

Marta Manuel Lopes Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Co-recetores do HIV-1 e seus ligandos: implicação no controlo natural da infeção por HIV-1” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Maria Margarida Valério de Oliveira, da Dra. Thordis Berger e da Professora Doutora Ana Miguel Matos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Marta Manuel Lopes Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Co-recetores do HIV-1 e seus ligandos: implicação no controlo natural da infeção por HIV-1” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Maria Margarida Valério de Oliveira, da Dra. Thordis Berger e da Professora Doutora Ana Miguel Matos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Marta Manuel Lopes Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012151777, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Co-recetores do HIV-1 e seus ligandos: implicação no controlo natural da infeção por HIV-1” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de setembro de 2017.

Marta Manuel Lopes Santos

Agradecimentos

À Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos da Silva, pela disponibilidade, apoio, paciência, compreensão e por todo o carinho transmitido durante a orientação da elaboração da presente Monografia, agradeço de uma forma muito especial por ter confiado em mim.

Às minhas Orientadoras de Estágio em Indústria Farmacêutica, Dr.^a Thordis Berger, e em Farmácia Comunitária, Dr.^a Maria Margarida Valério de Oliveira, por todo o apoio, dedicação e profissionalismo demonstrado.

A todos os colaboradores da Jaba Recordati, em especial à equipa do Departamento Médico e de Assuntos Regulamentares, pela dedicação e pelos conhecimentos transmitidos através das atividades partilhadas.

A toda a equipa da Farmácia Oliveira pelo acolhimento, disponibilidade, compreensão e partilha de conhecimentos e experiências, que tão bem me souberam transmitir.

Aos professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo esforço e empenho com que transmitiram os seus conhecimentos.

Aos meus amigos que estiveram sempre ao meu lado, pela força, coragem e companheirismo, em especial às minhas amigas Margarida Borges, Iolanda Ramos, Bárbara Torres e Cátia Alves, por todo o carinho.

À minha família, em especial à minha mãe, pelo apoio incondicional, pela transmissão de confiança e por acreditar sempre em mim ao longo desta caminhada.

A ti, Coimbra!

A todos, um Muito Obrigada!

Índice

Parte I.....	6
Lista de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia Oliveira.....	9
3. Análise SWOT.....	10
3.1 Pontos Fortes.....	10
3.1.1 Integração na equipa.....	10
3.1.2 Sifarma 2000®.....	11
3.1.3 Realização de tarefas em contexto real.....	11
3.2 Pontos Fracos.....	17
3.2.1 Duração curta do estágio.....	17
3.3 Oportunidades.....	17
3.3.1 Integração da aprendizagem.....	17
3.3.2 Participação em ações de formação.....	18
3.3.3 Implementação do projeto Kaizen.....	18
3.3.4 Sifarma 2000® e Cartão Saúde.....	19
3.4 Ameaças.....	19
3.4.1 Dificuldade na associação do princípio ativo ao respetivo nome comercial.....	19
3.4.2 Dificuldade no aconselhamento de alguns produtos.....	19
3.4.3 Pouca prática durante o MICF.....	20
4. Conclusão.....	21
5. Referências Bibliográficas.....	22
Anexos.....	24
Parte II.....	40
Lista de Abreviaturas.....	41
1. Introdução.....	42
2. Jaba Recordati, S.A.....	43

3. Análise SWOT	44
3.1 Pontos Fortes	45
3.1.1 Formação interna e integração na equipa.....	45
3.1.2 Unidade curricular Assuntos Regulamentares do Medicamento	45
3.1.3 Realização de tarefas em contexto real.....	45
3.1.4 Acompanhamento e autonomia no desempenho de tarefas.....	50
3.1.5 Desenvolvimento de competências informáticas.....	50
3.2 Pontos Fracos	51
3.2.1 Duração curta do estágio.....	51
3.2.2 Plano de estágio: não seguimento a rigor do modelo proposto	51
3.3 Oportunidades.....	51
3.3.1 Realização de estágio em Indústria Farmacêutica	51
3.3.2 Integração da aprendizagem	52
3.3.3 Domínio da língua inglesa.....	52
3.4 Ameaças	52
3.4.1 Não reconhecimento de estágio curricular em Indústria Farmacêutica	52
3.4.2 Pouco conhecimento da realidade da Indústria Farmacêutica.....	53
4. Conclusão.....	54
5. Referências Bibliográficas	55
Anexos.....	56
Parte III.....	57
Lista de Abreviaturas.....	58
Resumo.....	60
Abstract.....	61
1. Introdução	62
2. Caracterização do HIV-1	64
a) Morfologia.....	64
b) Genoma	64

c) Proteínas e sua função	65
d) Ciclo de replicação.....	66
3. Infecção por HIV-1	69
a) Transmissão.....	69
b) Curso clínico da infecção	69
c) Tratamento.....	71
4. <i>Long-term nonprogressors</i>	73
a) <i>Elite controllers</i>	73
5. Co-recetores do HIV-1 e seus ligandos, e sua implicação no controlo natural da infecção	74
a) Polimorfismos nos co-recetores do HIV-1	75
b) Polimorfismos nas quimiocinas.....	77
c) Estratégias terapêuticas com base nos co-recetores do HIV-1	78
6. Conclusão.....	80
7. Referências Bibliográficas	81

Parte I

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

ANF – Associação Nacional de Farmácias

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IVA – Imposto sobre o Valor Acrescentado

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVF – Preço de venda à farmácia

PVP – Preço de venda ao público

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular Estágio incluída no plano de estudos do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

A frequência dos estágios curriculares proporciona aos estudantes um primeiro contacto com a prática profissional permitindo a aplicação dos conhecimentos técnicos e científicos adquiridos ao longo do curso, em contexto de trabalho.

A Farmácia Comunitária representa a vertente com maior visibilidade da atividade farmacêutica, sendo o local onde o farmacêutico contacta com a comunidade atrás de um balcão, numa posição de elevada responsabilidade e proximidade com o utente que exige boa capacidade comunicativa, e onde exerce funções na prevenção da doença, na promoção de adesão à terapêutica e na garantia de uma boa utilização do medicamento. Por este motivo, a realização de um estágio curricular nesta área é crucial para uma boa preparação do futuro profissional de saúde.

No dia 4 de abril de 2017 dei início ao meu estágio na Farmácia Oliveira tendo este decorrido até dia 24 de agosto do mesmo ano, sob a distinta orientação da Dr.^a Maria Margarida Valério de Oliveira.

Este relatório de estágio curricular apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), em que pretendo, através de uma análise crítica e pessoal, descrever a minha experiência ao longo do estágio, avaliando a integração da aprendizagem teórica em contexto profissional.

2. Farmácia Oliveira

A Farmácia Oliveira situa-se na rua 25 de Abril n.º 58/60, na freguesia e concelho de Vila Nova da Barquinha, e tem como proprietária e Diretora Técnica, a Dr.ª Margarida Oliveira. Trata-se de uma farmácia de referência que serve a sua comunidade há mais de 100 anos e que apresenta uma forte afluência e elevada taxa de fidelização dos utentes, não só pela qualidade da sua equipa como pela boa localização e disponibilidade de horário. Encontra-se associada à Associação Nacional de Farmácias (ANF).

Esta farmácia funciona 24h por dia, todos os dias da semana, estando aberta no horário das 9h às 22h. Entre a hora de encerramento e de abertura do dia seguinte, funciona em regime de disponibilidade, assegurado pela permanência de um farmacêutico ou um auxiliar legalmente habilitado, de acordo com o Decreto-Lei n.º 172/2012, de 1 de agosto (1), sendo o serviço realizado a partir do postigo.

A Farmácia Oliveira conta com uma equipa muito completa, dedicada e competente, constituída por três farmacêuticos, cinco técnicos de farmácia e uma técnica de limpeza, que primam pelo bom funcionamento da farmácia e satisfação dos utentes.

Relativamente às suas instalações, a farmácia apresenta as seguintes divisões: sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias, gabinete de atendimento personalizado, zona de recolhimento e gabinete da direção técnica, de acordo com a Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho (2).

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de gestão, desenvolvida inicialmente para planeamento estratégico em meio empresarial, que contempla duas dimensões, a análise interna, pontos fortes e pontos fracos, e a análise externa, oportunidades e ameaças. No entanto, dada a sua simplicidade e funcionalidade, este tipo de análise pode ser aplicada em diversos contextos, nomeadamente na análise de um estágio.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">- Integração na equipa- Sifarma 2000®- Realização de tarefas em contexto real	<ul style="list-style-type: none">- Duração curta do estágio
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Integração da aprendizagem- Participação em ações de formação- Implementação do projeto Kaizen- Sifarma 2000® e Cartão Saúde	<ul style="list-style-type: none">- Dificuldade na associação do princípio ativo ao respetivo nome comercial- Dificuldade no aconselhamento de alguns produtos- Pouca prática durante o MICF

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Integração na equipa

No meu primeiro dia de estágio, a Dr.^a Margarida, Diretora Técnica da Farmácia, apresentou-me à equipa e deu-me a conhecer os diferentes espaços da farmácia, fazendo referência aos serviços lá realizados e à localização destinada à sua prestação, assim como aos locais de arrumação dos diferentes produtos.

A equipa da Farmácia Oliveira é uma equipa de profissionais dinâmicos, onde o espírito de cooperação e respeito mútuo estão presentes. Todos os membros me proporcionaram uma integração muito boa e mostraram-se, desde início, sempre disponíveis para me prestar o apoio necessário e esclarecer as minhas dúvidas e questões, quer relacionadas com o funcionamento da farmácia, quer com o aconselhamento farmacêutico.

Este espírito de integração e disponibilidade demonstrada pela equipa foi fundamental para a aquisição de novos conhecimentos e para o sucesso do estágio curricular.

3.1.2 Sifarma 2000®

Atualmente, a utilização de um programa informático é essencial para a gestão e funcionamento de uma farmácia. A Farmácia Oliveira utiliza o Sifarma 2000®, um *software* que permite fazer a gestão dos produtos, desde a sua entrada na farmácia até à saída. Este *software* gera informações detalhadas e organizadas sobre cada medicamento, tem a vantagem de fazer a leitura de receitas médicas eletrónicas, permite o acompanhamento do histórico dos utentes e a deteção de contra-indicações, interações medicamentosas e efeitos secundários. Assim, o atendimento torna-se mais profissional e eficaz, e com menor incidência de erros. O Sifarma 2000® permite ainda fazer o controlo de *stocks*, gerar e rececionar encomendas, gerar devoluções, fazer a gestão de prazos de validade e etiquetagem, emitir listas de histórico de vendas, registo das entradas e saídas dos produtos, fecho e emissão de lotes e faturação, entre muitas outras funções.

Uma vez que já tinha contactado com este *software* durante um Estágio de Verão opcional em farmácia comunitária e durante uma formação de utilização do Sifarma 2000® proporcionada pela FFUC, senti bastante facilidade em ambientar-me ao mesmo no âmbito deste estágio curricular.

3.1.3 Realização de tarefas em contexto real

Durante o meu estágio acompanhei todo o percurso do medicamento, desde a sua aquisição aos fornecedores à dispensa ao público. Tive o privilégio de passar grande parte do meu estágio no atendimento ao público mas, até me sentir preparada para essa fase, estive bastante tempo no *backoffice*, principalmente na receção de encomendas. Foi nesta fase que estabeleci um primeiro contacto com os medicamentos e comecei a ter uma noção geral de todos produtos vendidos na farmácia.

Assim, apresento em seguida as atividades realizadas e a informação adquirida:

Aquisição e receção de encomendas

Uma das primeiras etapas do meu estágio passou pelo contacto com os fornecedores, participação nos processos de compra e receção de encomendas.

A aquisição dos produtos pode ser feita a distribuidores grossistas ou diretamente aos laboratórios farmacêuticos, por intermédio dos delegados de informação médica. As encomendas diretas aos laboratórios trazem vantagens económicas, nomeadamente descontos e bonificações, contudo exigem a aquisição de grandes quantidades e o prazo de entrega é mais demorado relativamente aos distribuidores grossistas. Os distribuidores grossistas, por sua vez, não exigem quantidades mínimas e, dada a sua ampla distribuição nacional, realizam a entrega das encomendas no próprio dia, podendo ser efetuadas mais do que uma encomenda por dia. Este modo de aquisição é o mais frequente, uma vez que permite dar maior resposta às necessidades dos utentes pela rapidez na entrega dos produtos.

As encomendas são entregues na farmácia acompanhadas da respetiva fatura (**Anexo I**) ou guia de remessa em duplicado. No caso de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, estes vêm acompanhados de uma requisição especial (**Anexo 2**), numerada e em duplicado, que é carimbada e assinada pela Diretora Técnica, ficando o primeiro exemplar na posse da farmácia e o segundo na do fornecedor. Esta condição obedece a regras específicas definidas pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro (3), onde constam as tabelas regulamentares que identificam estas substâncias e preparações; e pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro (4). Por sua vez, no caso de produtos considerados matérias-primas farmacêuticas, estes vêm acompanhados de um boletim de análise, que deve ficar arquivado na farmácia (**Anexo 3**).

A receção da encomenda é feita através da verificação dos produtos recebidos, no que diz respeito ao tipo de produto, quantidades enviadas e pedidas, preço, prazo de validade e estado da embalagem, e a entrada dos produtos no Sifarma 2000® é feita individualmente, por leitura ótica. Os produtos cujo preço de venda ao público (PVP) não está definido, como os produtos de venda livre, carecem ainda de marcação de preço, sendo este calculado com base no preço de venda à farmácia (PVF), na taxa de Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) e nas margens de comercialização legais.

Esta etapa foi muito importante, não só porque me permitiu contacto íntimo com os medicamentos e produtos de saúde, dando-me a hipótese de começar a associar nomes de marca aos princípios ativos, relembrar as suas indicações terapêuticas e de me familiarizar com as dosagens existentes, mas também porque tomei conhecimento dos produtos existentes em stock, fundamental para a fase de atendimento ao público. Adicionalmente,

estabeleci um contacto direto com o Sifarma 2000[®], o que me permitiu obter agilidade com o *software*.

Armazenamento e controlo de prazos de validade

Após a receção de encomendas, procede-se ao armazenamento dos produtos nos locais respetivos, segundo o princípio “*First Expired, First Out*” e respeitando as condições corretas de temperatura, humidade e luminosidade, de modo a garantir a rotatividade e a qualidade dos mesmos. Os produtos de frio, como é o caso das insulinas, alguns colírios e injetáveis, são armazenados no frigorífico a uma temperatura entre os 2°C e os 8°C.

Para que o medicamento chegue ao utente nas perfeitas condições, para além do correto armazenamento, é necessário que se tenha atenção ao seu prazo de validade. O eficiente controlo dos prazos de validade é, por isso, um procedimento importante que deve ser feito mensalmente. A utilização do Sifarma 2000[®] torna esta tarefa mais simples, pois possibilita a elaboração de listagens de produtos cujo prazo de validade expira nos 3 meses seguintes (**Anexo 4**). Os produtos cujo prazo de validade esteja a expirar devem ser segregados dos demais e, posteriormente, devolvidos ao respetivo fornecedor.

Estas tarefas fizeram parte do meu dia-a-dia no estágio e revelaram-se cruciais para o meu desempenho no atendimento ao público. O conhecimento da localização dos diversos produtos da farmácia foi a ponte de ligação entre o *backoffice* e o atendimento ao público, contribuindo para a minha autoconfiança.

Devoluções

Durante o estágio participei também na devolução de produtos aos fornecedores. Vários motivos podem levar à devolução de um produto, nomeadamente prazo de validade reduzido ou expirado, pedido por engano, embalagem danificada, retirada do mercado de um produto pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) ou laboratório fornecedor. Nestes casos é emitida uma nota de devolução (**Anexo 5**) em triplicado, sendo que o original e o duplicado acompanham o produto devolvido, e o triplicado é arquivado na farmácia.

Atendimento ao público

A fase de atendimento ao público constituiu a fase mais marcante desta aprendizagem, onde tive a oportunidade de pôr em prática muitos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e estabelecer contacto com os utentes da farmácia. Dada a diversidade de

peessoas que frequentam a farmácia e a variedade de razões pelas quais lá se dirigem, tentei adaptar a minha forma de estar e comunicar às características e necessidades de cada utente.

O momento da dispensa consiste na cedência de medicamentos ou outros produtos de saúde, mediante uma prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica. No ato da dispensa preocupei-me sempre em garantir que fornecia a informação indispensável ao correto uso dos mesmos e que as pessoas compreendiam a mensagem que lhes era transmitida, verbal ou escrita, com vista a minimizar a ocorrência de erros na sua utilização.

Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

A maioria das pessoas que se dirigem à farmácia tem como objetivo aviar uma receita e, por isso, os MSRM são os principais produtos dispensados na farmácia. Durante o estágio verifiquei que a prescrição eletrónica desmaterializada está perfeitamente implementada, de acordo com o estabelecido pelo Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro, que tornou obrigatória a prescrição exclusiva através de receita eletrónica desmaterializada (5), o que representou uma vantagem para o meu estágio, na medida em que esta forma de prescrição diminui o erro humano associado à dispensa da medicação. No entanto, fui ainda confrontada com a prescrição eletrónica materializada e por via manual, o que também considero benéfico, uma vez que a prescrição pode, excecionalmente, realizar-se por via manual nas situações previstas na Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho (6), e o contacto com as mesmas permitiu-me desenvolver um espírito crítico durante a sua validação e avaliação, fundamental no bom desempenho da atividade farmacêutica. No caso das receitas eletrónicas desmaterializadas, os *softwares* validam e registam a receita no momento da prescrição no sistema central de prescrições, porém as receitas eletrónicas materializadas e manuais (**Anexo 6**) requerem validação no momento da dispensa, segundo os critérios definidos pela Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho (6).

Durante a dispensa de MSRM procurei sempre fazer uma avaliação crítica da receita, de modo a identificar e resolver potenciais problemas relacionados com os medicamentos que poderiam revelar-se prejudiciais à saúde e bem-estar dos utentes, e aconselhar o utente da melhor forma possível.

Indicação Farmacêutica

Na fase de atendimento ao público deparei-me ainda com a solicitação diária de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e de aconselhamento farmacêutico para o alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade. Os MNSRM

constituem uma mais-valia na resolução de situações clínicas simples auto-limitadas (7) e, embora sejam produtos de venda livre, o farmacêutico, perante as queixas dos utentes e tendo em conta as suas preferências, desempenha um papel importante no seu aconselhamento, de modo a garantir a tomada de uma decisão correta, promovendo sempre o seu uso racional.

A indicação farmacêutica de MNSRM durante o estágio foi bastante desafiante, já que para além de ter que perceber perfeitamente os sintomas dos utentes ou as necessidades que desejavam satisfazer, tinha que perceber se coexistia alguma patologia ou se tomavam alguma medicação, uma vez que estes medicamentos podem mascarar sinais e sintomas associados a patologias mais graves ou conduzir a interações medicamentosas.

Destaco em anexo alguns casos práticos de situações onde pude aplicar conhecimentos obtidos ao longo curso e que fundamentam o papel importante do farmacêutico, enquanto profissional de saúde com conhecimento técnico e científico, para aconselhar e promover o uso racional de medicamentos (**Anexo 7**).

Conferência do receituário

Durante a realização do estágio foi também possível participar na conferência do receituário. Apenas as receitas eletrónicas materializadas e as manuais necessitam de ser conferidas, sendo que nestas, após a dispensa da medicação prescrita, são impressos os respetivos documentos de faturação, onde constam os números da receita, de lote e de série. Durante a sua verificação, são analisados alguns campos obrigatórios, tais como a validade da receita, assinatura do médico, carimbo do local de prescrição, número de beneficiário, número do Sistema Nacional de Saúde (SNS), assinatura do utente, carimbo da farmácia e rúbrica do profissional que realizou a venda. Considero que esta tarefa foi muito importante, uma vez que ao detetar erros aquando da conferência, como por exemplo a faturação da receita em organismo ou subsistema diferente do qual foi passada, deixou-me mais atenta para este tipo de situações.

Medicamentos manipulados

A Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados, define como “medicamento manipulado”, qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico, e “manipulação”, como o conjunto de operações de carácter técnico, que englobam a elaboração da forma farmacêutica, a sua embalagem e o

seu controlo (8). O laboratório da Farmácia Oliveira está devidamente equipado para a manipulação de diversas formas farmacêuticas, entre as quais, pós, cremes, pomadas, pastas, soluções, suspensões, xaropes, que constituem uma solução para muitos doentes uma vez que permitem, em determinados casos, personalizar a terapêutica.

Durante o estágio participei na preparação de medicamentos manipulados, uma atividade importante que me permitiu o contacto com as matérias-primas e a compreensão dos procedimentos inerentes à preparação destes medicamentos, desde a elaboração da “Ficha de Preparação” (onde constam informações relativas às matérias-primas, quantidades utilizadas, método de preparação, condições de conservação e prazo de utilização, à aparelhagem utilizada, embalagem e rotulagem, bem como os resultados do controlo de qualidade que atestam a conformidade do medicamento e ao cálculo do PVP) ao registo de saída das matérias-primas. O cálculo do PVP de medicamentos manipulados é efetuado com base nos honorários da preparação, matérias-primas e materiais de embalagem, de acordo com a Portaria 769/2004, de 1 de Julho (9). Em anexo encontra-se um exemplo de “Ficha de Preparação” (**Anexo 8**).

Serviços Farmacêuticos

A Farmácia Oliveira disponibiliza diversos serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes, de acordo com a Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro (10), entre eles a administração de medicamentos e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, campanhas de informação, colaboração em programas de educação para a saúde, e determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

Ao longo do estágio realizei a determinação de alguns destes parâmetros, nomeadamente a pressão arterial, níveis de colesterol total e triglicéridos, e níveis de glicémia, tendo sempre cuidado no seu procedimento, bem como na avaliação e interpretação dos resultados. Aproveitei esta proximidade com o utente para esclarecer eventuais dúvidas sobre a medicação, relembrar posologias e incentivar a adoção de hábitos de vida saudáveis, no sentido da promoção da melhoria de qualidade de vida.

O papel do farmacêutico deve igualmente abranger os medicamentos no fim de vida e passa ainda pela sensibilização dos utentes para as boas práticas ambientais. Neste sentido, e uma vez que a Farmácia Oliveira é aderente ao Valormed, um sistema de gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, durante o estágio preocupei-me em divulgar este projeto, sensibilizando os utentes para a importância da entrega na farmácia de medicamentos fora de uso e embalagens vazias. Ainda neste âmbito participei numa

atividade promovida pelo agrupamento de escolas de Vila Nova da Barquinha, “Vila Saúde”, para dar a conhecer todo este projeto às crianças.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Duração curta do estágio

Uma vez que optei por realizar o estágio curricular em duas áreas, Indústria Farmacêutica e Farmácia Comunitária, o período de estágio foi repartido.

Apesar de ter conseguido retirar o máximo proveito das oportunidades que me foram oferecidas durante este estágio, considero que seria benéfico que o período de estágio em farmácia fosse mais alargado, de modo a melhorar a minha aprendizagem e a proporcionar-me um conhecimento mais abrangente relativamente a todos os produtos disponíveis na farmácia, bem como sobre o modo de atuar em algumas situações particulares que exijam uma maior integração de conhecimentos por parte do farmacêutico.

A Farmácia Comunitária representa a vertente com maior visibilidade da atividade farmacêutica, sendo, por isso, fundamental o contacto do estudante com o ambiente da farmácia num período de tempo suficiente para que possa aplicar conhecimentos e adquirir novas capacidades e segurança para ingressar no mercado de trabalho com confiança e competência.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Integração da aprendizagem

Com a realização deste estágio curricular tive a oportunidade de aplicar e consolidar conhecimentos que adquiri ao longo de todo o curso, bem como de desenvolver novas capacidades, em contexto de prática profissional. É de destacar os conhecimentos adquiridos no âmbito das Farmacologias, que me permitiram compreender as terapêuticas farmacológicas instituídas pelo médico e fazer aconselhamento ao utente, atendendo a cada situação específica. Destaco também com igual relevância, os conhecimentos adquiridos na unidade curricular Intervenção Farmacêutica em Auto-cuidados de Saúde e Fitoterapia, já que foram fundamentais no aconselhamento de MNSRM, bem como na promoção de medidas não farmacológicas ao utente, nas situações em que estas poderiam ser aplicadas. Também toda a aprendizagem referente às disciplinas de Deontologia e Legislação Farmacêutica e Organização e Gestão Farmacêutica esteve presente no dia-a-dia do meu estágio, nomeadamente possibilitando o enquadramento de procedimentos e questões legais

no âmbito do ato farmacêutico, e relativamente à gestão dos recursos existentes na farmácia, respetivamente.

3.3.2 Participação em ações de formação

Durante o estágio tive também a oportunidade de frequentar ações de formação organizadas pelos laboratórios e realizadas dentro das instalações da farmácia, nomeadamente, MAM[®] sobre os seus produtos de puericultura e GlaxoSmithKline sobre a gama Parodontax[®]; e fora, no Hotel de Santarém sobre Cosmética Ativa: Vichy[®] e La Roche-Posay[®]. Considero uma mais-valia a participação nestas ações de formação, uma vez que me permitiram aumentar os conhecimentos sobre os diferentes produtos existentes no mercado e novos produtos comercializados, assim como as suas indicações e modo de utilização. Estas tornaram-se benéficas para o meu estágio, proporcionando-me mais confiança no aconselhamento ao utente e esclarecimento das suas dúvidas, sendo também úteis no meu futuro enquanto farmacêutica.

3.3.3 Implementação do projeto Kaizen

Kaizen é uma palavra japonesa que significa “mudança para melhor” e que se refere à prática de melhoria contínua. Baseando-se na premissa de que o aumento da eficiência dos processos numa organização é fundamental e suficiente para garantir melhorias visíveis a nível de produtividade, o seu projeto de implementação passa pela reorganização de espaços e otimização de fluxos, conduzindo a um aperfeiçoamento dos resultados e eliminando perdas e desperdícios, tanto a nível material como temporal. No âmbito de uma farmácia, o projeto Kaizen tem como objetivo principal aumentar o valor para o utente através da otimização de processos e de hábitos inerentes ao trabalho lá desenvolvido.

O projeto Kaizen foi implementado na Farmácia Oliveira durante o meu estágio e, por esse motivo, tive a oportunidade de assistir a ações de formação, onde adquiri alguns conceitos-chave sobre esta metodologia. Tive também a oportunidade de assistir à implementação de algumas práticas Kaizen, como por exemplo as reuniões de equipa diárias. O suporte destas reuniões é feito com um “quadro Kaizen” (**Anexo 9**), onde se registam os indicadores de desempenho de produtos para os quais estão estabelecidos objetivos, as tarefas de cada elemento da equipa (tabela “*Plan, Do, Check, Act*”), as ações de melhoria e as atividades a decorrer.

3.3.4 Sifarma 2000[®] e Cartão Saúde

Considero que tenha sido uma oportunidade realizar um estágio numa farmácia onde está implementado o Sifarma 2000[®] e o Cartão Saúde, exclusivo do Programa “Farmácias Portuguesas”.

A execução das mais variadas tarefas na farmácia exige utilização permanente do Sifarma 2000[®] e, por esse motivo, durante o estágio estabeleci um grande contacto com este *software*, ficando a dominar a maioria das suas funções.

Uma vez que a maioria das farmácias em Portugal usam o Sifarma 2000[®] e são aderentes às “Farmácias Portuguesas”, e numa perspetiva de acesso ao mercado de trabalho, poderá ser uma vantagem competitiva o facto de já dominar as funções do Sifarma 2000[®], assim como as funções e vantagens deste cartão.

3.4 Ameaças

3.4.1 Dificuldade na associação do princípio ativo ao respetivo nome comercial

Uma das dificuldades que senti logo desde o início do meu estágio relativamente aos medicamentos de marca foi o facto de não conseguir associar os nomes dos princípios ativos ao respetivo nome comercial.

Durante o MICEF, mais concretamente nas unidades curriculares de Farmacologia, são abordados a maior parte dos princípios ativos, onde são dadas informações essenciais, tais como o seu grupo farmacoterapêutico, mecanismo de ação, efeitos terapêuticos e secundários, e reações adversas. Porém, em contexto prático, os nomes comerciais dos medicamentos assumem especial importância e, o facto de estes não serem associados aos nomes comerciais durante o curso constituiu uma ameaça ao meu estágio, não possibilitando uma resposta imediata às questões colocadas pelos utentes, conduzindo em algumas situações pontuais a um clima de desconfiança.

3.4.2 Dificuldade no aconselhamento de alguns produtos

As farmácias podem fornecer ao público, para além de medicamentos e substâncias medicamentosas, uma variedade de outros produtos de saúde, nomeadamente produtos veterinários, produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura, e produtos de conforto (1).

Durante o estágio fui confrontada com a solicitação diária por parte dos utentes de produtos não inseridos na categoria de medicamentos de uso humano, onde senti dificuldades no aconselhamento farmacêutico por ter tido pouco contacto com os mesmos durante o curso. Estas dificuldades sentidas tornaram praticamente impossível, numa fase inicial, realizar qualquer tipo de aconselhamento sem ajuda, o que reconheço como uma ameaça ao meu desempenho durante o estágio.

Com o decurso do estágio tive a oportunidade de enriquecer o meu entendimento acerca destes produtos, nomeadamente da área da dermatologia, de uso veterinário, dos dispositivos médicos e da puericultura, no entanto, considero que o MICF deveria apostar mais na formação a este nível, o que seria uma mais-valia para a prática farmacêutica.

3.4.3 Pouca prática durante o MICF

Apesar da versatilidade e abrangência do plano de estudos do MICF, senti que algumas atividades práticas propostas no estágio poderiam ter sido realizadas com melhor desempenho se tivesse tido um maior contacto as mesmas ao longo do curso.

Com efeito, seria de extrema importância, um maior desenvolvimento ao nível da aplicação da componente teórica à prática durante o curso, por exemplo pela realização de mais casos práticos ou até mesmo através do aumento do tempo dos estágios curriculares.

4. Conclusão

Concluído o estágio, posso afirmar que este se revelou uma experiência desafiante e enriquecedora, tanto a nível profissional como a nível pessoal, que me permitiu pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos durante os 5 anos de curso, enquanto estudante do MICF, na realidade de uma Farmácia Comunitária.

A análise que faço da minha prestação na Farmácia Oliveira é bastante positiva. Toda a aprendizagem obtida e os desafios encontrados ao longo do estágio foram fundamentais para me sentir preparada a iniciar a minha carreira como farmacêutica.

Este estágio foi essencial para tomar consciência da realidade do mercado de trabalho nos dias de hoje, consciencializando-me da responsabilidade que a profissão acarreta.

O farmacêutico desempenha um papel fundamental na sociedade pois, para além da dispensa e promoção do uso racional de medicamentos, assegura também a educação para a saúde, a prevenção da doença e, acima de tudo, a melhoria da qualidade de vida dos utentes.

Para finalizar, não posso deixar de agradecer novamente a toda a equipa da farmácia por toda a disponibilidade, pelo acompanhamento prestado e pela transmissão de conhecimentos.

5. Referências Bibliográficas

- (1) MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei n.º 172/2012, de 1 de agosto**. Diário da República: Série I, n.º 148 (2012). [Acedido a 6 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/B9EBB192-952E-4C97-94FD-6B54A9F75A58/29730/172_2012.pdf
- (2) INFARMED, I.P. – **Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho**. Legislação Farmacêutica Compilada (2014). [Acedido a 6 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf
- (3) INFARMED, I.P. – **Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro**. Legislação Farmacêutica Compilada (1993). [Acedido a 7 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/068-DL_15_93_VF.pdf
- (4) INFARMED, I.P. – **Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro**. Legislação Farmacêutica Compilada (1994). [Acedido a 7 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/070-DR_61_94_2ALT.pdf
- (5) INFARMED, I.P. – **Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro**. Legislação Farmacêutica Compilada (2016). [Acedido a 8 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-AIA2_Desp_2935-B_2016_VF.pdf
- (6) MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho**. Diário da República: Série I, n.º 144 (2015) [Acedido a 8 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/a/69879582>
- (7) INFARMED, I.P. – **Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho**. Legislação Farmacêutica Compilada (2007). [Acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-DI_Desp_17690_2007.pdf
- (8) INFARMED, I.P. – **Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho**. Legislação Farmacêutica Compilada (2004). [Acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
- (9) INFARMED, I.P. – **Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho**. Legislação Farmacêutica Compilada (2004). [Acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d

(10) INFARMED, I.P. – **Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro**. Legislação Farmacêutica Compilada (2007). [Acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-A3_Port_1429_2007.pdf

(11) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - Daflon® 500**. [Acedido a 11 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2302&tipo_doc=rcm

(12) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - Hemofissural®**. [Acedido a 11 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4168&tipo_doc=rcm

(13) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - Triatec® 5mg**. [Acedido a 12 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8680&tipo_doc=rcm

(14) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - Imodium® Rapid**. [Acedido a 12 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4444&tipo_doc=rcm

(15) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - UL-250®**. [Acedido a 12 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8814&tipo_doc=rcm

Anexos

Anexo I: Fatura relativa a uma encomenda instantânea



OCP PORTUGAL

Soqijia | Castilho | J. C. Crespo | Diprofar | C. F. R.

Sede Social:
 Rua do Barreiro, 235 • 4470-573 Maia
 Tlf.: 229 409 400 / Fax: 229 409 490 / Email: ocp.portugal@ocp.pt
 OCP PORTUGAL PRODUTOS FARMACÊUTICOS S.A. • Capital Social 35.786.055 Euros
 Contribuinte Nº 500 364 877 • Matr. Cons. Reg. Com. Maia sob o Nº 56,176



Armazém : T.NOVAS
 ZONA INDUSTRIAL DE COTOAS
 2350-484 TORRES NOVAS

VIEncomenda : 136973

Telefone : 808220230 Fax : 229409467

Aviamento : T.GUI1708210590

Volta : TN009 VILA DE REI

Local Carga : N/ Armazém Data : 2017-08-21 Hora : 13:28:56

Local Descarga : RUA 25 DE ABRIL, 60
 VILA NOVA BARQUINHA
 2260-412 VILA NOVA DA BARQUINHA

Página 1 / 1
 Nº Referência: T.FAC17182860
 FAC T.FAC17/182860

Original

FACTURA
 FARMACIA DA BARQUINHA LDA
 FARMACIA
 101995 - OLIVEIRA
 RUA 25 DE ABRIL, 60
 VILA NOVA BARQUINHA
 2260-412 VILA NOVA DA BARQUINHA
 Contribuinte Nº : 514438525

Código	Designação	Qt.Ped.	Qt.Avi.	P.V.P. Esc	P.V.F.	Total Linha	TxC	IVA	Sit.	Grp	Cx	Lote
# 5389853	ELIQUIS 2.5 MG COMP.REV P X60 ViaVerde Medicamento: 136973	1	1	74.25 F	60.29	60.29	28	6			1	AAQ6123

Valor Sujeito IVA	IVA	Valor IVA
60.29	6.00 %	3.62

F: 60.01

Carla Santos

Sem Desconto :	0.00
Valor Mercadoria :	60.29
Desconto:	0.00
Imposto :	3.62
Arredondamento :	0.00
Total :	63.91
Total Embalagens :	1

Situação : C -> Sem Volta/ Frio E -> Esgotado F -> Falta FF -> Falta Forçada N -> Não Comercializado P -> Frio não Permitido Q -> Qtd.Limitada R -> Retirado T -> Falta Plataforma V -> Segue Próxima Volta X -> Net # -> Pedido não Modem
 K -> Benzodiazepinas E -> Estupefacientes P -> Psicotropicos PN -> Preço Notificado

Esc.Com. A:PVA<5,01 B:5,00<PVA<7,01 C:7,00<PVA<10,01 D:10,00<PVA<20,01 E:20,00<PVA<50,01 F:PVA>50,00

Salvo reclamação no prazo de 5 dias, consideramos confirmado o valor da factura.

Movimento de banheiras no mês actual

Recebidas na OCP :	93
Enviadas p/ o Cliente :	99
Saldo :	6

EUSp-DocumentoProcessado por Programa Certificado Nº 2303/AT
 Página: 1/1; impresso por: PSEEM; Data: 2017/08/21; Hora: 13:29; Processo: ARMO1085



* T . F A C 1 7 1 8 2 8 6 0 *

Anexo 2: Requisição de substâncias e suas preparações compreendidas nas tabelas I, II, III e IV, com exceção da II-A, anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro (3)



Sede Social:
 Rua do Barreiro, 235 • 4470-573 Maia
 Tlf: 229 409 400 / Fax: 229 409 490 / Email: ocp.portugal@ocp.pt
 OCP PORTUGAL PRODUTOS FARMACEUTICOS S.A. • Capital Social 35.786.055 Euros
 Contribuinte Nº 500 364 877 • Matr. Cons. Reg. Com. Maia sob o Nº 56,176



REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

Página 1 / 1

Original
 Requisição N.º: KT.REPK170822.0115
 N/ Referência: T.FAC17183819
 Factura N.º: REPK T.REPK170822/0115

(Nos termos do art. 18º do Decreto Regulamentar nº. 61/94, de 12 de Outubro.)

Requisita-se a OCP PORTUGAL PRODUTOS FARMACEUTICOS, SA estabelecimento TORRES NOVAS

Código	Designação	Quant. Pedida	Quant. Aviada
5558051	DIAZEPAM PHARMAKERN 10 MG COMP. X20	1	1



<p>Entidade Requiritante FARMACIA DA BARQUINHA LDA FARMACIA 101995 OLIVEIRA RUA 25 DE ABRIL, 60 VILA NOVA BARQUINHA 2260-412 VILA NOVA DA BARQUINHA</p>	<p>(carimbo)</p>	<p>Director Técnico ou Farmaceutico Responsável</p> <hr/> <p>N.º de insc. na O. F.: _____ Data: 2017-08-22 Assinatura (Legível):</p>
<p>Entidade Fornecedora OCP PORTUGAL PRODUTOS FARMACEUTICOS, SA Estabelecimento: TORRES NOVAS ZONA INDUSTRIAL DE COTOAS TORRES NOVAS 2350-484 TORRES NOVAS Telefone: 808220230 Fax: 229409467</p>		<p>Director Técnico</p> <p>PAULA CABRAL GONÇALVES N.º de insc. na O.F.: L-8942 Data: 2017-08-22</p> 

Anexo 3: Boletim de Análise

Alliance
6/8/2017
PVF = 4,66€

Fat: 97A0652140

LABCHEM

Certificado de Análise

Produto: Parafina Líquida Lote: 03-023617

Código: 7745794-0100 Data de Validade: 02/2022
7745794-1000
1062617-0250

Ensaio	Método	Resultado
Aspeto	EuP(99Ed)	Conforme
Cor Saybolt	ASTM D-156	>+30
Densidade a 20°C	EuP(99Ed)	0,86
Viscosidade a 40°C, cSt	ASTM D-445/ISO 3104	64,3
Viscosidade a 20°C, cSt	ASTM D-445	204
Viscosidade a 20°C, mPas	ASTM D-445	176
Substâncias carbonizáveis	EuP(99Ed)	Conforme
Acidez	EuP(99Ed)	Conforme
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	EuP(99Ed)	Conforme
Parafina Sólida	EuP(99Ed)	Conforme

Nota: dados técnicos do fornecedor

Data: 27/02/2017


Direção Técnica

Laborspirit, Lda - Rua Professor Aires de Sousa, 6-A 1600-690 Lisboa, Portugal
Tel: 217 570 297, Fax: 217 550 792
Email: vendas@laborspirit.com

Anexo 4: Lista de controlo de prazos de validade

FARMACIA DA BARQUINHA LDA

Rua 25 de Abril. 60

2260-412 Vila Nova Barquinha

NIF: 514438525

Telefone: 249710493 Fx249711038

Dir. Téc. Maria Margarida Oliveira

Lista de Controlo de Prazos de Validades

Expiram entre 01-1900 e 11-2017 no local FARMACIA OLIVEIRA

Ord.	Código	Designação	Lote	Stock	Pratel.	Validade	Correcção
Familia Alopata							
1	5056882	Abilify, 15 mg x 28 comp	LOTE ÚNICO	2		11-2017	01.18
2	5602453	Ácido Acetilsalicílico Pharmakern MG, 100 mg x 30 comp gastrorresistente	LOTE ÚNICO	1	✓	10-2017	_____
3	5192703	Activelle, 0,5/0,1 mg x 28 comp	LOTE ÚNICO	1	✓	11-2017	_____
4	4130084	Actrapid Penfill, 100 UI/mL x 5 sol ins SC cartucho	LOTE ÚNICO	4		11-2017	10.18
5	5557509	Aero-OM, 105 mg/mL x 25 emul oral gta	LOTE ÚNICO	6		11-2017	10.19
6	3037983	Aggrenox, 25/200 mg x 20 cáps lib prol	LOTE ÚNICO	1	✓	11-2017	_____
7	3312188	Almogran, 12,5 mg x 3 comp revest	LOTE ÚNICO	1	✓	11-2017	_____
8	5837687	Alprazolam Sandoz MG, 1 mg x 60 comp	LOTE ÚNICO	2		11-2017	06.18
9	5176946	Alzen SR, 150 mg x 30 comp lib prol	LOTE ÚNICO	2		11-2017	09.19
10	5128590	Amiodarona Labesfal MG, 200 mg x 60 comp	LOTE ÚNICO	1	✓	10-2017	_____
11	4017083	Amlodipina Alter MG, 10 mg x 60 comp	LOTE ÚNICO	2	✓	10-2017	_____
12	5684493	Amlodipina Basi MG, 10 mg x 60 comp	LOTE ÚNICO	2		11-2017	03.19
13	5092986	Amlodipina Stada MG, 5 mg x 60 comp	LOTE ÚNICO	1	✓	10-2017	_____
14	5132287	Amoxicilina + Ác Clavulânico Generis MG, 500/125 mg x 16 comp revest	LOTE ÚNICO	0		11-2017	_____
15	2532893	Amoxicilina Labesfal, 1000 mg x 16 comp	LOTE ÚNICO	2	✓	11-2017	_____
16	5022488	Amoxicilina Sandoz MG, 100 mg/mL x 100 pó susp oral medida	LOTE ÚNICO	0		11-2017	_____
17	9492231	Anacervix Forte, 600/15 mg x 60 comp revest	LOTE ÚNICO	3		10-2017	03.18
18	8276204	Anafranil, 25 mg/2 mL x 5 sol inj IM; IV amp	LOTE ÚNICO	1	✓	10-2017	_____
19	4108080	Arcoxia, 60 mg x 28 comp revest	LOTE ÚNICO	2		11-2017	05.19
20	8608901	Arteoptic, 1 % x 5 sol col	LOTE ÚNICO	1	✓	10-2017	_____
21	9855015	ASP, 100 mg x 60 comp	LOTE ÚNICO	3		11-2017	03.20
22	5060801	Atorvastatina Tetrafarma MG, 20 mg x 28 comp revest	LOTE ÚNICO	2		11-2017	08.18
23	8605006	Augmentin Forte, 250/62,5 mg/5mL x 100 pó susp oral medida	LOTE ÚNICO	2	✓	11-2017	_____
24	4812285	Azitromicina gp MG, 500 mg x 3 comp revest	LOTE ÚNICO	1	✓	10-2017	_____
Familia Alopata							
25	8395913	Beclotaide Forte, 250 mcg x 200 sol press inal	LOTE ÚNICO	2	✓	GTS 11-2017	_____
26	8395905	Beclotaide, 50 mcg x 200 sol press inal	LOTE ÚNICO	3	GTS	11-2017	08.18
Familia Alopata							
27	8683045	Bekunis Chá 0 Instantâneo, 308 mg/g x 32 chá inst	LOTE ÚNICO	6	✓	BAL 11-2017	_____
Familia Alopata							
28	2719789	Benzac 5, 50 mg/g x 40 gel bisn	LOTE ÚNICO	2		11-2017	08.18
29	3341682	Berodual PA, 50/21 mcg/dose x 200 sol press inal	LOTE ÚNICO	1	✓	11-2017	_____
30	5248166	Beta-histina Aurobindo MG, 24 x 60 comp	LOTE ÚNICO	4		11-2017	04.18
31	5552047	Bexsero x 1 susp inj IM amp	LOTE ÚNICO	5	✓	10-2017	No FRIGOR
32	9568527	Bromax, 30 mg x 20 comp	LOTE ÚNICO	4	✓	11-2017	_____
Familia Alopata							
33	9545418	Broncoliber, 30 mg x 20 comp	LOTE ÚNICO	2	COM	11-2017	09.18
Familia Alopata							
34	5567383	Budesonida Novolizer, 400 mcg x 100 pó inal inalador	LOTE ÚNICO	1	✓	10-2017	_____
Familia Alopata							
35	9944413	Caladryl x 30 creme bisn	LOTE ÚNICO	8	PD	11-2017	04.18

Impressão: 15-08-2017 18:13:19

Operador: PAULO

Página 1

Anexo 5: Nota de devolução

FARMACIA DA BARQUINHA LDA

Rua 25 de Abril, 60

2260-412 Vila Nova Barquinha

NIF: 514438525

Telefone: 249710493 Fx249711038

Dir. Téc. Maria Margarida Oliveira

Cód. Farmacia: 971101



Alliance Healthcare



97160055224

Nota de Devolução N° G009/ 40

de 21-08-2017

Triplicado

Para: ALLIANCE HEALTHCARE SA

EN.10 Qta.do Jardim Verdelha de Baixo 2625-443

NIF: 502693150

Motivo - Embalagem Danificada

Produto	Lote	Val.	Qtd.	Pr. Custo	Pr. Venda	IVA	Origem
9376004 Diplexil-R, 500 mg x 60 comp			1	21,54€	26,86€	6%	97A0695351

Quantidade Total: 1

Custo Total: 21,54€

Observações:

PVP Total: 26,86€

Carga

Local: RUA 25 DE ABRIL N° 58/60

Inicio: 22-08-2017 14:20:59

Veiculo:

Código AT: 5474918999

Descarga

Local: EN.10 Qta.do Jardim Verdelha de Baixo 2625-443

Fim:

Recebido Por:

M. Margarida Oliveira
22/08/17

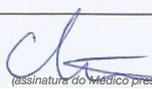


Operador: MARTA

Página 1

jw Ft-Processado por programa certificado n° 432/AT

Anexo 6: Exemplo de receita manual

 GOVERNO DE PORTUGAL Ministério da Saúde		Receita Médica N.º  801000001244410909	
Utente: [Redacted] N.º de Utente: [Redacted] Telefone: [Redacted] Entidade Responsável: SWS N.º de Beneficiário:		RECEITA MANUAL Exceção legal: <input checked="" type="checkbox"/> a) Falência informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês	
 [Redacted]		Especialidade: ARSLVT, IP-ACES Médio Tejo USF Vila Nova da Barquinha Telefone:	
 142071 ACES MÉDIO TEJO USF BARQUINHA 0010X70GXF		[Redacted]	
H. Do nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem		N.º Extenso	
1 Sedoxil 1 g, 60 cp		1 u	
Posologia			
2 Aciclovir 200 g, 25 cp		1 u	
Posologia 1 cp 5x dia durante 5 dias			
3 Dol-u-pon 1000/60, 20 cp		2 doses	
Posologia 1 cp após 3 x dia			
4 /			
Posologia			
Validade: 30 dias Data: 2017,08,02 (aaaa/mm/dd)		 (assinatura do médico prescriptor)	

Anexo 7: Casos práticos

Caso 1: *Uma senhora de 32 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se de que desde o nascimento do seu filho há 2 anos, “de vez em quando tinha hemorroidas”, sentindo prurido e ardor durante a defecação. Neste sentido pediu aconselhamento para solucionar o seu problema e mencionou que não tinha outros problemas de saúde.*

Inicialmente expliquei-lhe as medidas não farmacológicas que deveria adotar para prevenir as crises, nomeadamente a manutenção das fezes moles, através do aumento da ingestão de fibras e água, a manutenção de bons hábitos defecatórios, não adiando a defecação quando surge a necessidade, e a supressão do consumo de alimentos condimentados ou picantes, café e bebidas alcoólicas, que irritam a mucosa intestinal; fazer banhos de “assento” em água tépida e evitar estar sentada durante muito tempo. Uma vez que ainda mencionou que “na última defecação viu um bocadinho de sangue no papel” aconselhei em fazer lavagem com água fria ou até mesmo aplicação de gelo, numa fase inicial. Quanto às medidas farmacológicas aconselhei a toma de Daflon[®] 500, que contém bioflavonoides com ação venotrópica, 6 comprimidos por dia repartidos em 3 tomas diárias nos primeiros 4 dias, e nos 3 dias seguintes a toma de 4 comprimidos em duas tomas diárias, sendo que após isso poderia tomar 2 comprimidos por dia (11). Recomendei ainda a aplicação de Hemofissural[®] (óxido de zinco, dióxido de titânio e cloridrato de tetracaína) com o auxílio da cânula, uma vez que esta pasta cutânea, pela sua formulação, tem uma ação antisséptica, cicatrizante, adstringente e anestésica local, que permite eliminar a hemorragia, ardor, prurido, exsudação, e promover a reparação do tecido (12).

Caso 2: *Um senhor de 47 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de tosse seca, pedindo um antitússico porque andava com uma tosse que o incomodava e que se acentuava à noite.*

Em conversa, fiz-lhe algumas perguntas de modo a perceber há quanto tempo durava a tosse, se tinha outros sintomas, se tinha mudado alguma coisa na sua rotina e se tomava alguma medicação, ao que me respondeu que só tinha mesmo tosse, que durava já há alguns dias, e que lhe tinha sido diagnosticada hipertensão arterial há cerca de 3 meses. Desde então, estava a tomar Triatec[®] 5mg (ramipril), não fazendo mais nenhuma medicação. Sendo o ramipril um anti-hipertensor inibidor da enzima de conversão da angiotensina, que apresenta como efeito secundário tosse seca e persistente (13), devido à acumulação de bradicinina nos pulmões, suspeitei que a origem da sua tosse estivesse relacionada com a toma deste medicamento. Uma vez que a sua resolução passa pela interrupção da terapêutica com ramipril, recomendei a ida ao médico para a avaliação da situação.

Caso 3: *Uma senhora, com cerca de 50 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de episódios de diarreia, referindo que os mesmos tinham começado no dia anterior e que “não conseguia parar de ir à casa de banho”. Neste sentido pediu um medicamento que resolvesse rapidamente o seu problema, já que não podia faltar ao trabalho.*

Ao ser questionada, a utente referiu ainda que não tinha febre, as fezes não apresentavam sangue, e não estava a tomar nenhum medicamento nem existia nenhuma patologia que pudesse estar na origem da diarreia. Assim sendo, aconselhei a toma de Imodium® Rapid (Loperamida), um modificador da motilidade intestinal, 2 comprimidos orodispersíveis como dose inicial e mais 1 após cada dejeção diarreica, até um máximo de 8 comprimidos por dia (14), alertando para o facto de que este medicamento só deve ser usado em situações pontuais. Aconselhei ainda a toma de 1 saqueta 3 vezes por dia de UL-250® (*Saccharomyces boulardii*), uma espécie de probióticos, para reposição da flora intestinal (15). Como medidas não farmacológicas, mas também muito importantes, aconselhei a ingestão de muita água, para manter o estado de hidratação, e referi o cuidado que deveria ter com determinado tipo de alimentos, nomeadamente evitar derivados lácteos e alimentos ricos em fibras, doces, café, alimentos com alto teor em gordura e condimentados, bebidas alcoólicas. Por último, alertei que se não sentisse melhorias deveria consultar o médico.

Anexo 8: Ficha de Preparação de Pomada de Ácido Salicílico a 2%



52/07

Medicamentos usados em Dermatologia		
A.	I.	I.

Ficha de Preparação

Pomadas de Ácido Salicílico a 1%, 2%, 5%, 10% ou 20% (FGP A.I.I.)

Forma farmacêutica: pomada propriamente dita (pomada hidrófoba) Data de preparação: _____

Número do lote: _____

Quantidade a preparar: _____

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farmacopéia	Quantidade para 100 g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Ácido salicílico (pó fino)	0504100	Farmácia Oliveira	F.G.P.	2 gms		1 g.	[Assinatura]	
Vaselina líquida							[Assinatura]	
Vaselina branca	5561501	MALAB	F.G.P.	98 gms		49 gms	[Assinatura]	
Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.I.)							[Assinatura]	

Preparação

a) a partir da Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.I.)

Técnica A (manual)

	Rubrica do operador
1. Limpar a placa de espatulação com álcool a 70 %.	[Assinatura]
2. No caso de dispor de uma placa de espatulação termostataada, regular o respectivo termostato para a temperatura de 35°C e deixar estabilizar.	[Assinatura]
3. Após pesagem das matérias-primas, incorporar, aos poucos, por espatulação, a Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.I.) na vaselina branca.	
4. Espatular até à obtenção de uma pomada com aspecto homogéneo ou laminar a pomada, no caso de dispor de um laminador.	[Assinatura]
5. Lavar a placa de espatulação e os restantes utensílios utilizados.	[Assinatura]
6. Secar o material.	

Rubrica do Director Técnico	Data

Técnica B (mecânica)

Rubrica do operador

1. Limpar a hélice do agitador mecânico I com água destilada, secando-a, em seguida, com papel absorvente.	
2. Verificar o estado de limpeza do recipiente de mistura do agitador mecânico I.	

3. Pesar a Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.1.) directamente no recipiente do agitador mecânico I.	
4. Pesar a vaselina branca no recipiente do agitador mecânico I e misturar. Tempo de mistura: _____ Velocidade: _____	
5. Abrir ligeiramente a tampa do recipiente e elevá-lo, de modo a que a hélice empurre o seu fundo móvel totalmente para baixo.	
6. Fechar a tampa do recipiente e baixá-lo totalmente, de modo a que hélice fique localizada na sua parte superior.	
7. Accionar o agitador durante alguns segundos, de modo a provocar o destacamento da pomada aderida à hélice.	
8. Retirar o recipiente do agitador e fechá-lo convenientemente.	

9. Limpar a hélice com papel absorvente.	
10. Lavar a hélice com água corrente quente, e, em seguida, com água destilada.	
11. Secar a hélice com papel absorvente.	

Rubrica do Director Técnico

Data

b) a partir dos componentes individuais

Técnica A (manual)

	Rubrica do operador
1. Limpar a placa de espatulação com álcool a 70 %.	<i>Alfoid</i>
2. No caso de dispor de uma placa de espatulação termostatada, regular o respectivo termostato para a temperatura de 35°C e deixar estabilizar.	
3. Após pesagem das matérias-primas, incorporar aos poucos, por espatulação, o ácido salicílico na vaselina líquida.	
4. Incorporar, por espatulação, a mistura preparada em 3. em pequenas quantidades de vaselina branca.	<i>Alfoid</i>
5. Espatular até à obtenção de uma pomada com aspecto homogéneo ou laminar a pomada, no caso de dispor de um laminador.	
6. Lavar a placa de espatulação e os restantes utensílios utilizados.	<i>Alfoid</i>
7. Secar o material.	<i>Alfoid</i>

Técnica B (mecânica)

	Rubrica do operador
1. Limpar a hélice do agitador mecânico I com água destilada, secando-a, em seguida, com papel absorvente.	
2. Verificar o estado de limpeza do recipiente de mistura do agitador mecânico I.	
3. Pesar a vaselina líquida directamente para o recipiente do agitador mecânico I.	
4. Após pesagem das restantes matérias-primas, adicionar o ácido salicílico à vaselina líquida e misturar. Tempo de mistura: _____ Velocidade: _____	
5. Adicionar a vaselina branca à mistura preparada em 4. e misturar. Tempo de mistura: _____ Velocidade: _____	

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

A.1.1.

6. Abrir ligeiramente a tampa do recipiente e elevá-lo, de modo a que a hélice empurre o seu fundo móvel totalmente para baixo.	
7. Fechar a tampa do recipiente e baixá-lo totalmente, de modo a que hélice fique localizada na sua parte superior.	
8. Accionar o agitador durante alguns segundos, de modo a provocar o destacamento da pomada aderida à hélice.	
9. Retirar o recipiente do agitador e fechá-lo convenientemente.	
10. Limpar a hélice com papel absorvente.	
11. Lavar a hélice com água corrente quente, e, em seguida, com água destilada.	
12. Secar a hélice com papel absorvente.	

Nota às técnicas de preparação

Caso se pretenda preparar as pomadas de ácido salicílico a 1%, a 2% e a 5%, por incorporação directa do ácido salicílico na vaselina branca, quer pela Técnica A, quer pela Técnica B, deverá-se proceder conforme descrito na "Preparação a partir da Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.1.)", substituindo a expressão "Pomada-Mãe de Ácido Salicílico a 50% (FGP B.1.)" por "ácido salicílico".
A adopção da alternativa mencionada deverá ser devidamente assinalada nas anotações.

Embalagem

1. Embalar a pomada em recipiente opaco. Caso a pomada seja preparada pela Técnica B o próprio recipiente de preparação pode ser usado como material de embalagem.

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
<i>Garrao de vidro branco</i>		

Capacidade do recipiente: 60 gms.

Operador: *[Assinatura]*

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia Identificação do Director-Técnico Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente
POMADA DE ÁCIDO SALICÍLICO A 1% (2%, 5%, 10% ou 20%) (FGP A.I.1.)	
100 g de pomada contém 1 (2, 5, 10 ou 20) g de ácido salicílico (Quantidade dispensada) Contém vaselina branca e vaselina líquida Medicamento para aplicação cutânea Cáustico – Não manusear directamente com as mãos (só para as pomadas a 10 e a 20%) Uso externo	(Data da preparação) (Prazo de utilização) Conservar à temperatura ambiente na embalagem bem fechada (Nº do lote) Manter fora do alcance das crianças

Operador: 

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS				
1.1. Cor Verificar conformidade com a especificação	Pomada de cor branca	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2. Odor Verificar conformidade com a especificação	Pomada inodora	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.3. Aspecto Verificar conformidade com a especificação	Pomada com aspecto homogéneo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. CONFORMIDADE COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA "PREPARAÇÕES SEMI-SÓLIDAS PARA APLICAÇÃO LOCAL" DA FPVI	Texto "Preparações Semi-sólidas para Aplicação Local" (FGP, Parte I, Cap. I, 1.3 Formas Farmacéuticas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
3. QUANTIDADE Tamar previamente o recipiente de dispensa e, em seguida, pesar o recipiente com o respectivo conteúdo	<i>50 g</i> ± 5% (quantidade a preparar)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Aprovado <input type="checkbox"/> Rejeitado <input type="checkbox"/>				
Supervisor _____ / / _____				

Nome e morada do doente

*Georgius Jesus Soares
Avenida da Noite*

Nome do prescriptor

Dr. Barros da Silva

Anotações

Rubrica do Director Técnico

Data

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Ácido salicílico	1 Kg.	7.20	19g.	0.0072	x 1	x 22	= 0.016
Vaselina líquida					x	x	=
Vaselina branca	1 Kg.	7.80	1g.	0.0078	x 49	x 19	= 0.726
Pom. Ác. Salicílico a 50%(FGP B.1)					x	x	=
subtotal A							0.742

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacêutica	quantidade	F(€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base	Pomada	50gts.	4	x	= 12.00
valor adicional	propriamente dita		x	x	=
subtotal B					12.742

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	Factor multiplicativo	valor
		x	x1,2	=
		x	x1,2	=
		x	x1,2	=
		x	x1,2	=
subtotal C				

PREÇO DO MEDICAMENTO MANIPULADO: $1,3 \times (A + B + C)$ 16.56
 + IVA 0.82
 D 17.38

dispositivos auxiliares de administração	preço unitário	quantidade	valor	
subtotal E				
PREÇO FINAL: D + E				

Operator _____ Supervisor _____

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Anexo 9: Quadro Kaizen



Parte II

Relatório de Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ARM – Assuntos Regulamentares do Medicamento

CESP – *Common European Submission Portal*

CTD – *Common Technical Document*

DGAV – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI – Folheto Informativo

IF – Indústria Farmacêutica

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

JABA – José António Baptista d' Almeida

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OTC – *Over-the-counter*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SMUH-ALTER – Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – Alterações

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular Estágio incluída no plano de estudos do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

A frequência dos estágios curriculares proporciona aos estudantes um primeiro contacto com a prática profissional permitindo a aplicação dos conhecimentos técnicos e científicos adquiridos ao longo do curso, em contexto de trabalho.

A Indústria Farmacêutica (IF) é um mercado cada vez mais apetecível para o farmacêutico e a oportunidade de realizar um estágio em IF proporcionada pela FFUC foi algo que me despoletou grande interesse e motivação desde início, tendo sido o ponto de partida para a escolha da Jaba Recordati, S.A. como local de realização do primeiro estágio curricular.

No dia 9 de janeiro de 2017 dei início ao meu estágio tendo este decorrido até dia 31 de março do mesmo ano, sob a distinta orientação da Dr.^a Thordis Berger e a sua equipa, constituída por duas *Regulatory Affairs Specialists*, Dr.^a Magda Rebelo e Dr.^a Patrícia Proença, e uma assistente, Helena Dourado, na área dos Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM).

Este relatório de estágio curricular apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*), em que pretendo, através de uma análise crítica e pessoal, descrever a minha experiência ao longo do estágio, avaliando a integração da aprendizagem teórica em contexto profissional.

2. Jaba Recordati, S.A.

A Jaba Recordati é uma empresa subsidiária da multinacional farmacêutica Recordati S.p.A.

Em 1927 foi fundada em Lisboa, pelo Dr. José António Baptista d' Almeida (JABA), a Farmácia Universal. Esta farmácia constituiu o ponto de partida da história do grupo JABA e, embora no seu início estivesse direcionada para a atividade de farmácia e comércio de especialidades farmacêuticas, foi desenvolvendo a produção de alguns produtos que, pela sua crescente comercialização na altura, adquiriram uma forte notoriedade (1).

Mais tarde, na década de 50, através da celebração de contratos de licença de fabrico e distribuição, a atividade industrial de produção tornou-se uma área de grande enfoque e dinamismo da empresa (1).

Já nos anos 80, para dar resposta à forte necessidade de modernização decorrente da época, o grupo JABA construiu a sua primeira fábrica, em Sintra (Abrunheira), cujas operações seguiam as normas internacionais de produção. No entanto, de modo a reforçar a capacidade de produção no início do novo século, a empresa investiu numa nova fábrica também situada na Abrunheira (1).

Em 2006, o grupo JABA foi adquirido pelo grupo Recordati, passando a designar-se Jaba Recordati, S.A (1).

Atualmente, a Jaba Recordati é uma Indústria Farmacêutica que se situa no Lagoas Park em Porto Salvo, e que se dedica à comercialização de produtos inovadores e marcas, produtos genéricos, produtos OTC (*over-the-counter*), suplementos alimentares e dispositivos médicos (1).

Com o objetivo de afirmar o seu posicionamento estratégico, a Jaba Recordati tem vindo a avigorar a exportação e internacionalização de inovação terapêutica (produtos corporate Recordati S.p.A.) nos mercados africanos, nomeadamente de Angola, Cabo Verde e Moçambique (1).

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de gestão, desenvolvida inicialmente para planeamento estratégico em meio empresarial, que contempla duas dimensões, a análise interna, pontos fortes e pontos fracos, e a análise externa, oportunidades e ameaças. No entanto, dada a sua simplicidade e funcionalidade, este tipo de análise pode ser aplicada em diversos contextos, nomeadamente na análise de um estágio.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">- Formação interna e integração na equipa- Unidade curricular Assuntos Regulamentares do Medicamento- Realização de tarefas em contexto real- Acompanhamento e autonomia no desempenho de tarefas- Desenvolvimento de competências informáticas	<ul style="list-style-type: none">- Duração curta do estágio- Plano de estágio: não seguimento a rigor do modelo proposto
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Realização de estágio em Indústria Farmacêutica- Integração da aprendizagem- Domínio da língua inglesa	<ul style="list-style-type: none">- Não reconhecimento de estágio curricular em Indústria Farmacêutica- Pouco conhecimento da realidade da Indústria Farmacêutica

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Formação interna e integração na equipa

No primeiro dia de estágio foi-me proporcionada pela Dr.^a Ana Porfírio, Diretora do departamento de Recursos Humanos, uma formação com apresentação geral da empresa, incluindo os vários departamentos e produtos farmacêuticos comercializados.

A equipa do Departamento Médico e de Assuntos Regulamentares com quem fui trabalhar, constituída por quatro elementos com bastante experiência nesta área, proporcionou-me desde logo uma integração muito boa e, através das atividades propostas durante o estágio, permitiu-me aplicar os meus conhecimentos teóricos e adquirir novas aprendizagens na prática profissional.

Este espírito de integração e disponibilidade demonstrada pela equipa foi fundamental para conhecer o dia-a-dia do profissional de Assuntos Regulamentares do Medicamento e as suas responsabilidades, assim como o funcionamento geral dos outros departamentos que constituem a Indústria Farmacêutica.

3.1.2 Unidade curricular Assuntos Regulamentares do Medicamento

Considero uma mais-valia a inclusão da unidade curricular Assuntos Regulamentares do Medicamento no plano de estudos do MICF da FFUC.

Nesta disciplina abordámos de forma intensiva a estrutura do *dossier* de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), principalmente os módulos 3.2.S e 3.2.P, e ainda os tipos de procedimento de registo do medicamento para obtenção da AIM.

A frequência nesta disciplina permitiu-me adquirir conhecimentos e conceitos essenciais que apliquei ao longo do estágio na realização de grande parte das tarefas propostas, confirmando-se assim a grande importância desta unidade curricular.

3.1.3 Realização de tarefas em contexto real

Renovações e alterações aos termos da AIM

Qualquer medicamento está sujeito a uma AIM para que possa ser comercializado, a qual é válida por 5 anos. Ao fim destes 5 anos, a AIM pode ser renovada com base numa reavaliação da relação risco-benefício e, uma vez renovada, é válida por um período ilimitado. No entanto, por motivos justificados relacionados com a farmacovigilância, poderá ser imposto pela autoridade reguladora um período de renovação adicional de 5 anos (2).

Todas as modificações que o medicamento sofra ao longo do tempo, de forma a que se mantenha constantemente atualizado, necessitam também de ser devidamente registadas e comunicadas. As alterações aos termos da AIM, como são denominadas, seguem procedimentos padronizados e estão sujeitas a aprovação pela autoridade reguladora (3).

Na unidade curricular ARM tive a oportunidade de aprender a forma como o *dossier* de AIM de um medicamento está organizado e elaborar uma parte deste. A estrutura do *dossier* de registo apresenta um formato específico de acordo com os requisitos regulamentares – formato *Common Technical Document* (CTD) e a sua versão eletrónica eCTD para submissões eletrónicas, criado para reunir as informações de qualidade, segurança e eficácia, na tentativa de harmonizar as informações a nível global. Este formato é oficialmente aceite nos Estados Unidos da América, União Europeia e Japão, e desde 2003 que a sua utilização é obrigatória em novas submissões (4).

A apresentação do CTD é aplicável a todos os tipos de pedidos de AIM independentemente do procedimento a aplicar (ou seja, centralizado, de reconhecimento mútuo, descentralizado ou nacional) e do facto de serem pedidos de autorização completos ou abreviados. É também aplicável a todos os tipos de produtos, incluindo medicamentos derivados do plasma, vacinas, medicamentos à base de plantas, etc. (4).

O CTD está organizado em 5 módulos, sendo o módulo I específico de cada região e os restantes módulos comuns a todas as regiões (**Anexo I**), e segue a seguinte estrutura:

Módulo 1 – Informações administrativas (informação administrativa, regional ou nacional);

Módulo 2 – Resumos (sumário geral de qualidade, sumário e avaliação pré-clínica, e sumário e avaliação clínica;

Módulo 3 – Qualidade (documentação química, farmacêutica e biológica);

Módulo 4 – Estudos não clínicos (relatórios dos ensaios toxicológicos e farmacológicos da substância ativa e do medicamento);

Módulo 5 – Estudos clínicos (4).

Na disciplina de ARM abordei ainda as categorias de alterações aos termos da AIM, definidas consoante o nível de risco para a saúde pública e as repercussões na qualidade, eficácia e segurança do medicamento: alterações menores de tipo IA e IB, alterações maiores de tipo II, extensões e restrições urgentes de segurança (5).

Estes conhecimentos foram fundamentais, uma vez que durante o meu estágio participei na tipificação de alterações aos termos da AIM de vários medicamentos, na preparação da documentação a ser submetida no âmbito das alterações e de renovações, como por exemplo a atualização de secções dos módulos dos *dossiers* de registo, e

preenchimento dos formulários eletrónicos. Ainda neste âmbito, acompanhei a submissão destes pedidos nos portais eletrónicos Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano - Alterações (SMUH-ALTER) e *Common European Submission Portal* (CESP).

Destaco aqui o caso de um medicamento em particular, onde participei ativamente na preparação e submissão de alterações aos termos da sua AIM. A fábrica que produzia este medicamento foi encerrada, o que levou a que a Jaba Recordati tivesse que proceder a uma recolha voluntária de lotes deste medicamento do mercado (6) e a procurar uma alternativa para a continuação da sua comercialização. A mudança do local de fabrico deste medicamento traduziu-se num processo complexo que implicou a implementação e submissão de várias alterações ao INFARMED, inclusive relativamente ao processo de fabrico, e com um impacto significativo em termos de atualização do *dossier* de registo do medicamento.

Uma vez que este processo coincidiu com o decurso do meu estágio, foi-me proposto pelas orientadoras participar ativamente nele, já que se tratava de um excelente exemplo de aplicação prática dos conhecimentos adquiridos, em contexto de prática profissional.

Este processo envolveu múltiplas situações e a minha participação no mesmo mostrou-se, de facto, bastante desafiante e enriquecedora. Tive a oportunidade de participar não só em reuniões com o departamento de Garantia da Qualidade, como na instrução do pedido de alterações. Foi ainda neste contexto que conheci os critérios para agrupamento de alterações, que também tive a oportunidade de acompanhar e participar.

Atualização de bases de dados

As bases de dados são ferramentas de trabalho muito úteis, pois facilitam uma consulta rápida e efetiva de diversa informação. Por esse motivo, a sua atualização permanente é fundamental.

Durante o estágio contactei com algumas bases de dados, incluindo uma comum às empresas subsidiárias do grupo Recordati que contém informação específica dos produtos do grupo. Desde a cadeia de fabrico, titular de AIM, distribuidor e até mesmo o tipo de dispensa ao público, são várias as características que se podem consultar relativamente a um só medicamento nesta base de dados.

No âmbito da atualização das bases de dados da empresa, recorri frequentemente ao site da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), tanto para consultar a própria base de dados de medicamentos, o Infomed, como para consultar o

Formulário de Confirmação da Cadeia de Fabrico. Estar familiarizada com este *site*, que constitui uma importante fonte de informação, não só para o farmacêutico mas para todos os profissionais de saúde, foi essencial para a pesquisa do material necessário.

Revisão de textos

Outra das minhas atividades neste estágio foi a revisão dos textos do Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e Rotulagem de um medicamento para o qual foi submetido um pedido de AIM em Portugal. A revisão dos textos consistiu na comparação do *template Quality Review of Documents* (QRD) mais atual do medicamento, em inglês, disponível no *site* da Agência Europeia do Medicamento, com a versão portuguesa, previamente traduzida. A tradução deve ser sempre o mais à letra possível e a mensagem transmitida terá que ser exatamente a mesma da versão original.

Considero que tenha sido uma experiência desafiante, uma vez que a revisão de textos é uma tarefa minuciosa dado que o rigor da tradução tem que ser garantido. Ter conhecimentos de inglês foi por isso um fator determinante nesta atividade.

Revisão de artes gráficas

Grande parte do tempo do meu estágio foi ocupada com a revisão de artes gráficas do FI e do acondicionamento primário e secundário. Esta atividade baseia-se na comparação das versões mais recentes aprovadas pela autoridade competente com os *mock-ups* propostos, sendo que estes *mock-ups* devem espelhar a informação aprovada.

Uma particularidade do material de embalagem é a informação em Braille, a qual deve também ser revista e estar igualmente de acordo com o aprovado.

Durante a realização desta atividade é necessário estar com bastante atenção, uma vez que a mesma exige muito rigor. Um olhar crítico é fundamental para detetar quaisquer tipo de erros, desde erros ortográficos a gráficos e gralhas, sempre no sentido de aperfeiçoar o *mock-up*.

Revisão de material promocional

A publicidade de medicamentos, cada vez mais, assume grande importância tendo como objetivo principal dar a conhecer um produto e familiarizar os destinatários com o mercado de medicamentos, regendo-se por critérios rigorosos com a finalidade de promover o uso racional de medicamentos. Assim, é possível obter reconhecimento, distinção e divulgação dos produtos das empresas num mercado onde a variedade é enorme (2).

A recetividade que a publicidade beneficia na sociedade implica, portanto, grande responsabilidade em assegurar o respeito pelo direito à saúde conjugado com a defesa dos consumidores. Deste modo, a publicidade de medicamentos está sujeita ao regime jurídico previsto no Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (2).

A legislação aprovada difere consoante o público-alvo e o tipo de dispensa ao público do medicamento, ou seja, se é ou não sujeito a receita médica. De acordo com o artigo 152 do Estatuto do Medicamento, apenas os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), não comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde e que não contenham substâncias definidas como estupefacientes ou psicotrópicos, podem ser objeto de publicidade junto do público. E, conforme estipulado no artigo 154, os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) podem ser publicitados a médicos e outros profissionais de saúde, desde que em publicações técnicas ou suportes de informação acessíveis apenas por estes (2).

Cabe ao profissional de ARM verificar a conformidade da atividade publicitária da empresa com a legislação em vigor. O facto de estar familiarizada com a legislação, tema bastante abordado no âmbito da unidade curricular Deontologia e Legislação Farmacêutica, permitiu-me desempenhar esta atividade com alguma facilidade.

Durante a revisão do material promocional, o profissional de ARM deve verificar se o mesmo contém os elementos obrigatórios e se estão de acordo com o público-alvo e o tipo de dispensa dos medicamentos.

A publicidade de medicamentos junto do público deve estar inequivocamente identificada como tal, indicando claramente que se trata de um medicamento (MNSRM) e conter, pelo menos, as seguintes informações: nome do medicamento, bem como a denominação comum, caso o medicamento contenha apenas uma substância ativa, ou a marca; informações indispensáveis ao uso racional do medicamento, incluindo indicações terapêuticas e precauções especiais; e aconselhamento ao utente para ler cuidadosamente as informações constantes do acondicionamento secundário e do FI e, em caso de dúvida ou de persistência dos sintomas, consultar o médico ou o farmacêutico. A publicidade junto do público não pode conter elementos proibidos, como por exemplo elementos que sugiram que o estado normal de saúde pode ser melhorado através da utilização do medicamento ou que levem a concluir que a consulta médica é desnecessária, entre outros. (2).

A publicidade junto dos profissionais de saúde inclui o nome do medicamento; as informações essenciais compatíveis com o RCM; a classificação do medicamento para efeitos de dispensa, nomeadamente indicação de que o medicamento é um MSRM, quando for caso disso; e o regime de comparticipação (2).

Após a sua verificação com as condições legais, a peça publicitária é aprovada pelo departamento ou, caso algo não esteja conforme, são anotadas as melhorias a implementar para nova reavaliação.

Suplementos Alimentares

No âmbito de uma alteração da rotulagem de um suplemento alimentar, pode acompanhar e participar na elaboração da notificação à Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), entidade reguladora dos suplementos alimentares.

3.1.4 Acompanhamento e autonomia no desempenho de tarefas

Antes de iniciar a realização de novas tarefas, obtive sempre por parte das minhas orientadoras indicações sobre a forma mais correta como proceder e o material de suporte a consultar, de modo a poder executá-las o mais autonomamente possível. No entanto, ao surgir alguma dúvida que não conseguisse resolver sozinha, recorria às minhas orientadoras, que se mostraram sempre disponíveis para me ajudar. Por fim, após a conclusão das tarefas propostas, as mesmas eram revistas pelas orientadoras no sentido de garantir que o trabalho final estava de acordo com o proposto.

Senti que o acompanhamento, a autonomia e a confiança que me foi dada ao longo do estágio no desempenho das mais variadas tarefas contribuiu, sem dúvida alguma, para o meu desenvolvimento profissional.

3.1.5 Desenvolvimento de competências informáticas

A execução das mais variadas tarefas durante o estágio implicou a utilização constante de programas informáticos da Microsoft Office®, nomeadamente o Word® e o Excel®, e do Adobe®.

Embora já tivesse contactado com estas ferramentas anteriormente e dominasse algumas das suas funções, pude adquirir novas competências na elaboração e formatação de documentos, proporcionando-me uma maior agilidade na execução das diferentes atividades ao longo do estágio.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Duração curta do estágio

Embora tenha sido uma experiência única, considero que três meses de estágio nos Assuntos Regulamentares do Medicamento são insuficientes para que se possa abranger toda a matéria intrínseca a esta área. Trata-se de uma área que exige uma formação contínua, a qual é prejudicada pela limitação de duração do estágio.

Deste modo, senti que necessitaria de mais tempo para me preparar para ingressar nesta área do mercado de trabalho com confiança e competência.

3.2.2 Plano de estágio: não seguimento a rigor do modelo proposto

Embora estivesse definido um plano de estágio pelas orientadoras do estágio, as tarefas propostas que fui desenvolvendo não seguiram a rigor o modelo proposto. Apesar de apontar esta questão como um ponto fraco, esta pode ser facilmente explicada pela dificuldade de prever antecipadamente as tarefas do departamento que precisam de ser desenvolvidas no decurso do estágio e que podem ser adaptadas ao mesmo.

No entanto, reconheço que esta questão pode ser simultaneamente considerada como um ponto forte, já que o facto de desempenhar tarefas num determinado espaço de tempo, conforme estas iam sendo solicitadas, promoveu a minha capacidade de adaptação a novas funções. Realço ainda que, perante a imprevisibilidade de alguns assuntos a tratar, as orientadoras do estágio coordenaram da melhor forma as tarefas propostas, de modo a que no final do estágio eu tivesse contactado com todas as atividades previstas.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Realização de estágio em Indústria Farmacêutica

Considero que a oportunidade de realizar um estágio curricular em Indústria Farmacêutica foi uma mais-valia na minha formação enquanto futura farmacêutica. Estes três meses de estágio foram, sem dúvida, uma experiência enriquecedora onde pude desenvolver as minhas competências e estabelecer um primeiro contacto com este mundo profissional.

A Indústria Farmacêutica constitui atualmente uma das saídas profissionais cada vez mais apetecíveis para o farmacêutico e, por esse motivo, encaro este estágio como uma experiência que se pode tornar uma vantagem competitiva no acesso ao mercado de trabalho proporcionada pela FFUC em relação às outras faculdades de farmácia.

3.3.2 Integração da aprendizagem

O MICF proporciona uma aprendizagem de todo o ciclo de vida do medicamento desde a sua investigação e desenvolvimento, obtenção de AIM e posterior gestão da AIM, o que permite ao farmacêutico integrar as diversas áreas da IF.

Ao longo destes três meses na área dos ARM, através das atividades propostas pela equipa que integrei, consegui pôr em prática muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso nas mais diversas disciplinas, como Assuntos Regulamentares do Medicamento, Tecnologias Farmacêuticas, Farmacovigilância e até mesmo Farmacologias.

3.3.3 Domínio da língua inglesa

Hoje em dia, mais do que nunca, o domínio da língua inglesa é um atributo fundamental no acesso ao mercado de trabalho cada vez mais competitivo. Este aspeto assume especial importância no mundo da IF, tendo em conta que a maioria das indústrias são multinacionais e o inglês é, sem dúvida, a principal língua de comunicação.

Em grande parte das atividades elaboradas no estágio, como por exemplo na revisão de textos, análise de documentos e preenchimento de formulários, foi necessário recorrer ao inglês e, apesar de já ter frequentado cursos de inglês, perdi parte da minha fluência por não praticar a língua frequentemente.

Ter tido este contacto diário durante o estágio foi uma oportunidade que contribuiu para praticar e melhorar a minha capacidade de comunicação nesta língua, tanto na parte escrita como na oral.

3.4 Ameaças

3.4.1 Não reconhecimento de estágio curricular em Indústria Farmacêutica

O facto dos estágios curriculares em Indústria Farmacêutica não serem reconhecidos pela profissão dificulta os estudantes em termos de tempo para o cumprimento do número de horas obrigatórias e condiciona a escolha da IF como local de realização de estágio.

Considerando que a IF constitui uma das saídas profissionais dos estudantes do MICF em várias áreas, seria de todo importante que estes estágios, para além de integrarem uma das alternativas como local de realização de estágio curricular dos estudantes do MICF, passassem a ser reconhecidos.

3.4.2 Pouco conhecimento da realidade da Indústria Farmacêutica

Atualmente, o MICF não está tão direcionado para a Indústria Farmacêutica comparativamente com a Farmácia Comunitária, o que eu considero não só uma ameaça à realização de estágios curriculares nas várias áreas que integram a IF, como no acesso a este mercado de trabalho.

Durante o estágio deparei-me com alguns documentos e tarefas que não conhecia tão bem, sentindo necessidade de me adaptar a novas realidades. Embora destaque esta dificuldade como uma ameaça ao meu estágio, que pode ter prejudicado o meu desempenho enquanto estagiária, considero que também foi benéfico aprender a superar obstáculos em contexto de prática profissional.

4. Conclusão

Concluído o estágio, posso afirmar que este se revelou uma experiência desafiante e enriquecedora, tanto a nível profissional como a nível pessoal.

O balanço que faço da minha prestação na Jaba Recordati é bastante positiva. Durante os três meses de estágio acompanhei todo o trabalho desenvolvido na área dos Assuntos Regulamentares do Medicamento, o que identifico como uma oportunidade única de aprendizagem. Considero que agora me sinto mais consciente da realidade diária do profissional de ARM e com mais conhecimentos sobre as suas funções.

Reconheço que este estágio me fez ver que, de facto, ser farmacêutico é muito mais do que aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico, sendo necessária uma aprendizagem contínua para o resto da vida.

Hoje em dia assiste-se a uma realidade em que o acesso ao mercado de trabalho está mais dificultado, o mercado da IF cada vez mais competitivo, e realizar um estágio curricular nesta área poderá ser um meio de diferenciação no futuro que se aproxima.

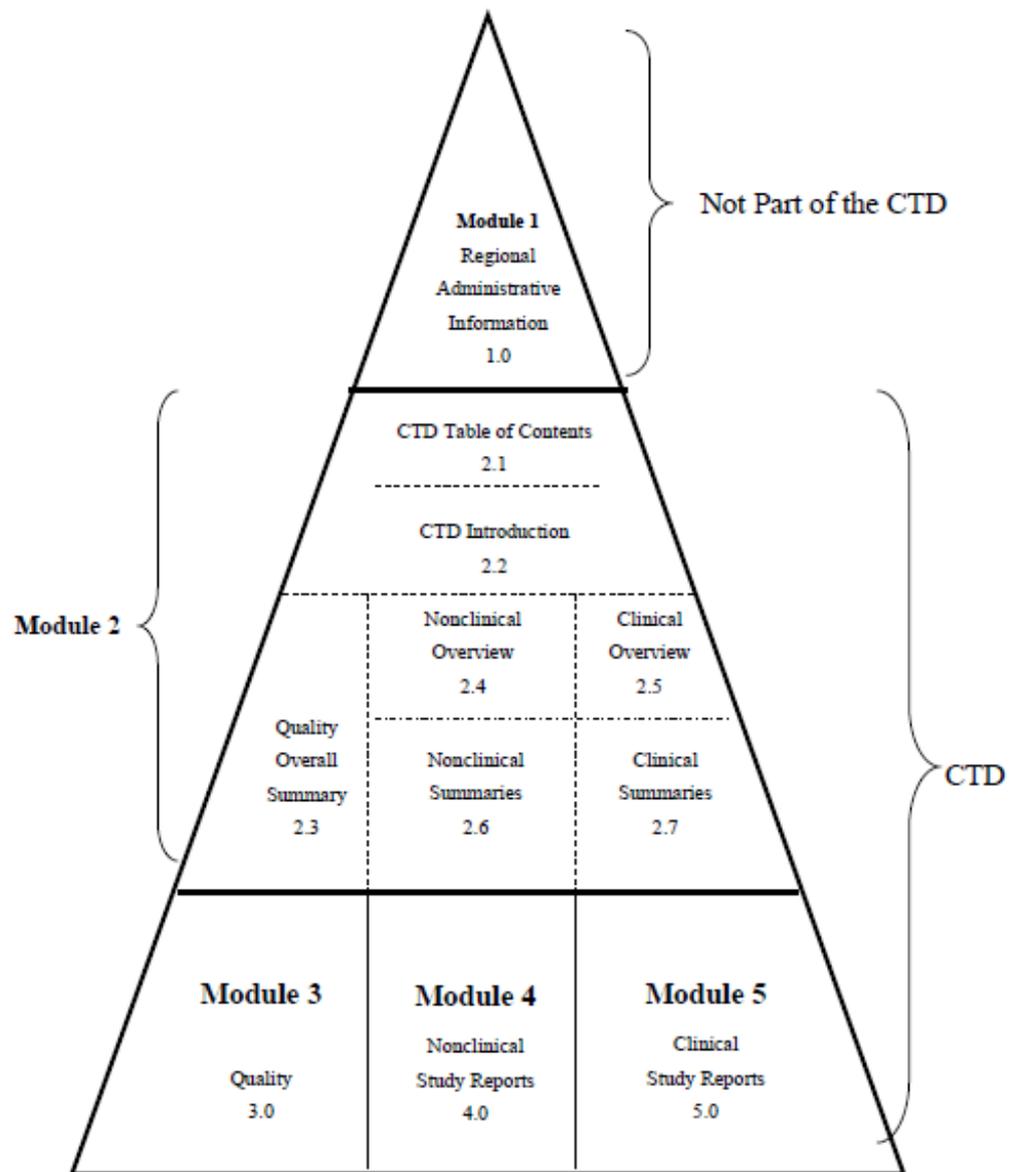
Para finalizar, não posso deixar de agradecer novamente à Jaba Recordati, em particular à equipa que integrei, por todo o acompanhamento prestado e transmissão de conhecimentos e experiências, contribuindo assim na minha formação e desenvolvimento profissional.

5. Referências Bibliográficas

- (1) JABA RECORDATI – **História da Jaba Recordati**. [Acedido a 21 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.jaba-recordati.pt/jaba-recordati/historia>
- (2) MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto**. Diário da República: Série I, n.º 167 (2006). [Acedido a 28 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/540322>
- (3) INFARMED, I.P. – **Autorização de Introdução no Mercado** [Acedido a 20 de março de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado>
- (4) EUROPEAN COMMISSION – **Notice to Applicants – Volume 2B – Presentation and format of the dossier**. [Acedido a 24 de março de 2017]. Disponível na Internet: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf
- (5) EUROPEAN COMMISSION – **Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures** (2013). [Acedido a 15 de março de 2017]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_en.pdf
- (6) INFARMED, I.P. – **Circular Informativa n.º 26/CD/550.20.001** (2016) [Acedido a 28 de abril de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1100037/11742348.PDF/76c27b1f-d5c0-4509-991f-f85748322fff?version=1.0>

Anexos

Anexo I: Representação esquemática da organização do CTD (4)



Parte III

**Co-recetores do HIV-1 e seus ligandos: implicação
no controlo natural da infeção por HIV-1**

Lista de Abreviaturas

AIDS – Síndrome da imunodeficiência humana adquirida, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*

APOBEC3 – *Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3 proteins*

CA/p24 – Cápside viral

CCR2 – Recetor de quimiocinas da classe CC tipo 2, do inglês *CC chemokine receptor 2*

CCR5 – Recetor de quimiocinas da classe CC tipo 5, do inglês *CC chemokine receptor 5*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

cDNA – Ácido desoxirribonucleico complementar, do inglês *complementary deoxyribonucleic acid*

CPI – Complexo de pré-integração

CXCR4 – Recetor de quimiocinas da classe CXC tipo 4, do inglês *CXC chemokine receptor 4*

CX3CR1 – Recetor de quimiocinas da classe CX3C tipo 1, do inglês *CX3C chemokine receptor 1*

DNA – Ácido desoxirribonucleico, do inglês *deoxyribonucleic acid*

dsDNA – Ácido desoxirribonucleico de dupla cadeia, do inglês *double strand deoxyribonucleic acid*

EC – *Elite controllers*

GPCR – Recetores acoplados à proteína G, do inglês *G-protein coupled receptors*

HAART – Terapêutica antirretroviral de alta eficácia, do inglês *highly active antiretroviral therapy*

HIV – Vírus da imunodeficiência humana, do inglês *human immunodeficiency virus*

IN – Integrase

LTNP – *Long-term nonprogressors*

MA/p17 – Proteína da matriz

MIP-1 α /CCL3 – *Macrophage inflammatory protein 1 α*

MIP-1 β /CCL4 – *Macrophage inflammatory protein 1 β*

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro, do inglês *messenger ribonucleic acid*

NC/p7 – Proteína da nucleocápside

OMS – Organização Mundial de Saúde

PR – Protease

RANTES/CCL5 – *Regulated upon activation normal T cell expressed and presumably secreted*

RNA – Ácido ribonucleico, do inglês *ribonucleic acid*

RT – Transcriptase reversa

SDF-1/CXCL12 – *Stromal cell-derived factor 1*

(+)ssRNA – Ácido ribonucleico de cadeia simples e polaridade positiva, do inglês *single strand positive sense ribonucleic acid*

SU/gp120 – Proteína de superfície

TM/gp41 – Proteína transmembranar

Resumo

A infecção por HIV-1 é um processo dinâmico que leva à perda gradual dos linfócitos T CD4 e provoca a deterioração progressiva do sistema imunitário. A maioria das pessoas infectadas, na ausência de tratamento, desenvolve AIDS.

Os *long-term nonprogressors* representam um grupo de indivíduos infectados por HIV-1 que, de forma incomum, apresentam uma evolução lenta da infecção, permanecendo clínica e imunologicamente estáveis, na ausência de terapêutica antirretroviral. Dentro deste grupo destaca-se um subgrupo ainda mais específico, correspondente a menos de 1% dos infectados com HIV-1, os *elite controllers*. Estes indivíduos, para além de manterem as contagens de linfócitos T CD4 estáveis, são capazes de controlar a replicação viral, mantendo a carga viral indetetável (<50 cópias/mL), durante vários anos. Os mecanismos subjacentes a este controlo ainda não estão totalmente elucidados, no entanto um conjunto de fatores virais e do hospedeiro parecem estar relacionados com a modulação da progressão da infecção.

A identificação de alguns fatores do hospedeiro que restringem a entrada do vírus nas células, como os polimorfismos genéticos nos recetores de quimiocinas e nos seus ligandos, levou ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas com o objetivo de mimetizar o controlo natural da infecção. Algumas destas estratégias estão atualmente a ser testadas em ensaios clínicos.

O estudo aprofundado dos mecanismos envolvidos no controlo natural da infecção por HIV-1 é apontado como chave para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas eficazes na cura funcional da infecção.

Palavras-chave: vírus da imunodeficiência humana, *elite controllers*, fatores do hospedeiro, recetores de quimiocinas, quimiocinas.

Abstract

HIV-1 infection is a dynamic process that leads to a gradual loss of CD4 T cells and causes a progressive failure of the immune system. The majority of the infected people, in the absence of treatment, develop AIDS.

Long-term nonprogressors are a group of HIV-1 infected individuals who, uncommonly, show a slow disease progression of infection, remaining clinically and immunologically stable, in the absence of antiretroviral therapy. Among these, there is a more specific subset that corresponds to less than 1% of the total HIV-1 infected population, known as elite controllers. These individuals are not only able to maintain stable CD4 T cells counts, but are also able to control viral replication, maintaining undetectable viral loads (<50 copies/mL) for several years. The inherent mechanisms to control of HIV-1 infection are not yet fully elucidated, but a subset of viral and host factors seems to be related with the modulation of infection progression.

The identification of some host factors which restrict the entrance of HIV-1 into host cells, such as genetic polymorphisms in chemokine receptors and in its ligands, led to the development of therapeutic approaches that attempted to mimic the natural control of infection. Some of these approaches are currently being tested in clinical trials.

A better understanding of the mechanisms involved in the control of HIV-1 infection appears to be the key to the development of new effective therapeutic strategies that could result in the functional cure of infection.

Key-words: human immunodeficiency virus, elite controllers, host factors, chemokine receptors, chemokines.

I. Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*) é o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*). Atualmente conhecem-se dois tipos distintos de HIV que estão intimamente relacionados, o HIV-1 e o HIV-2. Ambos têm origem em vírus da imunodeficiência símia que infetam naturalmente os primatas africanos, e que atravessaram a barreira da espécie para os humanos. O HIV-1 e o HIV-2 apresentam algumas semelhanças, incluindo o seu ciclo replicativo e vias de transmissão. Porém, as taxas de progressão para a doença e de transmissão são menores para o HIV-2, o que se reflete em termos de epidemia. O HIV-1 é o mais predominante, surge em quase todos os países do mundo, enquanto o HIV-2 apresenta uma distribuição geográfica mais restrita, estando praticamente confinado à África Ocidental (1).

No final de 2016, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existiam cerca de 36,7 milhões de pessoas infetadas com o HIV (2).

Decorridos mais de 30 anos desde a primeira vez que o HIV foi isolado (3), a cura para a infeção por este vírus permanece por alcançar. Contudo, tem-se vindo a assistir a um progresso favorável na investigação e desenvolvimento de novos fármacos antirretrovirais para melhorar a saúde e prolongar a vida em indivíduos infetados pelo HIV, e ainda reduzir as taxas de transmissão do vírus (4).

O acesso às terapêuticas antirretrovirais aumentou consideravelmente nos últimos anos e, conseqüentemente, o número de pessoas a morrer com HIV/AIDS tem diminuído progressivamente (5,6). No entanto, a epidemia global do HIV/AIDS continua a ser um importante problema de saúde pública. Desde 2010 que o número anual de novos casos de infeção por HIV diagnosticados em adultos não diminui (5).

O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a infeção pelo HIV está ainda limitado por um conjunto de propriedades únicas do vírus, das quais se destacam a elevada taxa de mutação viral e a capacidade de estabelecer infeções latentes em linfócitos T CD4, que permitem que o vírus consiga “escapar” ao sistema imunitário do hospedeiro. Por ser um vírus com afinidade preferencial para infetar os linfócitos T CD4 ativados, onde se replica continuamente e induz efeitos citopáticos, o HIV conduz à depleção progressiva destas células vitais no desenvolvimento de respostas imunológicas, culminando na supressão do sistema imunitário (7).

A maioria dos indivíduos infectados com HIV-1, na ausência de terapêutica antirretroviral, progride para AIDS num período de 5 a 10 anos. Contudo, existe um pequeno grupo de indivíduos infectados que, mesmo na ausência de tratamento, são capazes de controlar naturalmente a infeção e a progressão da doença (8,9).

Os mecanismos subjacentes a este controlo têm sido alvo de vários estudos e atualmente pensa-se que a modulação da progressão da infeção depende de um conjunto de fatores virais e do hospedeiro (8,10).

A presente monografia tem como objetivo principal abordar, de uma forma geral, alguns mecanismos do hospedeiro que determinam o controlo natural da infeção por HIV-1, assim como as estratégias terapêuticas atuais e potenciais relacionadas. Irei focar-me nos fatores do hospedeiro que restringem a entrada do vírus nas células, nomeadamente os recetores de quimiocinas e os seus ligandos.

2. Caracterização do HIV-1

a) Morfologia

O HIV é um lentivírus que pertence à família *Retroviridae* (11). O HIV é um vírus envelopado de forma esférica, com cerca de 100-120nm de diâmetro, e cápside em forma de cone truncado (12,13).

A partícula viral do HIV-1, ou virião, é constituída exteriormente por um envelope de natureza lipídica, formado a partir da membrana citoplasmática da célula hospedeira, contendo duas glicoproteínas virais, a proteína de superfície (SU ou gp120) e a proteína transmembranar (TM ou gp41). A revestir interiormente o envelope existe uma camada de proteína da matriz (MA ou p17). A cápside viral (CA ou p24), composta pela proteína p24, envolve o genoma viral, associado às proteínas da nucleocápside (NC ou p7), bem como as enzimas virais necessárias ao processo de replicação: transcriptase reversa (RT), protease (PR) e integrase (IN) (11,12,13).

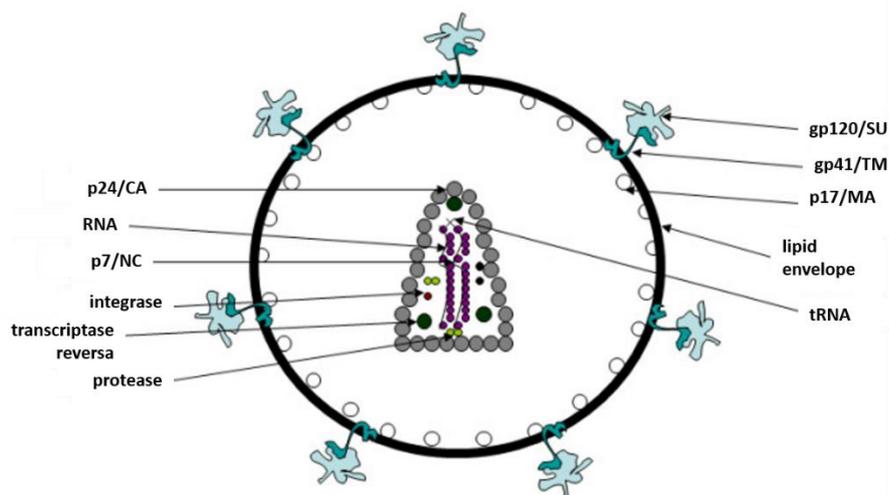


Figura 1 - Representação esquemática da morfologia do HIV-1. Adaptado de (14).

b) Genoma

Os retrovírus são vírus com genoma de ácido ribonucleico (RNA, do inglês *ribonucleic acid*) cadeia simples e polaridade positiva ((+)ssRNA, do inglês *single strand positive sense RNA*), embora não funcione como RNA mensageiro (mRNA, do inglês *messenger RNA*). Estes vírus possuem uma enzima, a transcriptase reversa, que catalisa o processo de transcrição reversa do RNA em ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*) durante o seu ciclo de replicação (12). O genoma do HIV-1 consiste em duas cópias idênticas da molécula de (+)ssRNA, fisicamente ligadas através de ligações de hidrogénio. O genoma viral

inclui três genes estruturais (*gag*, *pol* e *env*), dois genes reguladores (*tat* e *rev*) e quatro genes acessórios (*nef*, *vif*, *vpr* e *vpu*) (12,13).

Os genes estruturais codificam poliproteínas primárias que são clivadas nas proteínas virais por ação de proteases celulares e virais. O gene *gag* codifica a poliproteína precursora Gag que, após clivagem pela protease viral, dá origem às proteínas estruturais p17, p24 e p7. O gene *pol* sobrepõe-se ligeiramente ao gene *gag* (gene *gag-pol*) e codifica a poliproteína de fusão Gag-Pol que, por sua vez, é clivada pela protease viral nas enzimas PR, RT e IN. O gene *env* codifica a poliproteína precursora gp160 que é clivada por uma protease celular nas glicoproteínas do envelope gp120 e gp41 (12,13).

Por último, os genes reguladores (*tat* e *rev*) e os genes acessórios (*nef*, *vif*, *vpr* e *vpu*) codificam as proteínas reguladoras (Tat e Rev) e as proteínas acessórias (Nef, Vif, Vpr e Vpu), respetivamente (12,13).

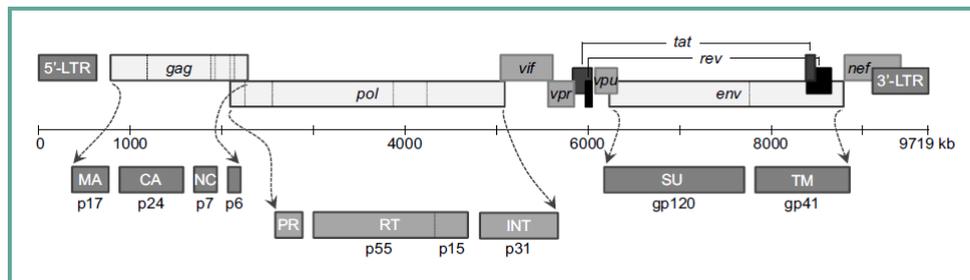


Figura 2 - Esquema representativo da organização do genoma do HIV-1 (12).

c) Proteínas e sua função

i) Proteínas estruturais

A partícula viral do HIV-1 possui várias proteínas estruturais, nomeadamente, as proteínas do envelope, a gp120 e a gp41, as proteínas da matriz, cápside e nucleocápside, e as enzimas indispensáveis à sua replicação, a PR, a IN e a RT (12,13).

A proteína do envelope gp120 medeia a adsorção do vírus à célula hospedeira e a gp41 promove a fusão das membranas viral e celular e a entrada do vírus (12,13).

As proteínas da matriz, cápside e nucleocápside, mantêm a integridade do virião, pela sua organização e disposição no interior da partícula viral, e participam no processo de montagem das partículas virais ao nível da membrana citoplasmática da célula hospedeira (12).

As enzimas virais são essenciais ao processo de replicação do vírus. A transcriptase reversa possui três funções enzimáticas distintas, atuando como DNA polimerase RNA-

dependente, Ribonuclease H e DNA polimerase DNA-dependente. Após a infecção da célula hospedeira, estas diferentes funções da RT servem para sintetizar DNA complementar (cDNA, do inglês *complementary DNA*) a partir do (+)ssRNA, para degradar a cadeia de RNA do híbrido RNA-DNA e, por último, para formar DNA de cadeia dupla (dsDNA, do inglês *double strand DNA*), respetivamente. A protease catalisa o processamento proteolítico das proteínas precursoras Gag e Gag-Pol, e a integrase promove a integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira (11).

ii) Proteínas reguladoras e acessórias

Além das proteínas estruturais, o genoma do HIV-1 codifica também duas proteínas reguladoras, Tat e Rev, respetivamente. A proteína Tat promove a transcrição dos genes virais através da estimulação da RNA polimerase II. A proteína Rev regula o transporte das moléculas de mRNA do núcleo para o citoplasma, processo fundamental para a expressão das proteínas estruturais (15,16).

O genoma do HIV-1, conforme referido anteriormente, contém também seis genes acessórios. As proteínas acessórias codificadas por esses genes, apesar de não serem absolutamente necessárias à replicação, apresentam algumas funções importantes na regulação da replicação e na infecciosidade do vírus (12,13).

A Vif é uma proteína crítica na produção de viriões infecciosos, uma vez que suprime a ação das defesas celulares naturais contra os retrovírus, nomeadamente a APOBEC3 (*Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3 proteins*). A APOBEC3 é uma família de desaminases que confere resistência intrínseca celular ao HIV-1 e que é degradada pela Vif (17).

A Vpu, outra proteína acessória do HIV-1, é uma proteína necessária à libertação eficiente das partículas virais da superfície das células infetadas que contraria o efeito da tetrina, uma proteína celular que impede a libertação dos viriões (17).

d) Ciclo de replicação

i) Adsorção e Fusão

O ciclo de replicação do HIV-1 tem início com a adsorção da partícula viral à superfície da célula hospedeira. Os linfócitos T CD4 são as principais células-alvo do HIV-1, uma vez que expressam níveis elevados de moléculas CD4 à superfície, o recetor celular do

HIV-1. No entanto, existem outras células suscetíveis à infecção, como os monócitos, macrófagos e células dendríticas (11).

Esta adsorção ocorre através da ligação da proteína de superfície do HIV-1, a gp120, ao recetor celular, a molécula CD4 (11).

A interação da gp120 com a molécula CD4 induz alterações conformacionais no envelope glicoproteico, expondo novos domínios de ligação da gp120 e permitindo a sua ligação a um co-recetor celular. Os co-recetores mais frequentemente usados pelo HIV-1 são os recetores de quimiocinas da classe CC tipo 5 (CCR5, do inglês *CC chemokine receptor 5*) e da classe CXC tipo 4 (CXCR4, do inglês *CXC chemokine receptor 4*) (18).

Por sua vez, a interação da gp120 com o co-recetor promove a exposição de um peptídeo de fusão da gp41, que permite a fusão do envelope viral com a membrana citoplasmática da célula hospedeira e a consequente entrada da cápside viral (18).

ii) Transcrição Reversa

Após a fusão, o virião sofre descapsidação e o seu conteúdo é libertado para o citoplasma da célula hospedeira. No citoplasma, a enzima RT catalisa o processo de transcrição reversa do RNA genómico em dsDNA (conforme descrito atrás), que é então transportado para o núcleo na forma de complexo de pré-integração (CPI). O CPI, além do dsDNA viral, inclui ainda as enzimas IN e PR, e as proteínas MA e Vpr (19).

iii) Integração

Após a importação nuclear do CPI, a integrase viral catalisa a integração da molécula de dsDNA linear do HIV-1 no genoma da célula hospedeira, dando origem ao provírus. Desta forma, a célula, uma vez infetada com HIV-1, e após a ocorrência da integração do genoma viral no genoma celular, ficará infetada de forma persistente. Caso o linfócito T CD4 assim infetado entre num estado de repouso, o genoma viral permanecerá integrado no genoma da célula hospedeira, mas num estado latente, sem expressão de proteínas ou genoma virais (latência pós-integracional) (12,13).

No entanto, a integração do genoma do HIV-1 no genoma celular não ocorre em todas as células infetadas. Esta integração apenas acontece nos linfócitos T CD4 ativados. O DNA viral não integra o genoma dos linfócitos T CD4 de memória em repouso ou naïve, onde permanecerá num estado de latência pré-integracional que, ao contrário da latência pós-integracional, é um estado de curta duração (12,13).

iv) Transcrição

Uma vez integrado, o DNA proviral será transcrito ou replicado sempre que o DNA celular também o seja, para o que é necessário que o linfócito T CD4 esteja num estado ativado (12).

Deste modo, na célula infetada ativada, a RNA polimerase II catalisará a transcrição do DNA viral em mRNA, que irá ser usado para a síntese de proteínas virais, e funcionará como RNA genómico dos vírus descendentes (12,13).

v) Reunião, Montagem e Libertação

A reunião e montagem das partículas virais ocorre ao nível da membrana citoplasmática, de onde se libertam novos viriões imaturos. Este processo é regulado pelas poliproteínas Gag e Gag-Pol (12).

vi) Maturação

Após a libertação da partícula viral, a protease é ativada e processa a clivagem das poliproteínas Gag e Gag-Pol nas proteínas funcionais. A maturação do virião resulta, assim, na reorganização nuclear e aquisição de infecciosidade viral (13).

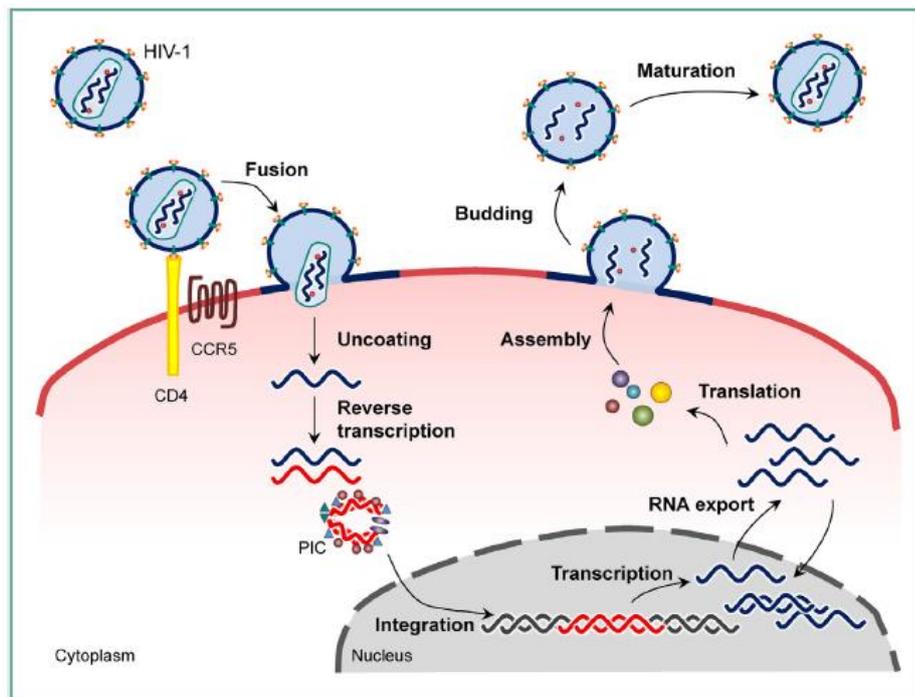


Figura 3 - Esquema representativo do ciclo de replicação do HIV-1 (12).

3. Infecção por HIV-1

a) Transmissão

A transmissão do HIV-1 ocorre através do contacto direto com fluidos biológicos infetados. Este contacto ocorre principalmente através de relações sexuais desprotegidas; por inoculação de sangue ou produtos sanguíneos contaminados; e por transmissão vertical durante a gravidez, parto ou aleitamento (20).

b) Curso clínico da infecção

A infecção por HIV-1 corresponde a uma das mais complexas situações biológicas que o seu humano enfrenta, não só porque este vírus apresenta elevada capacidade mutagénica, mas também porque o seu alvo celular, como já foi referido, são os linfócitos T CD4, elementos fulcrais no desenvolvimento de respostas imunológicas (11).

Após a exposição ao HIV-1, o percurso patogénico desta infecção passa por três etapas principais e sequenciais: infecção primária ou aguda, fase assintomática ou de latência clínica e fase sintomática ou AIDS (13).

i) Infecção primária ou aguda

A infecção primária por HIV-1 caracteriza-se por um período de intensa replicação viral, que se traduz em níveis elevados de RNA plasmático e provoca uma diminuição acentuada da contagem de linfócitos T CD4. Durante as primeiras quatro semanas após a exposição ao vírus, cerca de 50% dos doentes desenvolve um conjunto de sintomas semelhantes a um síndrome gripal, tais como febre, faringite, erupção cutânea, dores de cabeça, mialgias, artralgias, fadiga, entre outros (13).

A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa do organismo contra a infecção por HIV-1 e promove o desenvolvimento das respostas imunes adaptativas (específicas) celulares e humorais. As células da imunidade inata ativadas atuam de modo a eliminar o vírus ou a limitar a sua disseminação, e modulam a resposta adaptativa. Por sua vez, a resposta adaptativa é mediada pelos linfócitos T e linfócitos B. Estes linfócitos são ativados quando detetam antígenos através dos seus recetores de superfície (12).

As moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe I são expressas na maioria das células nucleadas e, durante uma infecção viral, apresentam peptídeos virais na superfície das células infetadas aos linfócitos T citotóxicos. O reconhecimento do antígeno

resulta na libertação de perforinas e granzimas, pelo linfócito T citotóxico, que provocam a lise da célula infetada (12,13).

A ativação de linfócitos B resulta na produção de anticorpos anti-HIV neutralizantes e ligantes, sendo que os neutralizantes atuam através da neutralização do vírus, prevenindo a sua entrada na célula-alvo, e os ligantes atuam mobilizando outros componentes da resposta imune para destruir as células infetadas (12).

Vários fatores associados à resposta imune inata e celular podem influenciar a replicação viral durante a fase inicial da infeção. A resposta imunitária mediada por células, mais especificamente a atividade dos linfócitos T citotóxicos, parece ser mais eficiente no controlo da replicação viral do que a resposta humoral. Contudo, apesar de eficaz, a resposta imune não é capaz de eliminar completamente o vírus do organismo, uma vez que não consegue atuar sobre as células infetadas que albergam o vírus sob a forma de provírus, sem expressão de proteínas virais (12,13).

O desenvolvimento da resposta imune resulta, assim, na diminuição da carga viral e recuperação da contagem de linfócitos T CD4, embora sem atingir os níveis pré-infeção, no final da fase aguda (12,13).

ii) Fase assintomática ou de latência clínica

A fase de latência clínica corresponde ao período que medeia entre a infeção primária e a imunodeficiência clínica, e caracteriza-se por uma infeção crónica sem manifestações clínicas inerentes à replicação viral, com perda gradual de linfócitos T CD4 (11,18).

Apesar da latência clínica, não existe latência virológica nem imunológica, ou seja, esta fase é acompanhada por uma replicação viral persistente que é parcialmente controlada pela forte resposta imunológica do hospedeiro (12,13).

Este período tem uma duração variável dependente da relação entre a carga viral e a diminuição dos linfócitos T CD4 (12).

Na ausência de tratamento, o indivíduo infetado com HIV-1 experincia, assim, durante esta fase, um aumento gradual da carga viral acompanhado por uma diminuição dos linfócitos T CD4 (13).

iii) Fase sintomática ou AIDS

A última fase da infeção por HIV-1 caracteriza-se por uma imunodeficiência clínica, decorrente da perda em número e eficácia dos linfócitos T CD4 (11,18).

A imunodeficiência progressiva que o doente apresenta nesta fase é responsável pelo aparecimento de neoplasias e infeções oportunistas, cuja frequência e severidade é tanto maior quanto menor for o número de linfócitos T CD4 (11,18).

A fase de AIDS caracteriza-se assim por uma intensa replicação viral acompanhada da diminuição da resposta imunológica (11,18).

De acordo com o Sistema de Classificação *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), um doente infetado com HIV-1 é diagnosticado com AIDS quando apresenta contagem de linfócitos T CD4 <200 células/ μ L ou contagem de linfócitos T CD4 <14% do total de linfócitos ou pelo menos uma doença definidora de AIDS (21).

c) Tratamento

Os fármacos utilizados na terapêutica antirretroviral encontram-se classificados em diferentes classes, consoante o alvo respetivo durante o ciclo de replicação do HIV. Temos, assim, os Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos dos Nucleósidos, que funcionam como substrato competitivo, sendo incorporados pela RT viral na síntese de cDNA, em vez dos desoxirribonucleótidos naturais; os Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos dos Nucleósidos, que se ligam à RT viral numa zona próxima do local ativo, alterando a sua estrutura e função; os Inibidores da Protease, que mimetizam o substrato natural da protease viral, impedindo o processamento proteolítico das poliproteínas precursoras Gag e Gag-Pol e, conseqüentemente, a maturação das partículas virais; os Inibidores da Fusão, que se ligam à proteína de superfície gp41, impedindo que esta proteína sofra as alterações conformacionais necessárias para a fusão do envelope viral com a membrana citoplasmática da célula hospedeira; os Antagonistas do co-recetor CCR5, que bloqueiam a ligação da proteína superfície gp120 com o CCR5, impossibilitando a entrada do vírus na célula através deste co-recetor; e, por fim, os Inibidores da Integrase que bloqueiam o local ativo da integrase viral, impedindo a integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira (18,22).

A existência de linfócitos T CD4 infetados que permanecem em repouso (latentes) representa a principal barreira à erradicação da infeção por HIV-1 em indivíduos tratados com os fármacos atualmente disponíveis, uma vez que estes, por atuarem nas diferentes fases do ciclo de replicação, são eficazes apenas contra o HIV-1 em replicação, não tendo qualquer efeito sobre o HIV-1 que não se esteja a replicar, como acontece com vírus que se encontrem nos linfócitos não ativados (4). No entanto, os linfócitos T CD4 infetados em

repouso podem ser ativados e produzir novos viriões, caso o tratamento seja interrompido. Por este motivo, é crucial a manutenção de um tratamento continuado (22).

Assim, o tratamento dos doentes infetados com HIV-1 tem como objetivo principal alcançar e manter a supressão da replicação viral durante o máximo tempo possível, preservar o sistema imunológico e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida e diminuir a morbidade e mortalidade associada à infeção (18).

O uso de fármacos antirretrovirais em monoterapia foi a estratégia terapêutica adotada no final da década de 80 e início da década de 90 no tratamento da infeção por HIV-1. No entanto, o insucesso terapêutico observado, muito devido ao fácil desenvolvimento de resistências, conduziu ao desenvolvimento subsequente de terapias combinadas (22,23).

A combinação de fármacos antirretrovirais é considerada a melhor estratégia terapêutica para o controlo da infeção, na medida em que, aliada à prevenção do desenvolvimento de resistências aos fármacos, é menos tóxica e mais eficaz em relação à monoterapia inicialmente testada (22,23).

A terapêutica antirretroviral de alta eficácia (HAART, do inglês *highly active antiretroviral therapy*), que constitui atualmente a forma de tratamento mais eficaz da infeção por HIV-1, foi introduzida em 1996 e consiste na combinação de, pelo menos, três fármacos diferentes pertencentes a mais do que uma classe de antirretrovirais. Muitas das orientações atualmente em vigor sugerem que se inicie a terapêutica com dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos dos Nucleósidos, normalmente em combinação com um Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo dos Nucleósidos ou um Inibidor da Protease. Os fármacos pertencentes às restantes classes podem ser utilizados como terapêutica de recurso, associados, sempre que possível, a dois fármacos ativos, e na ausência de outra opção (22,23).

Porém, a HAART apresenta alguns inconvenientes, dos quais se destacam o seu custo dispendioso e os efeitos secundários associados que conduzem a falhas de adesão à terapêutica por parte do doente. Por sua vez, estas estão na base do desenvolvimento de resistências, constituindo assim uma limitação ao sucesso da terapêutica (22,23).

Atualmente, a OMS recomenda o tratamento de todos os doentes infetados com HIV o mais cedo possível após o diagnóstico, independentemente da contagem de linfócitos T CD4 (24).

4. Long-term nonprogressors

Como já foi referido, a fase assintomática da infeção por HIV-1 caracteriza-se por uma replicação contínua do vírus acompanhada por uma diminuição progressiva do número de linfócitos T CD4. Na ausência de terapêutica antirretroviral, a maioria dos indivíduos evolui para AIDS num período de 5 a 10 anos (8,9).

No entanto, logo nos primeiros anos após o início da epidemia da AIDS, surgiu um grupo de indivíduos infetados com HIV-1 que, de forma incomum, apresentavam uma evolução lenta da infeção, permanecendo clínica e imunologicamente estáveis, na ausência de tratamento. Os *long-term nonprogressors* (LTNP), como são designados, representam cerca de 5 a 10% da população infetada com HIV-1 e caracterizam-se por manterem as contagens de linfócitos T CD4 estáveis sem progressão da doença por mais de 7-10 anos, na ausência de terapêutica antirretroviral (7,8,9,25,26).

O desenvolvimento de testes sensíveis de quantificação de RNA plasmático do HIV-1 nos anos 90 permitiu não só perceber que os LTNP constituem uma população heterogénea com diferentes níveis de RNA viral plasmático, mas também identificar um subgrupo de LTNP ainda mais específico, correspondente a menos de 1% dos infetados com HIV-1, os *elite controllers* (EC). Para além de manterem níveis de linfócitos T CD4 estáveis na ausência de tratamento, os EC são capazes de controlar espontaneamente a replicação viral, mantendo a carga viral indetetável, ou seja, abaixo dos limites de deteção dos testes comerciais atualmente disponíveis (<50 cópias/mL) (7,8,9,10,27).

a) Elite controllers

Na ausência de terapêutica antirretroviral, os EC alcançam naturalmente os objetivos pretendidos pelo tratamento com HAART, incluindo supressão da replicação viral e diminuição da progressão da doença (10).

Nos últimos anos, os EC têm sido alvo de muitos estudos de modo a tentar perceber os mecanismos subjacentes ao controlo virológico espontâneo. Esta extraordinária capacidade é apontada como chave para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da infeção por HIV-1 (10).

Desses estudos surgiram evidências de que tanto fatores virais como do hospedeiro podem estar implicados no controlo natural da infeção viral. (7,8,10,25,26,27).

Os fatores virais associados ao controlo virológico natural ainda não estão bem elucidados. Os primeiros casos de controlo virológico foram atribuídos à infeção por vírus

de menor virulência, incluindo vírus que apresentavam mutações e grandes deleções em genes críticos (*nef*, *rev*, *gag-pol* e *vif*) que interferiam com a capacidade replicativa do vírus. No entanto, estudos subsequentes demonstraram a existência de EC infectados com vírus replicativamente competentes, sugerindo que a infecção por vírus menos virulentos não era a causa exclusiva do controlo (8,26,27).

A reforçar a ideia de competência viral, estudos que analisaram pares de transmissão demonstraram que a infecção por vírus geneticamente semelhantes e replicativamente competentes pode originar resultados clínicos totalmente diferentes, o que prova que são, sobretudo, os fatores do hospedeiro que ditam que tipo de controlo se estabelecerá (8,27).

A variação genética humana da expressão dos recetores de quimiocinas e da produção de quimiocinas representa um dos diversos fatores do hospedeiro que afeta a infecção por HIV-1 e a progressão para AIDS (26).

5. Co-recetores do HIV-1 e seus ligandos, e sua implicação no controlo natural da infecção

Como já foi referido anteriormente, a entrada do HIV-1 na célula hospedeira inicia-se com a ligação sequencial da proteína de superfície, a gp120, primeiramente ao recetor celular, a molécula CD4, e depois a um co-recetor celular específico. Atualmente estão descritos vários recetores de quimiocinas que medeiam a entrada do HIV-1 na célula hospedeira, no entanto, os co-recetores CCR5 e CXCR4 são os frequentemente mais usados pelo vírus (28).

Os co-recetores CCR5 e CXCR4 são dois recetores de quimiocinas estruturalmente relacionados pertencentes à superfamília dos recetores acoplados à proteína G (GPCR, do inglês *G-protein coupled receptors*). Os GPCR são proteínas transmembranares que apresentam uma região N-terminal extracelular, uma região C-terminal intracelular e sete domínios transmembranares ligados por seis ansas (três intracelulares e seis extracelulares) (28).

Os ligandos naturais destes recetores, as quimiocinas, são proteínas de baixo peso molecular que, através da ativação do recetor, medeiam várias funções celulares, incluindo o desenvolvimento, ativação e migração leucocitária, a angiogénese e respostas imunológicas (28).

O CXCR4 foi o primeiro recetor de quimiocinas a ser identificado como co-recetor do HIV-1 e tem como único ligando natural a quimiocina *stromal cell-derived factor 1* (SDF-1 ou CXCL12) (29). Este recetor é expresso à superfície dos linfócitos T CD4 naïve, monócitos, linfócitos B, mas não em macrófagos (25).

Por sua vez, o co-recetor CCR5 foi inicialmente caracterizado como recetor das quimiocinas *macrophage inflammatory protein 1 α* (MIP-1 α ou CCL3), *macrophage inflammatory protein 1 β* (MIP-1 β ou CCL4) e *regulated upon activation normal T cell expressed and presumably secreted* (RANTES ou CCL5), e posteriormente descrito como co-recetor do HIV-1. O CCR5 é expresso preferencialmente à superfície de linfócitos T CD4 de memória, monócitos, macrófagos, linfócitos B, células dendríticas e microgliais, e em níveis muito baixos à superfície de linfócitos T CD4 naïve (25).

O HIV-1 apresenta um tropismo seletivo, ou seja, a infeção pelo vírus é determinada pela expressão de recetores e co-recetores nas diferentes linhas celulares. A diferente afinidade para os co-recetores CCR5 e CXCR4 mostra um padrão de evolução característica durante o curso natural da infeção por HIV-1 (29).

As variantes do HIV-1 que são normalmente responsáveis pela transmissão e que predominam durante a fase assintomática da infeção restringem-se geralmente à utilização do CCR5 como co-recetor (variantes R5 trópicas), enquanto as variantes virais que emergem na fase tardia da infeção usam preferencialmente o CXCR4 (variantes X4 trópicas). No entanto, à medida que a infeção progride, as primeiras variantes que utilizam o CXCR4 como co-recetor parecem manter a capacidade de infetar via CCR5 (variantes R5X4 trópicas) (29).

Vários polimorfismos nos recetores de quimiocinas têm sido associados à proteção natural contra a transmissão do HIV e progressão da doença (25,26,27).

a) Polimorfismos nos co-recetores do HIV-1

i) Polimorfismo CCR5 Δ 32

Um dos polimorfismos mais estudados que influenciam a infeção por HIV-1 e que são responsáveis por diferenças na progressão da doença é a mutação Δ 32 no gene CCR5 (30). O polimorfismo CCR5 Δ 32 resulta de uma deleção de 32 pares de bases na sequência codificante do gene CCR5 que introduz um codão *stop* prematuro na sequência genética, originando assim a produção de uma proteína truncada e, conseqüentemente, a perda de expressão funcional do recetor (25,26,27).

A mutação $\Delta 32$ pode estar presente num ou nos dois alelos do gene *CCR5*, ou seja, em heterozigotia ou homozigotia, respetivamente (30).

Os indivíduos que exibem o polimorfismo *CCR5* $\Delta 32$ em homozigotia são naturalmente resistentes à infeção por estirpes R5 trópicas do HIV-1 (a maioria das estirpes do HIV-1 transmitidas), uma vez que não expressam o co-recetor *CCR5* à superfície da células-alvo. No entanto, permanecem suscetíveis à infeção por estirpes que utilizem outro co-recetor para mediar a entrada na célula (25,26). Em alguns casos, a infeção de indivíduos homozigóticos para este polimorfismo foi associada a estirpes virais R5X4 ou X4 trópicas (25).

Por sua vez, os indivíduos heterozigóticos para este polimorfismo mostram apenas uma redução de expressão funcional do recetor *CCR5*. Estes indivíduos, apesar de não estarem completamente protegidos contra a infeção, apresentam cargas virais mais baixas, contagens de linfócitos T CD4 mais estáveis e uma progressão 2-3 anos mais lenta para AIDS em comparação com indivíduos *wild-type* (indivíduos que não apresentam a mutação) (25,26,27).

O polimorfismo *CCR5* $\Delta 32$ apresenta maior prevalência na Europa, principalmente no Norte da Europa, com uma frequência de homozigotia de cerca de 1%, e está praticamente ausente em África, Este e Sudeste Asiático, América e Oceânia (31,32).

ii) Polimorfismos na região promotora do gene *CCR5*

Vários polimorfismos genéticos na região promotora do gene *CCR5* estão também relacionados com uma variabilidade na progressão para AIDS. Um exemplo importante é o polimorfismo *CCR5*-59029 A/G, que consiste na substituição de uma adenina por uma guanina na posição 59029 da região promotora do gene *CCR5*. A presença do alelo 59029G em homozigotia em indivíduos infetados por HIV-1 está associada a uma progressão mais lenta para AIDS em comparação com indivíduos que apresentam o alelo 59029A em homozigotia. Este polimorfismo é responsável pela regulação diferencial da transcrição do gene *CCR5*, sendo que o efeito protetor do alelo 59029G parece estar relacionado com a atividade diminuída dos promotores que contêm este alelo resultando, assim, na diminuição dos níveis de expressão do co-recetor *CCR5* (33).

iii) Polimorfismos noutros co-recetores do HIV-1

Os recetores de quimiocinas da classe CC tipo 2 (*CCR2*, do inglês *CC chemokine receptor 2*) e da classe CX3C tipo 1 (*CX3CR1*, do inglês *CX3C chemokine receptor 1*) são dois

co-recetores alternativos para a infecção por algumas estirpes do HIV-1. Alguns polimorfismos nestes recetores têm sido igualmente associados à diminuição da progressão para a doença (25,26).

O polimorfismo CCR2-64I parece atrasar a progressão para AIDS entre dois a quatro anos, em comparação com os indivíduos homozigóticos que apresentam alelos do tipo *wild-type* (34). Embora este polimorfismo não afete os níveis de expressão do co-recetor CCR2 nem a sua atividade, o co-recetor mutado é capaz de formar heterodímeros com os co-recetores CCR5 e CXCR4, antagonizando assim a infecção por HIV-1 (25,26).

Outro exemplo é o polimorfismo CX3CR1-V249I que é mais frequentemente encontrado em LTNP do que em indivíduos progressores (35).

b) Polimorfismos nas quimiocinas

A presença de polimorfismos nas quimiocinas, os ligandos naturais dos co-recetores do HIV-1, pode também influenciar a transmissão do HIV-1 e a progressão para AIDS (25,26,27).

Como já referi, os ligandos naturais do CCR5 incluem as quimiocinas MIP-1 α , MIP-1 β e RANTES, e do CXCR4 apenas se conhece a SDF-1. Estas quimiocinas atuam como inibidores competitivos do HIV-1 e têm sido associados ao controlo da infecção por HIV-1 (25,26,27).

Alguns estudos verificaram que os linfócitos T CD4 de LTNP produzem níveis mais elevados de MIP-1 α , MIP-1 β e RANTES em comparação com indivíduos progressores, que produzem níveis muito baixos destas quimiocinas (36).

A quimiocina RANTES, como ligando natural do CCR5, inibe a infecção por variantes virais R5 trópicas, e níveis elevados de RANTES têm sido associados ao controlo da infecção por HIV-1. Alguns polimorfismos na região promotora do gene *RANTES*, como é o caso do alelo 28G, parecem ter um papel importante contra a progressão da doença. O polimorfismo RANTES-28G ativa a região promotora do gene *RANTES* aumentado, assim, os níveis de transcrição deste gene. A expressão aumentada de RANTES inibe a infecção por HIV-1, o que também contribui para a diminuição da depleção de linfócitos T CD4 (25,26,37).

Uma das variantes da quimiocina MIP-1 α , a CCL3L1, é considerada o agonista mais potente do co-recetor CCR5. A CCL3L1 é codificada pelo gene *CCL3L1* que, por sua vez, resulta da duplicação cromossómica da região que contém o gene *CCL3*. Como consequência destas duplicações, o número de cópias do gene *CCL3L1* varia entre diferentes

indivíduos, sendo que as populações africanas apresentam um número maior de cópias em comparação com as populações europeias. O número cópias do gene está diretamente relacionado com os níveis de secreção de CCL3LI e, por sua vez, os níveis elevados de CCL3LI limitam a infecção por HIV-1, tanto por inibição da ligação do vírus ao co-recetor CCR5, como pela redução da expressão de CCR5 à superfície da célula, resultado da internalização do recetor. Deste modo, o número de cópias de *CCL3LI* relaciona-se com uma diminuição da progressão da doença (25,26,38).

A quimiocina SDF-1 é o único ligando natural conhecido do CXCR4 e inibe a infecção por estipes X4 trópicas do HIV-1. O polimorfismo SDF1-3'A resulta de uma mutação na extremidade 3' não codificante do gene *SDF-1* que aumenta os níveis de transcrição do gene, no entanto atualmente não existe um consenso relativamente ao papel deste polimorfismo na infecção por HIV-1 e progressão da doença. Embora a presença do polimorfismo tenha sido associada à diminuição da progressão para AIDS em vários estudos, outros estudos não encontram ligação entre o alelo e a progressão da doença (25,26).

c) Estratégias terapêuticas com base nos co-recetores do HIV-1

O polimorfismo CCR5 Δ 32 é provavelmente a variação genética mais estudada de uma proteína do hospedeiro relacionada com a infecção por HIV-1. A identificação deste polimorfismo e a revelação da sua importância na prevenção ou controlo da infecção por HIV-1, sem afetar a saúde do indivíduo portador do polimorfismo, levou ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, desde a interferência na interação do vírus com o co-recetor CCR5 à inibição da expressão funcional dos co-recetores CCR5 (25).

De modo a interferir com a ligação do vírus ao co-recetor CCR5 têm sido desenvolvidos inibidores da entrada competitivos e alostéricos. Os inibidores competitivos incluem derivados da quimiocina RANTES que, para além de competirem com a proteína de superfície, a gp120, para a ligação ao CCR5, induzem a internalização do co-recetor na célula (39). Por sua vez, os inibidores alostéricos não competem com o vírus na ligação ao CCR5, mas ligam-se ao domínio transmembranar do co-recetor, induzindo uma alteração conformacional nas ansas extracelulares que inibe a entrada do HIV-1 na célula (40).

O Maraviroc é um dos inibidores alostéricos desenvolvidos e o único atualmente aprovado pela *Food and Drug Administration* para a infecção por HIV-1 (25,40).

Para inibir a expressão do co-recetor CCR5 têm sido igualmente desenvolvidas algumas abordagens terapêuticas de terapia génica que ainda estão a ser testadas em ensaios

clínicos. A possível eficácia da terapia génica é sustentada pelos resultados obtidos do “Doente de Berlim” (25).

Em 2007, Timothy Brown (também conhecido como Doente de Berlim), um indivíduo infetado com HIV-1, desenvolveu leucemia mielóide aguda, pela qual foi submetido a um transplante de células estaminais hematopoiéticas da medula óssea de um doador compatível portador da mutação CCR5 Δ 32 em homozigotia. Como já foi referido, o polimorfismo em causa, em homozigotia, confere resistência natural à infeção por estirpes R5 trópicas do HIV-1 e o doador de medula foi escolhido tendo em conta esta particularidade genética. Após o transplante, foi descontinuada a terapêutica antirretroviral, que o doente fazia há quatro anos, e desde então a replicação viral permanece indetetável (41).

Embora se tenha verificado o sucesso do transplante, não se pode afirmar que foi possível erradicar o vírus, o que se prende por vários motivos: a possível presença de estirpes X4 trópicas antes do transplante; a deteção de macrófagos com expressão de CCR5 raros cerca de 5 meses após o transplante; e a possível existência de reservatórios celulares com HIV-1 não detetados (41).

É de realçar, no entanto, que apesar de bastante promissor, os riscos associados ao transplante alogénico, que implica quimioterapia e radiação, e o baixo número de doadores compatíveis portadores da mutação em homozigotia, limitam a replicação desta abordagem terapêutica (25,41).

Contudo, os resultados obtidos com este indivíduo constituem a única evidência até à data de que a cura para infeção por HIV-1 pode ser possível. Na pior das hipóteses, o doente de Berlim atingiu uma remissão a longo prazo da infeção por HIV-1 (cura funcional) e, na melhor das hipóteses, pode ter conseguido erradicar o vírus (cura esterilizante) (41).

6. Conclusão

O aparecimento diário de novos casos de indivíduos infetados por HIV e as limitações de sucesso terapêutico observadas com os fármacos antirretrovirais atualmente disponíveis representam, efetivamente, um grave problema de saúde pública a nível mundial.

No entanto, a existência de um grupo raro de indivíduos infetados por HIV-1 capazes de controlar naturalmente a replicação viral e modular a progressão da doença, na ausência de tratamento, constitui a prova de que a remissão da infeção a longo prazo pode ser um objetivo alcançável.

Os mecanismos envolvidos no controlo da infeção nestes indivíduos são, provavelmente, multifatoriais. Contudo, estão já identificados vários fatores do hospedeiro associados ao controlo natural da infeção por HIV-1, como são exemplo os polimorfismos genéticos que interferem com a ligação do vírus às células-alvo, tanto pela restrição da expressão dos co-recetores à superfície das células, como pelo aumento da produção de inibidores competitivos. Destes, destaca-se o polimorfismo no gene codificante do co-recetor CCR5, mais especificamente, o polimorfismo CCR5 Δ 32. Este polimorfismo é um dos fatores genéticos do hospedeiro mais estudados, pela revelação da sua importância no controlo da infeção, e cujo fundamento sustentou a estratégia terapêutica adotada para o tratamento da leucemia mielóide aguda num indivíduo infetado por HIV-1. Após ser submetido a um transplante de células estaminais hematopoiéticas da medula óssea de um doador compatível portador da mutação CCR5 Δ 32 em homocigotia, o doente de Berlim, como ficou conhecido, permanece desde então sem carga viral detetável e representa, até à data, o caso mais próximo de cura da infeção.

A disposição dos co-recetores do HIV-1 à superfície das células e a sua estrutura conservada torna-os um alvo acessível para o desenvolvimento de novos fármacos, como é o caso do Maraviroc, já instituído na terapêutica, e outros inibidores da entrada e novas abordagens de terapia génica que ainda estão a ser testados em ensaios clínicos.

Assim, o estudo aprofundado dos mecanismos envolvidos no controlo natural da infeção por HIV-1 pode estar na base do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas eficazes na cura funcional da infeção.

7. Referências Bibliográficas

- (1) NYAMWEYA, S., HEGEDUS, A., JAYE, A., ROWLAND-JONES, S., FLANAGAN, K.L., MACALLAN, D.C. – **Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis**. *Reviews in Medical Virology*. 23:4 (2013) 221-240.
- (2) WORLD HEALTH ORGANIZATION – **HIV/AIDS**. [Acedido a 30 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
- (3) BARRÉ-SINOUSI, F., CHERMANN, J.C., REY, F., NUGEYRE, M.T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VÉZINET-BRUN, F., ROUZIOUX, C., ROZENBAUM, W., MONTAGNIER, L. – **Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)**. *Science*. 220:4599 (1983) 868-871.
- (4) THE INTERNATIONAL AIDS SOCIETY SCIENTIFIC WORKING GROUP ON HIV CURE – **Towards an HIV cure: a global scientific strategy**. *Nature Reviews Immunology*. 12:8 (2012) 607-614.
- (5) UNAIDS – **Latest Statistics On The Status Of The AIDS Epidemic: Global HIV Statistics**. [Acedido a 22 de junho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- (6) WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Prevent HIV, test and treat all - WHO support for country impact**. [Acedido a 25 de junho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/2016-progress-report/en/>
- (7) SAEZ-CIRION, A., JACQUELIN, B., BARRÉ-SINOUSI, F., MÜLLER-TRUTWIN, M. – **Immune responses during spontaneous control of HIV and AIDS: what is the hope for a cure?**. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 369:1645 (2014) 20130436.
- (8) BUCKHEIT, R.W., SALGADO, M., MARTINS, K.O., BLANKSON, J.N. – **The implications of viral reservoirs on the elite control of HIV-1 infection**. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 70:6 (2013) 1009-1019.
- (9) DEEKS, S.G., WALKER, B.D. – **Human Immunodeficiency Virus Controllers: Mechanisms of Durable Virus Control in the Absence of Antiretroviral Therapy**. *Immunity*. 27:3 (2007) 406-416.

- (10) OKULICZ, J.F., LAMBOTTE, O. – **Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers**. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 6:3 (2011) 163-168.
- (11) SPECTER, S. **Clinical Virology Manual**. 4th Ed. Washington, DC: ASM Press, 2009. ISBN 978-1-55581-462-5.
- (12) DE GOEDE, A.L., VULTO, A.G., OSTERHAUS, A.D., GRUTERS, R.A. – **Understanding HIV infection for the design of a therapeutic vaccine. Part I: Epidemiology and pathogenesis of HIV infection**. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 73:2 (2015) 87-99.
- (13) SIERRA, S., KUPFER, B., KAISER, R. – **Basics of the virology of HIV-1 and its replication**. *Journal of Clinical Virology*. 34:4 (2005) 233-244.
- (14) COSTIN, J.M. – **Cytopathic mechanisms of HIV-1**. *Virology Journal*. 4 (2007) 100.
- (15) ROMANI, B., ENGELBRECHT, S., GLASHOFF, R.H. – **Functions of Tat: the versatile protein of human immunodeficiency virus type 1**. *Journal of General Virology*. 91 (2010) 1-12.
- (16) GREWE, B., UBERLA, K. – **The human immunodeficiency virus type 1 Rev protein: ménage à trois during the early phase of the lentiviral replication cycle**. *Journal of General Virology*. 91 (2010) 1893-1897.
- (17) ZHENG, Y.-H., JEANG, K.-T., TOKUNAGA, K. – **Host restriction factors in retroviral infection: promises in virus-host interaction**. *Retrovirology*. 9 (2012) 112.
- (18) LOEFFELHOLZ, M.J., HODINKA, R.L., YOUNG, S., PINSKY, B. **Clinical Virology Manual**. 5th Ed. Washington, DC: ASM Press, 2016. ISBN 978-1-55581-914-9.
- (19) TURNER, B.G., SUMMERS, M.F. – **Structural Biology of HIV**. *Journal of Molecular Biology*. 285:1 (1999) 1-32.
- (20) SHAW, G.M., HUNTER, E. – **HIV Transmission**. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2:11 (2012).
- (21) THE AETC NATIONAL COORDINATING RESOURCE CENTER - **HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems**. [Acedido a 14 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <https://aidsetc.org/guide/hiv-classification-cdc-and-who-staging-systems>

- (22) BECERRA, J.C., BILDSTEIN, L.S., GACH, J.S. – **Recent Insights into the HIV/AIDS Pandemic.** *Microbial Cell.* 3:9 (2016) 451-475.
- (23) PENNING, P.S. – **HIV Drug Resistance: Problems and Perspectives.** *Infectious Disease Reports.* 5:1 (2013) e5.
- (24) **Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy.** Geneva: World Health Organization, 2017. ISBN 978-92-4-155006-2.
- (25) SANTA-MARTA, M., DE BRITO, P.M., GODINHO-SANTOS, A., GONCALVES, J. – **Host Factors and HIV-1 Replication: Clinical Evidence and Potential Therapeutic Approaches.** *Frontiers in Immunology.* 4 (2013) 343.
- (26) POROPATICH, K., SULLIVAN, D.J. – **Human immunodeficiency virus type 1 long-term non-progressors: the viral, genetic and immunological basis for disease non-progression.** *Journal of General Virology.* 92 (2011) 247-268.
- (27) BAKER, B.M., BLOCK, B.L., ROTHCHILD, A.C., WALKER, B.D. – **Elite Control of HIV Infection: Implications for Vaccine Design.** *Expert Opinion on Biological Therapy.* 9:1 (2009) 55-69.
- (28) ALKHATIB, G. – **The biology of CCR5 and CXCR4.** *Current Opinion in HIV and AIDS.* 4:2 (2009) 96-103.
- (29) LUSSO, P. – **HIV and the chemokine system: 10 years later.** *The EMBO Journal.* 25:3 (2006) 447-456.
- (30) BALOTTA, C., BAGNARELLI, P., VIOLIN, M., RIDOLFO, A.L., ZHOU, D., BERLUSCONI, A., CORVASCE, S., CORBELLINO, M., CLEMENTI, M., CLERICI, M., MORONI, M., GALLI, M. – **Homozygous delta 32 deletion of the CCR-5 chemokine receptor gene in an HIV-1-infected patient.** *AIDS.* 11:10 (1997) 67-71.
- (31) FAURE, E., ROYER-CARENZI, M. – **Is the European spatial distribution of the HIV-1-resistant CCR5-Delta32 allele formed by a breakdown of the pathocenosis due to the historical Roman expansion?.** *Infection, Genetics and Evolution.* 8:6 (2008) 864-874.
- (32) GALVANI, A.P., NOVEMBRE, J. – **The evolutionary history of the CCR5-Delta32 HIV-resistance mutation.** *Microbes and Infection.* 7:2 (2005) 302-309.

- (33) MCDERMOTT, D.H., ZIMMERMAN, P.A., GUIGNARD, F., KLEEBERGER, C.A., LEITMAN, S.F., MURPHY, P.M. – **CCR5 promoter polymorphism and HIV-I disease progression.** *The Lancet.* 352:9131 (1998) 866-870.
- (34) SMITH, M.W., DEAN, M., CARRINGTON, M., WINKLER, C., HUTTLEY, G.A., LOMB, D.A., GOEDERT, J.J., O'BRIEN, T.R., JACOBSON, L.P., KASLOW, R., BUCHBINDER, S., VITTINGHOFF, E., VLAHOV, D., HOOTS, K., HILGARTNER, M.W., O'BRIEN, S.J. – **Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-I infection and disease progression.** *Science.* 277:5328 (1997) 959-965.
- (35) VIDAL, F., VILADÉS, C., DOMINGO, P., BROCH, M., PEDROL, E., DALMAU, D., KNOBEL, H., PERAIRE, J., GUTIÉRREZ, C., SAMBEAT, M.A., FONTANET, A., DEIG, E., CAIRÓ, M., MONTERO, M., RICHART, C., MALLAL, S. – **Spanish HIV-I-infected long-term nonprogressors of more than 15 years have an increased frequency of the CX3CR1 249I variant.** *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 40:5 (2005) 527-531.
- (36) SAHA, K., BENTSMAN, G., CHESS, L., VOLSKY, D.J. – **Endogenous Production of β -Chemokines by CD4⁺, but Not CD8⁺, T-Cell Clones Correlates with the Clinical State of Human Immunodeficiency Virus Type I (HIV-I)-Infected Individuals and May Be Responsible for Blocking Infection with NonSyncytium-Inducing HIV-I In Vitro.** *Journal of Virology.* 72:1 (1998) 876-881.
- (37) LIU, H., CHAO, D., NAKAYAMA, E.E., TAGUCHI, H., GOTO, M., XIN, X., TAKAMATSU, J., SAITO, H., ISHIKAWA, Y., AKAZA, T., JUJI, T., TAKEBE, Y., OHISHI, T., FUKUTAKE, K., MARUYAMA, Y., YASHIKI, S., SONODA, S., NAKAMURA, T., NAGAI, Y., IWAMOTO, A., SHIODA, T. – **Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-I disease progression.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 96:8 (1999) 4581-4585.
- (38) GONZALEZ, E., KULKARNI, H., BOLIVAR, H., MANGANO, A., SANCHEZ, R., CATANO, G., NIBBS, R.J., FREEDMAN, B.I., QUINONES, M.P., BAMSHAD, M.J., MURTHY, K.K., ROVIN, B.H., BRADLEY, W., CLARK, R.A., ANDERSON, S.A., O'CONNELL, R.J., AGAN, B.K., AHUJA, S.S., BOLOGNA, R., SEN, L., DOLAN, M.J., AHUJA, S.K. – **The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-I/AIDS susceptibility.** *Science.* 307:5714 (2005) 1434-1440.

- (39) ALKHATIB, G., LOCATI, M., KENNEDY, P.E., MURPHY, P.M., BERGER, E.A. – **HIV-1 coreceptor activity of CCR5 and its inhibition by chemokines: independence from G protein signaling and importance of coreceptor downmodulation.** *Virology*. 234:2 (1997) 340-348.
- (40) DORR, P., WESTBY, M., DOBBS, S., GRIFFIN, P., IRVINE, B., MACARTNEY, M., MORI, J., RICKETT, G., SMITH-BURCHNELL, C., NAPIER, C., WEBSTER, R., ARMOUR, D., PRICE, D., STAMMEN, B., WOOD, A., PERROS, M. (2005). – **Maraviroc (UK-427,857), a Potent, Orally Bioavailable, and Selective Small-Molecule Inhibitor of Chemokine Receptor CCR5 with Broad-Spectrum Anti-Human Immunodeficiency Virus Type I Activity.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 49:11 (2005) 4721-4732.
- (41) YUKL, S.A., BORITZ, E., BUSCH, M., BENTSEN, C., CHUN, T.-W., DOUEK, D., EISELE, E., HAASE, A., HO, Y.-C., HÜTTER, G., JUSTEMENT, J.S., KEATING, S., LEE, T.-H., LI, P., MURRAY, D., PALMER, S., PILCHER, C., PILLAI, S., PRICE, R.W., ROTHENBERGER, M., SCHACKER, T., SILICIANO, J., SILICIANO, R., SINCLAIR, E., STRAIN, M., WONG, J., RICHMAN, D., DEEKS, S.G. – **Challenges in Detecting HIV Persistence during Potentially Curative Interventions: A Study of the Berlin Patient.** *PLoS Pathogens*. 9:5 (2013).