstraram que mesmo em doentes com rinite alérgica, a passagem do parasita pelo pulmão não causa maior destruição do tecido epitelial pulmonar, bem como a resposta induzida do tipo 2 não potenciou qualquer resposta alérgica do tipo IgE. (WAMMES, L. J., 2014)

Marshallagia marshalli é um helminta nemátode, que parasita animais ruminantes. (AZAD, F. J., 2015) Em 2015 foi realizado um estudo utilizando células mononucleares de sangue periférico (linfócitos, monócitos e macrófagos) de doentes asmáticos e de doentes saudáveis. As células, depois de colhidas e separadas, foram sujeitas à exposição com produtos produzidos pelo helminta *Marshallagia marshalli*. (AZAD, F. J., 2015) As conclusões obtidas indicam que a expressão de interferão gama e IL-4 é menor na presença de produtos de *M. marshalli*, tanto nos doentes asmáticos como nos doentes saudáveis, ou seja, diminuem as respostas Th2. (AZAD, F. J., 2015) Assim, foi possível demonstrar que também os produtos secretados e excretados por *Marshallagia marshalli* têm um efeito supressor em linfócitos, macrófagos e monócitos, que são as células de defesa do organismo ao contacto com antígenos alérgicos, de doentes asmáticos. (AZAD, F. J., 2015)

11.2. Estudos em Modelo Animal

Os modelos animais mimetizam as reações inflamatórias que se desenvolvem no Homem, bem como as doenças autoimunes e ainda reproduzem adequadamente as funções do sistema imunológico que ocorre em humanos. A reparação tecidular em infeção ou após dano propositado também é bem replicada. (MCKAY, D. M., 2009)

Vários estudos experimentais já foram realizados em modelos animais com o intuito de avaliar os efeitos das infeções parasitas na proteção do hospedeiro contra a inflamação e doenças alérgicas. (KIM, S. E., 2012) No entanto, a maioria dos estudos centram-se em determinar quais os helmintas que protegem o hospedeiro contra o desenvolvimento das

alergias. (EVANS, H., 2014) Para estudar a patologia da asma em ratos foi administrada ovalbumina que produziu uma inflamação no tecido pulmonar dos murinos. (KIM, S. E., 2012)

Existem espécies de helmintas que não necessitam de circular através do pulmão para modificar a sua resposta a alérgenos. Um caso que é ilustrativo é o helminta *Heligmosomoides polygyrus* cujo ciclo de vida se desenrola no intestino mas produz mediadores que atenuam imediatamente a inflamação pulmonar. Estes mediadores são parte constituinte dos produtos excretados/secretados e pode ser por exemplo o TGF que induz linfócitos T reguladores. (SCHWARTZ, C., 2018) Estes produtos do helminta suprimem a inflamação alérgica das vias aéreas num modelo murino. (WAMMES, L. J., 2014)

A Proteína 2 anti-inflamatória (AIP-2) produzida por vários helmintas, é uma molécula candidata para o tratamento de Asma, pois em modelos animais os resultados foram promissores. A AIP-2 suprime a inflamação das vias aéreas, reduz a expressão de marcadores estimuladores de células dendríticas e reduz a expressão de células T. (CRUZ, A. A., 2017; NAVARRO, S., 2016)

Na presença de *Trichuris trichiura*, os animais aumentam as populações de linfócitos T, que produzem várias citocinas incluindo a IL-22. Num modelo murino de asma, o tratamento com IL-22 melhorou a constrição das vias aéreas e diminuiu a inflamação. (WAMMES, L. J., 2014) Os helmintas do género *Trichuris* induzem a expressão de células T reg e alteram o tipo de citocinas dominantes no local de maior inflamação e promovem a reparação de tecidos lesados. (WAMMES, L. J., 2014)

A infeção com os helmintas *Strongyloides stercoralis* e *Nippostrongylus brasiliensis* em ratos com asma induzida mostrou suprimir a inflamação de vias pulmonares. (KIM, S. E., 2012)

No entanto, nem todos os resultados são promissores. No caso da infeção com *Toxocara canis*, a resposta alérgica à ovalbumina (que provoca a inflamação dos vasos condutores pulmonares em ratos) foi exacerbada. (KIM, S. E., 2012)

A infeção com *Schistosoma mansoni* em murinos origina resultados contraditórios. A produção de ovos no hospedeiro causa variações na resposta alérgica. A infeção crónica com vermes fêmeas e machos exacerba a resposta inflamatória pulmonar. Contudo, a infeção apenas com vermes machos protege contra a indução da inflamação com a ovalbumina. (KIM, S. E., 2012)

O helminta *Caenorhabditis elegans* foi escolhido para um ensaio *in vivo*, em 2012, devido à sua biologia bem conhecida e ao seu genoma completamente sequenciado. (KIM, S. E., 2012)

Concluiu-se que nos ratos sensibilizados com ovalbumina e que em simultâneo foram administrados extratos de produtos do helminta *Caenorhabditis elegans*, o número de células imunitárias destacadas para o pulmão foi menor bem como a resposta inflamatória e os níveis de interleucinas, nomeadamente a 4, 5 e 13. Também se verificou uma diminuição dos níveis de IgE e IgG. (KIM, S. E., 2012) O extrato puro do parasita demonstrou reduzir a inflamação das vias respiratórias em patologias de asma existentes. Assim, comprovou-se a modulação do sistema imunológico pelas moléculas secretadas pelo *C. elegans* com supressão da inflamação em modelos animais, tanto durante o desenvolvimento de asma como após a sua estabilização definitiva. (KIM, S. E., 2012)

12. Helmintas na terapêutica de outras doenças imunes

O surgimento de novos casos de doenças autoimunes e inflamatórias no ser humano é real e frequente. Possivelmente existe um fator genético que predispõe para o seu desenvolvimento e em simultâneo existe um fator externo que aciona a evolução. (MCKAY, D. M., 2009)

Além da Asma, os helmintas podem ser benéficos em outras doenças inflamatórias ou mediadas pelo sistema imunitário, mas só alguns helmintas específicos podem ser benéficos para uma terapêutica futura. (HELMBY, H., 2015)

Assim, são candidatos para o tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias intestinais (como a doença de *Crohn* ou colite ulcerativa), diabetes tipo I, esclerose múltipla e artrite reumatóide. (CRUZ, A. A., 2017; FINLAY, C. M., 2014; MAIZELS, R., M., 2016 a)

A infeção com o nematode *Symphacia obvelata* demonstra atenuar a gravidade da artrite reumatoide em modelos animais e a infeção com *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Hymenolepis diminuta* e *Heligmosomoides polygyrus* demonstraram diminuir a erosão e inflamação da artrite animal. (FINLAY, C. M., 2014)

Estudos demonstraram que infeções com *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichinella spiralis* e *Schistosoma mansoni* atrasam a evolução da esclerose múltipla e atenuam a paralisia. Estes estudos mostraram também que a infeção por helmintas num local do organismo pode ter efeitos em locais mais distantes. Produtos secretados de *Fasciola hepatica* também indicam proteção nesta patologia inflamatória. (FINLAY, C. M., 2014)

No caso da diabetes tipo I, *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichinella spiralis* e *Litomosoides sigmodontis* protegem contra hiperglicemias mediadas pela indução Th1 na destruição das células β do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. (FINLAY, C. M., 2014)

Na doença de *Crohn*, os parasitas protegem o hospedeiro prevenindo a inflamação do trato gastrointestinal devido ao aumento de IL-10 e IL-4. A infecção com *Heligmosomoides polygyrus* em murinos reduz a produção de IL-17 e suprime o desenvolvimento de colite ulcerativa. (FINLAY, C. M., 2014)

Numa perspectiva negativa, alguns helmintas podem induzem fenómenos neoplásicos. Considera-se que a deposição de ovos de *Schistosoma haematobium* na bexiga pode provocar uma inflamação que origina um ambiente pré-neoplásico que predispõe a carcinogénese. (MAIZELS, R., M., 2016 a)

13. Conclusão

Os parasitas são potentes reguladores do sistema imunológico do hospedeiro agindo através da supressão, ativação ou modulação de algumas vias de ativação da resposta imunológica. (MAIZELS, R., M., 2016 a)

Os estudos têm demonstrado que existe uma correlação inversa entre doenças inflamatórias e prevalência de infecções helmínticas. (EVANS, H., 2014; FINLAY, C. M., 2014) As infecções helmínticas crônicas estão relacionadas com a indução de mecanismos reguladores e anti-inflamatórios que atuam pela inibição de inflamação em doenças alérgicas e ensaios *in vivo* demonstram reduzir os sinais e sintomas de doenças autoimunes. (EVANS, H., 2014; HELMBY, H., 2015)

Os modelos animais de murinos validam a hipótese de que os helmintas ou produtos por eles secretados e excretados são benéficos em patologias inflamatórias, a indução de células regulatórias por infecções helmínticas ou produtos excretados/secretados é capaz de suprimir a inflamação, mas os resultados devem ser interpretados cuidadosamente. (FINLAY, C. M., 2014; WAMMES, L. J., 2014)

Apesar dos resultados positivos já obtidos com terapêuticas helmínticas em doenças inflamatórias intestinais e na esclerose múltipla, na Asma os resultados não são consistentes. Contudo é importante salientar os resultados positivos obtidos em ensaios humanos com o helminta *Marshallagia Marshalli* (AZAD, F. J., 2015) e em ensaios em murinos com produtos de *Caenorhabditis elegans*. (KIM, S. E., 2012)

É importante salientar que cada caso é único, assim, alguns helmintas podem ser efetivos a tratar alergias enquanto outros só previnem as alergias. Também a localização em que se vai provocar a infecção helmíntica é importante, pois nos casos em que os helmintas apenas produzem efeitos imunomoduladores locais e não sistêmicos, a administração tem de ser a mais próxima possível do local da inflamação de modo a garantir que os produtos excretados/secretados com atividade alcancem o local de ação. (EVANS, H., 2014)

A quantidade exata de helmintas necessários para a eficácia adequada deve ser conhecida com exatidão pois a proteção imunitária é dose-dependente, bem como a duração da infecção. Estudos indicam que o benefício é maior em cenários de infecções helmínticas crônicas. (EVANS, H., 2014; WAMMES, L. J., 2014)

Ainda muitos estudos devem ser realizados para caracterizar as moléculas de helmintas com atividade e qual a melhor forma de as tornar medicamentos úteis em doentes com asma, com vista a melhorar a sua qualidade de vida.

14. Bibliografia

- ADISAKWATTANA, P., SAUNDERS, S. P., NEL, H. J., FALLEN, P. G. - **Helminth-Derived Immunomodulatory Molecules.** In: FALLON, P. G. - Pathogen-Derived Immunomodulatory Molecules. Nova Iorque. SpringerScience+Business Media, LLC. 2009. ISBN 978-1-4419-1600-6. 95-107.
- ALBERTSON, T. E., SCHIVO, M., GIDWANI, N., KENYON, N. J., SUTTER, M. E., CHAN, A. L., LOUIE, S. - **Pharmacotherapy of Critical Asthma Syndrome: Current and Emerging Therapies.** Clin Rev Allerg Immunol. Vol. 48 (2015) 7-30.
- AMRI, M., GHARNAOUT, M., TOUIL-BOUKOFFA, C. - **Systemic production of nitric oxide during severe asthma: immunomodulation by the helminth *echinococcus granulosus*.** Clinical and Translational Allergy. Vol. 5 (2015) 17.
- AZAD, F. J., KIAEE, F., REZAEI A., HOSSEINI, R. F., SOLEIMANI, N., BORJI, H. - **Downregulation of immune responses in asthmatic humans by ES products of *Marshallia marshalli*.** The Clinical Respiratory Journal. Vol. (2017) 83-89.
- CASTRO, G. A. - **Helminths: Structure, Classification, Growth, and Development.** Medical Microbiology. (1996) 1-14.
- COOPER, P. J. - **Interactions between helminth parasites and allergy.** Curr Opin Allergy Clin Immunol. Vol. 9 (2009) 29-37.
- CRUZ, A. A., COOPER, P. J., FIGUEIREDO, C. A., ALCANTARA-NEVES, N. M., RODRIGUES, L. C., BARRETO, M. L., - **Global issues in allergy and immunology: Parasitic infections and allergy.** American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Vol. 140 (2017), 1217-1228.
- DUPONT, C., ARMANT D. R., BRENNER C. A. - **Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective.** Semin Reprod Med. Vol. 27 (2009), 351-357.
- EVANS, H., MITRE, E. - **Worms as therapeutic agents for allergy and asthma: Understanding why benefits in animal studies have not translated into clinical success.** J Allergy Clin Immunol. Vol. 135 (2014) 343-353.
- FERNANDES, S., BEORLEGUI, M., BRITO, M. J., ROCHA, G. - **Protocolo de Parasitoses Intestinais.** Acta Pediátrica Portuguesa (2011) 35-41.

- FIGUEIREDO, C. A., BARETO, M. L., ALCANTARA-NEVES, N. M., RODRIGUES, L. C., COOPER, P. J., CRUZ, A. A., PONTES-DE-CARVALHO, L. C., LEMAIRE, D. C., COSTA, R. S., AMORIM, L. D., VERGARA, C., RAFAELS, N., GAU, L., FOSTER, C., CAMPBELL, M., MATHIAS, R. A., BARNES, K. C. - **Coassociations between IL10 polymorphisms, IL-10 production, helminth infection, and asthma/wheeze in na urban tropical population in Brazil.** American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Vol. 131 (2012), 1683-1690.
- FINLAY, C. M., WALSH, K. P., MILLES, K. H. G. - **Induction of regulatory cells by helminth parasites: exploitation for the treatment of inflammatory diseases.** Immunological Reviews. Vol. 259 (2014), 206-230.
- FITZSIMMONS, C. M., DUNNE, D. W. - **Survival of the Fittest: allergology or parasitology?** Trends in Parasitology. Vol. 25 (2009), 447-451.
- FREITAS, M. G. G. - **Monitorização e Tratamento Para o Controlo da Asma na Criança, no Adolescente e no Adulto.** Direção Geral de Saúde, 2018. [acedido a 20 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0062018-de-26022018.aspx>
- FRIBERG, I. M., BRADLEY, J. E., JACKSON, J. A. - **Macroparasites, innate immunity and immunoregulation: developing natural models.** Trends in Parasitology. Vol. 26 (2010), 540-549.
- GUIMARÃES, S., MOURA, D., SILVA, P. S. - **Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas: Manual de Farmacologia e Farmacoterapia.** 6ª edição. Porto: Porto Editora, 2014. ISBN-978-972-0-001794-9.
- HARNETT, M. M., HARNETT, W. - **Can Parasitic Worms Cure the Modern World's Ills?** Trends in Parasitology. Vol. 33 (2017), 694-705.
- HELMBY, H. - **Humam helmith therapy to treat inflammatory disorders – Where do we stand?** Helmy BMC Immunology. Vol. 16 (2015), 1-5.
- HOLGATE, S. T. - **Asthma: a simple concept but in reality a complex disease.** European Journal of Clinical Investigation. Vol. 41 (2011), 1339-1352.
- HUANG, L., APPLETON, J. A. - **Eosinophils in Helminth Infection: Defenders and Dupes.** Trends in Parasitology. Vol. 32 (2016), 798-807.

JACKSON, M., - **“Divine Stramonium”**: The Rise and Fall of Smoking for Asthma. Medical History. Vol. 54 (2010), 171-194.

KINDT, T.J., GOLDSBY, R. A., OSBORNE, B. A. - **Imunologia de Kuby**. 6^a edição. Artmed, 2008. ISBN-978-853-6-311913.

KIM, S.E., KIM, J., MIN, B., BAE, Y. M., HONG, S., CHOI, M. - **Crude Extracts of *Caenorhabditis elegans* Suppress Airway Inflammation in a murine Model of Allergic Asthma**. Plos ONE. Vol. 7 (2012), 1-10.

LEVINSON, W. E. - **Review of Medical Microbiology and Immunology**. 14th edition. McGraw Hill Professional, 2016. ISBN- 978-00-718-4575-5.

MAIZELS, R. M., MCSORLEY, H.J. - **Regulation of the host immune system by helminth parasites**. J Allergy Clin Immunol. Vol. 138 (2016 a), 666-675.

MAIZELS, R. M. - **Parasitic helminth infections and the control of human allergic and autoimmune disorders**. Clin Microbial Infect. Vol. 22 (2016 b), 481-486.

MATHEWS, B. E. - **An Introduction to Parasitology**. Cambridge: Cambridge University Press, 1998. ISBN 0 521 57170 7.

MCKAY, D. M. - **The therapeutic helminth?** Evolutionary Parasitology. Vol. 25 (2009), 109-114.

MCKINNELL, R.M., KLEIN, U., LINSELL, M. S., MORAN, E. J. NODWELL, M. B., PFEIFFER, J. W., THOMAS, G. R., YU, C., JACOBSEN, J. R. - **Discovery of TD-4306, a long-acting β 2-agonist for the treatment of asthma and COPD**. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. Vol. 24 (2014), 2871-2876.

NAVARRO, S., PICKERING, D. A., FERREIRA, I. B., JONES, L., RYAN, S., TROY, S., LEECH, A., HOTEZ, P. J., ZHAN, B., LAHA, T., PRENTICE, R., SPARWASSER, T., CROESE, J., ENGWERDA, C. R., UPHAM, J. W., JULIA, V., GIACOMIN, P. R., LOUKAS, A. - **Hookworm Recombinant Protein Promots Regulatory T cell Response that Suppress Experimental Asthma**. Sci Transl Med. Vol. 8 (2016), 362.

Parasitology in: Manual of basic techniques for a health laboratory. 2nd edition Geneva: World Health Organization. 2003. ISBN 92 4 154530 5. 105-196.

PARIJA, S. C. - **Textbook of Microbiology & Immunology**. 2nd Edition. India: EIH Unit Ltd. Press, Manesar. 2012. ISBN 978-81-312-2810-4.

- PITREZ, P. M., GUALDI, L. P., BARBOSA, G. L., SUDBRACK, S., PONZI, D., CAO, R. G., SILVA, A. C. A., MACHADO, D. C., JONES, M. H., STEIN, R. T., TEIXEIRA, C. G. - **Effect of different helminth extracts on the development of asthma in mice: The influence of early-life exposure and the role of IL-10 response.** *Experimental Parasitology*. Vol. 156 (2015), 95-103.
- SANTOS, L. N., PACHECO, L. G. C., PINHEIRO, C. S., ALCANTARA-NEVES, N. M., **Recombinant proteins of helminths with immunoregulatory properties and their possible therapeutic use.** *Acta Tropica*. Vol. 166 (2016) 202-211.
- SCHWARTZ, Q., HAMS, E., FALLON, P. G. - **Helminth Modulation of Lung Inflammation.** *Trends in Parasitology*. Vol. 1723 (2018), 1-16.
- SEARS, M. R., LOTVALL, J. - **Past, present and future – β 2-adrenoceptor agonists in asthma management.** *Respiratory Medicine*. Vol. 99 (2005), 152-170.
- SEPULVEDA, M. S., KINSELLA, J. M. - **Helminth Collection and Identification from Wildlife.** *Journal of Visualized Experiments*. Vol. 82 (2013) 1-5.
- SMITS, H. H., HIEMSTRA, P. S., COSTA, C. P., EGE, M., EDWARDS, M., GARN, H., HOWARTH, P. H., JARTTI, T., JONG, E. C., MAIZELS, R. M., MARSLAND, B. J., MCSORLEY, H. J., MULLER, A., PFEFFERLE, P. I., SAVELKOUL, H., SCHWARZE, J., UNGER, W. W. J., VON MUTIUS, E., YAZDANBAKHSH, M., TAUBE, C. - **Microbes and Asthma: Opportunities for intervention.** *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. Vol. 137 (2016), 690-697.
- WALDECK, B. - **β -Adrenoceptor agonists and asthma-100 years of development.** *European Journal of Pharmacology*. Vol. 445 (2002), 1-12.
- WAMMES, L. J., MPAINWE, H., ELLIOTT, A. M., YAZDANBAKHSH, M. - **Helminth therapy of elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations.** *Lancet Infect Dis*. Vol.14 (2014), 1150-1162.
- WEISS, S. - **The Relationship of Parasites to Asthma.** *Clinical and Experimental Allergy*. Vol. 28 (1998), 38-39.
- ZAKERI, A., BORJI, H., HAGHPARAST, A. - **Interaction Between Helminths and Toll-Like Receptors: Possibilities and Potentials for Asthma Therapy.** *International Reviews of immunology*. Vol. 35 (2016), 219-248.

ZIBAEI, M. - **Helminths and Approach to Treatment of Immune-Mediated Diseases**. International Journal of Enteric Pathogens. Vol. 2 (2018), 31-32.

Na capa, imagem da esquerda: **An Overview of the Model Organism: *Caenorhabditis elegans*** – Society for Mucosal Immunology, 2014 [Acedido a 26 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.socmucimm.org/overview-model-organism-c-elegans/>

Na capa, imagem da direita: 12 Things You Can Do To Improve Your Lung Health Today – Natural Living Ideas, 2018 [Acedido a 26 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.naturallivingideas.com/improve-lung-health/>