



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Influência da mutação viral K65R na Profilaxia de Pré-exposição da Infecção por VIH-1 no Adulto**

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária e Investigação**

**Diogo Alexandre Duarte Moura**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutora Luiza Augusta Tereza Gil Breitenfeld Granadeiro

**Covilhã, outubro de 2018**



# Agradecimentos

A presente dissertação representa a conclusão de uma etapa, que me fez crescer e viver de forma tão intensa nos últimos anos. Foi uma viagem pautada por inúmeras alegrias, desafios, tristezas e loucuras, que recordarei com carinho e imensa saudade. Depois de tudo o que experienciei na Covilhã, que tanto me ofereceu, resta-me agradecer a todos os que contribuíram e inspiraram para que um dia fosse possível alcançar um dos meus objetivos.

Começo por agradecer aos meus pais, particularmente à minha mãe, uma força da natureza que sempre lutou de forma incansável para que isto fosse possível, tendo como meta prioritária o meu sucesso e bem estar. À minha irmã, que para mim sempre foi uma fonte de inspiração e apoio, transmitindo-me uma série de princípios e valores, que foram decisivos para chegar onde estou hoje.

Aos amigos que criei ao longo deste percurso universitário, que tanto me apoiaram e tornaram esta viagem inesquecível, particularmente à Inês Tabarra, ao Jules Mendonça, ao Cristiano Alves, à Filipa Martins, à Raquel Ivoneth e à Rafaela Borges. À minha grande família universitária, os meus padrinhos, afilhados e caloiros do ano 16/17, que constituíram um suporte fulcral nesta caminhada e com os quais vivi tanto, fui tão feliz e acarinhado. Aos amigos da minha terra, que sempre estiveram presentes, um agradecimento especial por toda a motivação e por acreditarem tanto em mim, nomeadamente à Carolina Martins, à Beatriz Lopes, ao José Figueiredo, à Liliana Pereira, à Raquel Martins, à Margarida Moreira e à Daniela Tomaz.

À minha orientadora, Prof. Doutora Luiza Granadeiro, que sempre representou para mim uma fonte de inspiração e incentivo, pela confiança que me transmitiu, por todos os conselhos, auxílio e amabilidade.

Por fim, quero prestar um agradecimento especial a toda a equipa profissional da Farmácia Sant'Ana, particularmente à Doutora Paula Bártolo, pela oportunidade cedida, por me terem recebido de forma tão amável, por todos os ensinamentos e experiências transmitidos, que acabaram por transformar o meu estágio curricular num período de intenso crescimento pessoal e profissional.



## Resumo

A presente dissertação encontra-se integrada na unidade curricular Estágio, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, a qual englobou uma componente de investigação e uma componente profissional. A primeira compreendeu uma revisão bibliográfica no âmbito do VIH/SIDA (Capítulo I) e a segunda alusiva ao estágio realizado em farmácia comunitária (Capítulo II).

O primeiro capítulo deste documento corresponde ao artigo de revisão da literatura referente à mutação viral K65R e à sua influência na Profilaxia de Pré-exposição (PrEP) da infeção por VIH-1 no adulto. A PrEP constitui uma nova abordagem que previne a infeção pelo VIH-1 através da administração de um comprimido. O comprimido em questão é o Truvada®, que corresponde à associação de duas substâncias, Tenofovir disoproxil fumarato e Emtricitabina. A PrEP é destinada aos indivíduos seronegativos, mas com elevado risco de aquisição da infeção por VIH-1. As resistências do VIH-1 aos antirretrovirais que constituem a PrEP podem constituir uma ameaça ao sucesso desta ferramenta preventiva. Há mutações no VIH-1, como a K65R, que demonstraram diminuir a suscetibilidade do vírus ao Truvada®. O presente trabalho procurou investigar o impacto do VIH-1, portador da mutação K65R, na eficácia do Truvada® como ferramenta preventiva. Tendo em conta que este medicamento já era usado no tratamento da infeção por VIH-1, existem estirpes deste vírus que integram mutações de resistência específicas, com potencial para serem transmitidas aos indivíduos seronegativos e a fazer PrEP. Reveste-se de elevada pertinência entender também a influência da PrEP na promoção de resistências, associadas à mutação K65R, uma vez que há indivíduos que podem iniciar a PrEP com infeção aguda pelo VIH-1 indetetável e o desenvolvimento desta resistência pode comprometer os esquemas terapêuticos aplicados em tratamentos futuros. Deste modo, numa instância inicial, foram analisados os diferentes subtipos de VIH-1 e alguns polimorfismos característicos que revelaram ser decisivos para o desenvolvimento de resistências aos antirretrovirais, à *posteriori* caracterizou-se o possível mecanismo de génese da mutação K65R, mecanismo de resistência farmacológica associado à mutação viral K65R e possíveis repercussões da transmissão desta mutação, no contexto da PrEP. Ainda foi realizada uma breve contextualização da PrEP em Portugal e da mutação K65R em doentes portugueses infetados com VIH-1. Por fim, foram avaliados estudos *in vitro* e em animais referentes à eficácia do Truvada® mediante o VIH-1 portador da mutação K65R. Os principais ensaios clínicos realizados com a PrEP também foram foco de análise, mais concretamente a deteção, nestes ensaios, de mutações de resistência aos antirretrovirais em estudo.

O segundo capítulo aborda a componente de estágio em farmácia comunitária, o qual foi realizado na Farmácia Sant'Ana, na Covilhã, entre os dias 22 de janeiro e 1 de junho. O período de estágio alargado permitiu contactar, de forma detalhada, com a prática farmacêutica no contexto de farmácia comunitária, no âmbito da organização da farmácia, gestão e

contabilidade, legislação farmacêutica, medicamentos e outros produtos de saúde, provisionamento e armazenamento, atendimento ao balcão, aconselhamento farmacêutico, serviços farmacêuticos, outros serviços de promoção da saúde e bem-estar e preparação de manipulados.

## **Palavras-chave**

Mutação K65R, PrEP, Profilaxia de Pré-exposição, Truvada®, Resistências à PrEP, Resistências ao Tenofovir, Farmácia Comunitária.

# Abstract

This dissertation is part of a curricular unit named Internship, part of the Integrated Master of Pharmaceutical Sciences which included a research component and a professional component. The first one included a bibliographical review referent to HIV/AIDS (Chapter I) and the second about community pharmacy (Chapter II).

The first chapter of this document corresponds to the literature review article about the K65R viral mutation and its influence on Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) of HIV-1 infection in adults. PrEP is a new approach that prevents HIV-1 infection through the administration of a tablet. The name of the tablet is Truvada®, which corresponds to the combination of two substances, Tenofovir disoproxil fumarate and Emtricitabine. PrEP is intended for seronegative individuals, but at high risk for HIV-1 infection. The resistance of HIV-1 to the antiretrovirals that constitute PrEP represent a threat to the success of this preventive tool. There are mutations in HIV-1, such as K65R, which has been shown to decrease the susceptibility of the virus to Truvada®. The objective of this study was investigate the impact of HIV-1 harboring K65R mutation in this preventive tool, considering that this drug was already used in the treatment of HIV-1 infection and, therefore, there are pharmacological resistances with potential to be transmitted to individuals on PrEP. It is highly relevant to understand the risk of developing resistances associated with the K65R mutation from PrEP since there are individuals who can initiate PrEP with undiagnosed HIV-1 acute infection and the development of this resistance may compromise therapeutic regimens used in future treatments. Thus, an analysis about different HIV-1 subtypes and some characteristic polymorphisms, the possible mechanism of the K65R genesis, pharmacological resistance mechanism and repercussions of K65R transmission in the context of PrEP was performed. A brief contextualization of PrEP in Portugal and the K65R mutation in Portuguese patients infected with HIV-1 were also performed. Finally, *in vitro* and animal studies about the efficacy of Truvada® against HIV-1 harboring the K65R mutation were evaluated. The major clinical trials conducted with PrEP were also focus of analysis, more specifically the detection of antiretroviral resistance mutations.

The second chapter refers to the internship component in community pharmacy, which was held at the Sant'Ana Pharmacy in Covilhã between 22<sup>nd</sup> January and 1<sup>st</sup> June. The extended period of the internship allowed a detailed contact with the pharmaceutical practice in the context of community pharmacy, in the scope of pharmacy organization, management and accounting, pharmaceutical legislation, medicines and other health products, provisioning and storage, attendance, pharmaceutical advice, pharmaceutical services, other health promotion and wellness services and preparation of manipulated drugs.

## Keywords

K65R mutation, PrEP, Pre-exposure Prophylaxis, Truvada®, PrEP Resistance, Tenofovir Resistance, Community Pharmacy.

# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Palavras-chave .....	vi
Abstract.....	vii
Keywords .....	viii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv

## Capítulo 1: Investigação - Influência da mutação viral K65R na Profilaxia de Pré-exposição (PrEP) da Infecção por VIH-1 no Adulto

<b>1. Introdução e contextualização teórica.....</b>	<b>1</b>
1.1. O VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana).....	2
1.1.2 Ciclo de Replicação .....	3
1.2. Terapêutica antirretroviral (ART) .....	4
1.3. Mutações virais clinicamente relevantes- resistências aos N(t)RTIs.....	5
1.4. A ATR como ferramenta de prevenção - Truvada®.....	6
<b>2. Objetivo .....</b>	<b>10</b>
<b>3. Material e métodos .....</b>	<b>11</b>
<b>4. Diversidade genética do VIH-1: grupos e subtipos .....</b>	<b>12</b>
<b>5. Mutação viral K65R .....</b>	<b>15</b>
5.1. Mutação viral K65R e mecanismo de resistência farmacológica .....	19
5.2. Mutação viral K65R e a PrEP.....	21
<b>6. A PrEP em Portugal.....</b>	<b>22</b>
<b>7. Apresentação e discussão crítica de resultados .....</b>	<b>24</b>
7.1. Avaliação da atividade <i>in vitro</i> do TDF (Tenofovir) e FTC (Emtricitabina) no VIH portador da mutação K65R e M184V .....	24
7.2. Eficácia profilática da associação TDF+FTC no VIH(S) portador da mutação K65R em macacos.....	25
7.3. Resistências farmacológicas reportadas nos principais ensaios clínicos envolvendo a PrEP .....	26
7.4. A mutação K65R em portugueses infetados pelo VIH-1 .....	30
<b>8. Conclusão .....</b>	<b>31</b>
<b>9. Bibliografia .....</b>	<b>33</b>

## Capítulo 2: Estágio em Farmácia Comunitária

<b>1. Introdução .....</b>	<b>40</b>
<b>2. Estrutura organizacional da Farmácia Sant’Ana .....</b>	<b>42</b>
2.1. Caracterização geral, localização geográfica e horário .....	42
2.1.1 Grupo Mais Farmácia.....	43
2.2. Espaço físico.....	44

2.2.1	Espaço exterior da Farmácia Sant´Ana .....	44
2.2.2	Organização do espaço interior da farmácia .....	45
2.3.	Equipamentos e sistema Informático .....	49
2.4.	Recursos humanos .....	51
2.4.1	Funções e responsabilidades dos elementos da equipa .....	52
<b>3.</b>	<b>Fontes de informação e documentação técnico-científica .....</b>	<b>55</b>
<b>4.</b>	<b>Medicamentos e outros produtos de saúde .....</b>	<b>56</b>
4.1.	Programa VALORMED.....	57
<b>5.</b>	<b>Circuito geral de medicamentos e produtos de Saúde .....</b>	<b>58</b>
5.1.	Normas internas de seleção de um Fornecedor .....	59
5.2.	Encomendas .....	59
5.2.1	Receção e conferência das encomendas .....	60
5.3.	Armazenamento .....	62
5.4.	Controlo de <i>stocks</i> e prazos de validade .....	62
5.5.	Reclamações, devoluções e quebras .....	63
<b>6.</b>	<b>Atendimento ao utente.....</b>	<b>65</b>
6.1.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	66
6.2.	Farmacovigilância .....	67
6.3.	Dispensa de medicamentos .....	68
6.3.1	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) .....	70
6.3.1.1	Receção e validação da prescrição médica.....	70
6.3.2	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial.....	73
6.3.3	Regimes de comparticipação de medicamentos .....	74
6.3.4	Venda suspensa .....	75
6.3.5	Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).....	75
6.4.	Conferência tripla do receituário e envio às diversas entidades .....	76
6.5.	Cedência de medicamentos em automedicação ou em indicação Farmacêutica .	78
<b>7.</b>	<b>Aconselhamento e dispensa de outros produtos .....</b>	<b>79</b>
7.1.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene .....	79
7.2.	Produtos dietéticos com carácter terapêutico .....	80
7.3.	Fitoterapia e suplementos nutricionais.....	80
7.4.	Medicamentos de Uso Veterinário (MUV).....	81
7.5.	Dispositivos médicos .....	81
<b>8.</b>	<b>Serviços farmacêuticos, outros serviços de saúde e de promoção do bem-estar ..</b>	<b>82</b>
<b>9.</b>	<b>Preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas .....</b>	<b>84</b>
<b>10.</b>	<b>Formações profissionais.....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Conclusões .....</b>	<b>86</b>
<b>12.</b>	<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>87</b>
<b>Anexos.....</b>		<b>91</b>

# Lista de Figuras

**Figura 1.1-** Imagem adaptada da representação do ciclo de vida do VIH.

**Figura 1.2-** Esquema de classificação do VIH-1.

**Figura 1.3-** Imagem adaptada que permite visualizar o local da mutação K65R, destacada com um círculo, no VIH-1 do subtipo B e C.

**Figura 1.4-** Imagem adaptada que representa a síntese da cadeia simples de DNA (+) no VIH-1 do subtipo C, estando destacado o local onde a sequência é homopolimérica.

**Figura 1.5-** Imagem adaptada da representação da mutação por deslocamento e do desenvolvimento da mutação K65R no VIH-1 do subtipo C.

**Figura 1.6-** Incidência da mutação K65R em portugueses infetados pelo VIH-1 entre 2002 e 2005.

**Figura 2.1-** Fluxograma que escreve as etapas do processo de devolução de Medicamentos/Produtos a fornecedores.

**Figura 2.2-** Esquema do processo de regularização de devoluções.

**Figura 2.3-** Fluxograma das etapas do processo de dispensa do medicamento segundo o manual de boas práticas farmacêuticas.



# Lista de Tabelas

**Tabela 1.1-** Distribuição dos subtipos de VIH-1 em doentes portugueses.

**Tabela 1.2-** Sequências genómicas dos codões 64, 65 e 66 em diferentes subtipos de VIH-1.

**Tabela 1.3-** Suscetibilidade do vírus *wild-type*, K65R e M184V aos fármacos Tenofovir e Emtricitabina.

**Tabela 1.4-** Principais ensaios clínicos randomizados realizados com Tenofovir e/ou Emtricitabina no âmbito da PrEP.

**Tabela 2.1-** Elementos constituintes do quadro de pessoal da Farmácia Sant'Ana.

**Tabela 2.2-** Classificação das áreas da farmácia segundo o risco de infeção.



## Lista de Acrónimos

ACSS-CCF	Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AT	Autoridade Tributária
ATR	Terapêutica antirretroviral
AVAC	<i>Aids Vaccine Advocacy Coalitio</i>
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária
CNP	Código Nacional Português
CNPEM	Código Nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos
CRF	Formas recombinantes em circulação
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral da Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
dNTP	Desoxinucleotídeos trifosfatados
DT	Diretora Técnica
E.P.E	Entidade Pública Empresarial
EC50	<i>Half maximal effective concentration</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	União Europeia
EUA	Estados Unidos da América
FCS	Faculdade de Ciências da Saúde
FEFO	<i>First expired, first out</i>
FIFO	<i>First in, first out</i>
FTC	Emtricitabina
GAP	Gabinete de atendimento personalizado
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HSH	Homens que têm sexo com homens
IC50	<i>Half maximal inhibitory concentration</i>
IIs	Inibidores da integrase
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IPrEX	<i>Preexposure Prophylaxis Initiative</i>
IPs	Inibidores da protease
ISTs	Infeções sexualmente transmissíveis
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
N(t)RTIs	Análogos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa
NNRTIs	Análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONUSIDA	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o VIH/SIDA

OTC's	<i>Over the counter</i>
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico
PIC	Preço impresso na cartonagem
PrEP	Profilaxia de Pré-exposição
PRMs	Problemas relacionados com medicamentos
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reações adversas a medicamentos
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RI	Receita Informatizada
RM	Receita Manual
RNA	Ácido ribonucleico
RNase H	Ribonuclease H
RSP	Receita sem papel
SCORE	<i>Systemic Coronary Risk Evaluation</i>
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TAMs	Mutações associadas a análogos da timidina
TFD	Tenofovir disoproxil fumarato
U=U	<i>Undetectable equals Untransmittable</i>
UKHDRD	<i>UK HIV Drug Resistance Database</i>
URF	Formas recombinantes únicas
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VIH(S)	Vírus da Imunodeficiência Humana/Símia
VIH-1	Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo 1
VIH-2	Vírus da Imunodeficiência humana do tipo 2
VIS	Vírus da Imunodeficiência Símia
VVM	Via Verde do Medicamento

# Capítulo 1: Investigação - Influência da mutação viral K65R na Profilaxia de Pré-exposição (PrEP) da Infecção por VIH-1 no Adulto

## 1. Introdução e contextualização teórica

O VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) representa uma ameaça à saúde pública mundial, os dados estatísticos comprovam-no. Já passaram 37 anos desde o início da epidemia e as consequências foram devastadoras, uma vez que até aos dias de hoje 70 milhões de pessoas já foram infetadas com o VIH e já ocorreram 35 milhões de óbitos consequência desta mesma infeção. Os últimos dados a nível global, da OMS (Organização Mundial de Saúde), referentes ao ano de 2016, indicam que foram identificados 1,8 milhão de novos casos (em média um novo caso a cada 17 segundos) e um total de 1 milhão de óbitos resultantes de complicações relacionadas com a SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), sendo que a África é a região do planeta mais afetada (1).

No caso concreto de Portugal, as últimas informações epidemiológicas disponíveis do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P são do ano de 2016. Nesse ano foram diagnosticados 1030 novos casos de infeção por VIH em Portugal, sendo que em 55,0% dos novos casos o diagnóstico foi tardio. Entre 1983 e 2016 encontram-se registados 56.001 casos de infeção por VIH e 11020 óbitos consequência desta mesma infeção. Tem-se verificado desde 2008 uma diminuição da taxa de novos diagnósticos, porém Portugal continua a apresentar uma das taxas mais elevadas da União Europeia (2).

Contudo, pese embora o número de óbitos constantes nos últimos dados estatísticos da OMS, a SIDA atualmente já é considerada uma doença crónica, consequência da evolução e sucesso do tratamento. A combinação de antirretrovirais melhora a saúde, prolonga a vida e reduz substancialmente o risco de transmissão do VIH. Um indivíduo infetado com VIH e a fazer tratamento adequado pode inclusivamente ter uma esperança de vida equivalente à população não infetada (3).

Ainda assim, há muito a fazer de forma a acabar com esta epidemia, torna-se imperativo promover o diagnóstico precoce e instituir novas ferramentas de prevenção, daí a pertinência do estudo da prevenção farmacológica.

O preservativo continua a ser uma ferramenta fulcral no que concerne à prevenção da transmissão de VIH, contudo não consegue garantir a prevenção total, urge a implementação de uma ferramenta de prevenção adicional como a PrEP (Profilaxia de Pré-exposição).

A Profilaxia de Pré-exposição da Infecção por VIH é algo relativamente recente em Portugal e a sua entrada nos hospitais está a ser concretizada de forma gradual. O Programa de Acesso Precoce para o medicamento em questão foi apenas aprovado em fevereiro de 2018 (4).

Foram realizados mais de 10 estudos randomizados controlados (RCTs) que comprovaram a eficácia da PrEP na redução da transmissão do VIH, em casais heterossexuais serodiscordantes, homens que têm sexo com homens (HSH), mulheres transexuais, casais heterossexuais de risco e utilizadores de drogas injetáveis (1).

Com esta nova abordagem surgem algumas preocupações, particularmente no que diz respeito às resistências existentes aos antirretrovirais e às que poderão surgir.

Posto isto, pretendo com este trabalho elaborar uma revisão bibliográfica referente à mutação viral K65R e à sua influência na ação do Truvada® (Tenofovir disoproxil fumarato e Emtricitabina). Esta associação de dois fármacos orais serão estudados no contexto da Profilaxia de Pré-exposição (PrEP), sendo esta destinada a garantir proteção para indivíduos não infetados por VIH, mas com elevado risco de infeção (5).

A escolha da mutação viral K65R baseou-se em estudos efetuados pela OMS relativos às resistências aos antirretrovirais e ao seu impacto na saúde pública, uma vez que é evidenciada a necessidade de serem realizados estudos, no sentido de caracterizar o impacto clínico de mutações virais, como a K65R, na eficácia da PrEP, contendo o fármaco Tenofovir disoproxil fumarato (6).

A questão que se coloca é: Perante a transmissão de uma estirpe de VIH-1 que integra uma mutação, como a mutação K65R, os indivíduos que se encontram a fazer PrEP, estarão protegidos?

## **1.1. O VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana)**

O VIH é um retrovírus, do género Lentivírus, bem conhecido como agente causal da SIDA. Esta patologia foi primeiramente reconhecida como tal em 1981 e só posteriormente é que foi identificado o agente causal. Desde da descoberta deste vírus, mais especificamente do VIH-1 (Vírus da Imunodeficiência humana do tipo 1), tem sido efetuado um intenso estudo devido ao seu súbito aparecimento, propagação epidémica e patogenicidade única (7).

Um pouco mais tarde, resultado de um trabalho de uma equipa luso-francesa foi possível a identificação de um novo retrovírus, isolado a partir do sangue de doentes provenientes da Guiné-Bissau, internados no Hospital Egas Moniz. Foi denominado como VIH-2 (Vírus da Imunodeficiência humana do tipo 2), vírus esse morfológicamente similar, contudo diferente a nível antigénico comparativamente ao VIH-1 (8).

Os dois tipos de VIH surgiram do contacto do homem com o VIS (Vírus da Imunodeficiência Símia) de primatas africanos. Estes primatas africanos estão naturalmente infetados com mais de 40 VISs diferentes. Estes diferentes VISs ultrapassaram a barreira de espécies para grandes símios e humanos, gerando novos agentes patogénicos (7).

A transmissão zoonótica poderá ter ocorrido através da exposição cutânea ou das membranas mucosas ao sangue de macaco infetado e/ou fluidos corporais, pensa-se inclusivamente que poderá ter ocorrido num contexto da caça (7).

### 1.1.2 Ciclo de Replicação

O VIH apresenta tropismo para as células CD4 do sistema imunitário e usa a sua maquinaria para se multiplicar e disseminar pelo corpo. Numa instância inicial, o vírus ganha acesso às células sem causar danos letais imediatos, contudo o processo de entrada pode estimular cascatas de sinais intracelulares, que por sua vez, facilitam a replicação viral (9).

No envelope do vírus estão presentes duas moléculas, uma glicoproteína externa (gp120) e uma proteína transmembranar (gp41) que formam “espigões” à superfície. No processo de entrada nas células, a gp120 liga-se a um recetor CD4+. Interações subsequentes entre o vírus e os coreceptores das quimiocinas (por exemplo, CCR5, CXCR4) despoletam alterações conformacionais irreversíveis. Isto promove o desenrolamento da gp41, que vai inserir as suas terminações hidrofóbicas dentro da célula hospedeira, com conseqüente aproximação do vírus à célula, que culmina na fusão. Este processo de fusão ocorre em poucos minutos através da formação de um poro. Posto isto, ocorre a libertação conteúdo viral no citoplasma da célula. Após a desmontagem do núcleo, a transcriptase reversa irá atuar sobre o RNA viral, dando origem a DNA. Diferentes variantes virais poderão ser geradas durante este processo, conseqüência da transcriptase reversa que é propensa a erros, pois não possui atividade de revisão (*proofreading activity*). No ponto intermédio do ciclo, a integrase, proteína viral, em conjunto com enzimas de reparação do DNA do hospedeiro, insere o genoma viral no genoma celular. Posteriormente, ocorre a transcrição e tradução, são originadas poliproteínas, que uma vez clivadas por proteases dão origem a proteínas funcionais. A saída do vírus não provoca a morte da célula, este utiliza a via de transporte vesicular, que por norma medeia a formação de corpos multivesiculares a partir de endossomas. Como as moléculas citoplasmáticas da célula produtora e os componentes da superfície celular são incorporados à nova partícula viral, os viriões apresentam características das células em que foram produzidos (9).

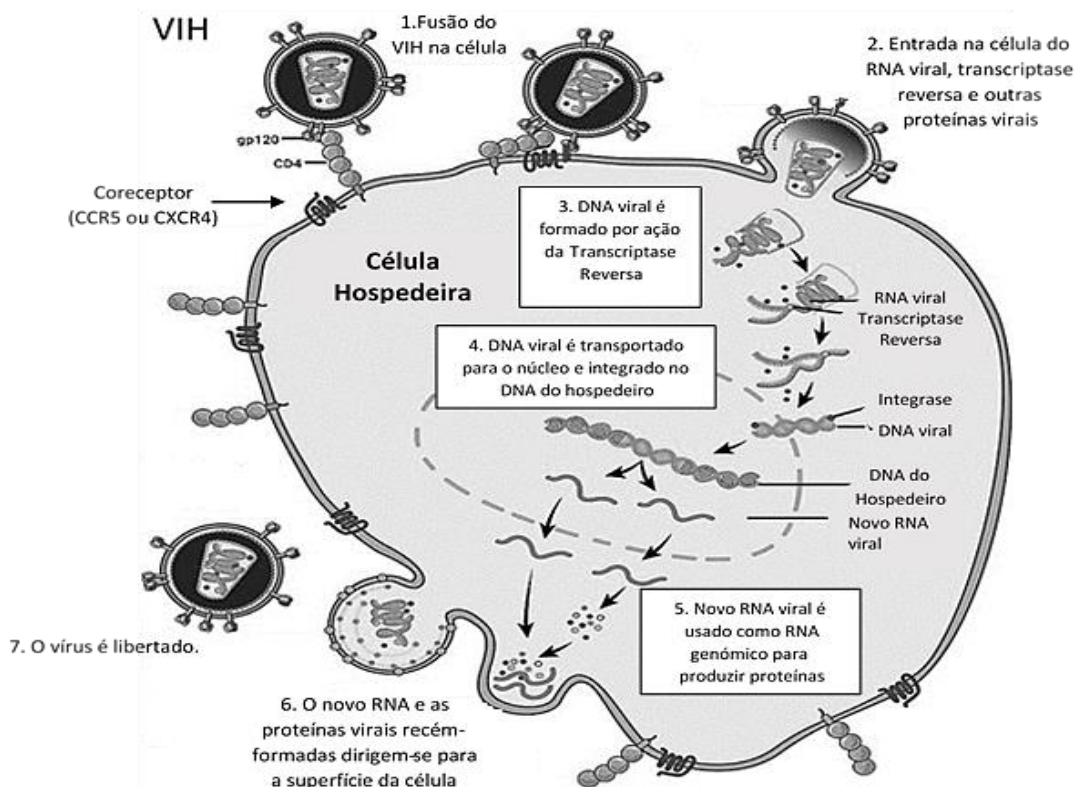


Figura 1.1- Imagem adaptada da representação do ciclo de vida do VIH (68)

## 1.2. Terapêutica antirretroviral (ART)

A ART consiste num regime combinado de medicamentos, com indicação no tratamento da infeção pelo VIH, que atuam através da redução da quantidade de VIH no corpo (carga viral). Mais especificamente, a sua ação assenta na inibição da replicação viral em pontos específicos do ciclo de vida do VIH (10)(11). A supressão viral é alcançada quando a carga viral é inferior ao limiar de deteção dos ensaios de quantificação viral (11).

Sabe-se atualmente, que quando se atinge uma carga viral indetetável, em virtude da ART, a probabilidade de transmissão do VIH é equivalente a zero: “*Undetectable equals Untransmittable*” (U=U) (12). Chegou-se a esta conclusão graças ao contributo do estudo prospetivo observacional *PARTNER*, em que a primeira fase decorreu entre setembro de 2010 e maio de 2014, e contou com a participação de 1166 casais, 888 foram aprovados tendo em conta os critérios de elegibilidade. Destes 888 casais, 548 eram casais homem/mulher e 340 casais homem/homem. O objetivo deste estudo foi avaliar o risco de transmissão do VIH entre casais serodiscordantes, estando o indivíduo infetado a fazer ATR e com uma carga viral <200 cópias/mL. Foi avaliado o risco de transmissão no sexo vaginal e anal sem utilização de preservativo. Mediante estas condições, não foram observadas transmissões de VIH entre os casais (13).

Contudo os dados estatísticos não eram tão convincentes no caso dos casais homem/homem e no sexo anal, como eram no sexo vaginal (13). Na primeira fase do *PARTNER*, o número de casais homem/homem era inferior ao número de casais homem/mulher, posto isto, na segunda fase do estudo, que decorreu entre 2014 e 2018, foi decidido apenas recrutar-se casais homem/homem, com o objetivo de estreitar os intervalos de confiança para o sexo anal entre homens. Foram considerados elegíveis para esta nova fase de estudo 783 casais homem/homem serodiscordantes, que durante o período de estudo não utilizaram preservativo durante as relações sexuais, estando o parceiro seropositivo a fazer ATR e com carga viral <200 cópias/mL. Os resultados foram concordantes e reforçaram o que foi observado na primeira fase de estudo, tendo sido detetados zero casos de transmissão de VIH (12). Importa destacar que a adesão à ART foi bastante elevada em ambos os estudos, com valores percentuais superiores a 90% (12) (13). Os dados deste estudo e de outros similares permitiram chegar ao consenso que os indivíduos que atingem e mantêm carga viral indetetável não transmitem VIH por via sexual aos seus parceiros. A OMS reconhece o sucesso da ATR, tanto no tratamento como na prevenção da transmissão sexual do VIH, contudo também enaltece que uma resposta abrangente mantém-se necessária, uma vez que ainda existem países a apresentar taxas elevadas de novas infeções por VIH e continuam a ser reportados casos de transmissões, mesmo nas áreas com elevada cobertura da ART. A maioria das infeções por VIH ocorre após a transmissão de alguém que não tem conhecimento do seu estado serológico, ou que não está a fazer tratamento, ou que está a fazer tratamento, mas não se encontra em supressão viral (resultado de fatores como a fraca adesão à terapêutica ou resistência a fármacos). Perante esta realidade, a OMS defende que é necessário manter o foco nos testes de rastreio e diagnóstico do VIH, na ART e na monitorização

da carga viral, juntamente com a prevenção primária combinada do VIH (preservativo masculino e feminino, circuncisão masculina voluntária, redução do dano nos utilizadores de drogas injetáveis e Profilaxia de Pré-exposição) (14).

A ATR conta com uma panóplia de medicamentos que se encontram agrupados em seis classes, de acordo com o modo de atuação no ciclo de vida do VIH (10). Numa instância inicial, o tratamento geralmente inclui três medicamentos de pelo menos duas classes diferentes (11). As classes disponíveis são: análogos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (N(t)RTIs), análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs), Inibidores da integrase (IIs), inibidores da protease (IPs), inibidores de fusão e antagonistas do CCR5 (10). A transcriptase reversa é a enzima alvo de duas classes distintas: N(t)RTIs (exemplo: Emtricitabina e Tenofovir disoproxil) e NNRTIs (exemplo: Efavirenz e Nevirapina). Os IIs, como o Dolutegravir e Raltegravir, inibem a transferência de cadeias de DNA e, portanto, bloqueiam a integração do DNA viral no DNA celular. Os IPs, como o Atazanavir e Darunavir, impedem a proteólise da poliproteína viral, etapa crítica na produção de partículas virais infecciosas. Este tipo de fármacos, os IPs, são compostos grandes, semelhantes a péptidos, que geralmente necessitam de ser administrados com potenciadores farmacocinéticos, como o Cobicistato e o Ritonavir, para inibir o seu metabolismo ou aumentar os níveis do fármaco no organismo. A proteína viral gp41 encontra-se no envelope do vírus e é responsável pela fusão na membrana celular, esta é alvo dos inibidores de fusão como a Enfuvirtida. A ligação da proteína viral gp120 ao coreceptor celular CCR5 pode ser inibida por antagonistas do CCR5, por exemplo o Maraviroc (10) (15). Os medicamentos antirretrovirais licenciados para uso na União Europeia, assim como informações relativas ao nome comercial, formulação e posologia padrão no adulto podem ser consultados no Anexo I (15).

### **1.3. Mutações virais clinicamente relevantes- resistências aos N(t)RTIs**

Com o uso da ATR surgiram alguns obstáculos, nomeadamente o aparecimento de estirpes de VIH que apresentam resistências a determinados fármacos antirretrovirais (16). A resistência a estes fármacos é causada por alterações (mutações) na estrutura genética do VIH, que afeta a capacidade de um fármaco ou conjunto de fármacos para bloquear a replicação viral. A OMS definiu três tipos de resistências (6):

- Adquiridas - As mutações no VIH surgem durante a replicação viral em indivíduos que estão a fazer ATR.
- Transmitidas - Detetadas em indivíduos sem terapêutica antirretroviral prévia (*drug-naive people*) e que são infetados com um vírus que já possui a mutação de resistência, indivíduos esses que previamente não se encontravam infetados.
- Pré-tratamento - Detetadas em indivíduos que estão a iniciar ART pela primeira vez ou em indivíduos com exposição prévia à ATR, iniciando ou reiniciando a ATR de primeira linha.

Podem resultar de resistências transmitidas e adquiridas, ou de ambas. Isto é, podem ser transmitidas no momento da infecção ou adquiridas pela exposição à ATR, como nos casos das mulheres expostas à ATR para prevenção da transmissão mãe-filho, indivíduos reiniciando a ATR de primeira linha após período de interrupção de tratamento (sem falha terapêutica documentada) ou indivíduos que receberam Profilaxia Pré-exposição.

No caso concreto dos N(t)RTIs, que são análogos dos nucleósidos ou nucleótidos nativos, são fosforilados na sua forma ativa no interior da célula, e uma vez incorporados no DNA viral atuam como terminadores de cadeia, impedindo a continuação da síntese de DNA. As resistências aos N(t)RTIs surgem em virtude de mutações em genes no VIH que codificam para a transcriptase reversa. Alterações em pontos específicos da transcriptase reversa podem comprometer a incorporação dos N(t)RTIs (16)(17).

As principais mutações que conferem resistência aos N(t)RTIs são (18):

- Mutações discriminatórias: M184V/I, K65R, L74V/I e Y115F.
- TAMs (mutações associadas a análogos da timidina): M41L, D67N, K70R, L210W e T215/YF.
- Mutações multirresistência: T69D/N/G e Q151M.

A nomenclatura empregue na designação das mutações usa o formato: letra-número-letra. As letras representam aminoácidos, sendo que a primeira é referente ao aminoácido *wild type* e a segunda ao aminoácido mutante. O número é indicativo do local onde se encontra o aminoácido na proteína. Por exemplo, a designação K65R, indica que o aminoácido lisina (K), da posição 65 na transcriptase reversa, foi substituído pelo aminoácido arginina (R) (19)(20).

Nas áreas com elevado acesso à ATR os vírus que apresentam resistências são prevalentes e frequentemente transmitidos. As resistências aos fármacos que constituem a Profilaxia de Pré-exposição, Tenofovir disoproxil e Emtricitabina, estão primariamente associadas às mutações virais K65R e M184V, respetivamente (21).

#### **1.4. A ATR como ferramenta de prevenção - Truvada®**

A EMA (*European Medicines Agency*) aprovou em julho de 2016 o uso na União Europeia do Truvada® (Emtricitabina+Tenofovir disoproxil) como Profilaxia de Pré-exposição, em combinação com práticas de sexo seguro, para reduzir o risco de transmissão do VIH-1 em adultos que apresentam elevado risco de infecção. Esta associação de fármacos orais não constitui uma nova terapêutica, uma vez que o seu uso já tinha sido autorizado no tratamento da infecção por VIH-1. A nova indicação terapêutica, no contexto da Profilaxia de Pré-exposição, surge como estratégia de prevenção para indivíduos que não têm VIH-1, mas que estão em elevado risco de infecção. Nesta estratégia de prevenção está integrada a PrEP, em conjunto com outros métodos preventivos, nomeadamente o uso do preservativo, que para além de

prevenir a infeção por VIH, também previne outras infeções sexualmente transmissíveis (ISTs) (22).

A administração de antirretrovirais, como a Emtricitabina e o Tenofovir disoproxil, em indivíduos que não têm VIH-1, permite que elevados níveis destes fármacos sejam atingidos tanto na corrente sanguínea, como no trato genital e a nível retal (23). Caso ocorra exposição ao VIH-1, os antirretrovirais impedem previamente a sua replicação, impedindo que a infeção se estabeleça (24). Importa constatar, que as concentrações de Tenofovir disoproxil são particularmente elevadas na mucosa retal, mais do que na cervical ou vaginal, o que fornece uma base farmacológica que garante a elevada proteção dos indivíduos que se expõem ao VIH-1 através de sexo anal recetivo. Esta elevada concentração nas células retais, pode estar associada, em termos anatómicos, ao facto de uma fração significativa da dose de Tenofovir não ser absorvida, pois apenas apresenta uma biodisponibilidade de 30% (23).

A via oral pode também constituir uma via de transmissão do VIH-1 (25).

Foi realizado um estudo de coorte em Lisboa, num centro comunitário de aconselhamento e rastreio da infeção pelo VIH dirigido aos HSH (Checkpoint LX). Neste mesmo estudo estavam incluídos HSH, com idade igual ou superior a 18 anos, que apresentaram resultado negativo no teste à infeção pelo VIH, realizado de forma voluntária no Checkpoint LX. Estes indivíduos foram convidados a fazerem parte do estudo, onde foram alvo de um *follow-up* a cada 6 meses. Integrado neste estudo, encontrou-se um questionário comportamental onde são investigados, para além de outras temáticas, comportamentos sexuais e a utilização do preservativo. No que diz respeito à utilização do preservativo, apenas 2.3%, num total de 2183 inquiridos, relataram utilizar o preservativo de forma consistente durante o sexo oral (26).

No Reino Unido num estudo conduzido em 1373 jovens estudantes, do sexo masculino e feminino, apenas 2% dos inquiridos relevaram utilizar o preservativo de forma consistente durante o sexo oral (mais especificamente na felação) (27).

A prevalência da utilização do preservativo durante o sexo oral, entre adolescentes e jovens adultos, também é bastante reduzida nos Estados Unidos. Resultados da investigação referentes à utilização do preservativo, nestas camadas jovens, revelaram que apenas 8% dos indivíduos do sexo feminino e 9% dos indivíduos do sexo masculino utilizaram preservativo no último ato sexual oral, sendo a amostra constituída por 3816 indivíduos do sexo feminino e 3520 indivíduos do sexo masculino, dos 15 aos 24 anos (28).

Indo de encontro com os dados supramencionados, e tendo em conta que existe risco, ainda que reduzido, de transmissão do VIH-1 durante o sexo oral desprotegido, tornou-se pertinente avaliar os níveis de difusão do Tenofovir disoproxil e da Emtricitabina na saliva, tendo como referência as concentrações que são profilaticamente eficazes (25)(29). Verificou-se, que a

difusão da Emtricitabina na saliva foi boa, com concentrações superiores à IC50 (Concentração do fármaco necessária para inibir 50% da replicação viral *in vitro* (30)) do vírus. Os níveis de Tenofovir disoproxil detetados na saliva já foram bastante reduzidos, ao contrário do que se verificou na mucosa retal, com concentrações que não conferiam proteção contra o vírus. Este constitui um dos argumentos que reforça o benefício da combinação dos dois antirretrovirais no contexto da Profilaxia de Pré-exposição (29).

O Tenofovir disoproxil e a Emtricitabina exibem uma série de características desejadas para a Profilaxia de Pré-exposição, uma vez que possuem uma farmacocinética compatível com uma administração pouco frequente, interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento reduzidas, bom perfil de segurança e tolerabilidade, poucos problemas associados com resistências farmacológicas e atingem elevadas concentrações tanto a nível genital, como retal (24). Para além disto, esta associação de fármacos ainda exhibe ação antiviral aditiva e sinérgica *in vitro* (24).

A Profilaxia de Pré-exposição inclui usualmente antirretrovirais na forma farmacêutica sólida, administrados oralmente. Contudo, existem outras formas farmacêuticas disponíveis, nomeadamente o anel intravaginal ou o gel microbicida, sendo esta abordagem designada como PrEP tópica (31)(32). O estudo *Caprisa 004*, referente ao gel vaginal de Tenofovir a 1%, em mulheres da África do Sul, revelou uma eficácia  $\geq 39\%$ , dependendo da taxa de adesão (32). Contudo, os estudos subsequentes revelaram que a fraca adesão ao regime posológico diário dos géis microbicidas pode comprometer o efeito preventivo pretendido (31). Este trabalho focar-se-á apenas na apresentação por via oral, o Truvada® (Tenofovir disoproxil+Emtricitabina), dado ser o único com aprovação para PrEP, por parte da EMA, e em virtude da recente disponibilização deste medicamento em Portugal, também com a mesma indicação terapêutica.

No que diz respeito à avaliação da eficácia desta associação de fármacos orais, na indicação terapêutica de Profilaxia de Pré-exposição, uma série de estudos foram realizados. Numa instância inicial, os estudos foram conduzidos em macacos, de forma a avaliar o risco de transmissão do VIS, em simultâneo com a administração de doses reduzidas de Tenofovir disoproxil. Num desses estudos foi administrado por via oral Tenofovir disoproxil num grupo de 6 macacos, durante 7 dias, iniciando a administração um dia antes e terminando um dia depois de uma série de 5 dias de inoculação do VIS. Destes 6 macacos, 5 não foram infetados e foram reinoculados com o VIS, tendo sido administrado o mesmo esquema de Tenofovir disoproxil. Após esta segunda fase, 3 animais mantiveram-se não infetados. Importa salientar que nenhum do VIS detetado nos animais apresentou a mutação K65R, nem outras mutações que teriam potencial para reduzir a suscetibilidade *in vitro* ao Tenofovir disoproxil. Para além desta particularidade, o nível de eficácia do Tenofovir disoproxil nos macacos, a partir das 4 semanas de idade, revelou ser inferior, em consequência de serem alcançados níveis subterapêuticos do

fármaco, comparativamente aos níveis que são obtidos com o mesmo regime de Tenofovir disoproxil em humanos (33).

Posteriormente, foram surgindo outros estudos, num deles, também realizado em macacos, já foi avaliado o risco de transmissão do VIS por via retal, estando os macacos a fazer profilaxia diária ou intermitente com Emtricitabina e Tenofovir disoproxil. Os macacos foram divididos por 4 grupos diferentes (34):

- 1 Emtricitabina - via subcutânea e administração diária.
- 2 Emtricitabina+Tenofovir- dose equivalente ao Truvada® em humanos, via oral, administração diária;
- 3 Emtricitabina+Tenofovir - via subcutânea, administração diária;
- 4 Emtricitabina+Tenofovir - via subcutânea, administrados 2 horas antes e 24 horas depois da inoculação do vírus VIS por via retal (PrEP intermitente);

O grupo 1, 2 e 3 fizeram o respetivo pré tratamento 7 a 9 dias antes da inoculação do vírus VIS por via retal, posteriormente o vírus foi inoculado uma vez por semana, durante 14 semanas. Os macacos que se mantiveram não infetados depois destas 14 semanas, continuaram a receber os respetivos fármacos durante 28 dias, seguindo-se o período de lavagem. Existiu um grupo controlo, constituído por 18 macacos, em que foi inoculado o vírus VIS por via retal, uma vez por semana, durante 14 semanas, sem qualquer tratamento associado (34).

Os resultados revelaram que o risco de infeção nos macacos do grupo 1 e 2 é, respetivamente, 3.8 ( $p=0.02$ ) e 7.8 ( $p=0.008$ ) vezes menor, comparativamente ao grupo de controlo. No grupo 3 e 4 não houve nenhum macaco infetado com o vírus. Importa destacar, que nenhum do VIS detetado nos animais, que contraíram o vírus durante o tratamento com Emtricitabina+Tenofovir, apresentou a mutação K65R. Apesar de haver a necessidade de se proceder a ajustes de doses, este estudo demonstrou o elevado potencial destes fármacos para PrEP diária, sendo a associação de fármacos mais eficaz que a monoterapia (34).

Este tipo de estudos começaram a ser executados em humanos de forma a avaliar a eficácia e a segurança desta ferramenta preventiva. A EMA, baseou-se na decisão de aprovação do uso do Truvada® como PrEP, em dois grandes estudos: o *iPrEX* e o *Partners PrEP*, ambos ensaios clínicos randomizados (22).

No *iPrEX*, o Truvada® revelou reduzir a incidência do VIH em 44%, em HSH ou mulheres transgénero que têm sexo com homens, seronegativos. Os participantes receberam diariamente Tenofovir disoproxil+Emtricitabina ou placebo para administração oral. Os níveis sanguíneos do Truvada®, nos participantes, demonstraram estar fortemente relacionados com o efeito profilático do medicamento, uma vez que a taxa de eficácia foi muito superior para os participantes com taxas de adesão à terapêutica elevadas (35). No segundo estudo, o *Partners*

*PrEP*, a amostra já foi constituída por casais homem/mulher serodiscordantes. Os indivíduos de cada casal, que eram seronegativos, receberam diariamente Tenofovir disoproxil ou Tenofovir disoproxil+Emtricitabina ou Placebo. O regime terapêutico administrado não era do conhecimento dos participantes, apenas dos investigadores. Neste estudo, o Truvada® revelou reduzir a incidência do VIH em 75%, comparativamente ao placebo, sendo que a adesão à terapêutica foi elevada (36). Em ambos os estudos foi bem evidente que quanto melhor a adesão à terapêutica diária, com o Truvada®, melhor será o nível de proteção relativamente à infeção pelo VIH-1 (22).

## 2. Objetivo

O presente trabalho de investigação, teve como principal objetivo, avaliar a influência da mutação viral K65R na Profilaxia de Pré-exposição da Infeção por VIH-1 no adulto.

Especificamente, pretendeu-se:

- Elaborar uma revisão bibliográfica tendo por base fontes de informação com elevado rigor científico, no que diz respeito aos temas VIH-1, Profilaxia de Pré-exposição e mutação viral K65R.
- Estabelecer uma potencial relação entre polimorfismos característicos de alguns subtipos de VIH-1 e o desenvolvimento de resistências aos antirretrovirais.
- Caracterizar o possível mecanismo envolvido na génese da mutação K65R no VIH-1.
- Descrever as consequências da mutação K65R na transcriptase reversa e na capacidade replicativa do vírus, e o mecanismo de resistência farmacológica associado a esta mutação.
- Analisar as possíveis repercussões do VIH-1, portador da mutação K65R, nos planos de implementação da PrEP.
- Caracterizar a implementação e funcionamento da PrEP em Portugal.
- Avaliar a eficácia *in vitro* do medicamento Truvada® perante o VIH-1 portador da mutação K65R.
- Avaliar a eficácia do medicamento Truvada®, no contexto da PrEP, em macacos com o VIH(S) portador da mutação K65R.
- Analisar os principais ensaios clínicos randomizados realizados com a Emtricitabina e/ou Tenofovir no âmbito da PrEP, dando ênfase às resistências farmacológicas e mutações no VIH-1 detetadas nesses mesmos ensaios.
- Analisar as possíveis repercussões da transmissão do VIH-1, portador da mutação K65R, em indivíduos seronegativos e a fazer PrEP com o Truvada®.
- Avaliar o potencial e riscos da PrEP em Portugal, tendo em conta a mutação em estudo, e no contexto das resistências aos antirretrovirais pré-existentes e que poderão surgir.

### 3. Material e métodos

Esta revisão bibliográfica resultou de uma pesquisa executada entre o mês de janeiro e o mês de setembro de 2018, com recurso à plataforma eletrónica PubMed, em que foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *HIV infection, AIDS, Pre exposure Prophylaxis, PrEP, Chemoprophylaxis for HIV prevention, Antiretroviral Prophylaxis for HIV, HIV genomic mutations, NRTI resistance mutations, Tenofovir (TDF), Emtricitabine (FTC), tenofovir associated resistance e K65R resistance mutation*. Para além da PubMed, também foram consultados: a base de dados *Clinical key*, a plataforma eletrónica da OMS e da EMA, relatórios científicos e técnicos do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, relatórios e normas da Direção-Geral da Saúde (DGS), circulares normativas do INFARMED, despachos do gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, as plataformas eletrónicas: “*Aidsmap*”, “*HIV Drug Resistance Database*” da Universidade de Stanford e “*HIV sequence database -Los Alamos Science*”, com informação constantemente atualizada relativamente ao VIH, terapêutica antirretroviral, mutações de resistência à terapêutica antirretroviral e formas recombinantes em circulação (CRF) do VIH existentes.

Os ensaios clínicos selecionados para integrar a tabela 1.4 (Principais ensaios clínicos randomizados realizados com TFD e TDF/FTC no âmbito da PrEP), da secção “Apresentação e Discussão Crítica dos Resultados”, surgiram de uma pesquisa bibliográfica realizada na base de dados *AVAC (Aids Vaccine Advocacy Coalition)*, na secção: “*HIV Prevention Research & Development Database*”. Esta base de dados integra todos os ensaios clínicos que estão a ser planeados, a decorrer ou concluídos no campo da prevenção do VIH. Na pesquisa dos ensaios clínicos foram utilizados alguns filtros, nomeadamente a opção de prevenção: PrEP, os produtos: TFD e TDF/FTC (Truvada®) e o *status* dos ensaios clínicos: concluídos. Posto isto, foram selecionados 23 ensaios clínicos, os quais de seguida foram alvo de uma seleção mais específica, tendo em conta os seguintes critérios de inclusão: RCT (*Randomized controlled trial*), avaliação da eficácia do TDF/FTC (Truvada®) e/ou do TDF como PrEP, avaliação da adesão à terapêutica, deteção de seroconversões no *follow-up* e realização de testes de resistência aos fármacos em estudo quando surge a infeção pelo VIH-1. Foram aplicados critérios de exclusão, nomeadamente: inadequação do conteúdo tendo em conta os fármacos em estudo e forma farmacêutica, estudos de farmacocinética e ausência do parâmetro eficácia do TDF/FTC (Truvada®) e/ou do TDF como PrEP. Aplicados estes critérios surgem 8 ensaios clínicos, que foram foco de análise na presente revisão bibliográfica.

## 4. Diversidade genética do VIH-1: grupos e subtipos

Um dos fatores mais importantes, que contribui para a disseminação do VIH-1 por todo mundo, é a grande variabilidade genética e a rápida evolução do vírus, que o tornou altamente adaptado a novos hospedeiros e a pressões seletivas. A grande variabilidade genética surge como consequência de elevadas taxas de mutação e recombinação, associadas à ação da enzima transcriptase reversa no ciclo de replicação do vírus, que como foi referido anteriormente, não possui mecanismo de revisão (*proofreading mechanism*), e associadas também às elevadas taxas de replicação viral (37). Surgem, portanto, em cada indivíduo infetado, populações virais que apresentam diferenças ao nível das sequências genómicas, *quasispecies*, podendo essas diferenças ir até aos 10% (38). Esta diversidade representa o obstáculo mais difícil de contornar no desenvolvimento de uma vacina eficaz. Vejamos o exemplo da vacina anual contra o vírus influenza, alterações inferiores a 2% na sequência de aminoácidos da estirpe circulante do influenza pode resultar no insucesso da reatividade cruzada da resposta policlonal induzida pela vacina (37).

Perante esta diversidade genética, surgiu a necessidade de classificar o VIH-1 em grupos e subtipos, através de uma análise filogenética (39):

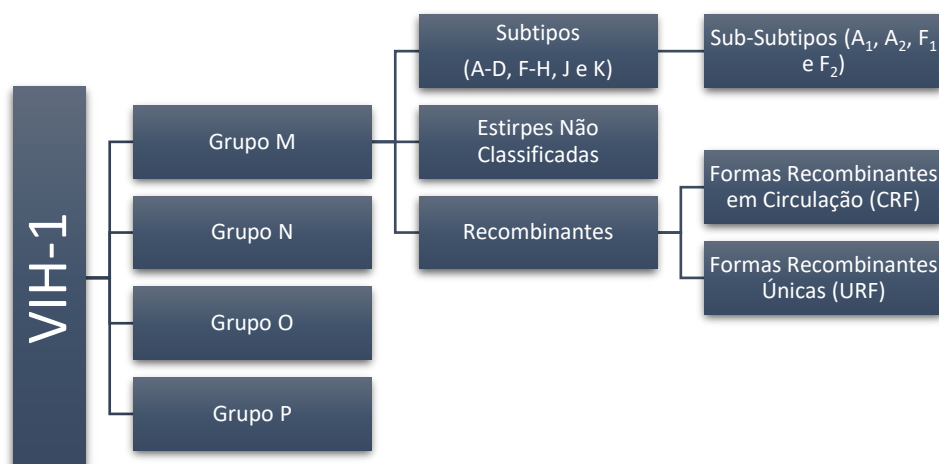


Figura 1.2- Esquema de classificação do VIH-1 (39)

A classificação do VIH-1 é extremamente importante, uma vez que permite a uniformização e utilização de uma linguagem comum referente a linhagens relacionadas. Para além disso, ainda permite agrupar e destacar características fundamentais do vírus, uma vez que as sequências genómicas e proteicas dentro de um subtipo estão mais relacionadas entre si (38).

O grupo M, responsável pela pandemia, é de longe o mais comum a nível mundial, encontra-se estratificado em nove subtipos, que apresentam variações entre si ao nível da sequência genómica de 25% a 35% (40). A recombinação entre subtipos gerou até ao momento mais de 90

formas recombinantes em circulação (CRF) (41). Pensa-se que estas formas recombinantes tiveram origem em indivíduos infetados com vírus de dois ou mais subtipos, e são denominadas de CRF quando a propagação epidémica tem um carácter significativo (42).

Outrora, os subtipos eram classificados tendo em conta as variações nas sequências do gene *env*, este foi precisamente o critério empregue para classificar os subtipos de A a F. A análise filogenética e das sequências genómicas parciais dos genes *env* e *gag* permitiram a designação dos subtipos G a J (40).

As diferentes variantes de VIH-1 terão uma classificação mais apropriada quando múltiplas regiões do seu genoma são analisadas. Exemplo disso é o subtipo K, que anteriormente era considerado um sub-subtipo de F graças à análise filogenética das sequências dos genes *env* e *gag*. Contudo, posteriormente foi classificado como um subtipo distinto, quando as sequências do genoma inteiro foram analisadas. Esta classificação terá um carácter mais robusto se forem analisadas as sequências dos genes *env*, *gag* e *pol*, que juntos abrangem a maior parte do genoma do VIH (40). Importa esclarecer, que o gene *gag* codifica proteínas estruturais envolvidas na formação da partícula viral (matriz, cápside e nucleocápside), o gene *env* codifica proteínas do envelope (gp120 e gp141) e o gene *pol* codifica enzimas essenciais na replicação (protease, transcriptase reversa, RNase H - ribonuclease H e integrase) (43).

Em virtude da complexidade deste sistema de classificação, que usa sequências genómicas para estabelecer relações filogenéticas, num estudo mais recente foram analisadas as proteínas do gene *pol* dos subtipos A, B e C do VIH-1, com o intuito de encontrar resíduos representativos que permitam a diferenciação dos subtipos virais. As conclusões foram satisfatórias, uma vez que foram detetadas diferenças em dois domínios, RNase H e no domínio de conexão da transcriptase reversa. Isto é, foram encontrados resíduos de aminoácidos, específicos de cada subtipo, nos locais supramencionados. Na posição 357 no domínio de conexão da transcriptase reversa, o aminoácido lisina (K) ocorre em 100% das sequências do subtipo A, metionina (M) em 70% das sequências do subtipo B, e metionina (M) e arginina (R) em cerca de 50% de cada uma das sequências do subtipo C, portanto a distribuição de aminoácidos neste local difere nos três subtipos. Entretanto, no domínio RNase H, as composições de aminoácidos dos subtipos B e C são semelhantes na posição 480, as dos subtipos A e B são semelhantes na posição 483, e as dos subtipos A e C são semelhantes na posição 491. Um argumento que reforça esta abordagem é o facto de terem sido reportadas diferenças na capacidade de replicação viral entre o subtipo B e C. Essas diferenças estão relacionadas com o domínio de conexão da transcriptase reversa e com a ação da RNase H, que é responsável por degradar a cadeia simples de RNA do complexo DNA/RNA durante a replicação viral (43).

O destaque atribuído aos subtipos B e C é esclarecido pelo facto do subtipo B ser o mais estudado e predomina no mundo Ocidental (Europa Ocidental, América, Japão e Austrália). O

subtipo C, que é o mais prevalente a nível global, predomina na África do Sul, Índia e China (40).

Os grupos N e P representam grupos menores, foram detetados num pequeno número de indivíduos nos Camarões. O grupo O encontrasse essencialmente restrito à África Central e Ocidental, nomeadamente Camarões, Gabão, Nigéria e outros países vizinhos (44).

Na Europa ocidental e central, apesar do subtipo B continuar a ser o predominante, têm-se verificado um aumento da prevalência dos subtipos não B e de formas recombinantes. Uma das causas desta epidemia causada por subtipos não B, poderá estar relacionada com padrões de mobilidade humana, mais especificamente a imigração. Nalguns países, os subtipos não B disseminaram-se entre a população nativa, por exemplo o subtipo G em Portugal e o subtipo A na Grécia, Albânia e Chipre (39). Curiosamente, em Portugal apesar do subtipo B ser o mais frequentemente identificado, possui uma elevada proporção de subtipos não B, comparativamente aos outros países europeus, refletindo a influência dos fortes laços com os países africanos de língua portuguesa (45).

Mais concretamente, num estudo de coorte realizado em 624 portugueses diagnosticados com VIH-1 entre 2006 e 2012, os dados percentuais relativos aos subtipos diagnosticados foram os seguintes (45):

Subtipos	Número de doentes (%)
B	48.3
G	26.5
C	9.1
A	6.1
F	5.4
CRF	4.2

**Tabela 1.1:** Distribuição dos subtipos de VIH-1 em doentes portugueses

Importa destacar, que a informação sobre o subtipo apenas se encontrou disponível em 592 doentes. O subtipo B foi encontrado mais frequentemente em homens e jovens, e mais comum em homens que têm sexo com homens, ao passo que o subtipo não B foi encontrado com maior frequência em heterossexuais e nos utilizadores de drogas injetáveis. As mutações de resistência a fármacos surgiram mais associadas aos doentes com o subtipo não B (45).

Tendo em conta a mutação em estudo, a sua localização e a diferente predisposição para ocorrer em subtipos de VIH-1 distintos, importa analisar as diferenças nas sequências genómicas dos codões 64, 65 e 66 em diferentes subtipos de VIH-1, sendo estes codões seções do gene *pol* que codificam aminoácidos presentes na enzima transcriptase reversa (46):

Subtipos	Sequência genómica dos codões 64, 65 e 66
A1	AAG AAA AAA(G)
A2	AAG AAA AAA
B	AAG AAA AAA
C	AAA AAG AAA(G)
F1	AAG AAA AAA
F2	AAG(A) AAA(G) AAA
G	AAG AAA AAA

**Tabela 1.2-** Sequências genómicas dos codões 64, 65 e 66 em diferentes subtipos de VIH-1 (46). Nota: foram selecionados os subtipos com maior pertinência, tendo em conta a sua prevalência em Portugal e na Europa, e no contexto do presente estudo.

Este tipo de polimorfismos, característicos dos diferentes subtipos de VIH-1, poderão ter um grande impacto no desenvolvimento de mutações associadas a resistências farmacológicas. É importante ter em conta este facto aquando da implementação de medidas de prevenção farmacológicas, envolvendo por exemplo, inibidores da transcriptase reversa (47).

## 5. Mutação viral K65R

A elevada diversidade genética do VIH-1 tem grande influência na sua infetividade e transmissibilidade. Há subtipos que exibem uma resposta variável aos tratamentos e constatou-se uma seleção diferencial de mutações, associadas a resistências farmacológicas, nos subtipos B e C (40).

Num dos estudos em análise, que investiga especificamente o desenvolvimento da mutação K65R no VIH-1, reporta que a seleção da mutação de resistência (K65R) pelo Tenofovir, desenvolve-se mais rapidamente no subtipo C. Este estudo indica também, que são observados diferentes padrões de síntese de DNA, durante a replicação do vírus, dependendo da cadeia molde de DNA (-) (48).

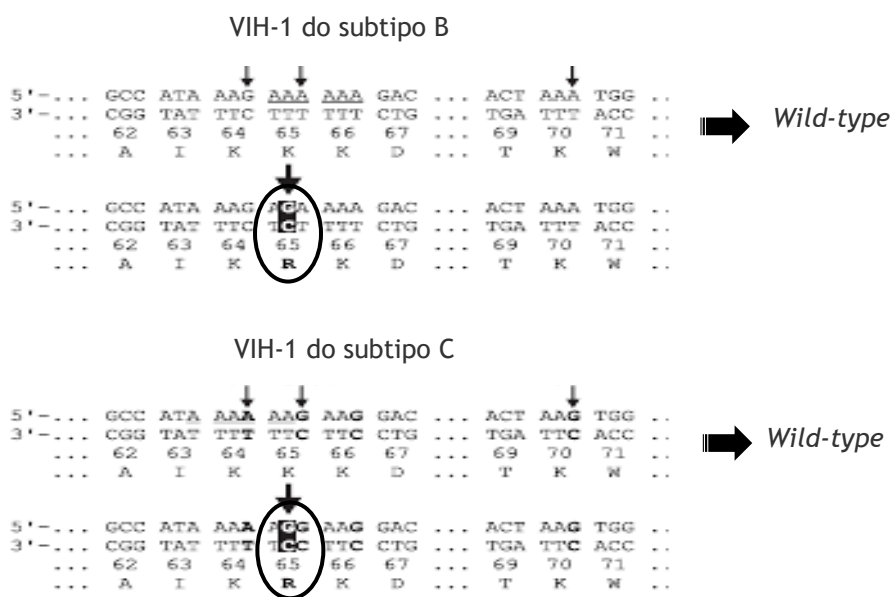
Importa esclarecer, que ação da transcriptase reversa passa pela formação de uma cadeia simples de DNA (-) a partir de uma cadeia de RNA (+), de seguida ela também é responsável pela formação de uma cadeia simples de DNA (+) a partir da cadeia de DNA (-), anteriormente formada. Por fim, temos uma cadeia dupla de DNA, que posteriormente será integrada no genoma da célula (48).

A cadeia molde de DNA (-) é diferente consoante seja o VIH-1 do subtipo B ou do subtipo C. Neste estudo, quando foi utilizada a transcriptase reversa do VIH-1 do subtipo C para sintetizar DNA (+) a partir de uma cadeia molde de DNA (-) também do subtipo C, foi observada uma

pausa mais acentuada na posição 65. Isto não se verificou quando foi utilizada a transcriptase reversa e a cadeia molde de DNA (-) do subtipo B (48).

Uma única alteração num nucleótido é suficiente para o subtipo B (AAA>AGA) e subtipo C (AAG>AGG) desenvolverem a mutação K65R (46). Nos dois casos, a adenina localizada na posição central é substituída por uma guanina. Estas transições (substituição de uma purina por outra purina (A>G), por razões estéricas, são mais frequentes que as transversões (substituição de uma purina por uma pirimidina) (49).

A sequência nucleotídica no codão 65 é diferente no subtipo B e C do VIH-1 e este facto é determinante para a maior predisposição da mutação K65R no subtipo C (48).



**Figura 1.3-** Imagem adaptada que permite visualizar o local da mutação K65R, destacada com um círculo, no VIH-1 do subtipo B e C (50).

A pressão exercida por fármacos que induzem o aparecimento da mutação K65R foi igual no subtipo B e C, a pausa observada na posição 65 revelou ser independente do tipo de transcriptase reversa utilizada, e o aparecimento da mutação não foi influenciado pelas diferentes estruturas da cadeia molde de RNA (+) dos dois subtipos de VIH-1 (48)(46). Sendo assim, o que foi proposto, é que o aparecimento desta mutação estaria relacionado com a cadeia molde de DNA (-) e, portanto, iria depender do subtipo de VIH-1 (48).

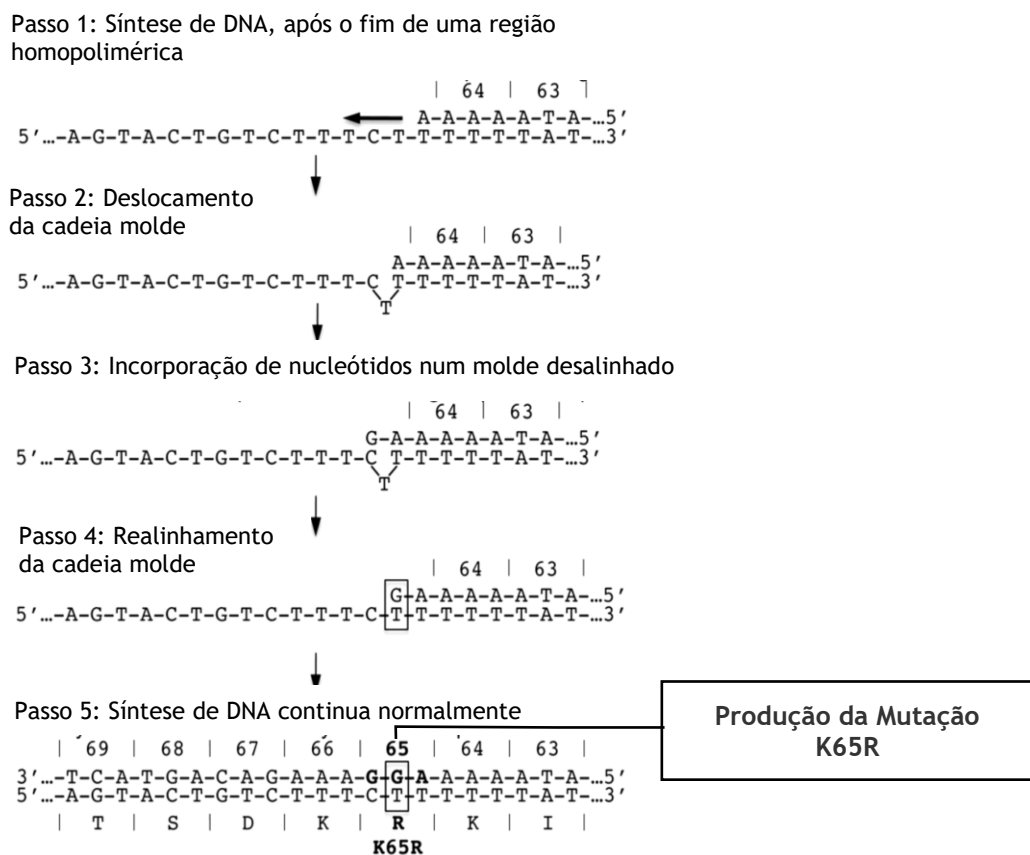
Os polimorfismos silenciosos, específicos do subtipo C, que alteram o genótipo, mas não o fenótipo, nas posições 64 e 65, estão ambos envolvidos na predisposição preferencial para a mutação K65R neste subtipo. Estes os polimorfismos deverão estar presentes em *tandem* para um padrão de seleção preferencial da mutação K65R (50).



mutação K65R no subtipo C (48). No entanto, o mecanismo subjacente a este facto permanecia desconhecido (46).

Numa primeira abordagem, foi proposto que esta pausa mais acentuada pode conduzir ao surgimento de uma mutação por deslocamento (*dislocation mutagenesis*), durante a qual ocorre a incorporação dos nucleótidos num molde de nucleótidos que se encontra desalinhado, seguido de realinhamento podendo ocorrer *mismatch* (emparelhamento errado) (48).

Posteriormente, foi proposto um mecanismo, no sentido de completar e esclarecer mais pormenorizadamente a primeira abordagem supramencionada. Neste estudo foi detetado um padrão de síntese de DNA característico, em que ocorre deslocamento de um local específico do molde de DNA. Isto apenas foi observado com a sequência do VIH-1 do subtipo C (46).



**Figura 1.5-** Imagem adaptada da representação da mutação por deslocamento e do desenvolvimento da mutação K65R no VIH-1 do subtipo C (46).

Mais especificamente, na cadeia molde de DNA (-) do subtipo C, no codão 65, verifica-se que está presente uma citosina (C) adjacente a uma timina (T). Pensa-se, que provavelmente a cadeia se enrolou nela própria precisamente neste local, levando ao desalinhamento da timina (T). *À posteriori*, este desalinhamento fez com que uma guanina (G) se ligasse à citosina (C) que ficou exposta. Este deslizamento terá como consequência a eliminação da adenina (A) que era suposto encontrar-se no centro do codão 65 e, portanto, teremos a produção de uma

mutação por mudança da matriz de leitura (-1 *frameshift mutation*) que, após deslocamento e realinhamento do primer e molde, levariam ao desenvolvimento da mutação K65R (46).

Os dados clínicos comprovam a maior propensão do VIH-1 do subtipo C em desenvolver a mutação K65R. Foram analisados os testes de resistência genotípicos da UKHDRD (*UK HIV Drug Resistance Database*) realizados entre 1996 e 2012. Os 5100 indivíduos elegíveis para esta análise tinham experienciado falha virológica, após tratamento com N(t)RTIs. Este estudo, forneceu fortes evidências clínicas de que existe um risco aumentado de desenvolvimento da mutação K65R em indivíduos com VIH-1 do subtipo C, após falha virológica, indo de encontro com investigações anteriores e confirmando que é duas vezes mais provável os indivíduos com o subtipo C desenvolverem a mutação K65R, comparativamente a outros subtipos. Perante estes resultados, foi debatido o facto da implementação da PrEP, sob a forma de Tenofovir+Emtricitabina, estar potencialmente comprometida em países onde o subtipo C é comum. Ainda assim, os estudos realizados usando a PrEP, reportaram uma baixa incidência de aquisição da K65R quando ocorre falha desta ferramenta preventiva. Os resultados deste estudo sugerem um possível risco aumentado de desenvolver a mutação K65R em indivíduos com o subtipo C em que falhou a PrEP, especialmente se a PrEP não é interrompida após seroconversão (20).

Tendo em conta que o subtipo C é o mais prevalente a nível global, a maior propensão para o desenvolvimento desta mutação, associada a este subtipo, poderá ter implicações clínicas sérias (49).

Ainda assim, para além do subtipo de VIH-1, há outros fatores que podem contribuir para a maior propensão do vírus em desenvolver a mutação K65R (20):

- Terapêutica com o Tenofovir e/ou NNRTIs
- Associação Didanosina+Tenofovir
- Baixos níveis na contagem inicial de células CD4
- Duração falha virológica

## **5.1. Mutação viral K65R e mecanismo de resistência farmacológica**

A mutação viral K65R é frequentemente associada ao facto de conferir resistência ao Tenofovir, porém este não é o único que apresenta a sua ação comprometida perante a presença desta mutação, pois estão associadas resistências a outros N(t)RTIs, nomeadamente ao Abacavir, Didanosina e Estavudina. Por outro lado, esta mutação promove um aumento da suscetibilidade viral à Zidovudina (49)(18). Sabe-se que a combinação da Zidovudina com fármacos conhecidos

por promover a mutação K65R poderá constituir uma estratégia profícua na prevenção da evolução das resistências associadas à mutação K65R (49).

As repercussões desta mutação na transcriptase reversa consistem na substituição de um aminoácido na posição 65, mais especificamente ocorre a substituição de uma lisina por uma arginina (20). Esta alteração tem como consequência a resistência moderada e a redução da suscetibilidade viral aos N(t)RTIs, resultado da diminuição da incorporação dos mesmos por parte da transcriptase reversa alterada (48)(46).

Mas esta não é a única consequência da mutação K65R, pois por outro lado, ocorre uma diminuição da capacidade replicativa do vírus (*viral fitness*), resultado da capacidade reduzida da transcriptase reversa, portadora da mutação, na incorporação de desoxinucleotídeos trifosfatados (dNTP) endógenos (46). Estes fatores podem estar associados com o desenvolvimento pouco frequente da mutação K65R na população em geral (49).

A capacidade replicativa reduzida, em virtude da mutação K65R, tem como consequência o rápido desaparecimento do vírus portador desta mutação, após a interrupção do tratamento, levando cerca de um mês a ficar indetetável (49).

Após estudos de cristalografia de raios X da transcriptase reversa, com a mutação K65R, foi sugerido que ocorre uma restrição conformacional, resultado de uma plataforma molecular formada entre as argininas nas posições 65 e 72. Este facto esclarece os efeitos negativos desta mutação na incorporação de nucleótidos ou dos seus análogos farmacológicos. Ainda assim, a transcriptase reversa nesta circunstância mantém uma taxa adequada de incorporação de nucleotídeos nativos, sendo que a taxa de incorporação para os N(t)RTIs é inferior à dos nucleótidos nativos. Isto é, verifica-se uma espécie de discriminação na incorporação dos N(t)RTIs (17).

A K65R pode surgir associada a outras mutações. Quando surge em simultâneo com mutações TAMs (selecionadas por análogos da timidina: Zidovudina e Estavudina) estas apresentam antagonismo bidirecional, pois a K65R reduz a excisão enzimática dos análogos da timidina, por outro lado as TAMs reduzem a incorporação desigual dos N(t)RTIs e promovem o aumento da taxa de excisão dos nucleótidos nativos (49). A mutação K65R pode surgir associada à M184V, a presença de ambas intensifica a resistência à Emtricitabina, contudo aumenta a suscetibilidade viral ao Tenofovir, comparativamente à K65R isolada (17).

Num estudo de coorte internacional foi avaliada a ação de alguns antirretrovirais, no que diz respeito à supressão virológica alcançada, em doentes com VIH-1 portador da mutação K65R. O Tenofovir, um dos fármacos em estudo, surpreendentemente alcançou elevadas taxas de supressão virológica. As razões que suportaram estes resultados foi o facto da grande maioria

dos isolados virais conterem em simultâneo a mutação M184V e o facto da capacidade replicativa do vírus estar reduzida aquando da presença da mutação K65R (51).

## 5.2. Mutação viral K65R e a PrEP

Nos países desenvolvidos, as diretrizes inerentes ao tratamento do VIH recomendam que devem ser realizados testes de resistência farmacológica no momento do diagnóstico e antes do início da ATR nos indivíduos seropositivos, de forma a evitar falhas terapêuticas e a progressão da doença (52).

Contudo, num indivíduo seronegativo e a fazer PrEP, a eficácia preventiva da mesma já pode ser posta em causa, em virtude da transmissão de uma estirpe do VIH-1, que integra mutações associadas a resistências farmacológicas. Tendo em conta esta realidade, foi determinada a prevalência deste tipo de resistências transmitidas, através da análise de sequências nucleotídicas específicas, em diferentes subtipos de VIH-1 e formas recombinantes, presentes em indivíduos sem terapêutica antirretroviral prévia (*drug-naive people*). Os indivíduos selecionados são *drug-naive*, de forma a garantir que a mutação de resistência era transmitida e não adquirida através de um tratamento. As sequências em questão, foram recolhidas através das bases de dados: *GenBank*, *Stanford HIV Sequence Database* e/ou *Los Alamos HIV Databases*. As mutações que conferem resistência ao Tenofovir, particularmente a K65R, foram o principal foco deste estudo (52).

Foram analisadas 19 823 sequências dos subtipos: A a k, CRF01\_AE e CRF02\_AG. A mutação K65R surgiu em 20 sequências na totalidade: 14 de 9783 do subtipo B da América Central/Norte e Europa, 3 de 3198 do subtipo C da África, 2 de 1797 da CRF01\_AE do Vietnam e 1 de 594 do subtipo G da Europa. Uma das sequências com a mutação K65R era de um português, a qual foi recolhida em 2000. A mutação K65R foi observada em sequências recolhidas entre 1999 e 2008 (52).

Para além da K65R, surgiram também mutações TAMs no total de 54 sequências, observadas maioritariamente no subtipo B. Das 20 sequências com K65R, surgiram 7 com a mutação M184V em simultâneo (52).

Através deste estudo, foi possível verificar que a prevalência, à escala global, de resistências transmitidas, associadas à K65R, é baixa. Ainda assim, estes resultados são referentes a um intervalo de tempo específico, portanto é essencial a monitorização contínua e a notificação dos casos de VIH-1 portador deste tipo de mutações, no sentido de ser possível prever o impacto dos regimes da PrEP (52).

Como já foi referido anteriormente, a mutação K65R para além de conferir resistência ao Tenofovir, também conduz a reduções significativas na capacidade de replicação do vírus (*viral*

*fitness*) (17). As repercussões desta redução da capacidade de replicação refletem-se na baixa prevalência de deteção da mutação transmitida, mesmo nos locais onde o Tenofovir é frequentemente utilizado (52).

Os indivíduos seronegativos e sem ATR prévia (*drug-naive people*) podem contactar com o VIH-1 que já possui a mutação de resistência, tratando-se neste caso de resistência transmitida. Porém, num indivíduo já infetado com VIH-1 pode ocorrer o desenvolvimento de mutações de resistência, em virtude do uso da ATR, e neste caso a resistência é classificada como adquirida (6). Apesar do risco de desenvolver resistências a partir da PrEP ser muito reduzido, em alguns ensaios clínicos houve indivíduos que desenvolveram mutações de resistência, pois iniciaram a PrEP estando com infeção aguda pelo VIH indetetável no início do estudo. Mas estes casos não estão isolados, uma vez que as seroconversões ocorrem com maior probabilidade caso a adesão à terapêutica seja reduzida, no contexto da PrEP. Nestas circunstâncias, para os indivíduos em que ocorre seroconversão, as mutações de resistência podem surgir com a exposição à PrEP (53)(54).

O aparecimento deste tipo de mutações de resistência no VIH-1 pode limitar as opções de tratamento futuras. Ainda assim, num indivíduo com VIH-1, portador deste tipo de mutações, os níveis da estirpe mutada decaem rapidamente na ausência de exposição contínua à PrEP (53)(54).

Estes casos evidenciam a importância da utilização de métodos sensíveis de diagnóstico do VIH. A identificação da infeção pelo VIH antes de iniciar a PrEP e a interrupção imediata da PrEP em indivíduos infetados, após o início da PrEP, é essencial para reduzir o aparecimento de resistências à ATR (53)(54).

## **6. A PrEP em Portugal**

Em Portugal, a PrEP começou a ser incluída nas estratégias de prevenção da transmissão do VIH através do Despacho nº 4835/2017 do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde. No presente despacho, o governo assume como objetivos orientadores das políticas de saúde, a desenvolver no âmbito do Programa Nacional para a infeção VIH, Sida e Tuberculose, as metas da ONUSIDA (objetivos 90-90-90). Estas metas devem ser alcançadas até 2020 e consistem no seguinte: 90% dos indivíduos que vivem com VIH serem diagnosticados; 90% dos indivíduos diagnosticados estarem em tratamento antirretroviral; 90% dos indivíduos em tratamento se encontrarem com carga viral indetetável. A PrEP, surge como ferramenta preventiva farmacológica, integrada com outras estratégias, a disponibilizar aos cidadãos, com o intuito de contribuir para a eliminação do VIH em Portugal (55). Atualmente, a PrEP encontra-se aprovada sob a forma de um medicamento, contendo Emtricitabina e Tenofovir disoproxil fumarato (245mg + 200mg) - Truvada®, na posologia de um comprimido por dia, indicado

conjuntamente com práticas de sexo seguro, para adultos com elevado risco de aquisição da infeção por VIH-1 (4).

Em Julho de 2018, foi apresentado por parte DGS o relatório: “Infeção VIH e Sida - Desafios e Estratégias|2018”, onde refere que atualmente Portugal já conseguiu alcançar duas das metas da ONUSIDA: 90% dos indivíduos que vivem com VIH serem diagnosticados e 90% dos indivíduos em tratamento se encontrarem com carga viral indetetável. No que diz respeito à meta que falta cumprir, os dados referem que 86.8% dos indivíduos diagnosticados estão a ser tratados. O sucesso alcançado surge em virtude de todo o progresso e ações exercidas no campo da vigilância epidemiológica, prevenção, rastreio, diagnóstico, referenciação e tratamento (56).

Contudo, ainda há um longo caminho a percorrer, uma vez que Portugal, tendo como referência os países que integram a UE, continua a apresentar uma das taxas mais elevadas de novos casos de infeção por VIH-1 diagnosticados. Nas estratégias e desafios futuros, foi estabelecido no campo da prevenção, a disponibilização da PrEP para os indivíduos que apresentem elevado risco de aquisição de VIH, em todas as regiões de Portugal Continental (56).

A DGS elaborou a Norma n.º 025/2017 referente à Profilaxia de Pré-exposição da Infeção por VIH no adulto, aplicada aos indivíduos com risco acrescido de aquisição de infeção por VIH, indivíduos esses que deverão ser referenciados a consulta de especialidade hospitalar e cumprir com pelo menos uma das seguintes condições (57):

- Tiveram relações sexuais nos últimos seis meses sem uso consistente de preservativo, com parceiros sexuais com estatuto serológico para VIH desconhecido ou diagnóstico de infeção sexualmente transmissível.
- Quando o(a) parceiro(a) se encontra infetado por VIH (sem acompanhamento médico ou sem terapêutica antirretroviral ou sem supressão virológica) e que não utiliza o preservativo de forma consistente.
- Nas situações em que é referida a utilização de substâncias psicoativas durante as relações sexuais.
- Utilizadores de drogas injetáveis que partilham agulhas, seringas ou material para preparação das mesmas.
- Quando os parceiros serodiscordantes se encontram em contexto de preconceção ou gravidez.

Importa denotar, que são elegíveis para fazer PrEP apenas os indivíduos com resultado negativo no teste serológico de 4.ª geração - Ac anti VIH1/2 + Ag p24. O algoritmo clínico integrado na presente norma pode ser consultado no anexo II (57).

Tendo em conta que a implementação da PrEP em Portugal tem como principal objetivo diminuir o número de novos casos de infeção por VIH diagnosticados, torna-se pertinente analisar os resultados anunciados, em julho do presente ano, na 22ª edição da Conferência Internacional de SIDA (AIDS 2018) em Amesterdão, relativos ao impacto da PrEP, com o Truvada®, nos novos diagnósticos de VIH nos Estados Unidos da América (EUA) entre 2012 e 2016 (55)(58).

O Truvada® foi aprovado como PrEP nos EUA em 2012. Os investigadores da *Gilead Sciences*, fabricante do Truvada®, anunciaram que até 2016, cerca de 147 000 indivíduos tinham iniciado a PrEP com o Truvada® nos EUA. Neste estudo, apresentado na 22ª Conferência Internacional de SIDA, foi demonstrada a existência de uma correlação entre o uso mais frequente da PrEP e a redução dos novos diagnósticos de VIH nos EUA. A taxa geral de diagnóstico do VIH diminuiu de forma significativa, de 15.7 por 100.000 pessoas em 2012, para 14.5 por 100.000 pessoas em 2016. Durante o mesmo período, a utilização da PrEP aumentou de 7.0 a cada 1.000 pessoas em 2012, para 68.5 a cada 1.000 pessoas em 2016. Os estados onde foi reportado haver maior utilização da PrEP obtiveram maiores reduções nas taxas de diagnóstico de VIH (58).

## **7. Apresentação e discussão crítica de resultados**

### **7.1. Avaliação da atividade *in vitro* do TDF (Tenofovir) e FTC (Emtricitabina) no VIH portador da mutação K65R e M184V**

A atividade antiviral da associação TDF e FTC foi estudada em linhas celulares leucémicas MT-2, infetadas com VIH *wild-type* e com VIH portador das mutações K65R e M184V. A atividade antiviral destes fármacos também foi avaliada em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) infetadas com VIH *wild-type* (59).

Quando testados em linhas celulares MT-2, a associação de fármacos demonstrou ação antiviral sinérgica em vírus *wild-type*. Quando testados em PMBCs a associação de fármacos demonstrou ação aditiva e sinérgica, também em vírus *wild-type*.

Nas células MT-2, infetadas com VIH portador da mutação K65R, tanto o TDF como a FTC demonstraram atividade antiviral, contudo esta atividade revelou ser inferior comparativamente ao que se averiguou nas células infetadas com vírus *wild-type*. Nas células MT-2 infetadas com VIH, portador da mutação M184V, o TDF exibiu atividade aumentada, ao passo que a FTC não demonstrou atividade antiviral. A associação TDF e FTC demonstrou forte ação sinérgica nos vírus portadores das mutações em estudo, similar à observada nos vírus *wild-type* (59).

**Tabela 1.3-** Suscetibilidade do vírus *wild-type*, K65R e M184V aos fármacos TDF e FCT (59)

Vírus	EC50 ( $\mu\text{M}$ - micromolar)	
	TDF	FCT
<i>Wild-type</i>	6.0	0.37
K65R	26.3	3.1
M184V	3.5	>20

A atividade do TDF aumentada, na presença da mutação M184V, foi observada à medida que se aumentava a concentração da FTC, apesar de esta estar inativa nesta circunstância. Isto é, quando a FTC estava presente no meio com uma concentração de 1  $\mu\text{M}$ , a EC50 (*Half maximal effective concentration*) observada para o TDF diminuiu duas vezes, comparativamente com a EC50 observada para o TDF na ausência da FTC. Estes resultados sugerem um possível aumento da fosforilação do TDF na presença da FTC (59).

A ação sinérgica do TDF e FTC perante o VIH, portador da mutação K65R, é bastante relevante em termos clínicos. Há a possibilidade desta associação de fármacos dar origem à mutação K65R, contudo a ação sinérgica desta associação pode retardar o seu surgimento. E isto é possível, uma vez que estes fármacos ainda exibem atividade antiviral, mesmo perante o VIH portador da mutação K65R, com menor suscetibilidade ao TDF e FCT (59).

## **7.2. Eficácia profilática da associação TDF+FTC no VIH(S) portador da mutação K65R em macacos**

A falha da PrEP devido a um vírus transmitido já com a resistência é difícil de identificar em humanos e distinguir da resistência adquirida, devido à necessidade de amostras e testes precoces durante a infeção, o que muitas vezes não é viável (21).

A infeção pelo VIH(S) (Vírus da Imunodeficiência Humana/Símia) em macacos, é um modelo de estudo bem definido, que permite avaliar o impacto de vírus, portadores de resistências, na eficácia da associação TDF+FTC. Sendo assim, foi investigado se esta associação prevenia a transmissão do VIH(S) portador da mutação K65R (21).

Para esse efeito, seis macacos receberam semanalmente uma dose de TDF+FTC (22mg/kg e 20 mg/kg), 3 dias antes da exposição retal ao VIH(S) e uma segunda dose 2 horas depois. Outros 6 macacos, não tratados, constituíram o grupo de controlo. Os animais foram expostos, por via retal, a doses crescentes de VIH(S) durante 28 semanas, havendo um período de pausa, de 8 semanas, ao fim da semana 14 (21).

Os animais do grupo TDF+FTC eram considerados protegidos caso permanecessem seronegativos e apresentassem níveis indetectáveis de RNA do VIH(S) no plasma e DNA do VIH(S) nas PBMCs, durante as inoculações com o vírus e nas 8 semanas posteriores (21).

Depois da semana 14, houve 3 macacos do grupo de controlo e 1 do grupo TDF+FTC que ficaram infetados. Posteriormente, após 8 semanas, a dose do VIH(S) utilizada foi 10 vezes superior à inicial. Nesta período, os 3 macacos do grupo de controlo que sobraram ficaram infetados e 3 macacos dos 5 que sobraram do grupo TDF+FTC também ficaram infetados.

A infeção dos animais a fazer PrEP foi retardada em comparação com o grupo de controlo, sendo que o risco temporal de infeção foi reduzido 5.2 vezes, em virtude do uso da associação TDF+FTC. Importa salientar, que a análise da transcriptase reversa do VIH(S), dos animais em que ocorreu seroconversão, revelou a presença da mutação K65R em todos (21).

Foi demonstrado, que os macacos expostos ao VIH(S), portador da mutação K65R, e a fazer PrEP não estão totalmente protegidos da infeção por via retal, sugerindo que esta mutação viral tem potencial para reduzir a eficácia profilática da associação TDF+FTC em humanos (21).

Como supramencionado, a mutação M184V confere resistência à FTC, contudo confere um aumento da suscetibilidade viral ao TDF (17). Já a mutação viral K65R, induz resistência a ambos os fármacos, contribuindo para a redução das concentrações farmacológicas efetivas tanto a nível retal como sistémico (21).

Importa destacar, que é provável que a administração diária da associação TDF+FTC possa ter eficácia profilática superior, perante o vírus portador da mutação K65R, devido à acumulação intracelular do TDF e da FTC na forma ativa. Ainda assim, os resultados deste estudo fundamentam a necessidade de haver uma monitorização rigorosa das intervenções envolvendo a PrEP, nos locais onde a prevalência de estirpes, portadoras da mutação K65R, é elevada (21).

### **7.3. Resistências farmacológicas reportadas nos principais ensaios clínicos envolvendo a PrEP**

Para além dos principais ensaios clínicos apresentados anteriormente, o *IPrex* e o *Parters PrEP*, que justificaram a decisão de aprovação do uso do Truvada® como PrEP por parte da EMA, existem outros, nos quais foram avaliados diferentes alvos populacionais. Estes ensaios clínicos têm em comum o facto de terem procedido à deteção de seroconversões para o VIH e realizaram testes de resistência ao TDF e à FTC.

O *IPrEX (Preexposure Prophylaxis Initiative)* teve como alvo uma amostra de 2499 HSH e mulheres transgénero que têm sexo com homens, seronegativos. Neste estudo de dupla ocultação, a administração oral de TDF+FTC, na posologia de um comprimido por dia, foi

comparada com placebo. A eficácia da PrEP rondou os 44%, como supramencionado, e a adesão à terapêutica no geral foi reduzida. A detecção dos fármacos em estudo ocorreu em 51% dos participantes que se mantiveram seronegativos e em 9% daqueles que ficaram seropositivos. Importa denotar, que no grupo sujeito a PrEP, os indivíduos com níveis detetáveis dos fármacos em estudo, apresentaram uma redução do risco relativo da infecção por VIH de 92%. Dos participantes em que ocorreu seroconversão durante o estudo, nenhum apresentou resistências aos fármacos em questão. Houve resistências detetadas em participantes no início do estudo, que impediu o seu *follow-up* e continuidade, 2 no grupo TDF+FTC e 1 no grupo placebo (35).

O *TDF2* teve como foco a população heterossexual, com uma amostra 1219 indivíduos, seronegativos. Neste estudo, a administração oral de TDF+FTC, na posologia de um comprimido por dia, foi comparada com placebo. A eficácia da PrEP foi de 62.2%, quando inserida num pacote abrangente de serviços de prevenção de VIH. No grupo TDF+FTC surgiu um participante que apresentou uma estirpe de VIH com as seguintes mutações: M184V, K65R e A62V. Mais tarde, foi descoberto que este participante já tinha VIH no início do estudo, só que não foi diagnosticado. No grupo placebo, num dos indivíduos em que ocorreu seroconversão, foi detetada a mutação K65R (60).

O *Partners PrEP*, estudo de dupla ocultação, contou com uma amostra constituída por 4747 casais homem/mulher serodiscordantes. O elemento do casal, seronegativo, foi aleatoriamente selecionado para um dos grupos: TDF, TDF+FTC ou grupo placebo. Os parceiros seropositivos não se encontravam a fazer ATR. A eficácia para o TDF foi de 67% e para a associação TDF+FTC foi 75%, tendo sido detetado TDF em 82% das amostras dos participantes. Em oito participantes dos dois grupos que iriam receber PrEP, que se encontravam com infecção aguda por VIH no início do estudo, dois apresentaram estirpes de VIH resistentes aos fármacos em questão. As mutações de resistência detetadas foram: a M184V, no grupo TDF-FTC e a K65R no grupo TDF. Após a randomização, não foi detetada nenhuma mutação de resistência ao antirretrovirais em estudo (36).

O *FEM-PREP*, estudo de dupla ocultação controlado por placebo, investigou a administração diária oral de TDF+FTC em mulheres seronegativas do Quênia, África do Sul e Tanzânia, consideradas em alto risco de aquisição de VIH. A PrEP não demonstrou eficácia neste estudo, contudo a adesão à terapêutica foi reduzida, sendo que menos de 40% das mulheres que se mantiveram seronegativas, do grupo TDF+FTC, apresentaram valores detetáveis do fármaco em estudo. No que diz respeito às resistências reportadas nas participantes em que ocorreu seroconversão, foram detetadas cinco, uma no grupo placebo e quatro no grupo TDF+FTC. No grupo TDF+FTC foram detetadas três estirpes com a mutação M184V e uma com a M184I, sendo que uma destas participantes não recebeu o fármaco em estudo durante 48 semanas devido a toxicidade precoce e nas restantes não foi possível descartar a possibilidade de já estarem infetadas no início do estudo (61).

O ensaio clínico, de dupla ocultação, *The Bangkok Tenofovir Study*, integrou como participantes 2413 utilizadores de drogas injetáveis, seronegativos. Neste estudo, foi avaliado apenas o TDF como Profilaxia de Pré-exposição. A eficácia do TDF na redução da incidência de VIH foi de 48.9%, contudo nos indivíduos que apresentaram níveis detetáveis de TDF, subiu para 74%. Não foram detetadas mutações de resistência ao TDF nos indivíduos em que ocorreu seroconversão. Houve dois participantes com infeção por VIH indetetável no início do estudo, estes foram colocados no grupo placebo assim que foram diagnosticados, justamente para evitar o surgimento de resistências adquiridas (62).

No *VOICE*, foi avaliada a administração diária de TDF via oral, de TDF+FTC via oral e do gel vaginal de Tenofovir a 1% (este foi excluído desta análise uma vez que o trabalho incide apenas na apresentação por via oral). Neste estudo, controlado por placebo, amostra foi constituída por mulheres africanas em idade reprodutiva, seronegativas. A eficácia do TDF, via oral, revelou ser -49% e da associação TDF+FTC, via oral, -4%. A adesão à terapêutica revelou ser reduzida, uma vez que apenas 30% das mulheres do grupo TDF e 29% das mulheres do grupo TDF+FCT tinham níveis detetáveis do fármaco TDF. Relativamente às resistências, foram detetadas três estirpes com a mutação M184V, duas participantes que apresentaram estas estirpes eram do grupo TDF+FTC e já se encontravam com infeção por VIH no início do estudo (63).

No *IPERGAY*, a amostra foi constituída por HSH que tinham sexo anal desprotegido. Neste estudo foi avaliada a administração de TDF+FTC ou placebo, antes e depois da atividade sexual. A PrEP revelou uma eficácia de 86% na diminuição da transmissão do VIH. No grupo de TDF+FTC, a taxa de deteção do fármaco TDF foi de 86%. Não foram detetadas mutações de resistência neste estudo (64).

O *PROUD*, estudo sem ocultação, contou com uma amostra de HSH que realizaram sexo anal, sem preservativo, nos últimos 90 dias. Houve dois grupos que foram avaliados, um em que a PrEP se iniciou de imediato, e no outro, teve início após o período de um ano (grupo de controlo). Os participantes tinham conhecimento de que estavam a fazer PrEP e ainda assim, entre os dois grupos não se verificaram diferenças significativas no que diz respeito ao aparecimento de outras ISTs. A eficácia da PrEP foi de 86%. O valor relevante na redução da incidência de VIH nos indivíduos submetidos a PrEP, sem o aumento significativo de outras ISTs, constituiu um forte argumento para a integração da PrEP nos padrões de prevenção de HSH com risco de infeção pelo VIH. Em dois indivíduos do grupo TDF+FTC, de início imediato, foram detetadas as mutações M184V e M184I, contudo estes já se encontravam com infeção aguda por VIH no início do estudo (65).

**Tabela 1.4-** Principais ensaios clínicos realizados com TDF e/ou FTC no âmbito da PrEP

Estudo	Ano	Tipo de estudo	População Alvo	Nº de participantes	Eficácia da PrEP	Adesão à terapêutica	Seroconversões (no <i>follow-up</i> )	Nº de resistências reportadas
<i>IpREX</i> (35)	2010	RCT	HSH e mulheres transgênero que têm sexo com homens	1251 no grupo de TDF+FTC e 1248 no grupo placebo	44 %	51 %	36 no grupo TDF+FTC e 64 no grupo placebo Total= 100 seroconversões	2 no grupo TDF+FTC e 1 no grupo placebo
<i>TDF2</i> (60)	2012	RCT	Homens e mulheres heterossexuais	611 no grupo TDF+FTC e 608 no grupo placebo	62.2 %	84 %	9 no grupo TDF+FTC e 24 no grupo placebo Total= 36 seroconversões	1 no grupo TDF+FTC (K65R, M184V e A62V) e 1 no grupo placebo (K65R)
<i>Partners PrEP</i> (36)	2012	RCT	Casais heterossexuais serodiscordantes	1584 no grupo TDF, 1579 no grupo TDF+FTC e 1584 no grupo placebo	67 % (TDF) e 75 % (TDF-FCT )	82 %	17 no grupo TDF, 13 no grupo TDF+FTC 52 no grupo placebo Total=82 seroconversões	1 no grupo TDF (K65R) e 1 no grupo TDF+FTC (M184V)
<i>FEM-PrEP</i> (61)	2012	RCT	Mulheres de alto risco	1062 no grupo TDF+FTC e 1058 no grupo placebo	6 %	37 %	34 no grupo TDF+FTC e 39 no grupo placebo Total=73 seroconversões	4 no grupo TDF+FTC (M184V e M184I) e 1 no grupo placebo (M184V)
<i>The Bangkok Tenofovir Study</i> (62)	2013	RCT	Utilizadores de drogas injetáveis	1204 no grupo TDF e 1209 no grupo placebo	48.9 %	83.8 %	17 no grupo TDF e 33 no grupo placebo Total= 50 seroconversões	0
<i>VOICE</i> (63)	2015	RCT	Mulheres em idade reprodutiva	1007 no grupo TDF, 1003 no grupo TDF+FTC e 1009 no grupo placebo	-49 % (TDF) e -4.4 % (TDF-FCT)	30 % (TDF) e 29 % (TDF-FCT)	52 no grupo TDF, 61 no grupo TDF+FTC e 60 no grupo placebo. Total= 173 seroconversões	3 no grupo TDF+FTC (M184V)
<i>IPERGAY</i> (64)	2015	RCT	HSH	199 no grupo TDF+FTC e 201 no grupo placebo	86 %	86 %	2 no grupo TDF+FTC E 14 no grupo placebo Total= 16 seroconversões	0
<i>PROUD</i> (65)	2016	RCT	HSH	275 no grupo TDF+FTC (início imediato) e 269 no grupo TDF-FTC (início após o período de um ano)	86 %	86 %	3 no grupo TDF+FTC (início imediato) e 20 no grupo TDF+FTC (início após o período de um ano) Total=23 seroconversões	2 no grupo TDF+FTC (início imediato) (M184V e M184I)
Total				16961 participantes			553 seroconversões	14 resistências

- RCT- *Randomized controlled trial*; HSH- Homens têm sexo com homens; TDF- Tenofovir; FTC-Emtricitabina

De um modo geral, as resistências aos fármacos que constituem a PrEP não surgiram nos participantes em que ocorreu seroconversão no *follow-up* dos principais ensaios clínicos.

Os participantes onde foram detetadas resistências, provavelmente foram resultado de resistências circulantes e não necessariamente induzidas pela PrEP. Grande parte das resistências reportadas corresponderam a indivíduos com infeção por VIH-1, indetetável no início dos estudos. No geral, a fraca adesão à terapêutica foi um fator crucial que levou à seroconversão dos participantes.

No *TDF2*, a mutação K65R surgiu num participante que não estava sob PrEP e noutro que já se encontrava infetado no início do estudo. No *Partners PrEP* surgiu num participante que também já se encontrava infetado no início do estudo.

Em 16961 participantes, no total foram detetadas 14 resistências, onde é possível constatar que maioritariamente estariam associadas à Emtricitabina, através da mutação M184V.

#### 7.4. A mutação K65R em portugueses infetados pelo VIH-1

A incidência da mutação K65R foi avaliada entre 2002 e 2005, em portugueses infetados pelo VIH-1, nos quais ocorreu falha da ATR. Num total de 1617 doentes, a K65R foi detetada em 60, 3 casos em 2002, 14 em 2003, 31 em 2004 e 12 em 2005 (66).



**Figura 1.6-** Incidência da mutação K65R em portugueses infetados pelo VIH-1 entre 2002 e 2005 (66)

Como se pode verificar, entre 2002 e 2004 ocorreu um aumento da incidência do vírus portador da mutação, contudo em 2005 ocorreu uma redução bastante acentuada, apesar do uso contínuo do TDF no tratamento da infeção por VIH-1. Importa denotar, que o fármaco TDF promove efetivamente o desenvolvimento da mutação K65R, contudo nos anos em que ocorreu o aumento da incidência da mutação, não se deveu apenas à utilização contínua do TDF. Determinadas associações de fármacos com o TDF, que atualmente não estão recomendadas,

também contribuíram para tal. A mutação K65R no geral, foi identificada em 42 doentes que tinham falhado na ATR com TDF e em 18 sem terapêutica prévia com TDF (66).

Entre 2002 e 2010 foi conduzido outro estudo, em que foi avaliada a prevalência do VIH-1 portador da mutação K65R, também em portugueses, nos quais ocorreu falha da ATR. A amostra foi constituída por 2736 doentes e o vírus portador da mutação K65R foi detetado em 144, com uma prevalência de 5.3% (67).

O número de doentes com VIH-1 portador de resistências foi diminuindo, em virtude de uma ATR cada vez mais eficaz e bem tolerada. Importa denotar, que a associação TDF+FTC foi associada a uma baixa probabilidade de surgimento da mutação K65R (67).

## 8. Conclusão

Este trabalho de investigação teve como objetivo primordial a avaliação da influência da mutação viral K65R na Profilaxia de Pré-exposição da infeção por VIH-1 no adulto.

A elevada diversidade genética do VIH-1, permitiu que este adquirisse uma grande capacidade de adaptação a novos hospedeiros. O mundo deparou-se com um vírus em constante mutação, o que trouxe uma série de desafios ao nível do tratamento e da prevenção desta infeção.

O desenvolvimento de mutações de resistência no subtipo não B do VIH-1 tem sido menos estudado do que no subtipo B, graças ao facto do subtipo B predominar no mundo ocidental, onde surgiram os primeiros fármacos antirretrovirais, juntamente com a disponibilidade, nestes países, dos testes de resistência farmacológica genotípicos e fenotípicos. Porém, na europa tem-se constatado um aumento da prevalência dos subtipos não B e as diferenças da sua constituição, ao nível genómico, têm uma grande influência no desenvolvimento de mutações específicas.

Foi possível constatar, a maior predisposição do subtipo C do VIH-1, comparativamente ao subtipo B, em desenvolver a mutação K65R. As implicações ao nível clínico deste facto são bastante relevantes, uma vez que o subtipo C é o mais prevalente a nível global. Outro fator que revelou contribuir para a maior propensão do vírus, para desenvolver a mutação K65R, foi o uso do fármaco Tenofovir na terapêutica, sendo que este fármaco também apresenta a sua ação comprometida perante a presença do VIH-1, portador da mutação K65R.

O subtipo C do VIH-1 possui dois polimorfismos característicos, nas codões 64 e 65, da cadeia molde de DNA (-), que permite explicar a maior predisposição para o desenvolvimento da mutação em estudo. A transcriptase reversa, durante a replicação viral, quando realiza a síntese da cadeia de DNA (+), usando como molde a cadeia de DNA (-), revela uma pausa, após a sequência homopolimérica presente no codão 64. Esta pausa, no codão 65, torna este local altamente suscetível de sofrer uma mutação.

As consequências do surgimento da mutação K65R irão refletir-se na transcriptase reversa recém formada, uma vez que na posição 65, irá possuir o aminoácido arginina em vez do aminoácido lisina. Esta alteração conduz a uma diminuição na incorporação dos N(t)RTIs e, por outro lado, a uma redução da capacidade replicativa do vírus.

Foi possível verificar, nos estudos *in vitro* e realizados em macacos, que efetivamente, a eficácia profilática dos N(t)RTIs, Tenofovir e Emtricitabina, pode ser comprometida, em indivíduos seronegativos, mediante o contacto com o VIH-1, portador da mutação K65R.

Ainda assim, a redução da capacidade replicativa associada ao VIH-1, portador da mutação K65R, tem como consequência a baixa prevalência, à escala global, da deteção da resistência transmitida, associada à mutação K65R. Sendo assim, prevê-se um efeito mínimo sobre os planos de implementação da PrEP e torna-se pouco provável que um indivíduo a fazer PrEP tenha contacto com um vírus portador da mutação K65R.

No que diz respeito à resistência adquirida, associada à mutação K65R, através da análise dos principais ensaios clínicos, envolvendo a PrEP, foi possível constatar o risco reduzido em desenvolver a mutação K65R a partir da PrEP. Nos poucos casos em que tal pode ter acontecido, foram indivíduos que iniciaram a PrEP já com infeção aguda pelo VIH-1. Estes acontecimentos vêm enfatizar a importância da utilização de métodos sensíveis de diagnóstico do VIH-1, assim como da confirmação, em intervalos regulares, do estatuto serológico negativo para o VIH-1 do indivíduo a fazer PrEP. A identificação da infeção pelo VIH-1 antes de iniciar a PrEP e a interrupção imediata da PrEP em indivíduos infetados, após o início da PrEP, tem potencial para reduzir o surgimento deste tipo de mutações virais, que podem comprometer as escolhas de determinados esquemas terapêuticos para tratamentos futuros.

Os resultados relativos às taxas de novos diagnósticos de VIH-1, nos países em que a PrEP já é uma realidade há vários anos, são bastantes satisfatórios. Em Portugal, a PrEP é relativamente recente e surge como ferramenta preventiva farmacológica, integrada com outras estratégias, com o intuito de eliminar o VIH.

Foi possível averiguar, que Portugal possui uma elevada proporção de subtipos não B do VIH-1, urge a monitorização periódica da prevalência do VIH-1 portador da mutação K65R. Nos estudos realizados, entre 2002 e 2005, e entre 2002 e 2010, em portugueses, foi possível verificar a reduzida proporção de doentes com VIH-1 portador da mutação K65R.

Tendo em conta a baixa prevalência de deteção do VIH-1, portador da mutação K65R, e o facto da associação Tenofovir e Emtricitabina (Truvada®) estar associada a uma baixa probabilidade do surgimento desta mutação em humanos, a PrEP pode ser considerada inócua, no que diz respeito às resistências aos antirretrovirais pré-existentes e àquelas que poderão surgir, resultado da mutação K65R.

## 9. Bibliografia

1. World Health Organization. HIV/AIDS, Key facts [Internet]. [citado 13 de Junho de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Infeção VIH e SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2016. Departamento de Doenças Infeciosas. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge Programa Nacional para a Infeção VIH, SIDA e Tuberculose. Direção-Geral da Saúde (colab.) [Internet]. [citado 11 de Junho de 2018]. Disponível em: <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/4846>
3. Deeks, SG; Lewin, SR; Havlir D. The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525-33.
4. Circular Normativa Conjunta N.o 02/2018 - INFARMED/ACSS/DGS/SPMS [Programa de Acesso Precoce para Profilaxia de Pré-exposição (PrEP) da Infeção por VIH no Adulto].
5. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, Ndase P, Thomas KK, Campbell JD, et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. Novembro de 2014;14(11):1055-64.
6. World Health Organization. The Public Health Response To Pretreatment HIV Drug Resistance. WHO Guidelines. 2017. 55 p.
7. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):1-22.
8. Santos-Ferreira M, Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey M, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* (80- ). 1986;233(4761):343-6.
9. Simon V, Ho D, Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. *Lancet*. 2010;368(9534):489-504.
10. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 de Abril de 2012;2(4):a007161-a007161.
11. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. *World Heal Organ*. 2016;480.

12. Rodger A, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. HIV transmission risk through condomless sex in gay couples with suppressive ART: The PARTNER2 Study extended results in gay men. 2018.
13. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;316(2):171-81.
14. WHO, Viral suppression for HIV treatment success and prevention of sexual transmission of HIV [Internet]. [citado 4 de Agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/mediacentre/news/viral-supression-hiv-transmission/en/>
15. NAM Aidsmap, Antiretroviral drugs chart [Internet]. [citado 26 de Julho de 2018]. Disponível em: <http://www.aidsmap.com/resources/Antiretroviral-drugs-chart/page/1412453/>
16. Bertuccio MP, Picerno I, Celesia BM, Galvagna S, Sturniolo G, Spataro P, et al. HIV genomic mutations causing resistance to antiretroviral drugs in seropositive Sicilians. *Curr HIV Res.* 2014;12(1):32-43.
17. Das K, Bandwar RP, White KL, Feng JY, Sarafianos SG, Tuske S, et al. Structural basis for the role of the K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase polymerization, excision antagonism, and tenofovir resistance. *J Biol Chem.* 2009;284(50):35092-100.
18. Stanford University. HIV Drug Resistance Database, NRTI Resistance Notes, Major Nucleoside RT Inhibitor (NRTI) Resistance Mutations. [Internet]. [citado 9 de Agosto de 2018]. Disponível em: <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NRTI/#t69d.n.g>
19. Den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation Nomenclature. Em: *Current Protocols in Human Genetics*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2003. p. 7.13.1-7.13.8.
20. Smit E, White E, Clark D, Churchill D, Zhang H, Collins S, et al. An association between K65R and HIV-1 subtype C viruses in patients treated with multiple NRTIs. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(7):2075-82.
21. Cong ME, Mitchell J, Sweeney E, Bachman S, Hanson DL, Heneine W, et al. Prophylactic efficacy of oral emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate combination therapy against a tenofovir-resistant simian/human immunodeficiency virus containing the K65R mutation in macaques. *J Infect Dis.* 2013;208(3):463-7.

22. European Medicines Agency. First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU. Press Release. 2016;44(July).
23. Seifert SM, Chen X, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Predhomme JA, et al. Intracellular Tenofovir and Emtricitabine Anabolites in Genital, Rectal, and Blood Compartments from First Dose to Steady State. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(10-11):981-91.
24. Anderson PL, Kiser JJ, Gardner EM, Rower JE, Meditz A, Grant RM. Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):240-50.
25. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 19 de Junho de 2014;28(10):1509-19.
26. Meireles P, Lucas R, Martins A, Carvalho AC, Fuertes R, Brito J, et al. The Lisbon cohort of men who have sex with men. *BMJ Open*. 2015;5(5):1-12.
27. Stone N, Hatherall B, Ingham R, McEachran J. Oral Sex and Condom Use Among Young People In the United Kingdom. *Perspect Sex Reprod Health* [Internet]. 2006;38(1):6-12. Disponível em: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1363/3800606>
28. Holway GV, Hernandez SM. Oral Sex and Condom Use in a U.S. National Sample of Adolescents and Young Adults. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2018;62(4):402-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.08.022>
29. Fonsart J, Saragosti S, Taouk M, Peytavin G, Bushman L, Chareau I, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tenofovir and emtricitabine in blood, saliva and rectal tissue: A sub-study of the ANRS IPERGAY trial. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):478-85.
30. Sedaghat AR, Wilke CO. Kinetics of the viral cycle influence pharmacodynamics of antiretroviral therapy. *Biol Direct*. 2011;6(1):42.
31. Thurman AR, Schwartz JL, Brache V, Clark MR, McCormick T, Chandra N, et al. Randomized, placebo controlled phase I trial of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and acceptability of tenofovir and tenofovir plus levonorgestrel vaginal rings in women. *PLoS One*. 2018;13(6):1-28.
32. Abdool KQ, Abdool Karim SS, Frohlich J a, Grobler a C, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of

HIV infection in women.[Erratum appears in Science. 2011 Jul 29;333(6042):524]. Science (80-). 2010;329(2010):1168-74.

33. Van Rompay KKA, Kearney BP, Sexton JJ, Colón R, Lawson JR, Blackwood EJ, et al. Evaluation of oral tenofovir disoproxil fumarate and topical tenofovir GS-7340 to protect infant macaques against repeated oral challenges with virulent simian immunodeficiency virus. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43(1):6-14.

34. García-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong ME, Masciotra S, et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. PLoS Med. 2008;5(2):0291-9.

35. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. N Engl J Med. 30 de Dezembro de 2010;363(27):2587-99.

36. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. N Engl J Med. 2012;367(5):399-410.

37. Hemelaar J. Implications of HIV diversity for the HIV-1 pandemic. J Infect. 2013;66(5):391-400.

38. Korber B, Gaschen B, Yusim K, Thakallapally R, Kesmir C, Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. Br Med Bull. 2001;58:19-42.

39. Beloukas A, Psarris A, Giannelou P, Kostaki E, Hatzakis A, Paraskevis D. Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Europe: An overview. Infect Genet Evol. 2016;46:180-9.

40. Pandit A, Sinha S. Using genomic signatures for HIV-1 sub-typing. BMC Bioinformatics. 2010;11(SUPPL.1):1-8.

41. Los Alamos National Security. HIV sequence database, HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs). [Internet]. [citado 24 de Junho de 2018]. Disponível em: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>

42. Abecasis AB, Wensing AM, Paraskevis D, Vercauteren J, Theys K, Van de Vijver DA, et al. HIV-1 subtype distribution and its demographic determinants in newly diagnosed patients in Europe suggest highly compartmentalized epidemics. Retrovirology. 2013;10(1):7.

43. Nagata S, Imai J, Makino G, Tomita M, Kanai A. Evolutionary Analysis of HIV-1 Pol Proteins Reveals Representative Residues for Viral Subtype Differentiation. *Front Microbiol.* 2 de Novembro de 2017;8.
44. D'arc M, Ayouba A, Esteban A, Learn GH, Boué V, Liegeois F, et al. Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(11):E1343-52.
45. Pereira NR, Duro R, Piñero C, Malheiro L, Soares J, Serrão R, et al. Characterization of HIV-1 subtypes in a Portuguese cohort. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19683.
46. Coutsinos D, Invernizzi CF, Moisi D, Oliveira M, Martinez-Cajas JL, Brenner BG, et al. A template-dependent dislocation mechanism potentiates K65R reverse transcriptase mutation development in subtype C variants of HIV-1. *PLoS One.* 2011;6(5).
47. Invernizzi CF, Coutsinos D, Oliveira M, Moisi D, Brenner BG, Wainberg MA. Signature Nucleotide Polymorphisms at Positions 64 and 65 in Reverse Transcriptase Favor the Selection of the K65R Resistance Mutation in HIV-1 Subtype C. *J Infect Dis.* 15 de Outubro de 2009;200(8):1202-6.
48. Coutsinos D, Invernizzi F, Xu H, Moisi D, Oliveira M, Brenner BG, et al. Template Usage Is Responsible for the Preferential Acquisition of the K65R Reverse Transcriptase Mutation in Subtype C Variants of Human Immunodeficiency Virus Type 1 □ †. 2009;83(4):2029-33.
49. Brenner BG, Coutsinos D. The K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase: Genetic barriers, resistance profile and clinical implications. *HIV Ther.* 2009;3(6):583-94.
50. Invernizzi CF, Coutsinos D, Oliveira M, Schildknecht RS, Xu H, Gaseitsiwe S, et al. The preferential selection of K65R in HIV-1 subtype C is attenuated by nucleotide polymorphisms at thymidine analogue mutation sites. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2192-6.
51. Grant PM, Taylor J, Nevins AB, Calvez V, Marcelin AG, Wirden M, et al. International cohort analysis of the antiviral activities of zidovudine and tenofovir in the presence of the K65R mutation in reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(4):1520-5.
52. Chan PA, Huang A, Kantor R. Low prevalence of transmitted K65R and other tenofovir resistance mutations across different HIV-1 subtypes: Implications for pre-exposure prophylaxis. *J Int AIDS Soc.* 2012;15(2):1-5.
53. Weis JF, Baeten JM, McCoy CO, Warth C, Donnell D, Thomas KK, et al. Preexposure prophylaxis-selected drug resistance decays rapidly after drug cessation. *AIDS [Internet].* Janeiro de 2016;30(1):31-5. Disponível em:

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201601020-00004>

54. Sivay M V., Li M, Piwowar-Manning E, Zhang Y, Hudelson SE, Marzinke MA, et al. Characterization of HIV Seroconverters in a TDF/FTC PrEP Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. Julho de 2017;75(3):271-9. Disponível em: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-201707010-00003>

55. Despacho n.º 4835/2017, 2 de junho de 2017, do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde. *Diário da República*, 2.ª série, n.º 107 de 2 de junho de 2017. [Determina os procedimentos a adotar no âmbito do Programa Prioritário na área da Infecção VIH/SIDA e Tuberculose, da Direção-Geral da Saúde, com vista à promoção do acesso à Profilaxia Pré-Exposição da Infecção por VIH (PrEP)]

56. Programa Nacional Para a Infecção VIH e SIDA, Direção-Geral da Saúde. *Infecção VIH e Sida - Desafios e Estratégias*. 2018.

57. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 025/2017 de 28/11/2017. [Profilaxia Pré-exposição da Infecção por VIH no Adulto, dirigido às pessoas com risco acrescido de aquisição de infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH)]. 2017 p. 1-20.

58. Sullivan P et al. The impact of pre-exposure prophylaxis with TDF/FTC on HIV diagnoses, 2012-2016, United States. 22nd International AIDS Conference (AIDS 2018), Amsterdam, abstract LBPEC036, 2018. [Internet]. Disponível em: [http://www.natap.org/2018/IAC/IAC\\_36.htm](http://www.natap.org/2018/IAC/IAC_36.htm) e <http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/13004>

59. Borroto-Esoda K, Vela JE, Myrick F, Ray AS, Miller MD. In vitro evaluation of the anti-HIV activity and metabolic interactions of tenofovir and emtricitabine. *Antivir Ther*. 2006;11(3):377-84.

60. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423-34.

61. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med*. 2 de Agosto de 2012;367(5):411-22.

62. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the

Bangkok Tenofovir Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2083-90.

63. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med*. 5 de Fevereiro de 2015;372(6):509-18.

64. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46.

65. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10013):53-60.

66. Theys K, Vercauteren J, Abecasis AB, Libin P, Deforche K, Vandamme AM, et al. The rise and fall of K65R in a Portuguese HIV-1 Drug Resistance database, despite continuously increasing use of tenofovir. *Infect Genet Evol*. 2009;9(4):683-8.

67. Theys K, Snoeck J, Vercauteren J, Abecasis AB, Vandamme AM, Camacho RJ, et al. Decreasing population selection rates of resistance mutation K65R over time in HIV-1 patients receiving combination therapy including tenofovir. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(2):419-23.

68. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), HIV Replication Cycle. [Internet]. [citado 28 de Junho de 2018]. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>

# Capítulo 2: Estágio em Farmácia

## Comunitária

### 1. Introdução

Neste momento a Farmácia Comunitária está a experienciar um crescimento e desenvolvimento significativos. A meu ver, tudo isto no sentido de valorizar a farmácia em si e a profissão de farmacêutico comunitário, mas também com o intuito de assegurar os melhores serviços aos utentes e ir de encontro com as suas necessidades.

Cada vez mais a farmácia se tem afirmado como um espaço de saúde e não apenas como um local de dispensa de medicamentos. Perante esta realidade, torna-se imperativo que o aconselhamento e acompanhamento farmacêutico sejam aperfeiçoados e postos em prática com o máximo rigor.

No contexto atual, a farmácia já é um local onde os utentes podem usufruir de uma série de serviços de promoção de saúde e bem-estar, como consultas de nutrição, medição da tensão arterial, avaliação do pé diabético, programas de adesão à terapêutica, entre outros. Estes tipos de serviços são fundamentais e irão contribuir para uma maior valorização da farmácia.

O regime jurídico das farmácias de oficina é definido pelo Decreto-Lei nº 75/2016 de 08 de novembro, que é consequência da sétima alteração ao Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto (1). O presente decreto, no artigo 36.º, já prevê a realização de serviços de promoção de saúde e bem-estar supramencionados, contudo é na portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, que estão presentes especificamente os diferentes os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias. Mas, tendo em conta o caráter mutável do setor, houve a necessidade de proceder a uma revisão desta portaria (1)(2). Assim, surge no dia 9 de abril a portaria n.º 97/2018, onde estão presentes uma série de novos serviços farmacêuticos, de promoção da saúde e bem-estar dos utentes, bem como os requisitos para os realizar (2).

Arrisco-me a dizer que, apenas desta forma, e com o envolvimento das farmácias, será possível satisfazer as necessidades das organizações mundiais de saúde e alcançar metas por elas implementadas. Exemplo disso é a realização de testes rápidos (testes "point of care") de rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB nas farmácias comunitárias em Portugal, com o intuito de envolver as farmácias no alcance das metas da ONUSIDA para o ano 2020. É referido no despacho nº 2522/2018 de 12 de março, que a colaboração por parte das farmácias no âmbito do rastreio e orientação para as respostas especializadas do Serviço Nacional de Saúde pode constituir um fator determinante para o sucesso do alcance das respetivas metas.

“Efetivamente a experiência internacional comprova a importância do envolvimento das farmácias comunitárias na deteção precoce destas infeções, desempenhando um relevante

papel no atendimento personalizado e aconselhamento diferenciado aos cidadãos no âmbito da literacia em saúde, da deteção precoce de fatores de risco e da prevenção da doença” (3).

Nós farmacêuticos somos essenciais neste contexto. Para além de todo o conhecimento que possuímos tanto ao nível da prevenção como do tratamento, estamos em contacto direto com as pessoas, somos muitas vezes o primeiro contacto do utente com o profissional de saúde. E como refere o nosso código deontológico, artigo 13º: “1-Como agente de saúde, o farmacêutico tem a obrigação de colaborar ativamente com os serviços públicos e privados nas iniciativas tendentes à proteção e preservação da saúde pública.” (4).

A atenção mais direcionada para o utente e a diversificação de serviços farmacêuticos prestados, tem como consequência o crescimento da farmácia, não apenas como espaço de saúde, mas também como empresa em termos organizacional. Posto isto, é essencial que todas as atividades exercidas em *backoffice*, como aquisição de medicamentos e produtos de saúde, devoluções, receção e conferência de encomendas, disposição dos produtos em armazém, os controlos de prazos de validade, entre outras, sejam realizadas tendo por base rigorosos procedimentos.

Eis que entramos no mundo da gestão da farmácia, sendo esta palavra, mundo, efetivamente aquela que considero mais correta para descrever a gestão de uma farmácia. É indiscutivelmente uma ferramenta importantíssima que está envolvida numa série de particularidades e pormenores, que permite diferenciar a farmácia em muitos aspetos e sem a qual a mesma não pode sobreviver. Este mundo assume particular importância, também pela crescente competitividade e desafios externos que surgem com o tempo. A crescente competitividade, por exemplo, por parte das parafarmácias e desafios como a crise económica em que o nosso país se encontra de momento.

Neste momento, o utente é o centro da atenção do farmacêutico. Só através da integração das responsabilidades, de todas as funções e de todos os serviços prestados é que é possível ir de encontro com necessidades dos utentes e desta forma alinhar com o conceito de cuidados farmacêuticos. Por detrás do conceito, cuidados farmacêuticos, encontra-se uma panóplia de processos clínicos, nomeadamente a cedência, indicação e revisão da terapêutica, uso racional do medicamento, seguimento farmacoterapêutico e educação para a saúde (5).

Importa denotar que os resultados em saúde estão dependentes das estruturas das unidades de saúde, portanto no contexto de farmácia comunitária, é essencial a existência de uma equipa de farmacêuticos com autonomia e competências próprias, assim como a existência de sistemas informáticos, de forma a organizar a informação dos utentes, bibliografias e outras fontes de informação avançadas relativas aos medicamentos.

Cabe à Ordem dos Farmacêuticos que os mesmos executem uma atividade de forma liberal, independente, mas que utilizem, em simultâneo, as ferramentas clínicas mais atuais de gestão da medicação. Tem por missão também garantir a qualidade dos serviços prestados pelos farmacêuticos, através da acreditação do exercício profissional (5).

O Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) é a entidade reguladora das farmácias de oficina, cuja função é supervisionar e regular os setores dos medicamentos,

dispositivos médicos e produtos cosméticos, segundo critérios específicos. Para além disso ainda tem como função garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos seguros e eficazes (6).

A Associação Nacional das Farmácias (ANF) é a entidade responsável por representar as farmácias portuguesas e tem como função a defesa dos interesses morais, profissionais e económicos dos proprietários da farmácia (7).

A minha experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária foi realizada na Farmácia Sant'Ana. O período de estágio decorreu entre 22 de janeiro e 1 de junho.

Esta experiência extremamente frutífera proporcionou-me a oportunidade de consolidar e pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, constituindo o primeiro contacto prolongado com os utentes e com o exercício da profissão nos diferentes níveis.

Uma série de novas competências e conhecimentos foram adquiridos, tanto na área da farmacologia, como na prevenção, gestão, dermocosmética, ostomia, puericultura, fitoterapia, entre outras, resultado deste contacto prolongado com os utentes e surgem também como consequência da localização privilegiada da farmácia, próxima ao hospital e inserida num *shopping*, o que permite ter contacto com uma série de utentes com perfis e casos clínicos bastante diversificados.

## **2. Estrutura organizacional da Farmácia Sant'Ana**

### **2.1. Caracterização geral, localização geográfica e horário**

A Farmácia Sant'Ana encontra-se aberta ao público desde 7 de março de 2010 e iniciou a sua atividade com uma equipa de três farmacêuticos e duas técnicas auxiliares de farmácia. Atualmente, conta com uma equipa de quatro farmacêuticos em *full time*, uma farmacêutica em *part time*, duas técnicas de farmácia e duas técnicas auxiliares de farmácia. É uma equipa bastante jovem, dinâmica e com uma formação ímpar, com o intuito de responder a uma grande diversidade de utentes e também ir ao encontro de duas máximas que a farmácia defende de modo impreterível: promover a saúde pública com profissionalismo, respeito e ética, e dar resposta às necessidades dos utentes, sempre com o cuidado de procurar as soluções mais adequadas a cada situação. A equipa da farmácia permite ir ao encontro do que está legislado, pois o decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto indica que só com um quadro mínimo de dois farmacêuticos é que é possível a permanência de, pelo menos, um farmacêutico cinquenta e cinco horas por semana (8).

Esta farmácia faz parte da Associação Nacional das Farmácias (ANF) e integra também o grupo Mais Farmácia. Uma das grandes vantagens de pertencer à ANF reside no facto de a farmácia ser frequentemente notificada relativamente a todas as atualizações de informação necessárias para o funcionamento da mesma.

Está localizada na freguesia da Boidobra, mais especificamente na Alameda Pêro da Covilhã. O seu espaço físico está inserido no interior do Centro Comercial Covilhã *Shopping*, bastante próximo do Centro Hospitalar Cova da Beira. Dada a proximidade ao Centro Hospitalar, a tipologia de utentes com perfis e casos clínicos bastante diversificados, juntamente aos utentes habituais da farmácia, aumentam a responsabilidade ao nível do aconselhamento e acompanhamento, fazendo com que a farmácia tenha de oferecer respostas adequadas e eficazes. Só assim é possível superar as expectativas dos utentes, e um utente satisfeito tem potencial para se tornar num utente habitual.

Consta na portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro, o regime de funcionamento, em termos de horários, das farmácias de oficina, existindo um limite mínimo de 44 horas semanais. A Farmácia Sant'Ana vai de encontro com o que está estipulado nesta portaria, e ainda possui um horário alargado de forma a responder adequadamente às necessidades dos seus utentes. Está aberta todos os dias da semana (feriados inclusive), das 9h às 22h, sem período de interrupção para almoço. Importa referir que a cada semana há um dia de turno de serviço permanente, funcionando durante 24 horas, conforme está indicado na portaria nº277/2012, de 12 de setembro. A farmácia tem exposto no exterior e de forma visível as escalas de turnos das oito farmácias do município, de acordo com a portaria supramencionada. Cabe à Administração Regional de Saúde a aprovação das escalas de turnos de serviço permanente (9).

### **2.1.1 Grupo Mais Farmácia**

A empresa de consultoria e prestação de serviços, Mais Farmácia, procura potenciar o número de vendas de cada uma das farmácias fidelizadas, obtendo economias de escala pela centralização de atividades como compra, negociação e serviços (10). Tem negociações com laboratórios específicos de forma a proporcionar condições mais favoráveis às farmácias, em termos de compras, em troca a farmácia deve cumprir com certos objetivos, mas sem obrigações em termos de *stock*.

O grupo também oferece uma série de ações formativas, algumas das quais eu tive o privilégio de assistir e que posteriormente irei aprofundar. A colaboração do grupo neste sentido permite à farmácia estar um passo à frente, pois a nossa área exige uma constante atualização tanto dos conhecimentos técnicos como dos conhecimentos científicos. Todavia, estas formações também pretendem maximizar a venda de produtos específicos, vendas essas mais vantajosas tanto para a farmácia como para o grupo.

Um dos serviços propostos à farmácia aquando do meu estágio foi um rastreio cardiovascular, em colaboração com a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. A Farmácia Sant'Ana aceitou o desafio e eu tive oportunidade de participar no mesmo. Recebi formação via *online* antes do rastreio. Nesta mesma formação e também no rastreio em si tive oportunidade de pôr em prática e rever alguns conceitos abordados no curso, mais especificamente da unidade curricular de Prevenção e Terapêutica e também das *skills* da mesma. Isto porque era

necessário calcular o risco cardiovascular utilizando a tabela SCORE (*Systemic Coronary Risk Evaluation*), era necessário indagar à cerca de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, medição da tensão arterial e pulso, medições antropométricas e cálculo de IMC (Índice de Massa Corporal), medição da glicemia e medição do colesterol total.

Fiquei extremamente empolgado com o impacto e ação que efetivamente a farmácia pode exercer na sociedade e para além disso, este tipo de atividades veio ainda reforçar a importância da integração da farmácia no grupo.

## **2.2. Espaço físico**

A organização do espaço exterior é um aspeto preponderante, uma vez que permite destacar esta estrutura entre as demais e permite às pessoas associarem aquele espaço a um local onde são realizadas atividades focadas no medicamento e no utente, com o máximo rigor e profissionalismo. Para além disso, a organização estrutural interior também irá determinar a qualidade do serviço da farmácia e o cumprimento eficiente das funções do farmacêutico.

No primeiro dia de estágio tive oportunidade de conhecer todas as áreas da farmácia, onde me explicaram o que era feito nas diferentes zonas e aspetos gerais de organização interna.

### **2.2.1 Espaço exterior da Farmácia Sant' Ana**

É um espaço com um aspeto peculiar, onde dominam sobretudo tons azuis, cores essas identificativas da farmácia. Encontra-se perfeitamente identificada, pois o letreiro com o nome da farmácia está bem visível. Para além deste elemento identificador, possui ainda a cruz verde, que se encontra iluminada durante a noite. A fachada da farmácia tem um aspeto moderno, encontra-se bastante iluminada e em boas condições de conservação.

O local onde se encontra possui duas entradas, uma das entradas com acesso proveniente da rua, a outra com acesso proveniente do interior do shopping, onde se encontra sediada. Estas duas entradas permitem o acesso de todos os tipos de utentes, nomeadamente cidadãos portadores de deficiência, crianças e idosos, indo de encontro com as recomendações e requisitos legais presentes nas normas de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), bem como os dispostos contemplados no Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto (5)(8).

Na entrada com acesso proveniente da rua, encontra-se afixado de forma visível o nome da farmácia e da diretora técnica, horário de funcionamento, serviços farmacêuticos prestados e escala de turnos das farmácias do município de serviço permanente. Para além disso, existe também junto da mesma, um postigo que é utilizado para o atendimento nas noites de serviço. Há montras direcionadas para à rua e para o interior do centro comercial. Nessas montras estão destacados de forma criteriosa cartazes publicitários alusivos a promoções de produtos farmacêuticos ou a produtos que têm particular interesse em épocas sazonais específicas, bem como informações relevantes inerentes a uma série de produtos. Importa constatar que grande parte dos cartazes ou notas informativas são referentes a produtos de dermocosmética.

Uma vez que a Farmácia Sant'Ana pertence ao programa Farmácias Portuguesas, esta detém de uma identificação associada à sua fidelidade, apresentada por meio de uma faixa identificativa.

### **2.2.2 Organização do espaço interior da farmácia**

No interior das instalações da Farmácia Sant'Ana encontramos um espaço amplo, moderno, limpo, bem iluminado e com um ambiente profissional. Estão presentes cadeiras e um sofá para os utentes e/ou acompanhantes, de forma a assegurar a sua comodidade.

As áreas mínimas das farmácias e as suas divisões, referidas no n.º 4 do artigo 29.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, foram regulamentadas pelo INFARMED, através da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, que indica que as farmácias devem ter uma área total mínima de 95 m<sup>2</sup> e dispor, obrigatoriamente e separadamente, de uma sala de atendimento ao público (com pelo menos 50 m<sup>2</sup>), de um armazém (com pelo menos 25 m<sup>2</sup>), de um laboratório (com pelo menos 8 m<sup>2</sup>), de instalações sanitárias (com pelo menos 5 m<sup>2</sup>) e de um gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação de serviços de saúde (com pelo menos 7 m<sup>2</sup>) (8)(11).

A Farmácia Sant'Ana respeita o estipulado em termos legislativos, no que concerne às áreas mínimas e divisões. No piso inferior, encontra-se de imediato a sala de atendimento ao público, posterior aos balcões de atendimento encontra-se o GAP (Gabinete de Atendimento Personalizado). Ainda neste piso, mas mais interiormente encontramos a área de receção, conferência e armazenamento de encomendas, arrecadação e laboratório. No piso superior encontra-se o armazém, instalações sanitárias, dois gabinetes (um destinado à direção técnica e outro destinado a formações e reuniões) e por fim um vestiário.

Dentro da zona de atendimento ao público, ao observarmos o que nos rodeia, percebemos que é uma farmácia com um grande arsenal de produtos farmacêuticos, estando estes bem organizados por secções específicas. Importa constatar que há uma grande facilidade de acesso aos respetivos produtos. As montras encontram-se bem organizadas e a disposição dos produtos é cuidadosamente estudada, tendo em conta fatores como a sazonalidade, promoção ou novidade.

Os respetivos produtos estão divididos em nove armários, por marca e devidamente sinalizados. As secções presentes são: dermocosmética, higiene íntima, suplementos destinados à perimenopausa e menopausa, higiene infantil, puericultura, alimentação infantil e produtos de alimentação especial, suplementos alimentares, cuidado capilar e produtos buco-dentários. Os móveis contêm armários fechados, onde estão armazenados produtos como compressas, algodão, sacos de ostomia, frascos de recolha de urina, soro fisiológico, cintas para gravidez, entre outros.

Existem expositores de marcas específicas como a SCHOLL®, com produtos para o tratamento do pé de atleta, calosidades, unhas encravadas, entre outros. O expositor da URGO® com produtos de primeiros socorros, tratamento de aftas, feridas bucais, borbulhas, verrugas, gretas, verniz para evitar roer as unhas ou chuchar os dedos, também produtos para

calosidades. Outros expositores como: DUREX® (do qual fazem parte métodos físicos de contraceção e outros produtos destinados à sexualidade), Epitact suport® e FUTURO® (estes dois com produtos da componente de ortopedia), RELAXSAN® (constituído por meias de compressão e meias de descanso), Neutrogena® (com uma gama de produtos destinados principalmente à hidratação facial) e Arkocápsulas® (com produtos de fitoterapia).

Existem ainda duas gondolas centrais, em que a sazonalidade ou o fator novidade irão determinar a rotatividade da sua constituição.

A sazonalidade associada aos principais casos que surgem na farmácia irá determinar a organização espacial de alguns produtos farmacêuticos. Essa organização espacial nem sempre é a mesma, no inverno e outono predominam produtos destinados ao tratamento de gripes e constipações, na primavera e verão são os antialérgicos e protetores solares. Esta organização espacial é cuidadosamente estudada, para permitir que os principais produtos estejam relativamente próximos de quem estiver a atender, de forma a possibilitar que o tempo em que se está em contacto com o utente seja principalmente a realizar aconselhamento, em vez de se perder tempo a encontrar o produto.

A farmácia possui quatro balcões de atendimento, cada um dos quais devidamente dotado de todas as ferramentas que possibilitam a existência de um atendimento de elevada distinção.

Nas prateleiras, atrás da zona de atendimento, encontram-se os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou *over the counter* (OTC's). A disposição destes medicamentos, que se encontram em secções específicas, segue diretrizes específicas exigidas pelo grupo Mais Farmácia, segundo uma gestão de categorias recentemente implementada. Importa referir que dentro de cada secção há uma organização específica, isto é, os produtos que se encontram mais à esquerda são aqueles que a sua venda se traduzirá num maior lucro para a farmácia. Apesar deste tipo de organização, a farmácia possui uma política que prima pela transparência e rigor no atendimento, portanto a saúde dos utentes está sempre em primeiro lugar e o seu direito de opção é sempre respeitado.

As categorias existentes são: dores musculares, dores e febre, antigripais, antialérgicos, repelentes e picadas, medicamentos de uso veterinário, olhos e ouvidos, pingo no nariz, regeneradores, reforço imunitário, tosse seca, tosse com expetoração, dor de garganta e rouquidão, digestão difícil e distúrbios intestinais. Estas secções sofreram algumas alterações durante o meu estágio, onde tive oportunidade de colaborar na organização das mesmas. Para além destas, ainda existem outras secções, nomeadamente de produtos dietéticos, multivitamínicos, medicamentos naturais com indicação na ansiedade ligeira e insónias, cessação tabágica, produtos destinados ao tratamento do herpes, artigos pediátricos e por fim suplementos alimentares para os ossos e articulações. Estas categorias foram implementadas com o intuito dos utentes identificarem as suas necessidades/problemas, através da utilização de conceitos mais correntes associados a problemas de saúde, e por sua vez, conseguirem identificar facilmente o que necessitam. Também permite a exposição de produtos parceiros de grupo, auxilia no *cross-selling* e permite a organização dos produtos por rentabilidade. O utente consegue observar estes produtos, mas não consegue alcançá-los. Esta particularidade

é fundamentada pelo facto de serem produtos que requerem aconselhamento adicional e pormenorizado. As pomadas, loções, xaropes, produtos de ginecologia, supositórios, medicamentos que contêm paracetamol, e por fim produtos de protocolo da diabetes encontram-se neste local, todavia em armários fechados. A organização destes produtos é feita por ordem alfabética de nome comercial e cumpre com regras “*first expired, first out*” (FEFO) e “*first in, first out*” (FIFO). O cumprimento destas regras permite que os produtos com prazo de validade mais curto sejam primeiramente dispensados. Para além disso, permite que mesmo no caso dos medicamentos ou produtos que não apresentam prazo de validade, são dispensados em primeiro lugar os mais antigos.

Próximo do balcão de atendimento existe um contentor da VALORMED, destinado a resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano, resíduos de embalagens de medicamentos de uso veterinário e resíduos de produtos veterinários, para posterior reciclagem.

No que concerne ao atendimento no balcão, há muito cuidado por parte da farmácia em prestar um serviço de qualidade ímpar e adequado. Posto isto, e de forma a ir de encontro com o que consta no Manual das Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), o atendimento é realizado em condições que permitem uma comunicação eficaz entre o utente e o farmacêutico, e está assegurada a máxima privacidade (5). A forma de assegurar a privacidade é concretizada, por exemplo, quando estão apenas duas pessoas no atendimento, há o cuidado de realizarem o respetivo atendimento o mais afastadas possível uma da outra. Quando os balcões de atendimento se encontram todos ocupados há como alternativa o GAP, sendo um local onde poderá ser realizado o atendimento sempre que o utente assim o pretenda, por exemplo quando se trata de assuntos mais delicados.

O GAP é, portanto, um espaço *sui generis* que se encontra fisicamente separado da área de atendimento, sendo o local destinado a um atendimento com maior privacidade e concomitantemente com maior tranquilidade. Importa constatar que o mesmo se encontra adequadamente equipado para os fins a que se destina. No seu interior são realizados serviços de promoção de saúde e bem-estar nomeadamente: medição da tensão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos, administração de medicamentos injetáveis e vacinas que não fazem parte do Plano Nacional de Vacinação. Para além destes, a consulta farmacêutica, aconselhamento nutricional e serviços de enfermagem também são realizados.

Os serviços de enfermagem estão sob alçada de uma enfermeira, que se encontra na farmácia cinco vezes por semana.

No espaço mais interno da farmácia encontramos a zona de receção e conferência de encomendas, sendo este local destinado ao acesso exclusivo dos recursos humanos integrantes da equipa de trabalho. De forma a auxiliar nesta tarefa, existe um computador, uma impressora de etiquetas e um leitor ótico de código de barras. Neste computador para além da receção e conferência de encomendas, são geradas encomendas a fornecedores específicos, também são realizadas devoluções e regularização das mesmas, quebras, consulta de *stocks*, esclarecimento de dúvidas, regularização de notas de crédito, contagens físicas, controlos de prazos de

validade, entre outras atividades. Junto ao computador existe o telefone da farmácia onde se realiza as comunicações com fornecedores, utentes e outros profissionais de saúde. Este local é destinado também ao armazenamento dos medicamentos num armário de gavetas deslizantes e no frigorífico, caso se trate de medicamentos termolábeis. No armário de gavetas deslizantes estão presentes maioritariamente formas farmacêuticas sólidas, estando algumas famílias armazenadas em gavetas específicas, nomeadamente: medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, contraceptivos orais, medicamentos contendo Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol e Ibuprofeno. Para além destes, também estão armazenados em gavetas específicas saquetas, ampolas, injetáveis, sistemas transdérmicos, produtos oftálmicos, aerossóis e gotas orais. Importa destacar que grande parte dos medicamentos armazenados neste local são sujeitos a receita médica e a organização do armazenamento cumpre com critérios bem definidos, é realizado por ordem alfabética de designação comum internacional (DCI), dosagem e por número de comprimidos por caixa para grande parte dos medicamentos, com exceção de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, contraceptivos orais, saquetas, ampolas, injetáveis, sistemas transdérmicos, produtos oftálmicos, aerossóis e gotas orais, que se encontram organizados por ordem alfabética de nome comercial. Próximo do computador, existe uma prateleira destinada à reserva de produtos não pagos, anexado a esses produtos, encontra-se a identificação do utente. Nesta prateleira também se encontram arquivadas receitas que ficaram em aberto, organizadas por ordem alfabética do nome do utente, resultantes dos casos em que o utente deixa encomendado e pago determinado produto, e apenas aguarda que este chegue. Anexos à zona de receção e conferência de encomendas, encontram-se dois espaços: um laboratório, devidamente equipado para a preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas, maioritariamente antibióticos. Contém no seu interior algumas matérias-primas empregues rotineiramente, documentos de registo e documentações científicas. Encontra-se perfeitamente iluminado e ventilado, com temperatura e humidade controladas frequentemente. Para além deste existe também uma arrecadação.

Todos os excedentes de medicamentos irão para o armazém no segundo piso, onde os critérios de armazenamento são similares. A organização destes produtos cumpre com as regras “*first expired, first out*” (FEFO) e “*first in, first out*” (FIFO).

No armazém existe também uma zona exclusiva de medicamentos e produtos com prazo de validade a expirar ou expirado, assinalada a vermelho. A descrição fotográfica pode ser consultada no Anexo I.

No piso superior, contíguo ao armazém, encontramos o gabinete de reuniões e formações, local este também reservado como área de descanso, no momento de pausa dos elementos da equipa. Encontramos também o gabinete destinado à direção técnica, local onde são tratados os procedimentos de gestão da farmácia, nomeadamente procedimentos administrativos, logísticos e contabilísticos. Nestes dois gabinetes também se encontram guardados todos os documentos com os registos que devem constar na farmácia por lei e documentação científica.

### 2.3. Equipamentos e sistema informático

Na primeira semana, de forma a conhecer e a ter contacto com os diferentes equipamentos, foi proposto, por parte da diretora técnica, a realização de uma sondagem, avaliando uma lista de equipamentos que supostamente existiam na farmácia. Nesta lista verifiquei se esses equipamentos realmente existiam, se o número de série correspondia com o que estava no equipamento e se a data de calibração estava correta.

Cabe ao diretor técnico garantir o bom estado de funcionamento dos equipamentos, a manutenção dos mesmos e, quando se justifica, um plano de calibração e controlo de acordo com critérios de aceitação específicos (5). Todos os equipamentos da farmácia são alvo de controlo, manutenção e validação frequente.

Começando pela zona de atendimento encontramos de imediato uma balança eletrónica, que permite a medição automática do peso e da altura, cálculo do Índice de Massa Corporal e comparação com valores de referência.

A farmácia é regida por um sistema de senhas de atendimento geral e prioritário, o que permite realizar um atendimento mais organizado e justo. De forma a orientar este sistema de senhas existe na zona de atendimento um televisor.

Relativamente às condições de temperatura e humidade, são controladas diariamente, e para esse efeito existem sensores em diferentes locais da farmácia, nomeadamente na zona de aprovisionamento, no armazém e no frigorífico. A farmácia ainda possui um termohigrómetro portátil na zona de atendimento. Este termohigrómetro é usado nos outros locais quando os sensores estão para calibração, esta calibração ocorre anualmente. A descrição fotográfica pode ser consultada no Anexo II.

É realizada uma verificação diária do funcionamento dos dispositivos de medição da temperatura e humidade, e uma verificação semanal e arquivo dos registos de medição. Os valores preconizados de temperatura e humidade são: menos de 25°C para todos os medicamentos e produtos, excetuando os termolábeis que se encontram no frigorífico, estes devem encontrar-se a uma temperatura entre 2°C a 8°C. A humidade deverá ser inferior a 60%. É à segunda feira que se procede a um controlo mais rigoroso destes parâmetros, uma vez que os gráficos emitidos pelos aparelhos são analisados, impressos, validados de acordo com os valores de referência, rubricados, e por fim arquivados em dossier específico.

Pode haver a necessidade de justificar a ocorrência de eventuais picos de valores de temperatura e/ou humidade ou adotar medidas de carácter corretivo e preventivo para a manutenção dos valores de temperatura e humidade dentro dos intervalos de valores considerados aceitáveis. Caso a temperatura e/ou humidade se encontrarem fora dos valores preconizados, por período prolongado, pode ser necessário segregar os medicamentos em causa e pedir ao laboratório produtor instruções do procedimento a seguir, ou caso se justifique rejeitar os medicamentos em causa. O frigorífico destinado aos medicamentos ou outros produtos termolábeis encontra-se equipado com sistema de alarme sonoro, caso se verifique desvios nas temperaturas de referência por tempo prolongado.

No que diz respeito aos balcões de atendimento, cada um possui um computador ao alcance de impressoras para impressão de versos de receitas, faturas e etiquetas de posologia. Encontram-se também equipados com um leitor ótico de código de barras e um terminal multibanco. As etiquetas de posologia revelaram ser algo extremamente importante, pois contém o nome do utente, a posologia e precauções relevantes. Isto permite que o utente não sinta dificuldades na interpretação da letra do profissional, promove um aumento da *compliance* e permite que a informação relevante seja transmitida de forma escrita, caso haja algum esquecimento ou lapso do profissional.

Na zona de aprovisionamento, como mencionado anteriormente, também existe um computador devidamente equipado para o fim a que se destina.

A plataforma informática existente nos computadores da farmácia é o software Sifarma 2000®, desenvolvido pela *Glantt-Global Intelligent Technologies*. Esta ferramenta permite a concretização, de modo bastante intuitivo, de grande parte das tarefas e possibilita a gestão diária da farmácia. Nesta plataforma são realizadas vendas, encomendas, faturação, inventários/contagens, controlo de prazos de validade, elaboração do receituário, devoluções, gestão de *stocks*, quebras, comunicação com fornecedores, mas para além disto possui informação científica relativamente a grande parte dos produtos que possam ser dispensados na farmácia. Essa informação científica é fulcral na realização de um atendimento de excelência e permite a uniformização das informações prestadas ao utente. Outra particularidade bastante pertinente desta plataforma consiste no facto de possibilitar ao utente possuir uma ficha individual, onde estão presentes alguns dos seus dados. Ao abrir a ficha do utente é possível identificar vendas suspensas anteriores por regularizar, permite que seja realizado acompanhamento farmacoterapêutico, permite identificar vendas anteriores que tenham ficado a crédito e também identificar quais são os laboratórios dos medicamentos que o utente faz habitualmente, através do acesso ao histórico de compras.

É possível desta forma ir ao encontro das recomendações presentes nas normas de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), uma vez que é mencionado, que no contexto atual das farmácias comunitárias, a existência de sistemas informáticos para gerir a informação dos utentes e a existência de fontes de informação avançadas sobre medicamentos são elementos indispensáveis (5).

Esta unidade curricular foi sem dúvida a mais desafiante e estimulante do MICF, onde tive o privilégio de estar em constante aprendizagem, ao ponto de na última semana de estágio surgir na farmácia uma nova plataforma informática.

Em termos de funcionamento prático esta plataforma também foi uma novidade para os colegas da equipa, posto isto no primeiro dia da sua implementação tivemos o apoio de um colaborador da *Glantt* preparado para o efeito. Esta nova plataforma informática é o Sifarma V. 2018.3.3®, um projeto piloto, ainda em teste, iniciado por 600 farmácias do país. Apesar do pouco contacto que tive com este novo sistema, pareceu-me possuir algumas vantagens, nomeadamente o facto de ser mais rápido, ainda mais intuitivo e com um *design* mais moderno e atrativo.

A importância do sistema informático é de todo inquestionável, contudo nada é infalível, e é por esta razão que devemos estar preparados para qualquer tipo de adversidade, como uma falha do mesmo em contexto real. Perante esta realidade, a diretora técnica propôs-me um desafio: forneceu-me uma receita manual e sem apoio do sistema informático, isto é, sem apoio do Sifarma®, deveria calcular o regime de comparticipação dos respetivos produtos presentes na receita, sob o plano de comparticipação do Sistema Nacional de Saúde (SNS). Consultei, portanto, a legislação em vigor, verifiquei o escalão a que pertenciam os produtos presentes na receita, uma vez que isso iria determinar a percentagem de comparticipação aplicável. No fim, e de forma a confirmar que procedi corretamente, acedi ao Sifarma®, realizei uma simulação com o plano de comparticipação do SNS e o suposto valor a pagar pelo utente coincidiu com os meus cálculos. Este procedimento foi extremamente importante para perceber o funcionamento dos regimes de comparticipação e para esclarecer os utentes caso os mesmos solicitem relativamente a este assunto. A descrição fotográfica do procedimento pode ser consultada no Anexo III.

No interior do GAP existe o equipamento *Reflotron® Plus*. Este aparelho de diagnóstico *in vitro* permite a determinação quantitativa de parâmetros de química clínica, utilizando as tiras-teste reativas *Reflotron®*. Os resultados surgem rapidamente, o que permite ao farmacêutico a obtenção e comunicação dos mesmos ao utente, a par do aconselhamento e/ou decisão terapêutica. Atualmente, é utilizado essencialmente para a determinação do nível de colesterol total e triglicéridos. Contudo permite a determinação dos níveis de outros parâmetros, nomeadamente: colesterol LDL e HDL, ácido úrico, ureia, glucose, creatinina, entre outros. A descrição fotográfica pode ser consultada no Anexo IV.

Outros equipamentos existentes na farmácia: ar condicionado, telefone, fax, balança de precisão, esfigmomanómetro, banho termostaticado, glicosímetros, balança pesa bebés, entre outros.

A Farmácia Sant'Ana possui um sistema de videovigilância, com o intuito de salvaguardar a proteção dos utentes e dos seus bens.

## **2.4. Recursos humanos**

A equipa desta farmácia conta com um conjunto de profissionais altamente qualificados e preparados para as funções que executam. As diferentes funções estão muito bem definidas, reflexo de uma excelente liderança por parte da diretora técnica. A mesma reúne anualmente com a equipa, no sentido de delegar as tarefas específicas de cada um, e ainda existe um organograma funcional na zona de aprovisionamento com as principais funções de cada profissional dentro da farmácia.

Tenho a certeza de que todo o espírito, conhecimentos e valores que me foram incutidos por parte de todos os profissionais desta equipa foram determinantes para o meu futuro profissional. Senti-me perfeitamente integrado numa equipa jovem, com elevados padrões de exigência, simpática, organizada, com espírito de sacrifício, versáteis, solidários e acessíveis.

O tipo de equipa presente nesta farmácia também foi de encontro com a realidade que encontrei no atendimento em balcão, uma vez que no período de estágio muitos utentes confessaram que apenas iam à Farmácia Sant'Ana, usando como motivação o tipo de atendimento prestado. Estas características por parte da equipa são sem dúvida a pedra angular na fidelização e satisfação do utente.

**Tabela 2.1- Elementos constituintes do quadro de pessoal da Farmácia Sant'Ana**

<b>Diretora técnica, proprietária e orientadora do presente estágio</b>	<b>Dr.<sup>a</sup> Paula Bártole</b>
<b>Farmacêutica</b>	<b>Dr.<sup>a</sup> Carolina Goulão</b>
<b>Farmacêutica</b>	<b>Dr.<sup>a</sup> Alexandra Abreu</b>
<b>Farmacêutico</b>	<b>Dr.<sup>o</sup> João Silva</b>
<b>Farmacêutica</b>	<b>Dr.<sup>a</sup> Ana Farias</b>
<b>Técnica de Farmácia</b>	<b>Mariana Barata</b>
<b>Técnica de Farmácia</b>	<b>Joana Gonçalves</b>
<b>Técnica Auxiliar de Farmácia</b>	<b>Rute Valentim</b>
<b>Técnica Auxiliar de Farmácia</b>	<b>Ana Justino</b>

Para além destes, a farmácia ainda conta com uma enfermeira (Maria José Carrega), contabilista (António Abrantes) e técnica de limpeza (Marlene Pinheiro).

Posto isto, o quadro pessoal está de acordo com o que está estipulado no Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 75/2016 de 08 de novembro, que estabelece como obrigatório a existência de um diretor técnico e de outro farmacêutico que o substitua (1). No caso concreto da Farmácia Sant'Ana, a diretora técnica, Dr.<sup>a</sup> Paula, pode ser substituída nas suas ausências e impedimentos pelos farmacêuticos: Dr.<sup>a</sup> Carolina Goulão, Dr.<sup>o</sup> João Silva ou Dr.<sup>a</sup> Alexandra Abreu. Para além disso, este quadro pessoal permite também ir de encontro com o que consta no artigo 23º do Decreto-Lei nº 75/2016 de 08 de novembro, que refere que os farmacêuticos devem, tendencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia (1).

#### **2.4.1 Funções e responsabilidades dos elementos da equipa**

A direção técnica da Farmácia Sant'Ana está sob alçada da Dr.<sup>a</sup> Paula Bártole. A Dr.<sup>a</sup> Paula possui uma série de funções e responsabilidades. Durante o período de estágio tive a oportunidade de observar e acompanhar de perto a execução e o cumprimento dessas mesmas funções e responsabilidades, com o máximo rigor e profissionalismo. De acordo com o artigo 21º do Decreto-Lei nº 75/2016 de 08 de novembro, a mesma é responsável por todos os atos farmacêuticos praticados na farmácia, esclarecimento aos utentes do modo de utilização dos medicamentos e promoção do uso racional dos mesmos, averiguação de que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) apenas são dispensados aos utentes que não a apresentem em casos de força maior, e esta dispensa deve ser convenientemente justificada. Para além disso,

ainda deve assegurar o bom estado de conservação dos medicamentos e produtos fornecidos aos utentes, zelar pelas condições de higiene e segurança da farmácia, verificar se a farmácia possui *stock* suficiente de medicamentos e garantir o cumprimento das regras inerentes à prática farmacêutica (1).

Outras responsabilidades:

- Atendimento e venda de medicamentos/produtos de saúde;
- Preparação e registo de manipulados;
- Participar nos programas de educação para a saúde;
- Contactar com outros profissionais de saúde, centros de informação de medicamentos e laboratórios;
- Realizar e enviar encomendas aos fornecedores;
- Rejeitar e devolver produtos aos fornecedores;
- Gestão de reclamações:
- Regularização de notas de devolução e de crédito;
- Controlo de psicotrópicos e estupefacientes;
- Faturação do receituário;
- Gerir a farmácia a nível comercial, financeiro e de recursos humanos;
- Estabelecer as principais metas a alcançar e controlar o seu cumprimento;
- Determinar a execução/suspensão de todos os serviços/atividades;
- Adquirir todos os equipamentos, medicamentos, produtos e serviços necessários ao funcionamento da farmácia;
- Definir os níveis de acesso aos utilizadores do Sifarma®;
- Gestão da formação dos colaboradores;
- Elaboração dos horários e escalas de serviço;
- Efetuar os pagamentos;
- Preparar mensalmente o receituário a faturar;
- Encerrar o receituário no último dia de cada mês;
- Organizar toda a informação a arquivar e enviar para a contabilidade;
- Fazer o encerramento do ano e arquivo do respetivo inventário;

Restantes farmacêuticos:

Constitui principal responsabilidade do farmacêutico promover ao utente o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. No campo dos cuidados farmacêuticos também é o farmacêutico que está na linha da frente, nomeadamente na promoção do uso racional dos medicamentos e no acompanhamento do utente. Toda a prática farmacêutica deverá seguir a passo o código de ética que rege a profissão e a formação profissional deverá constituir uma obrigação profissional (5).

Outras responsabilidades:

- Atendimento e venda de medicamentos/produtos de saúde;

- Preparação e registo de manipulados;
- Participar nos programas de educação para a saúde;
- Contactar com outros profissionais de saúde, centros de informação de medicamentos e laboratórios;
- Prestar formação aos colaboradores da farmácia;
- Monitorizar, averiguar e avaliar as tarefas delegadas aos colaboradores, intervindo sempre que necessário;
- Garantir que os colaboradores possuem formação atualizada para as tarefas que desempenham;
- Efetuar e enviar encomendas diárias aos fornecedores;
- Rejeitar e devolver produtos aos fornecedores;
- Gestão de reclamações;
- Rececionar, conferir e arrumar encomendas;
- Controlar prazos de validade;
- Controlo de psicotrópicos e estupefacientes;
- Controlo, verificação e faturação do receituário;
- Controlo da temperatura e humidade;
- Controlo e organização do GAP;
- Controlo e organização do laboratório dos manipulados;

É da responsabilidade das técnicas de farmácia e técnicas auxiliares de farmácia: repor diariamente medicamentos e produtos de saúde; realizar atendimento ao público e, conseqüentemente, venda de medicamentos e produtos de saúde; efetuar e enviar encomendas diárias aos fornecedores; rejeitar e devolver produtos aos fornecedores; gestão de reclamações; rececionar, conferir e arrumar encomendas; controlar os prazos de validade; verificação do receituário e controlo de *stocks*, por contagens físicas periódicas.

Relativamente à limpeza da farmácia, esta segue critérios rigorosos e bem definidos, isto é, as diferentes divisões da farmácia são classificadas tendo em conta o risco de infeção como: críticas (caso apresentem considerável risco biológico, exigindo um plano de limpeza e desinfeção próprio), semicríticas (utilizadas por utentes e onde se realizam procedimentos de risco reduzido) ou não críticas (onde não se realizam procedimentos de risco). Conforme a classificação será definido o procedimento, a prioridade e frequência de limpeza, assim como os panos e esfregonas usados para o efeito.

**Tabela 2.2-** Classificação das áreas da farmácia segundo o risco de infeção

Área	Exemplos
<b>CRÍTICA</b>	Laboratório
<b>SEMICRÍTICA</b>	Zona de atendimento ao público, GAP e WC
<b>Não Crítica</b>	Sala da DT e sala de reuniões, zona de aprovisionamento, escadas, corredores e armazém.

Cabe à técnica de limpeza, Marlene Pinheiro, executar as atividades de limpeza, segundo as orientações da diretora técnica ou farmacêutico substituto, com o intuito de garantir continuamente a higiene das instalações e equipamentos. Para além disso, ainda fornece apoio na arrumação das prateleiras e é responsável por fazer trabalhos ou recados no exterior da farmácia.

### 3. Fontes de informação e documentação técnico-científica

Estamos perante uma era em que a morbilidade e mortalidade associadas à utilização de medicamentos são uma realidade cada vez mais presente. O farmacêutico, como especialista na área dos medicamentos, deve assumir a responsabilidade pelos resultados obtidos com a utilização dos mesmos.

Tendo em conta esta realidade, e o nível de intervenção da farmácia comunitária, é de todo conveniente que o farmacêutico disponha de uma biblioteca na farmácia devidamente organizada e atualizada, contendo fontes de informação robustas sobre medicamentos. Estas fontes de informação serão essenciais e irão determinar a qualidade de todas as atividades realizadas na farmácia, atividades essas como a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, aconselhamento, informação prestada ao utente, serviços de promoção de saúde e bem-estar, preparação de medicamentos, entre outras. Consta nas normas de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), que a farmácia deve dispor de uma biblioteca física ou online constantemente atualizada (5). A obrigatoriedade da existência nas instalações da farmácia da Farmacopeia Portuguesa, em edição de papel, em formato eletrónico ou online está presente no artigo 37º do Decreto-Lei nº 75/2016 de 08 de novembro (1).

A Farmácia Sant'Ana tem em formato manual e à disponibilidade dos seus profissionais a Farmacopeia Portuguesa, o *Simposium* Terapêutico, o Prontuário Terapêutico, o Formulário Galénico Português, Código de ética da Ordem dos Farmacêuticos, circulares Técnico-Legislativas institucionais, bibliografias de patofisiologia e farmacologia, o Dicionário de Termos

Médicos, os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos e procedimentos internos criados pela mesma.

Outras fontes de informação essenciais para o funcionamento da farmácia são acedidas através da internet, *websites* reconhecidos como sendo de confiança pelos profissionais e também pelo Infarmed, nomeadamente o Infomed, *websites* de marcas de produtos específicos, Farmácias portuguesas, grupo Mais Farmácia, Ordem dos farmacêuticos e ANF. Como referido anteriormente, o software Sifarma 2000® contém bastante informação científica, a qual é acedida frequentemente. É possível ter acesso a informação relativa à utilização de medicamentos, nomeadamente: indicações, contra-indicações, interações, reações adversas, doses, posologias e precauções.

Para além da documentação supramencionada, a Farmácia Sant'Ana possui armazenados nos seus gabinetes documentos relevantes, presentes desde há cinco anos atrás, nomeadamente: notas de devoluções, quebras, controlo de psicotrópicos e estupfacientes, controlo de prazos de validade, faturas duplicadas dos armazenistas principais, registo de manipulados e gráficos de temperaturas dos termohigrómetros.

Durante o período de estágio foi-me solicitado que consultasse algumas destas fontes de informação, no sentido de me elucidar e atualizar relativamente a uma série de assuntos tanto a nível científico, como a nível técnico e legislativo. Exemplo disso, foi quando ocorreu a alteração ao regime de comparticipação dos medicamentos, para os pensionistas que até 1984 descontaram para o Fundo da Indústria de Lanifícios, tema que irei aprofundar posteriormente.

## **4. Medicamentos e outros produtos de saúde**

O regime jurídico dos medicamentos de uso humano é definido pelo Decreto-Lei n.º 26/2018 de 24 de abril, o qual procede à décima primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (12). É imperativo que o farmacêutico, em contexto de farmácia de oficina, saiba distinguir de forma clara os medicamentos de outros produtos de saúde, onde é que estes se inserem nos diferentes sistemas de classificação e localização dos mesmos nas instalações da farmácia.

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, definido como sendo o estatuto do medicamento, indica que medicamento é: “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (13).

Existe uma subclasse de medicamentos, os medicamentos genéricos, e o destaque dado a esta subclasse não é em vão, uma vez que a nível nacional estamos a assistir a um aumento exponencial das quotas das vendas. Estes têm a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, comparativamente ao medicamento de referência. Possuem também a

mesma forma farmacêutica e foram realizados estudos de biodisponibilidade adequados, que comprovaram a bioequivalência com o medicamento de referência (13). Importa destacar que por lei as farmácias devem ter em *stock* no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo (14).

Outra subclasse com uma série de particularidades, pelo facto de ser alvo de um controlo rigoroso, são os medicamentos contendo substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas. A justificação deste controlo rigoroso reside no facto destes produtos estarem associados a atos ilícitos, como o consumo de droga e tráfico, sendo um dos tipos de substâncias mais controlados em todo o mundo. Contudo, quando usadas devidamente poderão ter fins terapêuticos. Estes encontram-se listados nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e no ponto um, do artigo 86º, do Decreto-Regulamentar nº 61/94, de 12 de outubro (15)(16).

No que diz respeito à preparação de medicamentos manipulados, importa fazer a distinção entre preparado oficial, “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” e fórmula magistral, “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” (13).

Os outros produtos de saúde, que não são medicamentos, são designados pela sua função ou origem, tais como: produtos capilares, produtos cosméticos, produtos de higiene íntima, entre outros.

#### **4.1. Programa VALORMED**

O correto reencaminhamento dos resíduos de medicamentos deve ser assumido por parte das farmácias como uma atividade crucial, uma vez que, desta forma, contribuímos para que os medicamentos não estejam acessíveis como qualquer outro resíduo urbano e por consequente estaremos a cooperar na salvaguarda da saúde pública. Perante isto, surge o programa VALORMED, um sistema autónomo de gestão e tratamento seguro deste tipo de resíduos (17). A intervenção do farmacêutico neste âmbito está relacionada com a conscientização da comunidade para a participação neste programa.

A Farmácia Sant’Ana encontra-se devidamente sensibilizada relativamente às questões ambientais e, portanto, assume-se como aderente deste projeto.

Esta sociedade fornece ecopontos identificados, onde poderão ser colocados: medicamentos fora de prazo ou que já não são utilizados, embalagens vazias de medicamentos e elementos vazios ou com restos (frascos, ampolas, blisters, bisnagas, entre outros). Quando o ecoponto atinge a sua capacidade máxima, é selado, identificado com o nome da farmácia e o seu número de código da ANF, assinado pelo operador e colocada uma estimativa do peso do contentor

cheio. Futuramente, será devolvido à VALORMED, por intermédio da Plural®, e substituído por um contentor vazio. No momento de recolha é preenchida uma ficha, em que o original acompanha o ecoponto e o duplicado fica na farmácia.

Durante o atendimento ao balcão, constatei que na Farmácia Sant'Ana os utentes aderem bastante ao programa, consequência da forte aposta por parte da equipa na promoção do correto reencaminhamento dos medicamentos, para além disso, ainda estão presentes pela farmácia panfletos informativos acerca do que é o VALORMED, o que se pode ou não pode colocar nos seus contentores e qual a sua importância. Outra medida estipulada pela farmácia, no sentido de aumentar a adesão ao programa, é que, neste processo, os utentes não necessitam de tirar senha, sendo assim também não precisam de aguardar muito tempo.

## 5. Circuito geral de medicamentos e produtos de saúde

Uma gestão cuidadosa e criteriosa nos processos de aprovisionamento e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde é algo basilar em farmácia comunitária, uma vez que irá determinar se a farmácia está à altura de responder às necessidades dos seus utentes e se responde em tempo útil. Uma acumulação excessiva de determinados produtos é algo que normalmente não se verifica havendo uma boa gestão neste campo. Esta acumulação iria traduzir-se num encargo financeiro desnecessário para a farmácia, e estes excedentes iriam ocupar um local que poderia ser utilizado para outros produtos.

Há vários fatores que determinam a forma de gerir as existências dos diferentes produtos de saúde na farmácia, nomeadamente: a época sazonal, campanhas publicitárias, a procura, as necessidades e preferências por parte dos utentes, espaço disponível para armazenamento, possíveis bonificações e descontos, os hábitos de prescrição dos médicos da zona ou problemas de saúde mais ocasionais.

Uma forma de auxiliar nesta gestão é através da consulta do histórico de compras e vendas de produtos específicos no Sifarma®, uma vez que permite ter uma visão geral gráfica das quantidades vendidas durante os diferentes meses do ano, ainda sugere as quantidades que poderão ser encomendadas e permite definir o *stock* mínimo e máximo de produtos específicos (processo dinâmico, uma vez que constatei algumas alterações nestes parâmetros ao longo do estágio). Desta forma, é possível fazer previsões com maior probabilidade de sucesso e controlar mais eficientemente o *stock* de determinados produtos.

Foi na receção e conferência de encomendas que iniciei o meu estágio, e esta tarefa foi determinante tendo em conta o período de adaptação e de primeiro contacto em que me encontrava. Para além das competências que me permitiu adquirir no campo do aprovisionamento, do armazenamento e da gestão de encomendas, ainda permitiu que, com o tempo, fosse tendo conhecimento do que é maioritariamente dispensado em contexto real, permitiu associar os princípios ativos às marcas comerciais, conhecer novos fármacos e relembrar alguns conhecimentos científicos com recurso ao Sifarma®.

## 5.1. Normas internas de seleção de um fornecedor

O diretor técnico é o responsável por definir e transmitir os critérios de avaliação e seleção do fornecedor dos diferentes produtos. Esta seleção é feita de acordo com padrões de qualidade do fornecedor, a qualidade e rapidez dos serviços prestados (política de devoluções, número de produtos em catálogo, existência de entregas ao fim de semana e localização do armazém), periodicidade de entrega (que deverá ajustar-se às necessidades da farmácia e ao tipo de produto), cumprimento das condições de transporte adequadas, condições financeiras (custo associado, descontos/bonificações, prazos e facilidades de pagamento), entre outros fatores. Importa mencionar que nenhum fornecedor tem caráter exclusivo, isto para que seja possível fazer comparações das condições e caso algum produto esteja esgotado num determinado fornecedor, procura-se saber a situação noutros de forma a satisfazer as necessidades dos utentes.

Na Farmácia Sant'Ana a ordem de preferência dos distribuidores grossistas é: *Alliance Healthcare*®, *Plural*® e *Cooprofar*®. Estes distribuidores grossistas são intermediários entre os laboratórios e a farmácia. Além destes, ainda existe a possibilidade de se encomendar produtos diretamente a laboratórios da Indústria Farmacêutica. Esta situação é menos usual, contudo recorre-se a este meio quando as quantidades se justificam e quando as condições em termos económicos são favoráveis para a farmácia. No sistema informático, mais especificamente na ficha de cada produto, está definido qual o fornecedor em que deve ser adquirido.

## 5.2. Encomendas

O Sifarma® possibilita que sejam realizadas três tipos de encomendas: via *modem* ou diárias, manuais e instantâneas. A quantidade a encomendar está dependente dos níveis de *stock* definidos para cada produto. No ato da aquisição, é assegurado que o produto comprado está conforme os requisitos de compra especificados, os requisitos de qualidade da farmácia e requisitos legais.

Dentro das encomendas do tipo via *modem* ou diárias, a encomenda é gerada informaticamente quando determinado produto atinge o *stock* mínimo, definido na ficha do produto. Quando isto ocorre, diz-se que foi atingido o “ponto de encomenda”. Esta proposta de encomenda é gerada para o fornecedor que está presente na ficha do produto. A quantidade a encomendar, proposta, é suficiente para atingir o *stock* máximo definido na ficha do produto. Só as encomendas geradas para os distribuidores grossistas preferenciais são aprovadas, após análise minuciosa e ajuste das quantidades segundo as necessidades. No caso dos restantes fornecedores, serão analisados os produtos a encomendar e se necessário o pedido será efetuado para os distribuidores grossistas preferenciais. Após aprovação da encomenda, esta é enviada para o respetivo fornecedor eletronicamente, ficando gravada no Sifarma® com um nº de registo e com a designação de “enviada”.

Relativamente às encomendas via telefone ou encomendas instantâneas, são realizadas para medicamentos/produtos urgentes ou quando falta algum medicamento/produto e é necessário garantir a sua chegada em determinado horário. São normalmente realizadas durante o atendimento, caso o produto desejado não esteja disponível em *stock* e caso se confirme que não chega em tempo útil numa encomenda próxima. O pedido pode ser realizado por telefone ou pelo Sifarma®, existindo a possibilidade de se escolher o fornecedor, bem como informar o utente da hora de chegada prevista e o preço do produto. Quando o pedido é realizado por telefone é necessário criar manualmente a encomenda no sistema para dar entrada. Como procedimento interno, após ter sido realizada este tipo de encomenda e no ato da receção da mesma, é necessário registar em impresso próprio que se encontra afixado na zona de receção e conferência de encomendas (A descrição fotográfica pode ser consultada no anexo V).

As encomendas diretas aos laboratórios da indústria farmacêutica, muitas vezes realizadas aos delegados de venda que visitam a farmácia, são utilizadas para quantidades maiores. São encomendados por esta via produtos novos, com grande procura sazonal, elevada rotatividade de *stock* e essencialmente de dermocosmética. Apesar do elevado impacto a nível capital que representam este tipo de encomendas, estas acabam por compensar, pois permitem a aquisição de produtos com condições mais favoráveis, com descontos e bónus e, por outro lado, são normalmente fornecidos materiais promocionais, que facilitam o escoamento dos produtos. Neste caso, as notas de encomendas são feitas em suporte papel, ficando as cópias arquivadas em dossier próprio até à chegada da mesma.

Por fim temos a VVM, Via Verde do Medicamento, é basicamente uma encomenda instantânea peculiar, uma vez que apenas é utilizada para determinados medicamentos, como por exemplo, Lovenox® (enoxaparina sódica), com base numa receita médica válida. Esta via apenas pode ser ativada quando a farmácia não possui *stock* do medicamento pretendido e tem como objetivo combater a falta de determinados medicamentos nas farmácias. Os medicamentos abrangidos por este programa estão presentes numa lista da Deliberação n.º 1157/2015, de 4 de junho (18).

A longo do período de estágio, tive a oportunidade de realizar encomendas diárias, sendo estas sempre alvo de aprovação posterior por parte da diretora técnica, manuais e instantâneas (durante a prática de atendimento ao público).

### **5.2.1 Receção e conferência das encomendas**

Esta fase do circuito do medicamento na farmácia acompanhou grande parte do meu estágio. Qualquer erro poderá afetar a gestão de *stocks*, portanto, é necessário ter muito cuidado em todos os passos preconizados, tornando-se imperativo um passo de verificação, realizado por outro profissional, para grande parte dos processos.

Quando chega uma encomenda à farmácia, em primeiro lugar, é necessário enviar a fatura original para a contabilidade e registar no duplicado dessa fatura que foi efetuado esse passo: “Enviado original”. Posteriormente, com auxílio do duplicado da fatura, é necessário identificar o número de encomenda no Sifarma®. Se numa fatura estiver presente mais que um número

de encomenda é necessário agrupá-los. No sistema é necessário colocar a referência da fatura, data, valor total faturado, número de produtos e o valor do *fee* (taxa cobrada por alguns fornecedores), quando aplicável. Posto isto, de seguida procede-se à leitura ótica dos produtos pelo código de barras, quando isto não é possível será necessário introduzir o código do produto ou sua designação manualmente.

Está estipulado que os medicamentos termolábeis, que vêm em caixas adequadas e com cor identificativa, são rececionados em primeiro lugar.

À medida que este processo vai sendo efetuado, é extremamente importante proceder-se à verificação individual da integridade do acondicionamento secundário, data de validade, PVP (preço de venda ao público), número de unidades e local de armazenamento (havendo separação física daqueles que são armazenados na zona de atendimento, dos que são armazenados no interior da farmácia, assim como daqueles que é necessário etiquetar dos que não são).

O PVP deverá ser atualizado quando não coincide com o que está presente no sistema, exceto quando existe mais *stock* desse produto, aí é necessário verificar o valor referente na fatura e, se estiver correto, deve-se averiguar qual a ordem de escoamento dos produtos com diferentes PVPs, o PVP do que estiver em primeiro lugar será o que fica em vigor no sistema. Quando o PVP de um produto é diferente daquele que está presente no sistema, este é sinalizado e enviado para o armazém, no sentido de apenas ser escoado após ter sido esgotado aquele com ordem de escoamento prioritária.

Relativamente à data de validade, regista-se no programa a mais curta e coloca-se um elástico na embalagem daqueles produtos cuja validade termina no ano corrente, de forma a serem dispensados primeiramente. Quando são produtos que estão à vista do utente, a farmácia tem como procedimento interno registar esses produtos, numa folha de excel, criada para esse efeito, onde se coloca o nome do produto, respetivo CNP (Código Nacional Português) e data de validade.

Quando se trata de um produto novo deve proceder-se à criação da sua ficha informática. No caso da existência de um produto faturado indevidamente e/ou faturado, mas inexistente, procede-se à reclamação para o fornecedor, tema que abordarei posteriormente.

O PIC (preço impresso na cartonagem) de grande parte dos MNSRM não vem indicado, permitindo à farmácia definir a margem de lucro. O cálculo do PIC está dependente do valor do IVA do produto. Nos produtos sem PIC, após a sua receção, são impressas etiquetas com o nome, código de barras, preço e IVA a que são sujeitos.

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, uma vez que são alvo de um controlo rigoroso, vêm com uma requisição em duplicado, que é rubricada e carimbada pela diretora técnica, para futuramente ser reenviada ao fornecedor. O original permanece na farmácia, arquivado por um período não inferior a três anos.

Quando todos os produtos são rececionados, a encomenda deverá ser conferida por um segundo profissional e os pontos verificados são: número de unidades, preço de faturação, PIC e PVP. O duplicado da fatura deverá ser rubricado pelos elementos que procederam à entrada dos

produtos, etiquetaram e conferiram. Este duplicado deverá ser arquivado no dossier do fornecedor correspondente, por ordem cronológica. Quando são produtos reservados, é necessário verificar se essa reserva foi paga previamente ou não, imprimir o talão de reserva, e armazenar no local apropriado, caso esteja paga ou não. Finalmente, e se conforme, a encomenda deverá ser terminada e os produtos em falta transferidos e enviados para outro fornecedor.

### **5.3. Armazenamento**

O armazenamento e organização dos produtos diariamente adquiridos pela farmácia constitui uma das tarefas de extrema importância para o bom funcionamento da farmácia e para a realização de um atendimento eficiente. Cada produto é armazenado segundo normas internas específicas, anteriormente mencionadas. A localização dos produtos e a informação relativa aos *stocks* pode ser consultada no Sifarma®. Considero pertinente mencionar que o armazenamento dos produtos é realizado por todos os elementos pertencentes aos recursos humanos da farmácia.

Esta fase marcou todo o presente estágio e permitiu, por sua vez, familiarizar-me com diferentes designações de fármacos, medicamentos genéricos, laboratórios e marcas comerciais, bem como de toda a organização espacial da farmácia.

### **5.4. Controlo de *stocks* e prazos de validade**

O controlo de *stocks* integra a rotina diária da farmácia e é um elemento indispensável para a sobrevivência e manutenção da mesma.

O Sifarma® permite, com periodicidade mensal, emitir uma listagem referente às validades dos produtos existentes no *stock* da farmácia. Os profissionais, nomeados para este efeito, devem imprimir uma listagem de controlo, onde serão assinaladas as diferenças dos prazos de validade, detetadas entre as datas registadas informaticamente e os reais prazos de validade verificados, assim como o número total de embalagens e o número de embalagens cuja validade está a expirar. Posteriormente, deverá proceder-se à regularização dos prazos de validade e correções de *stock* (se necessário) no sistema informático.

Controlo Final de validades - de dois em dois meses, os produtos cujo prazo de validade termina no máximo 3 meses após realização deste procedimento de controlo devem ser separados do restante *stock*, para serem devolvidos ao fornecedor.

Controlo Intermédio de validades - nos meses em que não existe devolução dos produtos ao fornecedor, os produtos cujo prazo de validade está a expirar devem ser devidamente assinalados para que possa ser realizado um escoamento responsável dos mesmos.

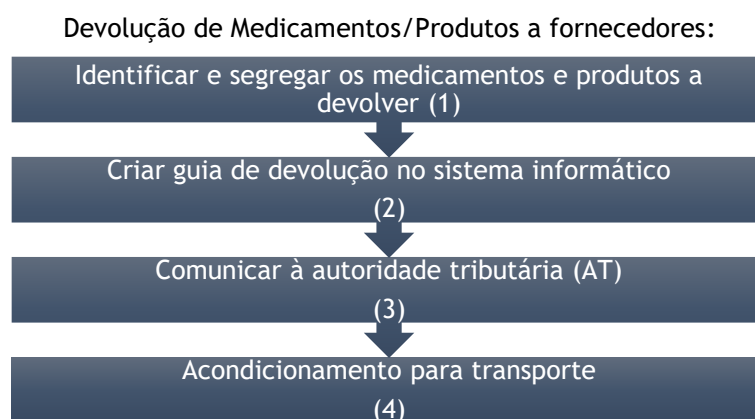
É necessário armazenar, em local específico (segregado do *stock* da farmácia) todos os medicamentos e produtos que são para devolver, para posterior recolha por parte dos fornecedores (A descrição fotográfica pode ser consultada no Anexo I).

Está presente nas normas de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), que a farmácia deve possuir procedimentos normalizados, no sentido de haver um controlo dos psicotrópicos e estupefacientes (5). Eu fui nomeado para proceder à contagem física de todos os psicotrópicos e estupefacientes na farmácia, com periodicidade semanal. No fim de ser realizada a contagem física, era necessário colocar no sistema informático as respetivas quantidades, no sentido de serem detetadas falhas em termos de *stocks*. Por fim, caso não houvesse diferenças nos *stocks*, é impressa uma folha que comprova esse facto, e a mesma é rubricada pelo farmacêutico responsável. Este processo integra os procedimentos internos da farmácia. Ainda realizei também uma contagem física dos produtos da Avène®.

## 5.5. Reclamações, Devoluções e Quebras

Há várias circunstâncias que levam à reclamação e devolução de medicamentos e produtos de saúde, nomeadamente: prazo de validade a expirar ou expirado, erro no pedido, integridade do acondicionamento primário/secundário comprometida, produto enviado errado; produtos debitados, mas não encomendados; preço de faturação incorreto; emissão de circulares de suspensão de comercialização pelo INFARMED ou pelo detentor da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou pelo laboratório. Durante o período de estágio a farmácia recebeu várias circulares de determinados lotes de metformina que não cumpriam com as boas condições de fabrico, isto constitui uma justificação para devolver o medicamento em causa.

Ainda podem ser devolvidos os produtos reservados para utentes, que desistiram da sua compra e produtos existentes na farmácia com prazo de validade igual ou inferior a três meses.



**Figura 2.1-** Fluxograma que escreve as etapas do processo de devolução de Medicamentos/Produtos a fornecedores.

Descrição de cada atividade:

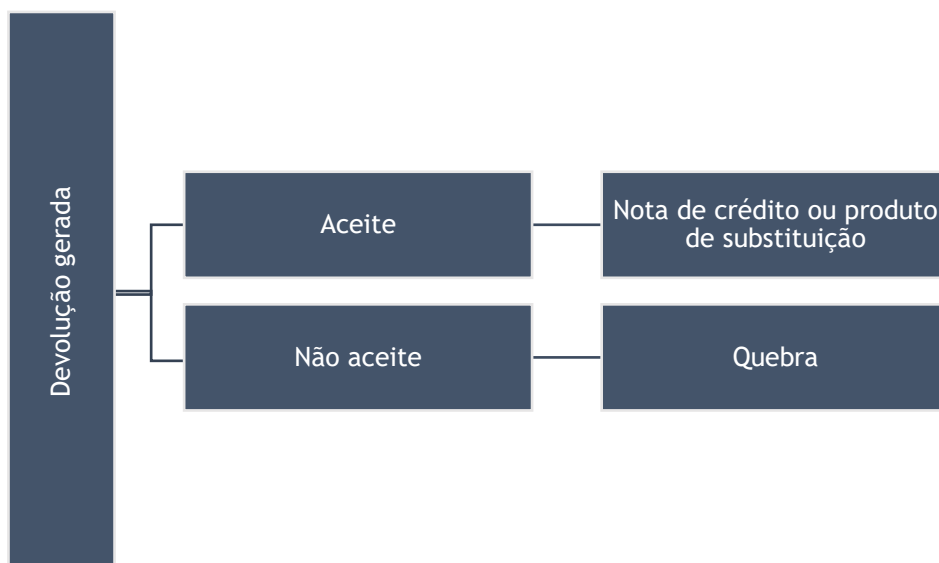
1. Armazenar, por ordem de destinatário de devolução, em local especificamente reservado para o efeito, segregado do restante *stock* (A descrição fotográfica pode ser consultada no

Anexo I), e devidamente identificado, todos os medicamentos e produtos a devolver ao respetivo fornecedor até recolha por parte do mesmo.

2. Criar a devolução em causa no sistema informático, com indicação do motivo da mesma. Esta devolução só é efetuada com sucesso se for indicado o motivo da mesma. É necessário indicar também a origem do produto, neste campo coloca-se o número de guia da fatura correspondente à encomenda desse produto. É possível obter este número de guia da fatura consultado o histórico de compras, que por sua vez também tem indicado o preço de custo do produto.
3. Comunicar guia de devolução emitida à autoridade tributária (AT).
4. Acondicionamento e identificação dos medicamentos e produtos de saúde a devolver, com vista ao seu transporte.

No sistema informático é criada uma nota de devolução que tem os seguintes itens: fornecedor/laboratório, o(s) produto(s) a devolver, o motivo da devolução e o documento de origem. É impresso um duplicado e um triplicado desta nota de devolução, o original é enviado para o fornecedor/laboratório, o duplicado para o transportador e o triplicado fica arquivado na farmácia. Diferentes produtos podem ser agrupado por motivo de devolução, exceto nos casos em que se trate de medicamentos termolábeis ou medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, nos quais a devolução é executada em separado.

Regularização de devoluções:



**Figura 2.2-** Esquema do processo de regularização de devoluções.

- ✓ Caso a devolução, gerada informaticamente, seja aceite pelo fornecedor:
  - O fornecedor indicará a forma de aceitação que pode ser na forma de nota de crédito ou um produto de substituição (este com um prazo de validade superior por exemplo). Deverá, portanto, proceder-se à regularização da devolução no sistema informático.
  - Contactar o fornecedor para agendamento de data de recolha dos medicamentos e/ou produtos e emitir listagem de medicamentos/produtos devolvidos.

- ✓ Caso a devolução, gerada informaticamente, não seja aceite pelo fornecedor, e salvo situações excepcionais:
- Os medicamentos e/ou produtos em causa são processados na regularização de devolução tendo em vista a respetiva quebra;
- Posteriormente, os medicamentos e/ou produtos serão objeto de destruição através de uma empresa autorizada para este efeito, e obtém-se por parte desta empresa um documento comprovativo da destruição (exemplo: *Cannon Hygiene®*).

A VALORMED não é uma empresa especializada nesta circunstância, pois apenas abrange a destruição dos medicamentos entregues por utentes e não medicamentos que nunca chegaram a sair do *stock*.

As quebras das devoluções não aceites são colocadas numa zona do armazém específica em banheiras organizadas por anos. As quebras consistem em produtos com os quais já não se vai obter lucro, portanto é necessário dar a saber às finanças. Exemplos: matérias primas para manipulados, matérias primas cujo prazo de validade está a expirar ou está expirado, produtos para o GAP (justificação: uso interno), devoluções não aceites (quando por exemplo um laboratório não aceita devoluções), xarope danificado, entre outros. A descrição fotográfica de matérias primas de laboratório segregadas para quebra pode ser consultada no Anexo VI.

Durante o período de estágio procedi à devolução de vários produtos devido principalmente a irregularidades do acondicionamento secundário, erros no pedido, prazos de validade próximos do final, sendo que também efetuei a regularização de devoluções no sistema informático. Procedi também à quebra de determinados produtos, principalmente para uso na preparação de manipulados.

## 6. Atendimento ao utente

O atendimento ao utente não se resume apenas à cedência de medicamentos e outros produtos de saúde, há um conjunto de ações promovidas pelo farmacêutico, que têm de ser executadas com o máximo de rigor, profissionalismo e responsabilidade. Afinal de contas é a saúde das pessoas que está em jogo, o nosso aconselhamento e intervenção, realizados corretamente, podem ser determinantes na salvaguarda da saúde pública. Cabe ao farmacêutico realizar um atendimento de qualidade ímpar, adequado ao nível sociocultural do utente, concordante com as necessidades e características pessoais de cada utente, promovendo o uso racional do medicamento, com postura adequada e regido pelos princípios éticos que devem nortear a sua interação e intervenção.

O destaque e diferenciação do farmacêutico são justificados pelo facto de possuírem conhecimento técnico-científico, baseado nas evidências científicas mais robustas, permitindo assim executar todas as atividades que integram o ato farmacêutico ao mais alto nível.

No presente estágio, o atendimento ao balcão foi realizado por etapas, de forma a executar cada uma das tarefas individualmente, ao pormenor e com o máximo de rigor. A primeira etapa,

em período de preparação, caracterizou-se pela observação atenta do modo de atuação dos profissionais, postura e metodologias adotadas.

Foi referido, numa instância inicial, que é filosofia da Farmácia Sant'Ana realizar um atendimento de referência, primando pela simpatia, respeito, boa postura, rigor e transparência. Foi transmitido também que toda a atenção deve ser centrada no utente, através do atendimento personalizado. Desta forma a avaliação inicial do mesmo é impreterível, permitindo assim ir de encontro com as suas necessidades. Fui acompanhado nesta fase pela Dr.<sup>a</sup> Carolina Goulão, que colaborou de forma incansável nos meus primeiros passos desta fase de adaptação. Em virtude da observação atenta e preparação inicial senti um nível de confiança adequado, procurando sempre esclarecer qualquer dúvida com a equipa, que revelou sempre ser muito acessível. A próxima fase, foi a adaptação ao *software*, tendo sido transmitidos todas as dicas necessárias para realizar um atendimento eficiente. Posteriormente, passei a ser responsável apenas pela comunicação/aconselhamento com o utente e identificação e localização dos medicamentos ou produtos de saúde solicitados. Por fim, houve a necessidade de integrar todas as tarefas, tendo sido acompanhado pelo Dr. João Silva e Dr.<sup>a</sup> Alexandra Abreu. O contacto com outros profissionais foi bastante benéfico, uma vez que permitiu que conhecesse outras metodologias e abordagens, construídas tendo por base as características individuais e a sua atividade profissional.

## **6.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

O farmacêutico, sendo o especialista do medicamento, é o principal responsável pelos resultados obtidos na qualidade de vida do utente medicado. Tendo em conta esta realidade, há uma missão profissional que não pode ser desprezada, a prevenção e deteção de PRMs (Problemas Relacionados com Medicamentos), de forma a diminuir a morbilidade e mortalidade associadas aos medicamentos, e assim também diminuir os custos que esta morbilidade representa para o SNS. A intervenção farmacêutica é determinante neste campo, mas não está restrita a isto, uma vez que o farmacêutico pode ser procurado num contexto de primeiro contacto com um profissional de saúde e, neste caso, o farmacêutico tem efetivamente os conhecimentos que permitem realizar aconselhamento e referência (se aplicável), uma seleção adequada de MNSRM e outros produtos de saúde e para além disso a sua formação permite-lhe ter conhecimento de uma série de medidas não farmacológicas que poderão ser propostas. No contexto de último interveniente, entre a prescrição e administração, cabe ao farmacêutico ceder as informações necessárias inerentes ao tratamento, de forma assegurar a qualidade, segurança e eficácia do mesmo. Também poderá identificar prescrições inapropriadas, sendo possível nestes casos contactar o médico para esclarecimento e possível correção, monitorização farmacoterapêutica, aconselhamento farmacêutico, entre outras ações.

A boa comunicação, para além dos conhecimentos científicos e profissionais, urge como arma essencial no bom aconselhamento farmacêutico e no favorecimento da relação Farmacêutico-

Utente. Neste contexto, é importante recolher e transmitir de forma eficiente toda a informação necessária para conciliar as expectativas e necessidades do utente. Isto é concretizado com sucesso através de uma receção afável, personalização do utente (tratando-o pelo nome, por exemplo), saber escutar, adequação da velocidade e duração do aconselhamento, inquirir para quem é a medicação de forma a adaptar o aconselhamento, utilização de poucos termos técnicos (uma vez que estes podem prejudicar a compreensão), adequação do vocabulário e das terminologias com base no conhecimento do utente, estabelecer acordos com o utente de forma a garantir que ele irá cumprir com a terapêutica e garantir que as informações prestadas foram entendidas. No que diz respeito aos medicamentos, a informação pode ser transmitida de diferentes formas:

- Informação escrita- através de escrita/símbolos adequados e compreensíveis para cada utente. Aqui existe a possibilidade de imprimir etiquetas de posologia ou escrever nas caixas dos medicamentos.
- Informação verbal - permite complementar a informação escrita, reforçar a adesão à terapêutica, referir as condições especiais de armazenamento, quando aplicável, solucionar todas as dúvidas colocadas pelo utente, dialogar e questionar o utente para assegurar a compreensão da informação.
- Através de material informativo - fazer referência aos cartazes informativos expostos na farmácia ou distribuir folhetos informativos.

Em suma, toda a atenção do farmacêutico deverá estar principalmente direcionada para o utente e o nosso código deontológico, no artigo 10º, reforça essa mesma ideia: “1 - A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”(4).

## 6.2. Farmacovigilância

A farmacovigilância é a atividade caracterizada pelo seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos, através da identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso de medicamentos em comercialização (5). Desta forma, é possível maximizar o benefício e minimizar os riscos na utilização de medicamentos ao nível da comunidade, através da implementação de um mecanismo eficaz de deteção de reações adversas. Importa salientar que existem reações adversas de aparecimento tardio, que não são detetadas durante as fases experimentais do medicamento, estas também poderão ser identificadas de forma mais eficiente, contribuindo para uma monitorização contínua da segurança.

Em Portugal, a entidade responsável por coordenar o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) é o INFARMED. O SNF conta atualmente com nove unidades regionais, responsáveis por recolher e analisar todas as notificações realizadas. O INFARMED recebe e avalia as notificações das reações adversas a medicamentos (RAM) do SNF (19). Uma das unidades regionais é a

Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior, sediada na Faculdade de Ciências da Saúde (FCS) da Universidade da Beira Interior, com a qual eu tive contacto antes de iniciar o estágio, através de formações cedidas pelos seus profissionais. Importa destacar que esta abrange as unidades de saúde dos distritos de Castelo Branco, Viseu e Guarda, e integram os seus recursos humanos seis docentes da FCS (três farmacêuticos e três médicos).

As farmácias têm o dever de colaborar com as entidades de referência no que diz respeito à farmacovigilância, indo de encontro com o pressuposto no artigo 7º do Decreto-Lei nº 75/2016 de 08 de novembro: “As farmácias colaboram com o INFARMED—Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.), na identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos do uso de medicamentos, uma vez comercializados, permitindo o seguimento das suas possíveis reações adversas” (1).

Apesar de qualquer profissional de saúde ou utente poder realizar a notificação da reação adversa, o farmacêutico está muito mais sensibilizado para esta questão e possui conhecimentos que lhe permitem identificar mais facilmente a pertinência da notificação. Posto isto, surgem também neste campo razões que diferenciam o farmacêutico dos demais profissionais na farmácia comunitária, pois numa perspetiva mais abrangente é possível, desta forma, salvaguardar a saúde pública, através da implementação de medidas de minimização dos riscos a nível global.

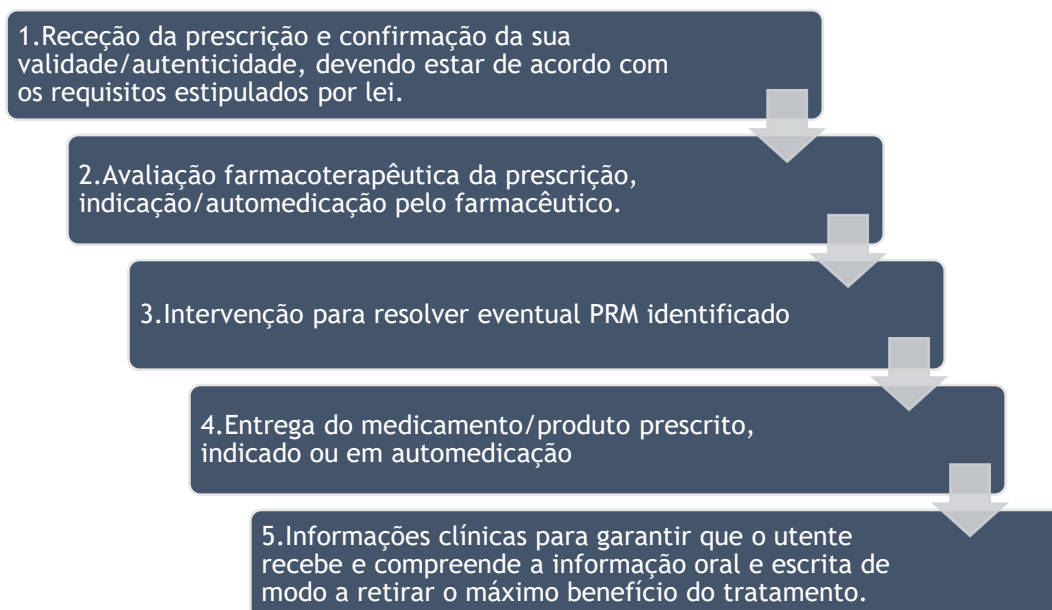
Para proceder à notificação de RAM é necessário recorrer ao Portal de Notificação de Reações Adversas disponibilizado no *site* do INFARMED.

### **6.3. Dispensa de medicamentos**

No ato de dispensa de medicamentos existem um conjunto de procedimentos e obrigações legais que a farmácia tem de cumprir, exigindo por parte do farmacêutico uma série de responsabilidades a nível ético/moral e um conhecimento científico profundo, que foi sendo adquirido ao longo da formação académica e desenvolvido durante a prática profissional. Desta forma, é possível assegurar que o utente disponha de uma terapêutica medicamentosa efetiva e segura.

O Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), define a dispensa de medicamentos, como sendo o ato profissional em que o farmacêutico, mediante avaliação prévia, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes com prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica.

Este processo deverá ser acompanhado a passo com toda a informação indispensável para o uso correto dos medicamentos (5). As etapas do procedimento de dispensa, de acordo com o Manual de BPF, deverão ser as seguintes:



**Figura 2.3-** Fluxograma das etapas do processo de dispensa do medicamento segundo o BPF(5).

Atualmente, as normas do INFARMED relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde já se encontram na versão 5.0, tendo sido atualizadas em abril do ano de 2018, no sentido de se adaptarem à Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro (20). Esta portaria resulta da terceira alteração à Portaria nº224/2015, que estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde, e define as obrigações de informação a prestar aos utentes (14).

Houve a necessidade de proceder a alterações e adaptações nas regras de prescrição e dispensa, no sentido de promover a utilização de meios eletrónicos nos processos de prescrição, dispensa e faturação de todos os medicamentos e produtos de saúde (14). A desmaterialização revelou ser extremamente benéfica para os intervenientes no circuito do medicamento, pois possibilita que de forma gradual se possa eliminar os procedimentos que pressupõem o suporte de papel da receita e é ecologicamente mais sustentável.

À data de realização do estágio coexistiam três tipos de prescrição médica:

1. Receita eletrónica desmaterializada ou Receita sem Papel
2. Receita eletrónica materializada
3. Receita Manual

Os medicamentos, incluindo manipulados e psicotrópicos, e produtos de saúde têm de ser prescritos eletronicamente independentemente do local de prescrição, com recurso a meios informáticos reconhecidos pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E.P.E. (SPMS) (21). A prescrição eletrónica apresenta como vantagem o facto de evitar a ocorrência de erros de leitura da escrita presente nas receitas manuais. Ainda assim, continua a ser possível a prescrição por via manual, porém possui carácter excecional. Constituem exceções as seguintes

situações: a falência do sistema informático, a inadaptação do prescriptor, a prescrição ao domicílio e até um máximo de 40 receitas/mês. Não é da responsabilidade das farmácias validar as situações de exceção (21).

Importa esclarecer que nem todos os medicamentos são sujeitos a receita médica, posto isto no que concerne à dispensa ao público, os medicamentos podem ser classificados como: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) (13).

### **6.3.1 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)**

Os medicamentos desta classe só podem ser dispensados mediante apresentação da receita médica por parte do utente, salvo determinadas exceções.

Os medicamentos classificados nesta categoria são todos aqueles que têm potencial risco para a saúde do utente, direta ou indiretamente, caso sejam utilizados sem vigilância médica, mesmo quando usados para o fim a que se destinam; os que possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando são utilizados com frequência, em quantidades consideráveis, para fins diferentes daquele a que se destinam; os contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas sejam indispensáveis de aprofundar; e os que se destinem-se a ser administrados por via parentérica (13).

#### **6.3.1.1 Receção e validação da prescrição médica**

Na receção da prescrição médica devem ser executadas as seguintes ações (5):

1. Identificação do utente, médico e entidade responsável pelo pagamento;
2. Verificação da autenticidade da prescrição;
3. Verificação da data de validade;
4. Auxílio do utente quando o que consta na prescrição não pode ser dispensado;
5. Interpretação do tipo de tratamento e intenções de quem prescreveu;
6. Identificação do medicamento e confirmação da forma farmacêutica, posologia, apresentação, método de administração e duração do tratamento;

Para além disto, deve ser efetuada uma avaliação farmacoterapêutica por parte do farmacêutico, tendo em vista a necessidade do medicamento, adequação ao utente, adequação da posologia e condições do utente/sistema para administrar o medicamento. Pode haver a necessidade de contactar o prescriptor, caso tenha sido identificado algum PRM (5).

Relativamente à validação da receita, seja qual for a forma como é disponibilizada, deve incluir a seguinte informação (21)(20):

- Numeração identificativa da receita;
- Local de prescrição ou respetivo código. No caso de receita manual, vinheta identificativa do local de prescrição;
- Identificação do médico prescriptor, respetivo número de cédula profissional e especialidade (se aplicável). Na receita manual, identificação através da vinheta e assinatura (obrigatória

e manuscrita); identificação da especialidade médica (se aplicável) e contacto telefónico do prescriptor.

- Nome e número de utente do SNS;
  - Entidade financeira responsável e número de beneficiário; acordo internacional e sigla do país, sempre que aplicável;
  - Regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável, representado pelas letras “R” (pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação) e “O” (utente abrangido por um regime especial de comparticipação, de acordo com a patologia, identificado por menção ao respetivo diploma legal);
  - Identificação do medicamento por Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa e, exceccionalmente pela sua denominação comercial;
  - Forma farmacêutica, dosagem, dimensão da embalagem, número de embalagens e posologia;
  - CNPEM (Código Nacional para a prescrição eletrónica de Medicamentos), aplica-se unicamente a prescrições eletrónicas.
  - Justificação técnica do prescriptor (se aplicável);
  - Data da prescrição (no formato aaaa-mm-dd);
  - Validade da prescrição. No caso de receita desmaterializada: data de termo da vigência da linha de prescrição;
- Particularidades da Prescrição Eletrónica Materializada: possui uma validade de 30 dias, contada a partir da data de emissão. Podem ser prescritos no máximo quatro medicamentos diferentes, num total de quatro embalagens por receita. De cada medicamento podem ser prescritos no máximo duas embalagens, com a exceção daqueles que possuem embalagem unitária, destes podem ser prescritas até quatro embalagens, ou doze (quando indicados para tratamento de longa duração) (20). A assinatura manuscrita do médico prescriptor é obrigatória. Pode ser renovável (até três vias de receita), com uma validade de 6 meses, destinada para medicamentos com indicação em tratamentos de longa duração (20).
- Particularidades da Prescrição Eletrónica Desmaterializada: cada linha de prescrição só pode conter um medicamento, até ao máximo de 2 embalagens desse mesmo medicamento (no caso de tratamentos de curta ou média duração), com uma validade de 60 dias, contada a partir da data de emissão. Poderão ser 6 embalagens desse mesmo medicamento, quando o tratamento é de longa duração e nesta circunstância a validade já é de 6 meses. Os medicamentos que possuem embalagem unitária podem ser prescritos por receita até um máximo de quatro embalagens ou doze (nos tratamentos de longa duração). O prescriptor, a título exceccional, poderá colocar um número superior de embalagens (comparando com os limites mencionados anteriormente), com validade até 12 meses, desde que coloque a fundamentação médica. A hora da prescrição e a assinatura digital do médico prescriptor devem estar presentes (20).

- Particularidades da Prescrição Manual: A validade é de 30 dias, contada a partir da data de emissão. É obrigatória a presença da data de emissão. Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos diferentes, num total de 4 embalagens por receita. De cada medicamento podem ser prescritos no máximo 2 embalagens, com a exceção daqueles que possuem embalagem unitária, destes podem ser prescritas até quatro embalagens. Deve estar assinalado o motivo da prescrição manual. Se na receita manual não constar a dimensão da embalagem, o farmacêutico tem de fornecer a embalagem comparticipada de menor dimensão disponível no mercado (20).

Após a validação da prescrição médica, e posterior recolha dos medicamentos prescritos, o farmacêutico procede à leitura ótica dos códigos. De seguida, procede à impressão do verso da receita, que é assinada pelo utente, e carimbada, datada e assinada pelo farmacêutico, para posteriormente ser enviada à entidade que procederá à comparticipação.

Constatei, durante o período de estágio, que surgiram algumas prescrições manuais escritas com canetas diferentes, com rasuras ou com caligrafias diferentes. Fui alertado que isto não pode ocorrer, sendo motivo para a não comparticipação dos medicamentos que constam nas receitas.

Como foi referido anteriormente, há circunstâncias que justificam que a prescrição inclua a denominação comercial do medicamento, por marca ou por titular de autorização de introdução no mercado (AIM) (21):

1. Quando não existe genérico comparticipado com a mesma substância ativa do medicamento prescrito ou só quando existe o original de marca e licenças;
2. Quando o prescriptor apresenta justificação técnica, que impede a substituição do medicamento prescrito (21):
  - 2.1 Margem ou índice terapêutico estreito, identificado em lista publicada pelo INFARMED;
  - 2.2 Reação adversa prévia, anteriormente reportada ao INFARMED;
  - 2.3 Continuidade de tratamento superior a 28 dias;

No caso da exceção assinalada em 2.3, o farmacêutico possui legitimidade para dispensar um medicamento do mesmo grupo homogéneo, mas com um PVP igual ou inferior ao indicado na receita. Estas exceções têm de ser assinaladas em local específico da receita (21).

Uma vez que é obrigatória a prescrição por DCI, exceto nas situações já mencionadas, as farmácias são obrigadas a dispor de pelo menos três medicamentos de cada grupo homogéneo dos cinco com menor valor de PVP. Deve ser transmitido ao utente que possui direito de opção na escolha do medicamento, quando tal é permitido, e a farmácia deve dispensar o medicamento de menor preço entre os que possui do grupo homogéneo, exceto quando o utente não o pretende (21).

Nas situações em que não existe grupo homogéneo, deve ser dispensado o medicamento que cumpre com a prescrição médica e o mais barato para o utente (dentro das opções que existam na farmácia), exceto nos casos em que o utente exerça o seu direito de opção (21).

Na primeira semana de estágio, a Farmácia Sant'Ana foi alvo de uma inspeção por parte do INFARMED, em que houve essencialmente controlo de procedimentos. Foram inspecionados determinados grupos homogéneos, onde estão integrados por exemplo o Omeprazol e a Sinvastatina, no sentido de verificarem se a farmácia efetivamente possuía pelo menos três medicamentos dentro desses grupos homogéneos dos cinco com menor valor de PVP. Importa ressaltar que a farmácia não foi alvo de nenhuma notificação, uma vez que estava tudo conforme, e ainda congratularam a diretora técnica pela organização, métodos e procedimentos internos.

### **6.3.2 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial**

Os medicamentos sujeitos a receita médica especial são aqueles cuja utilização irregular pode propiciar riscos relevantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou serem empregues para fins ilegais; também aqueles que possuem uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, poderão ocasionar as mesmas consequências (13).

As substâncias psicotrópicas e estupefacientes, em dose sujeita a receita médica enquadram-se nesta classificação (13). No caso de prescrição materializada ou manual, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente numa receita identificada com “RE” (prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo). Na prescrição desmaterializada, a linha de prescrição está identificada com “LE” (Linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo) (20).

Como foi referido anteriormente, esta família de medicamentos, os que contém substâncias psicotrópicas e estupefacientes, é alvo de um grande controlo e a sua dispensa tem uma série de particularidades. No momento da dispensa, qualquer que seja o tipo de prescrição, é obrigatória a apresentação do documento de identificação (Bilhete de Identidade, Cartão de Cidadão, carta de condução, entre outros), o adquirente deverá ter idade igual ou superior a 18 anos e os documentos de identificação devem estar dentro da validade. Para além disso, tem de ser registado informaticamente: a identificação do utente ou seu representante, identificação do número de prescrição, identificação da farmácia, medicamento e data da dispensa (21). No final do atendimento, são impressos dois documentos, que são anexados a uma fotocópia da receita, e arquivados por um período mínimo de três anos.

Uma vez por mês, imprime-se a lista de psicotrópicos e estupefacientes, no sentido de se confrontar com os talões de venda, colocando-se um visto em cada registo, e anotando se é receita sem papel (RSP), receita manual (RM) ou receita informatizada (RI).

Este procedimento faz-se com o propósito de verificar se estão na farmácia todos os documentos (talões e receitas) comprovativos da venda de psicotrópicos e estupefacientes. Posteriormente, as receitas manuais são digitalizadas e são enviadas, juntamente com a lista, por e-mail, para o INFARMED, sendo este procedimento da responsabilidade da diretora técnica. Durante o estágio tive a oportunidade de realizar esta verificação e, para além disso, ainda conferi uma lista de entradas de psicotrópicos e estupefacientes, que confrontei com as

respetivas faturas que comprovavam a sua vinda para a farmácia. Anualmente, é também enviado para o INFARMED um mapa de balanço destes medicamentos.

### **6.3.3 Regimes de comparticipação de medicamentos**

Alguns medicamentos poderão ser alvo de comparticipação, em que uma percentagem do PVP do medicamento fica ao encargo de um organismo específico. Existem dois tipos de regimes de comparticipação: o geral e o especial. No regime geral é o estado o responsável pela comparticipação, em que a percentagem de comparticipação está dependente do escalão em que se encontra o medicamento. É a classificação farmacoterapêutica que vai determinar a inclusão de um determinado medicamento num escalão específico. Este regime aplica-se a medicamentos prescritos aos utentes do SNS e aos beneficiários da Direcção-Geral de Protecção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública (ADSE) (22).

Percentagem de comparticipação consoante o escalão: escalão A - 90 %, escalão B - 69%, escalão C - 37% e escalão D - 15% (23).

No regime especial, a percentagem de comparticipação difere em função de: beneficiários, patologias ou de grupos especiais de utentes, sendo que neste caso a comparticipação pode estar restringida a determinadas indicações terapêuticas, se assim for o prescritor deve mencionar o diploma legal correspondente. A percentagem de comparticipação ainda difere caso os utentes sejam cidadãos estrangeiros, com estatuto de refugiados ou com direito de asilo em Portugal. Nos pensionistas incluídos pelo regime especial, a percentagem de comparticipação sofre um acréscimo de 5% no escalão A e de 15% nos restantes. Mas no caso de medicamentos com PVP igual ou inferior ao quinto preço mais baixo do seu grupo homogêneo, a comparticipação passa a ser de 95% para todos os escalões (20).

No caso concreto da Farmácia Sant'Ana, é o SNS o organismo responsável pela comparticipação da maioria dos medicamentos prescritos nas receitas apresentadas. Apesar de menos habitual, também surgem outras entidades responsáveis pela comparticipação de medicamentos e, nestes casos, o utente tem de apresentar o cartão que comprova a associação com a entidade. Esse cartão é fotocopiado no verso da receita e assinado pelo adquirente. No final de cada mês é enviado para a farmácia o valor monetário correspondente à comparticipação dos medicamentos.

A cidade da Covilhã, no passado, possuía uma grande quantidade de indústrias, particularmente do setor dos lanifícios. Portanto, não é surpreendente a quantidade de pensionistas que existem nesta cidade que, até 1984, descontaram para o Fundo especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria dos Lanifícios.

Estes pensionistas beneficiam de um regime de comparticipação de medicamentos, que no início do mês de Junho, do presente estágio, sofreu alterações. A percentagem de comparticipação passou a ser de 100% do preço de venda ao público dos medicamentos comparticipados (24). A equipa da farmácia foi rapidamente alertada para esta situação, e assim que a medida entrou em vigor houve logo utentes que se dirigiram à farmácia para esclarecerem as suas dúvidas relativamente a este assunto.

Concluí que a adaptação ao meio onde está sediada a farmácia é essencial e que aos utentes se encontram cada vez mais informados. Reveste-se de elevada importância que os farmacêuticos se procurem manter atualizados, para o esclarecimento de qualquer dúvida que envolva o medicamento, e no sentido de satisfazerem de forma consciente e instruída as necessidades dos utentes.

#### **6.3.4 Venda suspensa**

O recurso à venda suspensa ocorre quando o utente necessita de um medicamento sujeito a receita médica, mas não se encontra acompanhado da receita. Para efetuar a este tipo de venda é necessário proceder a uma avaliação individual, pois apenas se justifica quando o utente necessita com carácter urgente do medicamento, e caso não seja dispensado, o utente possa ficar em risco. Perante esta situação, é necessário verificar no *software* se o utente possui ficha na farmácia. Caso possua, procede-se à verificação do histórico de vendas, no sentido de averiguar se alguma vez levantou o medicamento em questão com receita. Uma forma alternativa de realizar esta verificação é através de uma receita ou guia de tratamento antiga. Importa destacar que fica registado na ficha do utente que foi realizado este tipo de venda, para posteriormente o utente trazer a receita à farmácia, regularizar a situação. Os regimes de participações apenas são aplicáveis mediante apresentação da receita.

É importante ter consciência que a principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do utente e cidadão em geral, portanto, nas circunstâncias anteriormente mencionadas, não seria razoável consentir que o utente não tivesse acesso ao tratamento.

A Farmácia Sant'Ana possui um documento que deve ser preenchido cada vez que se realiza uma venda suspensa. Isto constitui um procedimento interno, e serve como justificação das vendas suspensas realizadas pela equipa. Este documento possui: nome do utente, idade, data da dispensa, número da venda, o nome, data de validade e lote do medicamento e assinatura do profissional que realizou a venda. É necessário colocar a justificação da venda, que pode ser: tratamento continuado, tratamento médico via telefone ou outra (neste campo o profissional escreve a justificação que achar pertinente). Por fim, cabe à diretora técnica verificar estes documentos, com especial atenção nas justificações das vendas, no sentido de averiguar se este tipo de vendas estão a decorrer dentro das normas preconizadas.

#### **6.3.5 Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)**

Os MNSRM são os que não satisfazem as condições referidas na definição de MSRM. Estes medicamentos não são participáveis, salvo nos casos previstos na legislação que define o regime de participação do Estado no preço dos medicamentos (13).

São normalmente dispensados por solicitação do utente ou então por aconselhamento farmacêutico, destinam-se para a prevenção ou tratamento de curta duração de afeções de menor gravidade. Importa destacar que estes já podem ser alvo de publicidade e expostos ao público. Uma vez que se trata de um medicamento, é necessário promover o uso racional,

seguro e eficaz. Posto isto, deve ser prestada toda a informação inerente ao uso correto do mesmo.

Numa instância inicial, é importante avaliar a informação cedida pelo utente, nomeadamente a idade, o sexo, medicamento proposto (quando aplicável) e os sintomas. Para além disso, é importante ter em conta a duração dos sintomas, recorrência, alergias, medicamentos que já toma ou já tenha tomado, hábitos de vida, patologias presentes, entre outras informações. Mediante as respostas anteriores é necessário avaliar se é adequado dispensar. Caso não seja, o utente recebe a informação/aconselhamento adequados, e pode ser necessário realizar referência médica. Caso seja adequado dispensar, é necessário prestar todo o aconselhamento necessário, assim como propor medicamentos, produtos, serviços de saúde ou medidas não farmacológicas adequadas para o caso. Por fim, é importante solicitar ao utente que retorne à farmácia para informar sobre a eficácia do tratamento.

Ao longo do estágio foi possível identificar alguns casos de uso errado deste tipo de medicamentos, até porque são o principal alvo de automedicação. Os principais erros estariam relacionados com a duração do tratamento, duplicação terapêutica (por exemplo: um indivíduo que se encontra a tomar um antigripal contendo paracetamol e em simultâneo a tomar paracetamol), indicação terapêutica errada por recomendação de um terceiro, entre outros. Existe uma subcategoria destes MNSRM, que são de dispensa exclusiva em farmácia. Em virtude suas características, apenas podem ser dispensados após avaliação do farmacêutico, baseada em protocolos de dispensa exclusiva em farmácia. Estão definidos também os critérios para referência médica (25). Estes MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia encontram-se descritos no anexo VII (26).

#### **6.4. Conferência tripla do receituário e envio às diversas entidades**

No período de estágio tive oportunidade de participar em todos os passos da verificação do receituário: conferência diária cruzada, segunda conferência e terceira conferência. O objetivo destas três fases é reduzir ao máximo o aparecimento de eventuais anomalias nas receitas médicas, uma vez que grande parte dos medicamentos que constam nestas receitas são comparticipados e a farmácia só recebe o valor da comparticipação caso as receitas estejam de acordo com as regras estabelecidas. A importância deste controlo é inquestionável, uma vez que estão envolvidos elevados valores monetários e pequenos erros podem conduzir a grandes prejuízos para a farmácia.

Grande parte das receitas que surgiram no atendimento eram eletrónicas desmaterializadas, ainda assim foram surgindo algumas eletrónicas materializadas e também manuais. No caso das manuais, é necessário imprimir no verso da receita um documento de faturação, que contém as seguintes informações: identificação da farmácia e diretor técnico, data da dispensa, código do operador, código DATAMATRIX, data da dispensa da medicação, código do organismo, código

do operador, número do lote da receita e série, códigos de barra dos medicamentos dispensados, nome do medicamento, quantidade dispensada, preço de cada medicamento e respectivos encargos para o utente e para o organismo que comparticipa. Após o atendimento e respetiva faturação, estas receitas são colocadas em local próprio em baixo do balcão de atendimento.

A conferência diária cruzada é a primeira fase de verificação pós dispensa, realizada por um profissional diferente daquele que procedeu à dispensa. Nesta fase são verificados os seguintes itens:

- ✓ Identificação do utente
- ✓ Identificação do médico prescritor
- ✓ Identificação do local de prescrição (caso esteja descrito)
- ✓ Assinatura do médico prescritor
- ✓ Assinatura do utente
- ✓ Validade da receita
- ✓ Inexistência de rasuras
- ✓ N° de medicamentos prescritos por receita
- ✓ N° de embalagens de cada medicamento
- ✓ Se o(s) Medicamento(s) dispensado(s) coincide com o prescrito ou se é pertencente ao mesmo grupo homogéneo.

Caso tenha sido detetada alguma irregularidade, é necessário separar e identificar as receitas que necessitam de correção, e providenciar a sua retificação junto ao utente, médico prescritor ou organismo de comparticipação. Caso esteja conforme, as receitas serão datadas e carimbadas.

Na segunda conferência, sempre realizada por um farmacêutico, é necessário rubricar no canto superior direito para evidenciar que estão conformes.

Por fim, é necessário separar em lotes de 30 receitas, arrumadas sequencialmente por organismos. Dentro de cada lote estão organizadas por ordem crescente do número de receita. A terceira conferência é realizada pela diretora técnica, no último dia do mês. Nesta fase, imprime-se o verbete de identificativo para cada lote, estes verbetes são carimbados e anexados aos respetivos lotes. Quando a entidade que realiza a comparticipação é o SNS, todos os documentos (receitas, verbetes, relação resumo de lotes e fatura), devem ser enviados, até ao dia 10 do mês seguinte, para a Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas (ACSS-CCF). Relativamente à comparticipação ao encargo de outras entidades, o mesmo tipo de documentação deve ser remetida para a ANF, e esta atua como intermediário entre a farmácia e as respetivas entidades. Quanto às receitas desmaterializadas, o Sifarma® gera um único lote, sem restrição do número de receitas, em que a comunicação com a ACSS-CCF é realizada de forma direta, via informática. Após avaliação das receitas, no mês seguinte, o valor das comparticipações é devolvido à farmácia. Caso haja alguma irregularidade, esta é comunicada à farmácia, que tem oportunidade de retificar a situação,

através da inclusão no receituário do mês seguinte. Caso não seja possível, a comparticipação não será paga.

Durante o período de estágio tive oportunidade de colaborar no fecho do mês de Maio, tendo executado com a diretora técnica esta fase de terceira conferência e envio dos documentos para as respetivas entidades.

## **6.5. Cedência de medicamentos em automedicação ou em indicação Farmacêutica**

A automedicação caracteriza-se pelo uso de medicamentos sem prévia indicação médica, isto é o utente inicia uma terapêutica medicamentosa por iniciativa própria (5). Nos últimos tempos, esta prática tem-se tornado cada vez mais recorrente, graças ao aumento do contacto das pessoas com os medicamentos, também graças ao facto de possuírem cada vez mais conhecimento e acesso a diversas fontes de informação. Aqui surge uma oportunidade para o alargamento do campo de intervenção do farmacêutico e revalorização profissional, através da centralidade do seu papel no aconselhamento.

Em situações em que se pretende o alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, a automedicação é aceitável, contudo cabe ao farmacêutico orientar a utilização ou não do medicamento solicitado, contribuindo para que a automedicação seja realizada de forma segura e segundo o uso racional do medicamento.

Há muita informação disponível relativa aos MNSRM, ainda mais sobre os MNSRM de dispensa não exclusiva em farmácia. Isto tem contribuído para que a generalidade das pessoas procedam à autoavaliação do seu estado de saúde, e rapidamente procuram providenciar soluções através da automedicação. O problema é que muitas vezes estas pessoas não tem noção dos riscos que podem estar associados ao uso do medicamento, das indicações e pertinência deste tipo de terapêutica, das interações farmacológicas que podem surgir ou que determinados medicamentos podem até mascarar doenças graves.

É aqui que o farmacêutico se diferencia de outros profissionais e tem de intervir de forma a promover uma automedicação responsável, através da avaliação das necessidades do utente, sintomas, duração dos sintomas, se já foram tomados medicamentos, outras patologias concomitantes, possível referenciação médica (caso se justifique) e disponibilização de toda a informação inerente ao medicamento em questão ou até propostas alternativas. De forma a controlar esta prática, estão definidas, no Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho, uma lista de situações passíveis de automedicação. Essa lista encontra-se descrita no Anexo VIII (27).

Relativamente à cedência de medicamentos em indicação farmacêutica, cabe ao farmacêutico a seleção de um MNSRM ou eventual tratamento não farmacológico, com o objetivo de resolver ou aliviar um problema de saúde de carácter não grave, autolimitante e de curta duração (5).

Durante o período de estágio surgiram imensas situações de automedicação, que honestamente, foi onde senti mais dificuldades pelo grau de responsabilidade associado e pelo desconhecimento de alguns produtos existentes no mercado, nomeadamente das marcas

comerciais. Contudo, a equipa foi sempre extremamente acessível e prestou-me todo o auxílio necessário neste tipo de situações. As situações mais recorrentes foram relativas a diarreias, enjoos, tosse, rinorreia e congestão nasal, estados gripais e constipações, entre outras.

## **7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **7.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

Atualmente este tipo de produtos são detentores de um papel muito importante no que diz respeito à viabilidade económica das farmácias. A competitividade é cada vez mais crescente, o que faz com que este setor esteja em permanente evolução. No sentido de acompanhar toda esta evolução e para estar à altura da competitividade neste setor torna-se imperativo que as equipas que integram as farmácias sejam alvo de formações constantes. O farmacêutico tem-se afirmado nesta área e sua intervenção em termos de qualidade de vida e bem-estar do utente tem sido crucial.

Consta no Decreto-Lei nº113/2010 de 21 de Outubro que, um produto cosmético pode ser definido como: “...qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais;”. O INFARMED é responsável por regular e supervisionar este tipo de produtos (28).

É possível constatar que as pessoas cada vez mais se preocupam com a sua aparência externa e higiene, posto isto tendem a recorrer à farmácia, uma vez que é um local que está associado ao facto de possuir este tipo de produtos, caracterizados pela elevada qualidade.

O papel do farmacêutico neste campo consiste no aconselhamento, de cada situação em particular, pois possui conhecimentos relativos aos aspetos da fisiologia da pele e patologias cutâneas, assim como conhecimento acerca dos vários produtos formulados para as diferentes situações.

A Farmácia Sant’Ana é detentora de uma grande quantidade deste tipo de produtos, desde produtos capilares, de higiene corporal, puericultura, destinados à mulher grávida, dermocosmética de marcas específicas (*Vichy*®, *Avène*®, *Uriage*®, *Mustella*®, *La-Roche-Posay*®, *Eucerin*®, entre outras), protetores solares, cuidado do pé, cuidado das mãos e unhas, higiene íntima feminina, cuidados de higiene oral, entre outros. A disponibilidade de alguns destes produtos está dependente de fatores como a sazonalidade e campanhas comerciais.

## 7.2. Produtos dietéticos com caráter terapêutico

Os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, são os que graças à sua composição especial ou processos especiais de fabrico, se encontram adaptados às necessidades nutricionais específicas de determinadas categorias de indivíduos (29).

Estas categorias de indivíduos correspondem a (29):

- a) Indivíduos que revelam perturbações ao nível dos processos de assimilação e metabolismo;
- b) Indivíduos que podem obter benefícios de uma ingestão controlada de determinadas substâncias incluídas nos alimentos, pelo facto de se encontrarem em condições fisiológicas especiais;
- c) Crianças de pouca idade ou lactentes em bom estado de saúde;

Os produtos dietéticos, quando prescritos, podem ser objeto de comparticipação a 100%, desde que constem na lista disponível do *site* da Direção Geral de Saúde e sigam as mesmas regras dos medicamentos no que concerne ao número de embalagens e validade da prescrição. No caso da prescrição eletrónica materializada ou manual, estes têm de ser prescritos isoladamente, em receita do tipo MDT (Prescrição de produtos dietéticos). Na prescrição desmaterializada, a linha de prescrição é do tipo LMDT (Linha de prescrição de produtos dietéticos) (20).

Os géneros alimentícios especiais que contactei durante o estágio corresponderam a uma gama de leites, farinhas infantis, bebidas energéticas e espessantes alimentares.

As farinhas infantis, podem classificar-se em lácteas ou não-lácteas, sendo as primeiras destinadas a serem preparadas com água e as segundas com leite. Importa denotar que estas farinhas são especialmente importantes na fase de transição.

Dentro da gama dos leites, a farmácia possui diferentes categorias:

- Leite para lactentes
- Leite de transição (adequado a partir dos 6 meses)
- Fórmulas especiais (adequadas para situações particulares como intolerâncias alimentares ou alergias)

Ainda existe dentro da gama dos leites, um tipo que apresenta na sua embalagem a identificação da sua finalidade, sendo que: AO- corresponde anti obstipante; AD- corresponde a antidiarreico; HA- corresponde a hipoalergénico e AR- corresponde a anti regurgitante.

Mais uma vez, o estágio na farmácia Sant'Ana revelou ser decisivo na aquisição de competências, uma vez que esta temática foi pouco abordada ao longo do meu percurso académico.

## 7.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais

A Fitoterapia é a ciência que se dedica ao estudo dos medicamentos à base de plantas, sendo que estes são caracterizados pelo facto de possuírem exclusivamente substância(s) ativa(s)

provenientes de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas, ou uma associação de uma ou mais substâncias provenientes de plantas, com uma ou mais preparações à base de plantas (13). Exemplo deste tipo de medicamentos na Farmácia Sant'Ana são os da marca Arkocápsulas®, que correspondem a suplementos alimentares à base de plantas. Possuem uma formulação personalizada e adaptada aos diversos tipos de necessidades e problemas de saúde dos utentes, indicados por exemplo para a fadiga, peso corporal e eliminação de líquidos, articulações e ossos, entre outros.

Os suplementos alimentares destinam-se a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico (30). Do ponto de vista legal, em Portugal os suplementos alimentares são regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) (31).

Outro exemplo de suplementos presentes na Farmácia Sant'Ana, são os da marca VITERRA®, provavelmente aqueles que possuem maior saída, com uma gama de multivitamínicos destinada a categorias de utentes específicos, nomeadamente: criança, homem, mulher, + 55 anos, desportistas, entre outros.

É de referir que o farmacêutico quando dispensa este tipo de produtos deve ter especial atenção, uma vez que deve indagar acerca de outros problemas de saúde que poderão ser afetados negativamente e, para além disso, deve ter em conta as possíveis interações com outros medicamentos.

#### **7.4. Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)**

O medicamento veterinário consiste em toda a substância ou conjunto de substâncias, que possuem carácter curativo ou preventivo de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possam ser empregues ou administradas no animal com o intuito de estabelecer um diagnóstico, ou que, através de uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica permita restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (32).

Na Farmácia Sant'Ana os MUVs encontram-se nas prateleiras, atrás da zona de atendimento. Estão incluídos desparasitantes, por exemplo da marca FRONTLINE® e Seresto®. Os desparasitantes existem na forma de coleira, spray, solução para unção punctiforme, comprimidos, entre outras. Também estão presentes neste local alguns anticoncepcionais. No ato de dispensa deste tipo de medicamentos é importante ter conhecimento do animal a que se destina, o peso e a idade. Posteriormente, deve-se esclarecer o utente relativamente à posologia, forma farmacêutica e método de utilização.

#### **7.5. Dispositivos médicos**

Os dispositivos médicos constituem instrumentos de saúde, utilizados tanto por profissionais de saúde como por leigos, as repercussões do seu uso na saúde e nas despesas com cuidados de saúde são cada vez mais significativos. Segundo o Decreto-Lei nº 145/2009 de 17 de junho, os

dispositivos médicos podem ser definidos como: “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; e controlo da concepção” (33).

Estão classificados em quatro classes, tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e os potenciais riscos decorrentes da concepção técnica e do fabrico:

- Dispositivos médicos de classe I - baixo risco
- Dispositivos médicos de classe IIa - médio risco
- Dispositivos médicos classe IIb - médio risco
- Dispositivos médicos classe III - alto risco

Esta classificação é definida tendo em conta quatro critérios fundamentais: a duração do contacto com o corpo humano (temporário, curto prazo e longo prazo), a invasibilidade no corpo humano, a anatomia afetada pela utilização e os potenciais riscos decorrentes da concepção técnica e do fabrico (34).

Na Farmácia Sant’Ana tive oportunidade de contactar com vários dispositivos médicos, nomeadamente: algodão e compressas, ligaduras, seringas, agulhas, lancetas, preservativos, geles lubrificantes, material de penso, soluções de lavagem e irrigação contendo cloreto de sódio, luvas cirúrgicas, testes de gravidez, termómetros, recipientes estéreis para colheita de amostras biológicas, pulsos, joelheiras, meias elásticas, entre outros.

## **8. Serviços farmacêuticos, outros serviços de saúde e de promoção do bem-estar**

Este ano foi particularmente marcante no que diz respeito aos serviços farmacêuticos em contexto de farmácia comunitária, uma vez que ocorreu alteração da portaria que define esses mesmos serviços. A Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril, introduziu cinco novos serviços: consultas de nutrição, programas de adesão à terapêutica, reconciliação terapêutica, preparação individualizada de medicamentos, assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos; serviços simples de enfermagem (tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados); testes rápidos (testes *point of care*) de rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB; primeiros cuidados na prevenção e tratamento do pé diabético. Importa salientar que todos os serviços que podem ser realizados na farmácia devem ser divulgados nas

instalações, de forma visível, assim como o preço associado. Para além disso, a realização destes serviços devem ser comunicados ao INFARMED, via eletrónica (2).

Anteriormente, já se encontravam descritos na Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro, os seguintes serviços (35):

- a) Apoio domiciliário;
- b) Administração de primeiros socorros;
- c) Administração de medicamentos;
- d) Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica;
- e) Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação;
- f) Programas de cuidados farmacêuticos;
- g) Campanhas de informação;
- h) Colaboração em programas de educação para a saúde.

Atualmente a Farmácia Sant'Ana, realiza vários serviços farmacêuticos, como consultas de nutrição, medição da tensão arterial, medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos (colesterol total, triglicéridos, glicémia, peso, altura e IMC) e administração de vacinas e injetáveis.

A medição da tensão arterial, peso, altura e IMC, conforme referido na secção 2.3. do presente relatório, podem ser realizadas na balança eletrónica na zona de atendimento. Estas medições permitem ao utente fazer uma autoavaliação, através da comparação com valores de referência. Muitos utentes, quando realizam este tipo de medições, questionam o farmacêutico relativamente aos valores registados, revelando-se aqui, uma vez mais, uma ótima oportunidade de intervenção junto dos utentes.

No que diz respeito à medição do colesterol total e triglicéridos, conforme referido no ponto 2.3. do presente relatório, é usado o equipamento *Reflotron® Plus*. A medição da glicémica capilar costuma ser realizada com recurso a um glicosímetro. Se o utente não tiver sido diagnosticado com dislipidemia e/ou diabetes, a realização destes testes poderá constituir uma ferramenta útil na deteção de novos casos. Se, por outro lado, já existir um diagnóstico e os valores não estiverem dentro dos intervalos de referência, é importante reforçar o aconselhamento e, caso se justifique, a ida ao médico.

O aconselhamento, integrado neste tipo de serviços, deverá centrar-se no reforço da adesão à terapêutica e na promoção de um estilo de vida saudável, em particular uma alimentação variada e equilibrada do ponto de vista nutricional e a prática de exercício físico regular. Estes testes bioquímicos ainda têm a mais valia de possibilitar a monitorização da terapêutica para os utentes já diagnosticados.

Na Farmácia Sant'Ana a administração de injetáveis e vacinas é efetuada por uma enfermeira, apesar dos farmacêuticos possuírem formação para o efeito.

Os serviços farmacêuticos na Farmácia Sant'Ana são realizados no GAP, excetuando as medições que são possíveis de realizar na balança eletrónica.

Durante o período de estágio, fui frequentemente solicitado, no sentido de auxiliar nas medições realizadas na balança eletrónica, onde tive oportunidade de intervir junto do utente,

explicando os valores registados e o tipo de intervenções que estariam ao seu alcance, caso os valores obtidos estivessem fora dos intervalos de referência. No que diz respeito à medição de parâmetros bioquímicos, foi no rastreio cardiovascular que surgiu a oportunidade de pôr em prática este tipo de medições, assim como a comunicação com o utente nestas circunstâncias.

## **9. Preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas**

A Farmácia Sant'Ana, enquanto foco integral de promoção de saúde, realiza frequentemente a preparação de manipulados, tarefa que teve a oportunidade de observar e executar várias vezes. Note-se que se entende por manipulado, “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (36).

Numa instância inicial, quer o utente apresente uma receita ou não, é necessário proceder a uma análise crítica do pedido, no sentido de verificar a sua viabilidade, se existe equipamento adequado e se estão disponíveis as matérias primas requeridas. Caso seja possível, é importante informar o utente relativamente ao preço e prazo de preparação estimados.

As instalações, mais especificamente o laboratório, e equipamentos da Farmácia Sant'Ana, encontram-se adaptados para este fim. Ainda assim, é necessária a existência de matérias primas de qualidade e que vão de encontro com as exigências da Farmacopeia Portuguesa (5). Este tipo de preparações só podem ser realizadas pelo farmacêutico diretor técnico ou sob a sua supervisão e controlo. Perante os atuais padrões de qualidade dos medicamentos manipulados, existe um sistema de boas práticas a observar na sua preparação (36). A Farmácia Sant'Ana possui procedimentos gerais e específicos referentes a esta matéria e possui tudo documentado, de forma a que seja possível reconstituir o histórico de cada preparação.

No que diz respeito a matérias primas, é necessário preencher uma ficha de registo das suas entradas e saídas. Assim que chegam à farmácia, é necessário proceder à avaliação do boletim de análise que as acompanha, verificando se a embalagem está em condições, se a matéria prima corresponde com a que foi encomendada e se está de acordo com as especificações da respetiva monografia da Farmacopeia Portuguesa.

Posteriormente, é necessário preencher a ficha de registo da sua entrada, que contem a sua designação, fornecedor, nº de fatura, lote, validade, quantidade rececionada e preço por unidade. A esta ficha fica anexada o respetivo boletim de análise. As fichas de registo de entrada de matérias primas são armazenadas num dossier próprio, organizadas com uma ordem específica. Ainda existem outros dossiers, destinados a armazenar as fichas de segurança das matérias primas, registo de calibrações dos aparelhos, fichas de preparação de manipulados e respetivos rótulos (com assinaturas dos responsáveis por cada passo), registo de preparação de medicamentos manipulados e fichas de registo de saída das matérias primas. Estes documentos são arquivados na farmácia durante um prazo mínimo de três anos (36).

Relativamente aos materiais usados na embalagem, estes devem ir de encontro com as exigências da Farmacopeia Portuguesa ou das farmacopeias de outros estados membros da Farmacopeia Europeia ou ainda de um livro de referência de reconhecido prestígio (36).

É atribuído a cada medicamento manipulado, preparado na Farmácia Sant'Ana, um número de lote, que permite a rápida identificação e conhecimento de todo o processo de manipulação. O procedimento neste tipo de preparações segue as diretrizes da respetiva ficha de preparação, criada tendo por base o Formulário Galénico Português.

Depois de estar preparado, deve proceder-se a todas as verificações e ensaios necessários para garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado. Está preconizado que deve ser feita, pelo menos, a verificação das propriedades organoléticas (36).

No fim, regista-se todo o procedimento e segue-se o acondicionamento e rotulação do manipulado. Deve-se também dar quebra de todas as matérias primas empregues. O passo final, passa por calcular o PVP do manipulado, que de acordo com a Portaria nº769/2004, de 1 de julho, deve ser feito tendo em conta a seguinte fórmula (38):

$$\text{PVP} = (\text{valor das matérias-primas} + \text{valor do material de acondicionamento} + \text{valor dos honorários da manipulação}) \times 1,3 \text{+ acrescido do valor do IVA à taxa em vigor}$$

Ao longo do estágio, tive oportunidade de preparar, sempre com o auxílio e supervisão de um farmacêutico: uma Solução alcoólica de Ácido Bórico à Saturação, Pomada Salicilada com Dermovate® (Clobetasol), Pomada de Vaselina Salicilada, Pomada de Vaselina Salicilada com Diprosone® (Betametasona), Solução oral de Furosemida 2 mg/mL (0,2 % m/V) e Suspensão oral de espironolactona 2,5 mg/mL (0,25 % m/V). Os dois últimos com indicação pediátrica.

Relativamente às preparações extemporâneas, certas moléculas apresentam uma estabilidade característica que pode constituir um entrave à sua formulação, daí a razão pelo qual certas preparações necessitem de uma reconstituição prévia à sua dispensa, como forma de garantir a manutenção da sua estabilidade. Na Farmácia Sant'Ana preparar formulações desta natureza é algo rotineiro, ocorria com alguma frequência a preparação do Clamoxyl 250mg/5mL pó para suspensão oral. Em termos de procedimento, é algo relativamente simples, numa instância inicial deve ser agitado o frasco de forma a promover a libertação das partículas de pó adsorvidas às paredes do frasco, de seguida adiciona-se água destilada até determinado ponto, que se encontra marcado no frasco, e por fim agita-se intensamente. Importa, no ato de dispensa, alertar o utente que antes de cada toma deve agitar bastante o frasco, uma vez que se trata de uma suspensão e é necessário garantir a distribuição equitativa do princípio ativo.

## 10. Formações Profissionais

Tendo em conta a constante evolução do setor, o farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas, no sentido de melhorar e aperfeiçoar a sua atividade (4).

Na Farmácia Sant'Ana tive o privilégio de receber uma série de formações profissionais: da Generis®, da Omega Pharma®, do grupo Mais Farmácia e relativas aos medicamentos Flabien®, Levotuss® e Milid®.

Na formação da Generis® foram tratados essencialmente assuntos comerciais, relacionados com a união de várias marcas num grupo só, com o objetivo de fornecer a Portugal o maior portefólio de Genéricos. A Omega Pharma® disponibilizou formação de carácter essencialmente técnico e científico, dos produtos da gama PARANIX® (destinados para deteção, prevenção e tratamento de lêndeas/piolhos), relativa à pilula do dia seguinte EllaOne® (acetato de ulipristal) e NiQuitin® (produtos de cessação tabágica). Relativamente à formação do grupo Mais farmácia, foram focados temas como a gestão de categorias dos OTC's (resultado da nova organização espacial dos produtos na zona de atendimento), técnicas de *cross-selling* e, em termos de produtos, foram focados aqueles que são parceiros do grupo, destinados para: aftas e herpes, digestão difícil, distúrbios intestinais, pernas cansadas, repelentes/picadas e cuidado íntimo. Relativamente ao Levotuss® (Levodropropizina), Flabien® (diosmina micronizada) e Milid® (erdosteína), recebemos formação de carácter essencialmente científico.

Por outro lado, ainda tive oportunidade de dar formação à equipa da farmácia. O tema escolhido foi referente aos testes rápidos (testes "*point of care*") de rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB nas farmácias comunitárias. A escolha deste tema esteve relacionada com o facto de ser algo relativamente recente em Portugal, com a importância que atribuo ao envolvimento das farmácias na deteção precoce deste tipo de infeções e por estar relacionado com o trabalho de investigação dentro da área do VIH, que se encontra no presente documento.

## 11. Conclusões

A Farmácia Comunitária assume-se atualmente como uma unidade imprescindível para o funcionamento adequado e completo do sistema de saúde, contudo o nível de competitividade e as exigências em termos de mercado são cada vez mais crescentes. Perante esta realidade, e de forma a ir de encontro com as necessidades dos utentes, a farmácia tem se afirmado como um espaço de saúde, um lugar incontornável no aconselhamento aos utentes, no acompanhamento farmacoterapêutico e no atendimento personalizado, apostando também num conjunto de serviços farmacêuticos na vertente preventiva e terapêutica, na promoção da literacia em saúde, na sensibilização para adoção de estilos de vida saudáveis e na intervenção no campo da saúde pública. Há a necessidade por parte do farmacêutico comunitário de se adaptar a esta realidade, sendo que a formação contínua deve constituir uma das principais prioridades.

O meu primeiro contacto com a farmácia comunitária foi através do estágio curricular na Farmácia Sant'Ana, experiência extremamente enriquecedora e gratificante. Uma série de competências e novos conhecimentos foram adquiridos no âmbito da farmácia comunitária, em virtude de um período de estágio alargado.

Em jeito pessoal, quero por fim expressar que me sinto bastante privilegiado por ter realizado o meu estágio curricular na Farmácia Sant'Ana, uma farmácia de referência pelo seu profissionalismo, elevados padrões de exigência e simpatia, algo que acabou por transformar este estágio num período de intenso crescimento pessoal, profissional e de aprendizagem.

Contribuiu de forma marcante para o sucesso do presente estágio a equipa da farmácia, que me recebeu e integrou de forma exímia. Assim sendo, apresento para estas pessoas o meu mais profundo agradecimento e carinho, em especial para a Dr.<sup>a</sup> Paula, que para mim se tornou uma referência pelo seu método de trabalho, postura, organização e destreza.

## 12. Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei nº 75/2016 de 08 outubro. Diário da República, 1ª Série. Nº214/2016 de 08 de outubro. [Procede à sétima alteração ao Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina e revoga o Decreto-Lei nº 241/2009 de 16 de setembro].
2. Portaria nº 97/2018 de 9 de abril. Diário da República, 1ª série. Nº69, de 9 de abril. [A presente portaria procede à primeira alteração à Portaria nº 1429/2007, de 2 de novembro].
3. Despacho n.º 2522/2018 de 12 de março. Diário da República, 2ª série. Nº50, de 12 de março. [Autoriza a utilização de dispositivos para diagnóstico in vitro destinados aos testes rápidos (testes “point of care”) de rastreio das infeções por VIH, VHC e VHB nas farmácias comunitárias e nos laboratórios de patologia clínica/análises clínicas].
4. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. 1998 [citado 17 de Fevereiro de 2018]. p. 1-9. Disponível em: [http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES\\_INFORMACAO%0A/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico\\_OF.pdf](http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO%0A/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf).
5. Conselho Nacional de Qualidade. Boas práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos. 2009;
6. O INFARMED [Internet]. [citado 25 de Março de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
7. Associação Nacional de Farmácias (ANF) [Internet]. [citado 25 de Março de 2018]. Disponível em: <http://www.alliance-healthcare.pt/pt/anf>
8. Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto. Diário da República, 1ª Série. Nº168 de 31 de agosto. [No uso da autorização legislativa concedida pela Lei nº 20/2007 de 12 de junho, estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina].
9. Portaria nº 277/2012 de 12 de setembro. Diário da República, 1ª Série. Nº177 de 12 de setembro. [Define o horário de funcionamento das farmácias de oficina, regula o procedimento de aprovação e a duração, execução, divulgação e fiscalização das escalas de turnos, bem como o valor máximo a cobrar pelas farmácias de turno pela dispensa de medicamentos não prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior, e revoga a Portaria n.º 31-A/2011, de 11 de janeiro].
10. O Grupo maisfarmacia [Internet]. [citado 20 de Maio de 2018]. Disponível em: <https://www.maisfarmacia.org/pt/content/1/o-grupo>
11. Deliberação nº 1502/2014 de 3 de julho. Diário da República, 2ª Série, Nº145 de 30 de

- julho de 2014. [Regulamenta as áreas mínimas das farmácias].
12. Decreto-Lei n.º 26/2018. Diário da República, 1.ª série. N.º 80 de 24 de abril de 2018. [O presente decreto-lei procede à décima primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua redação atual, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano].
  13. Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto. Diário da República, 1ª Série. Nº 167 de 30 de agosto. [Estatuto do Medicamento].
  14. Portaria n.º 284-A/2016 de 4 de novembro. Diário da República, 1.ª série – N.º 212 – 4 de novembro de 2016. [Resulta da terceira alteração à Portaria nº224/2015].
  15. Decreto-Lei n.º 15/93 de 21 de dezembro. Diário da República, 1ª Série. Nº18 de 22 de janeiro. [Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos].
  16. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Diário da República n.º 236/1994, Série I-B de 1994-10-12. [Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro].
  17. ValorMed [Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda] [Internet]. [citado 15 de Março de 2018]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/intro/home>
  18. Deliberação n.º 1157/2015, de 4 de junho. Diário da República, 2.ª série – N.º 119 – 22 de junho de 2015. [Alteração do regulamento que define a lista de medicamentos cuja exportação ou distribuição para outros Estados membros da União Europeia e respetivas quantidades dependem de prévia notificação pelos distribuidores por grosso ao INFARMED, I. P.]
  19. INFARMED, Farmacovigilância [Internet]. [citado 26 de Maio de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>
  20. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [Internet]. 5.0. 2018 [citado 28 de Maio de 2018]. p. 1-39. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/prescricao-e-dispensa>
  21. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. Diário da República, 1.ª série. N.º 144 de 27 de julho de 2015. [Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes]
  22. Decreto-Lei n.º 103/2013, de 26 de julho. Diário da República, 1ª Série, Nº143/2013 de 26 de julho. [Procede à terceira alteração ao Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, que aprova o regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, alterando o processo de aprovação e os prazos de definição dos preços de referência]
  23. Portaria n.º 195-D/2015 de 30 de junho. Diário da República, 1.ª série - N.º 125 - 30 de junho de 2015. [Estabelece os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos que podem ser objeto de comparticipação e os respetivos escalões de comparticipação.]
  24. Portaria n.º 154/2018 de 28 de maio. Diário da República, 1.ª série-N.º 102-28 de maio de 2018. [A presente portaria procede à primeira alteração da Portaria n.º 287/2016, de

- 10 de novembro, que estabelece o regime de comparticipação dos medicamentos aplicável aos pensionistas e aos futuros pensionistas que tenham descontado, especificamente até 1984, para o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios.]
25. Deliberação nº 24/CD/2014 de 26 de fevereiro. [Aprova o regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia.]
  26. Deliberação nº 1/CD 2015 de 8 de Janeiro. [Atualiza o anexo do regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia.]
  27. Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho. Diário da República, 2º Série. Nº154 de 10 de agosto. [Lista das situações passíveis de automedicação].
  28. Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de Outubro. Diário da República, 1.ª série -N.º 205-21 de Outubro de 2010. [O presente decreto-lei altera o Decreto -Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro, que estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal]
  29. Decreto-Lei nº 74/2010 de 21 de junho. Diário da República, 1ª Série. Nº118 de 21 de junho. [Estabelece o regime geral dos géneros alimentícios destinados a alimentação especial].
  30. Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de julho. Diário da República, 1ª Série. Nº 147 de 28 de junho. [Transpõe para a ordem jurídica nacional a Diretiva nº 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares]
  31. Decreto-Lei nº 118/2015 de 23 de junho. Diário da República, 1ª Série. Nº 120 de 23 de junho. [Procede à segunda alteração ao Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de junho].
  32. Decreto-Lei nº 314/2009 de 28 de outubro. Diário da República, 1ª Série. Nº 209 de 28 de outubro. [Procede à primeira alteração ao Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de julho]
  33. Decreto-Lei nº 145//2009 de 17 de junho. Diário da República, 1ª Série. Nº 115 de 17 de junho. [Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios]
  34. INFARMED, Dispositivos Médicos-Classificações e Fronteiras. [Internet]. [citado 1 de Junho de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivosmedicos/classificacao-e-fronteiras>
  35. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro, Diário da República, 1.ª série-N.º 211- 2 de Novembro de 2007. [Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias].
  36. Portaria nº 594/2004 de 02 de junho. Diário da República, 1ª Série. Nº 129 de 02 de julho. [Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar].
  37. Deliberação nº 1500/2004 de 07 de dezembro. Diário da República, 2ª Série. Nº 303 de

29 de dezembro. [Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados].

38. Portaria nº 769/2004 de 1 de julho. Diário da República, 1ª Série. Nº 153 de 1 de julho [Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem]

# Anexos

## Anexo I: Fármacos antirretrovirais licenciados para uso na União Europeia - Abril de 2018 (15)

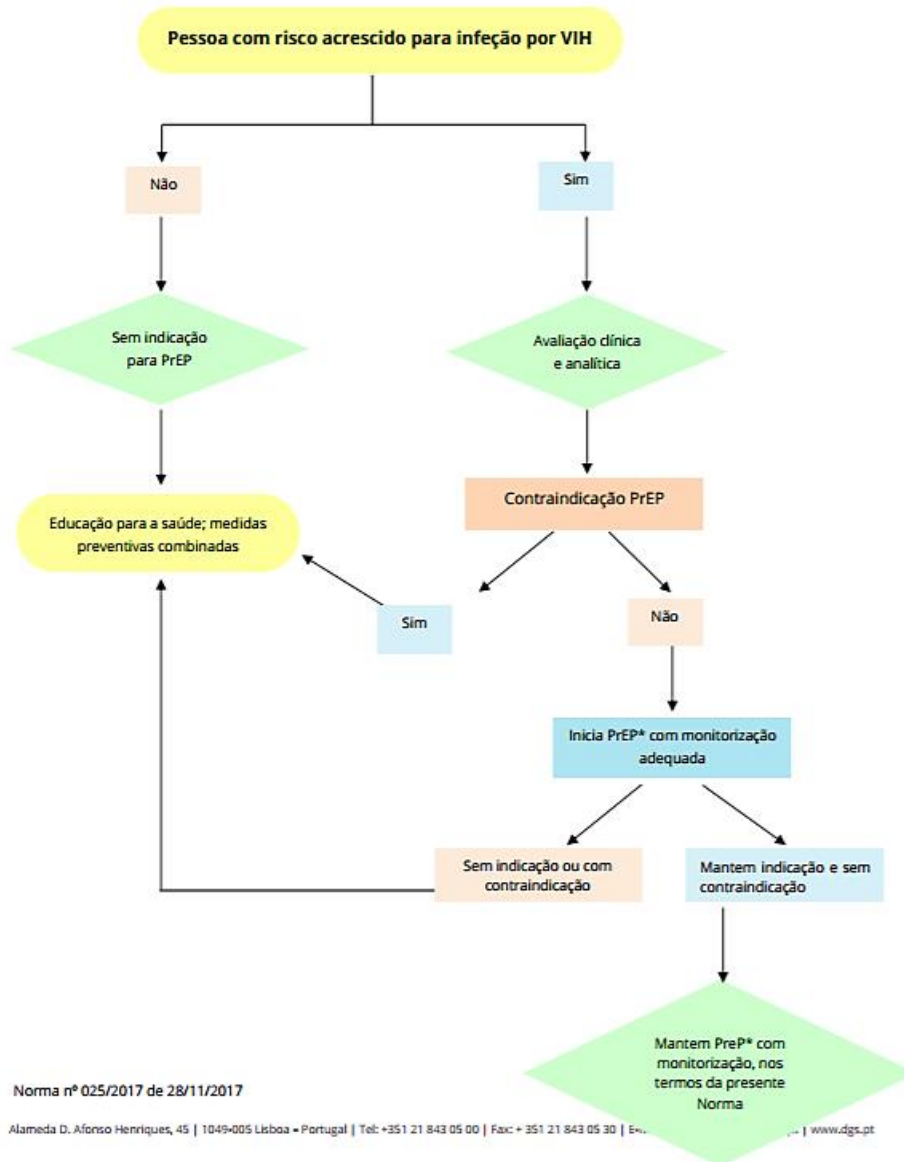
Substância(s) ativa(s)	Nome Comercial	Formulação	Posologia padrão para um adulto	
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil		600mg efavirenz, 200mg emtricitabina, 245mg tenofovir disoproxil	1 por dia	Regimes de comprimido único
Rilpivirina/emtricitabina/tenofovir disoproxil	Eviplera®	25mg rilpivirina, 200mg emtricitabina, 245mg tenofovir disoproxil	1 por dia	
Rilpivirina/tenofovir alafenamida/emtricitabina	Odefsey®	25mg rilpivirina, 25mg tenofovir alafenamida, 200mg emtricitabina	1 por dia	
Elvitegravir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir alafenamida	Genvoya®	150mg elvitegravir, 150mg cobicistato, 200mg emtricitabina, 10mg tenofovir alafenamida	1 por dia	
Elvitegravir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir disoproxil	Stribild®	150mg elvitegravir, 150mg cobicistato, 200mg emtricitabina, 245mg tenofovir disoproxil	1 por dia	
Dolutegravir/abacavir/lamivudina	Triumeq®	50mg dolutegravir, 600mg abacavir, 300mg lamivudina	1 por dia	
Darunavir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir alafenamida	Symtuza®	800mg darunavir, 150mg cobicistato, 200mg emtricitabina, 10mg tenofovir alafenamida	1 por dia	
Emtricitabina	Emtriva®	200 mg	200 mg por dia	
Lamivudina		150 a 300 mg	150 mg 2 vezes por dia ou 300 mg por dia	
Tenofovir disoproxil		245 mg	245 mg por dia	
Zidovudina		250 mg	250 mg por dia	

Abacavir/lamivudina		600 mg abacavir e 300 mg lamiduvina	1 por dia	Combinções de NRTIs em dose fixa
Emtricitabina/tenofovir Disoproxil	Truvada®	200 mg emtricitabina e 245 mg tenofovir disoproxil	1 por dia	
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Descovy®	200mg Emtricitabina e 10mg ou 25mg tenofovir alafenamida	1 por dia. A versão com 10 mg é recomendada para uso em combinação com inibidores da protease	
Lamivudina/zidovudina		150 mg lamiduvina e 300 mg zidovudina	2 vezes por dia	
Dolutegravir	Tivicay ®	50 mg	50 mg 1 vez por dia ou 50 mg 2 vezes por dia se tomado com efavirenz, nevirapina ou tipranavir, ou para VIH conhecido por ser resistente a inibidores da integrase	Inibidores da integrase
Raltegravir	Isentress®	400 mg	2 vezes por dia	
Efavirez		600 mg em comprimido e 200 mg em cápsula	600 mg por dia	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTIs)
Etravirina	Intelence®	100 e 200 mg	200 mg, 2 vezes por dia	
Nevirapina		200 mg e 400 mg em formulação de libertação prolongada	200 mg 1 vez por dia durante 2 semanas, depois 200mg 2 vezes por dia ou 200 mg 1 vez por dia durante 2 semanas, depois 400 mg 1 vez por dia	
Rilpivirina	Edurant®	25 mg	25 mg por dia	

Atazanavir		150, 200 e 300 mg	300 mg com 100 mg de ritonavir por dia	Inibidores da Protease
Atazanavir/ Cobicistato	Evotaz®	300 mg atazanavir e 150 mg cobicistato	1 por dia	
Darunavir		600 e 800 mg	800 mg com 100 mg de ritonavir por dia ou 600 mg com 100 mg de ritonavir 2 vezes por dia	
Darunavir/ Cobicistato	Rezolsta®	800 mg darunavir e 150 mg cobicistato	1 por dia	
Lopinavir/ Ritonavir	Kaletra®	200 mg lopinavir e 50 mg ritonavir	2 vezes por dia ou 4 vezes por dia	
Maraviroc	Celsentri®	150 mg e 300 mg	300 mg 2 vezes por dia ou 150 mg 2 vezes por dia com ritonavir ou 600 mg 2 vezes por dia com efavirez ou etravirina	Inibidor do CCR5
Cobicistato	Tybost®	150 mg	1 por dia	Agentes potenciadores (Booster drugs)
Ritonavir	Norvir®	100 mg	1 ou 2 vezes por dia	

Anexo II: Algoritmo Clínico integrado na Norma n.º 025/2017 relativo à prescrição da Profilaxia Pré-exposição da Infecção por VIH no Adulto (57).

**ALGORITMO CLÍNICO**



Norma nº 025/2017 de 28/11/2017

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa • Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: [geral@dggs.pt](mailto:geral@dggs.pt) | [www.dggs.pt](http://www.dggs.pt)

\* Sempre associada a educação para a saúde e outras estratégias de prevenção combinadas



Anexo V (Regimes de comparticipação dos respetivos produtos presentes nesta receita manual sem apoio do sistema informático)

R. DCU/Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem	N.º	Extensão
1 Voltaren 75 mg/13ml	1	com
Posologia 1 ampola / dia durante 3 dias		
2 Aramka 3mg/0,03mg 3x21	1	com
Posologia 1-2-1 (21 dias) x 3		
3		

• Voltaren (Diclofenaco)

↳ comparticipação aplicável: 37% (Escalão C)

↓

Pertence a este escalão uma vez que é um fármaco utilizado no tratamento de dor o nível do aparelho locomotor (ex: dor nos costos)

A comparticipação incide sobre o preço de referência

• Aramka (Diospironoma + etim:lestradal)

↳ comparticipação aplicável: 69% (Escalão B)

↓

A comparticipação incide sobre o preço de referência ← Pertence a este escalão uma vez que é um anticoncepcional

\* Informação retirada do (Portaria nº 145-D/2015) de 30 de Junho (Estabelece grupos e subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos que podem ser objeto de comparticipação e as respetivas escalões de comparticipação)

Anexo VI: Equipamento Reflotron® Plus





Anexo IX: Lista de Denominações Comuns Internacionais (DCIs), indicações terapêuticas e outras condições de dispensa exclusiva em farmácia (EF)

	<b>DCIs</b>	<b>Indicações e outras condições de dispensa EF</b>
1	<b>Paracetamol + Codeína + Buclizina</b>	Para administração oral Indicações terapêuticas: Tratamento profilático e sintomático de enxaquecas, incluindo as crises de cefaleias, náuseas e vômitos
2	<b>Cianocobalamina</b>	Para administração oral Indicações terapêuticas: Prevenção e tratamento de estados carenciais de vitamina B12.
3	<b>Ácido salicílico + Fluorouracilo</b>	Para uso externo Indicações terapêuticas: Verrugas vulgares, verrugas juvenis planas, verrugas plantares. Verrugas seborreicas.
4	<b>Lidocaína + Prilocaína</b>	Para uso externo Indicações terapêuticas: Para anestesia tópica
5	<b>Amorolfina</b>	Uso cutâneo Onicomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores
6	<b>Ibuprofeno</b>	Administração oral (400 mg) Dores de intensidade ligeira a moderada (dor reumática e muscular, dores nas costas, nevralgia, enxaqueca, dor de cabeça, dor de dentes, dores menstruais) febre e sintomas de constipação e gripe
7	<b>Hidrocortisona</b>	Para uso externo Dermatite, manifestações inflamatórias e de prurido de dermatose, reação de queimadura solar ou picada de inseto
8	<b>Pancreatina</b>	Administração oral Tratamento da Insuficiência Pancreática Exócrina (quando existe diagnóstico prévio)
9	<b>Macrogol e outras associações</b>	Administração oral Lavagens gastrointestinais e preparação para exames complementares de diagnóstico ou cirurgia
10	<b>Ácido fusídico</b>	Para uso externo Infecção da pele localizada causada por micro-organismos sensíveis ao ácido fusídico

Anexo X: Lista de situações passíveis de automedicação

Sistema	Patologias
Digestivo	Diarreia; Hemorróidas (diagnóstico confirmado); Pirose, enfartamento, flatulência; Obstipação; Vômitos, enjoo de movimento; Higiene oral e da orofaringe; Estomatites (excluindo graves) e gengivites; Odontalgias; Profilaxia da cárie dentária; Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio; Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral; Estomatite aftosa.
Respiratório	Sintomatologia associada a estados gripais e constipações; Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite); Rinorreia e congestão nasal; Tosse e rouquidão; Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio; Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica; Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal).
Cutâneo	Queimaduras de 1º grau, incluindo solares; Verrugas ; Acne ligeiro a moderado ; Desinfecção e higiene da pele e mucosas; Micoses interdigitais; Ectoparasitoses ; Picadas de insetos: Pitiríase capitis (caspa); Herpes labial; Feridas superficiais; Dermatite da fralda; Seborreia; Alopecia; Calos e calosidades; Frieiras; Tratamento da pitiríase versicolor; Candidíase balânica; Anestesia tópica em mucosas e pele, nomeadamente mucosa oral e retal; Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.
Nervoso/psique	Cefaleias ligeiras a moderadas; Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação destas substâncias; Enxaquecas com diagnóstico médico prévio; Ansiedade ligeira temporária; Dificuldade temporária em adormecer
Muscular/ósseo	Dores musculares ligeiras a moderadas; Contusões; Dores pos-traumáticas; Dores reumáticas ligeiras a moderadas (osteoartrose/osteoartrite); Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosas), bursites, tendinites
Geral	Febre (menos de 3 dias); Estados de astenia de causa identificada; Prevenção de avitaminoses
Ocular	Hiposecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a 3 dias; Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio; Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio
Ginecológico	Dismenorreia primária; Contraceção de emergência; Métodos contraceptivos de barreira e químicos; Higiene vaginal; Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal; Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio.; Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato genito-urinário inferior acompanhado de queixas vaginais bem como disparência, secura e prurido
Vascular	Síndrome varicose - terapêutica tópica adjuvante; Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica com descrição de sintomatologia