



Farmácia do Bessa



Margarida Maria Costa Guimarães Cunha

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Prevenção da Transmissão Vertical do HIV” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.<sup>a</sup> Inês Teixeira e da Professora Doutora Ana Miguel Matos e 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

Margarida Maria Costa Guimarães Cunha

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Prevenção da Transmissão Vertical do HIV” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.<sup>a</sup> Inês Teixeira e da Professora Doutora Ana Miguel Matos e 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, Margarida Maria Costa Guimarães Cunha, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2005102601, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Prevenção da Transmissão Vertical do HIV” 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, 1 de setembro de 2017.

Margarida Maria Costa Guimarães Cunha

## **Agradecimentos**

Finalizado o meu estágio curricular, não posso deixar de agradecer à equipa da Farmácia do Bessa que tão bem me acolheu. Muito obrigada a todas por terem contribuído para a minha aprendizagem, por todos os conhecimentos transmitidos e pelo bom ambiente de trabalho que me proporcionaram.

Um agradecimento especial à Dra. Inês, pelas oportunidades, pelo tempo despendido comigo, pela paciência, pela calma e tranquilidade que me transmitiu nas mais diversas situações. Obrigada por me inculcar a vontade de saber sempre mais e por ser uma referência a seguir no meu futuro profissional.

À Professora Doutora Ana Miguel pela amizade, sensibilidade, disponibilidade constante, simpatia e empatia. O meu muito obrigada pela “segunda oportunidade”, pela exigência e exemplo de profissionalismo.

À minha Família, Amigos e ao Pedro, que contribuíram, das mais diversas formas, para que esta etapa chegasse ao fim. Por todas as palavras, abraços e atos de pura amizade e cumplicidade, que guardo na minha memória... Há, aqui dentro, um cantinho especial para cada um de vós.

Por fim, aos meus pais e irmão, por serem o meu eterno porto seguro. Obrigada por me permitirem esta longa e aventureira jornada académica, por me acompanharem incondicionalmente, no melhor e pior da vida. Serei, para sempre, grata por vos ter ao meu lado!

# Índice

## **CAPÍTULO I**

<b>RELATÓRIO DE ESTÁGIO.....</b>	<b>1</b>
<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>2</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>3</b>
1.1 Âmbito do relatório.....	3
1.2 Farmácia do Bessa.....	3
1.3 Atividades desenvolvida durante o estágio.....	4
<b>2. ANÁLISE SWOT.....</b>	<b>5</b>
2.1 PONTOS FORTES.....	6
2.2 PONTOS FRACOS.....	14
2.3 OPORTUNIDADES.....	16
2.4 AMEAÇAS.....	22
<b>3. CASOS PRÁTICOS DE INDICAÇÃO FARMACÊUTICA.....</b>	<b>23</b>
<b>4. CONCLUSÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>27</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>28</b>

## **CAPÍTULO 2**

<b>MONOGRAFIA.....</b>	<b>34</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>35</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>36</b>
<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>37</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>38</b>
<b>2. HIV na gravidez.....</b>	<b>42</b>
2.1 Acompanhamento preconcepção para mulheres infetadas com HIV.....	42
2.2 Diagnóstico de HIV em mulheres grávidas.....	44
2.3 Mulher grávida infetada com HIV.....	45
2.3.1 Avaliação inicial.....	45

2.3.2 ART na prevenção da transmissão vertical.....	46
2.3.2.1 Teratogenicidade de fármacos antirretrovirais na gravidez.....	47
2.3.2.2 Efeitos adversos de ART na gravidez.....	51
2.3.2.3 Fatores a considerar na seleção de ART na mulher grávida.....	52
2.3.3 Mulheres grávidas infetadas com HIV que já se encontram a fazer terapêutica antirretroviral.....	53
2.3.4 Mulheres grávidas infetadas com HIV que nunca realizaram terapêutica antirretroviral (antirretroviral – <i>naïve</i> ).....	55
2.3.4.1 Regime preferido.....	57
2.3.4.2 Fármacos alternativos.....	58
2.3.4.3 Recomendações gerais.....	59
2.4 Profilaxia da transmissão vertical no parto.....	60
2.4.1 Planeamento do parto.....	60
2.4.2 Profilaxia farmacológica.....	61
<b>3. Conclusão.....</b>	<b>62</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>64</b>

# **CAPÍTULO I**

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

**Farmácia do Bessa**

## **Lista de Abreviaturas**

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

ANF – Associação Nacional de Farmácias

DCI – Denominação Comum Internacional

FEFO – *First Expired, First Out*

FIFO – *First in, First Out*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PVF – Preço de Venda à Farmácia

PVP – Preço de Venda ao Público

RSP – Receita Sem Papel

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Valormed – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda



# **I. INTRODUÇÃO**

## **I.1 Âmbito do relatório**

O estágio curricular em farmácia comunitária, como parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), reveste-se da maior importância, uma vez que nos permite, como futuros profissionais de saúde, ter contacto com o contexto prático da atividade de farmacêutico comunitário, bem como colocar em prática os conhecimentos teóricos e técnicos adquiridos ao longo dos semestres que compõe o curso. Constitui não só uma oportunidade para sedimentar conhecimentos previamente adquiridos como também para integrar e desenvolver sentido crítico e interventivo face às variadas situações com as quais nos deparamos no cenário de farmácia comunitária.

O farmacêutico comunitário é, muitas vezes, o primeiro profissional a quem o utente recorre e/ou o último com quem contacta, facto que confere ao farmacêutico uma responsabilidade acrescida e que deve representar uma oportunidade de desafio pessoal e profissional, motivação e aprendizagem contínua.

O presente relatório reporta ao estágio curricular realizado na Farmácia do Bessa, localizada na cidade do Porto, que me acolheu entre o período de 16 de janeiro a 30 de junho de 2017, num total de 810 horas. O estágio decorreu sob a orientação da Dra. Inês Flores Ramos de Azevedo Teixeira, farmacêutica e diretora de loja da Farmácia do Bessa.

Este relatório encontra-se de acordo com as normas orientadoras da unidade curricular “Estágio” do MICF para o ano lectivo de 2016/2017, redigido sob a forma de análise SWOT fundamentada (pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças). Fazem, igualmente, parte do relatório algumas observações que valorizaram o estágio, nomeadamente alguns casos práticos que considero integrantes dos meus conhecimentos teóricos e que foram observados na prática da frequência do estágio.

## **I.2 Farmácia do Bessa**

A Farmácia do Bessa, sob direção técnica da Dra. Alexandra Mirandela da Costa Vieira e propriedade do Dr. António Pereira Névoa (adquirida pelo mesmo no ano de 2010), localiza-se na rua O Primeiro de Janeiro, nº 424, na localidade do Porto. Aberta 365 dias por ano, com horário de funcionamento alargado até às 22 horas, a Farmácia do Bessa,

com uma localização privilegiada, possui um parque de estacionamento privativo e gratuito para os seus utentes.

A escolha desta farmácia para a realização do meu estágio curricular partiu do facto de esta ter ligação a outras farmácias pertencentes ao mesmo proprietário, nomeadamente à Farmácia Barreiros, uma farmácia de referência na cidade do Porto, à qual pertence também uma óptica e uma loja de artigos ortopédicos. A Farmácia Barreiros dispõe de múltiplas valências, entre elas vários laboratórios destinados à produção de medicamentos manipulados, onde tive oportunidade de estagiar durante um breve período do meu estágio curricular. Desta forma, o estágio iniciado na Farmácia do Bessa permitiu-me ter contacto com realidades distintas de farmácia comunitária, uma vez que pude estagiar em ambas, as quais se distinguem pelo tipo de público, tecnologia e dimensão física, mas que se igualam no que diz respeito à excelência e qualidade do serviço prestado ao utente.

### **1.3 Atividades desenvolvida durante o estágio**

No meu primeiro dia de estágio foi-me apresentada a farmácia, a equipa técnica, os diversos espaços que a constituem e foi-me fornecida toda a informação acerca do aprovisionamento, do qual destaco a forma de organização de gavetas e lineares de acordo com os prazos de validade inscritos na embalagem segundo o conceito FEFO (*First Expired, First Out*) e/ou segundo o conceito FIFO (*First In, First Out*). Foi-me explicado que, inicialmente, o meu trabalho se iria realizar maioritariamente na parte de *back office* e, posteriormente, passaria a estar mais presente na área de atendimento ao público. Assim, iniciei as minhas tarefas, recepcionando, conferindo, e arrumando medicamentos e outros produtos de saúde nas gavetas e lineares correspondentes. Esta tarefa permitiu-me ter um primeiro contacto com o sistema *Sifarma 2000*<sup>®</sup>, bem como a familiarização com nomes comerciais dos diferentes laboratórios e a associação de princípios ativos com os mesmos. Tomei conhecimento de alguns conceitos de gestão de *stocks*, gestão e regularização de devoluções, sistema de reservas e controlo de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.

Numa fase mais avançada, participei na realização de inventários e verificação de prazos de validade por gamas de produtos, auxiliava a responsável pelo arquivamento da documentação contabilística e colaborei no processamento de receituário, nomeadamente na conferência, correção e impressão de verbetes dos respetivos lotes.

Gradualmente, passei a estar mais presente na zona de balcão, assistindo ao atendimento farmacêutico, atividade em que, aos poucos, fui integrada. Assim, tive a oportunidade de iniciar o atendimento ao público, dispensando medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), indicando medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e aconselhando produtos de dermofarmácia e cosmética, suplementos alimentares, entre outros produtos.

Durante todo o estágio efetuei medições de parâmetros fisiológicos (pressão arterial) e bioquímicos (colesterol total, triglicerídeos, glicemia e ácido úrico).

A Farmácia do Bessa participa habitualmente em ações de sensibilização/rastreios na comunidade pelo que pude participar ativamente em algumas delas, constituindo estas uma oportunidade de colocar em prática os meus conhecimentos e também desenvolver competências de comunicação com o público.

Numa fase final do estágio deixei a Farmácia do Bessa e realizei duas semanas de estágio no laboratório de medicamentos manipulados na Farmácia Barreiros, o que constituiu um dos momentos mais desafiantes e motivadores do meu estágio curricular.

Para além de todas as atividades desenvolvidas, a Farmácia do Bessa proporcionou-me a oportunidade de assistir a inúmeras formações, sobre os mais variados temas, dentro e fora do grupo de farmácias. A lista de formações a que assisti encontra-se em anexo (ANEXO I).

## **2. ANÁLISE SWOT**

A análise SWOT consiste numa ferramenta que nos permite avaliar o posicionamento de uma organização ou atividade. Essa avaliação consiste na determinação dos Pontos Fortes (*Strengths*), e Pontos Fracos (*Weaknesses*), sendo estes considerados fatores internos, e na determinação das Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), fatores externos e que derivam do meio envolvente.

Através da elaboração de uma análise SWOT ao meu estágio curricular, foi possível chegar à seguinte tabela, na qual são especificadas as características do meu estágio, de acordo com a classificação utilizada neste tipo de análise.

**Tabela I** – Análise SWOT ao Estágio Curricular

<b>Pontos fortes</b>	<b>Pontos fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Farmácia e equipa técnica</li><li>• Localização da farmácia</li><li>• Atividades de <i>back office</i></li><li>• Atendimento ao público</li><li>• Processamento de receituário</li><li>• Serviços prestados pela farmácia</li><li>• Presença de colega estagiária</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aconselhamento ao utente</li><li>• Tempo de balcão</li><li>• Autonomia</li><li>• Encomendas e compras</li></ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Formações</li><li>• Medicamentos manipulados</li><li>• Ações de intervenção na comunidade</li><li>• Quadro temporal do estágio</li><li>• Serviço noturno, fins de semana e feriados oficiais</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Confiança do Utente</li><li>• Disponibilidade de Informação</li></ul>

## **2.1 PONTOS FORTES**

### **2.1.1 Farmácia e equipa técnica**

A farmácia do Bessa é uma farmácia com uma dimensão média, constituída por várias áreas, devidamente identificadas e definidas. A área de atendimento ao público é constituída apenas por 3 balcões de atendimento, estando o restante espaço destinado a gôndolas e lineares onde estão expostos produtos de dermofarmácia e cosmética, puericultura, saúde oral e emagrecimento. Esta área está claramente organizada, com divisórias, material publicitário chamativo, informação acerca de promoções em vigor e organizadas tendo em conta as preferências dos utentes e de acordo com a sazonalidade dos produtos. Ainda na área de atendimento ao utente, existe um gabinete destinado à realização de medições de

parâmetros fisiológicos e bioquímicos, bem como dois gabinetes individualizados e de apoio ao utente, um que se destinava, principalmente, às consultas de nutrição semanais e o outro, devidamente equipado, para a administração de vacinas e medicamentos injetáveis. Ambos os gabinetes eram, por vezes, utilizados para ações de aconselhamento e mini faciais realizadas pontualmente pelas marcas que são comercializadas na farmácia.

Na parte traseira da farmácia localizava-se o armazém, bastante grande, onde se encontram além de gavetas e lineares destinados ao armazenamento de produtos em excesso, a área de medicamentos de frio, armazenados em frigoríficos, uma área de trabalho que se destinava, entre outras funções, à recepção de encomendas. Ainda na zona de *back office*, existe um gabinete de direção técnica, laboratório, copa e instalações sanitárias.

Elevando a qualidade dos serviços de saúde prestados na Farmácia do Bessa existe uma equipa técnica com alto nível de qualificação e formação. Esta equipa é constituída por quatro farmacêuticas e uma técnica de farmácia. Durante o período que mediou o meu estágio, a farmácia contou comigo e com outra estagiária do MICEF, proveniente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. A equipa da Farmácia do Bessa destaca-se pelo seu dinamismo, espírito de entreatajuda, cooperação, aprendizagem contínua e um forte sentido de responsabilidade no desempenho das suas tarefas. Cada uma das colaboradoras era responsável por uma tarefa específica dentro da farmácia, conferindo-lhes responsabilidades acrescidas. No entanto, todas possuíam conhecimentos e competências para a execução de tarefas nas mais variadas vertentes que abrangem a farmácia comunitária, desde a gestão de lineares das marcas, verificação de prazos de validade, execução de montras, conferência de receituário e faturação, gestão de encomendas, dispensa, aconselhamento e indicação farmacêutica.

Devido à equipa multidisciplinar e versátil da Farmácia do Bessa vi a minha integração nesta equipa facilitada, uma vez que demonstravam uma disponibilidade constante para me ensinar, tirar dúvidas, bem como auxiliar em novas tarefas que me eram atribuídas. Para além disso, verifiquei que estas características, inerentes à equipa, lhes conferia uma grande capacidade de se aproximarem do utente, correspondendo às suas necessidades e, de alguma forma, fidelizar.

### **2.1.2 Localização da farmácia**

A Farmácia do Bessa encontra-se bem localizada, estando, simultaneamente, perto dos principais acessos externos à cidade do Porto bem como muito próxima da Avenida da

Boavista, uma das mais movimentadas da cidade. Encontra-se, igualmente, num local com bons acessos através de transportes públicos (metro e autocarros). Nas imediações existem várias escolas, clínicas médicas, lojas de comércio tradicional, bancos, habitações e um complexo desportivo (Estádio do Bessa).

Por todos estes motivos, o público da farmácia é bastante diversificado, envolvendo várias faixas etárias, grupos socioeconómicos e graus de instrução. Na Farmácia do Bessa encontramos clientes com diferentes perfis, dos quais destaco a população idosa, por norma polimedicada, vários habitantes da zona, professores e funcionários das escolas envolventes, atletas do Futebol Clube Boavista e utentes que, por proximidade a uma clínica de fertilidade, procuravam muitas vezes a farmácia para adquirir a medicação prescrita bem como para usufruir do serviço de administração de medicamentos injetáveis que alguns tratamentos de fertilidade exigem.

A diversidade de público verificada foi altamente benéfica, uma vez que pude contactar com diversas situações e realidades, o que me obrigou a personalizar e a desenvolver o meu sentido de comunicação, adaptando-o a cada situação, bem como a ter contacto com diversos tipos de casos clínicos e farmacoterapia, destacando aqui os tratamentos de fertilidade.

### **2.1.3 Atividades de *back office***

O grande número de encomendas recebidas diariamente, do armazenista ou diretamente de laboratórios, permitiu-me um primeiro contacto intensivo com medicamentos e outros produtos de saúde comercializados na farmácia. Uma vez que fui, inicialmente, alocada à função de dar entrada de encomendas, obtive a noção dos medicamentos com maior saída, familiarizei-me com todos os produtos de saúde existentes na farmácia, aprendi a trabalhar com o sistema informático *Sifarma 2000*<sup>®</sup> e, acima de tudo, comecei a relacionar o DCI com os nomes comerciais dos medicamentos. Sendo a prescrição por DCI obrigatória por lei <sup>(1)</sup> este contacto inicial constituiu uma vantagem que se refletiu posteriormente no atendimento ao público, permitindo-me dispensar com mais facilidade e rapidez o medicamento solicitado.

A atividade de recepcionar encomendas envolvia vários passos, para os quais fui alertada a dar o máximo de atenção, tal como a confirmação do prazo de validade (que deveria ser modificado no sistema caso aquele que existisse fosse superior ao inscrito na embalagem recebida e no caso de não existir nenhum em *stock*) e à conferência do PVP que, trimestralmente, pode sofrer, ou não, alterações. Esta tarefa é da maior importância, uma

vez que os medicamentos com preço “antigo” devem ser armazenados com essa indicação, para que no ato da dispensa estes sejam dispensados em primeiro lugar e também para evitar complicações junto do utente pagador. Outros pontos, na conferência da encomenda, abrangiam a confirmação do número de unidades recebidas, o PVF, as bonificações e o acerto da margem de lucro para a farmácia. É importante referir que a recepção e armazenamento de encomendas de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes exigia também especial atenção.

Para além da recepção e conferência de encomendas, realizei devoluções de produtos que não se encontravam em bom estado para dispensa ou que tinham sido pedidos por engano. Todos os medicamentos ou produtos que estivessem assinalados no sistema como reserva ou estivessem pagos eram colocados em locais distintos destinados para o efeito e ordenados por ordem alfabética de forma a facilitar a sua dispensa.

Quanto ao armazenamento, era minha função como estagiária, arrumar e organizar gavetas e lineares da forma mais correta. A organização dos espaços segundo o método FEFO e/ou FIFO é fulcral para a dispensa correta dos medicamentos bem como para a viabilidade económica da farmácia, principalmente quando se tratam de medicamentos com menor rotatividade. Nas gavetas encontram-se armazenados os medicamentos de marca, enquanto os medicamentos genéricos estão dispostos em lineares, organizados segundo ordem alfabética, dosagem e margem de lucro para a farmácia. Alguns medicamentos de venda livre encontram-se dispostos nos lineares adjacentes ao balcão de atendimento ao público, facilitando assim a sua indicação e dispensa. Todos os medicamentos de venda livre e produtos de saúde encontrados na Farmácia do Bessa encontram-se, obrigatoriamente, marcados com o preço de venda ao público definido pela farmácia, de forma a que essa informação esteja disponível ao consumidor quando este, livremente, explora os lineares existentes na área de atendimento e/ou facilitando também a colaboradora no aconselhamento e venda dos produtos em questão, sem ter de recorrer ao sistema informático para disponibilizar essa informação.

Durante o período de *back office* auxiliei a colaboradora responsável pelo arquivamento de faturas relativas a encomendas diárias provenientes de vários fornecedores e laboratórios, e documentos relativos a psicotrópicos e estupefacientes, bem como documentos relativos a notas de crédito regularizadas e outros documentos contabilísticos. Participei também na verificação periódica de prazos de validade e na realização de inventários por gamas de produtos. Este tipo de tarefas, apesar de aparentemente serem pouco cativantes, eram cruciais para a minha aprendizagem, já que, aos poucos, fui tomando conhecimento do lugar certo de cada produto ou medicamento, facto que me auxiliou

bastante no atendimento, uma vez que não dispondo de tecnologia (robô) tornava o processo de atendimento mais célere por não ter de procurar no armazém aquilo que me havia sido solicitado ao balcão.

Para além disto, presenciei a gestão de *stocks*, por parte da direção, realização de encomendas diárias e encomendas pontuais e urgentes.

Desta forma, ao longo deste período, obtive a noção da relevância do trabalho de *back office*, percebendo, facilmente, o impacto que o bom desempenho neste tipo de tarefas têm no momento da cedência de medicamentos e outros produtos de saúde, já que uma dispensa rápida e eficaz permite ao farmacêutico aproveitar o tempo de atendimento para comunicar com o utente fornecendo todas as informações necessárias e relevantes acerca da sua utilização, deixando o utente satisfeito e, potencialmente, fidelizado.

#### **2.1.4 Atendimento ao público**

À medida que o estágio foi avançando fui tendo a oportunidade de presenciar os atendimentos ao público. Sendo a componente de atendimento ao público um ponto fulcral do estágio curricular, empenhei-me afincadamente nesta tarefa, que não se afigurou, de todo, fácil, mas que ao mesmo tempo constitui um enorme desafio, uma vez que é nesta fase que nos é permitido aplicar a maioria dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, desenvolver capacidades de comunicação e adequa-las a cada utente, bem como prestar aconselhamento de acordo com as necessidades que apresentam.

A equipa da farmácia do Bessa forneceu-me todas as ferramentas necessárias para que pudesse desempenhar as minhas tarefas com o maior rigor possível, nomeadamente no que respeita ao sistema informático que, a meu ver, apresenta inúmeras particularidades com as quais é necessário estar familiarizado de modo a promover um bom atendimento. Desta forma, depois de adquirir alguma destreza com o sistema e de me sentir mais confortável ao balcão, pude, assim, iniciar o atendimento ao público, tarefa que foi sempre supervisionada pela farmacêutica responsável pelo turno em que me encontrava a cada momento e que se mostrou sempre disponível para resolver qualquer problema que surgisse bem como para me auxiliar em qualquer questão ou dúvida que tivesse relativa ao aconselhamento e indicação farmacêutica. Numa fase final do estágio, pude colaborar nos atendimentos em horas de maior afluência de utentes, o que me obrigava a trabalhar sob uma certa pressão e de forma mais autónoma, o que contribuiu imenso para o meu desenvolvimento profissional a esse nível. Os pagamentos que eram efetuados em numerário são realizados através do sistema central de CashGuard®, que calcula automaticamente o



troco a devolver ao utente. Este tipo de sistema, para além de evitar eventuais erros que pudessem ocorrer caso o troco fosse realizado pelo operador, é rápido e permite ao farmacêutico dispensar mais tempo ao utente, para além de deixar uma imagem de profissionalismo e modernidade por parte da farmácia. Ainda dentro deste âmbito, na fase final do estágio foi-me delegada a responsabilidade sobre o código de *Sifarma 2000*<sup>®</sup> que utilizava ficando responsável por, no final do dia, realizar o meu apuro contabilístico, facto que constituiu para mim um depositar de confiança no meu trabalho.

Acredito cada vez mais que, nos dias que correm, o farmacêutico possui competências que permitem elevar a farmácia para um patamar de excelência, que não se limita a um espaço comercial mas também a um local de prestação de serviços de saúde de qualidade e que se pode diferenciar dos outros circuitos comerciais do medicamento que existem neste momento. Desta forma, o atendimento ao público foi extremamente motivador e gratificante, sendo, sem dúvida, o ponto mais forte do meu estágio curricular, despertando em mim uma enorme vontade de seguir a carreira de farmácia comunitária.

### **2.1.5 Processamento de receituário**

Durante o meu período de estágio passou a ser obrigatório o novo modelo de receita, a Receita Sem Papel (RSP). Este modelo eletrónico trouxe várias vantagens, entre elas a inclusão de fármacos comparticipados e não comparticipados na mesma receita, incluindo num único receituário todos os produtos de saúde prescritos (facilitando aos utentes o seu registo no portal das finanças). Para além disso, a prescrição pode ser disponibilizada ao utente por mensagem de texto (SMS) através do telemóvel, *e-mail*, ou através de guia de tratamento em papel. O farmacêutico beneficia deste sistema, por haver uma menor probabilidade de ocorrência de erros na cedência de medicamentos, e o utente beneficia também uma vez que poderá optar por só levantar alguns dos medicamentos prescritos, dando-lhe a possibilidade de levantar os restantes em farmácias diferentes e em datas distintas <sup>(2)</sup>. No entanto, tal como acontece com as receitas manuais, as receitas electrónicas em papel poderão continuar a existir em diversos casos e em determinadas exceções, como determina a lei. Por esse motivo, durante o meu período de estágio tive a oportunidade de efetuar atendimentos processando os três tipos de receitas que ainda coexistem.

Apesar da RSP ter surgido recentemente, o volume de receitas manuais e electrónicas em papel que surgem na farmácia continua a ser significativo e implica que as mesmas sejam conferidas e corrigidas. As receitas médicas são organizadas e agrupadas por

organismo (sistema e subsistema de saúde) e, posteriormente, por lotes. A conferência e correção de receitas é essencial para que o receituário enviado para faturação não contenha erros. Cada receita é verificada por, pelo menos, três colaboradores, sendo a primeira verificação realizada no ato da dispensa. Esta conferência inicial consiste na verificação de todos os elementos requeridos (prazo de validade, assinatura e vinheta do médico prescriptor e do local de prescrição, organismo ou subsistema ao qual o utente pertence, exceções, número de embalagens prescritas). Uma segunda conferência passa pela análise de todos os elementos acima descritos, bem como pela confrontação dos medicamentos prescritos com os dispensados, sem esquecer a assinatura do utente no local designado para o efeito, o carimbo da farmácia, data da dispensa e assinatura do colaborador responsável. A terceira conferência da receita é efetuada pela farmacêutica responsável pela impressão do verbete de identificação do lote. A oportunidade que me foi dada para participar nesta conferência de receituário ajudou-me a tomar contacto com os inúmeros subsistemas e regimes de comparticipação que existem, tornando, posteriormente, a dispensa de MSRM ao utente mais clara e rápida.

Em relação aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, pude presenciar e participar no controlo mensal das saídas deste tipo de medicamentos, através da comparação dos talões de dispensa com a lista de saída destes medicamentos da farmácia. O controlo destes medicamentos é mais rigoroso, exige os dados do médico, do doente e do adquirente, informação que é posteriormente, comunicada ao Infarmed.

### **2.1.6 Serviços prestados na farmácia**

Como parte integrante dos serviços farmacêuticos, a Farmácia do Bessa presta à comunidade uma panóplia de serviços diferenciados, nomeadamente a medição de parâmetros fisiológicos (pressão arterial), parâmetros bioquímicos (determinação do colesterol total/HDL, triglicéridos, glicemia e ácido úrico), e determinação do peso, altura e índice de massa corporal, possuindo para o efeito uma balança adequada. Para além disso, todas as farmacêuticas da Farmácia do Bessa estão habilitadas a administrar vacinas e medicamentos injetáveis. A consulta de nutrição, clínica ou integrada no programa de emagrecimento Dieta EasySlim<sup>®</sup>, também está disponível semanalmente.

Uma vez que a Farmácia do Bessa está ligada à Farmácia Barreiros, alguns serviços disponíveis nesta última estão também ao dispor do utente na Farmácia do Bessa. Destaco os produtos de ortopedia, a preparação de medicamentos manipulados e o serviço de FarmaPack<sup>®</sup>. Este serviço consiste no reacondicionamento individualizado da medicação,

para as diferentes tomas ao longo do dia, em saquetas individuais e rigorosamente preparadas de acordo com a prescrição médica. Este sistema é ideal para ser utilizado por idosos, polimedicados, doentes com distúrbios cognitivos, pessoas com autonomia reduzida, cuidadores que supervisionem a medicação de doentes e instituições como lares ou clínicas de saúde. Este sistema é assim seguro, por evitar erros de medicamentos, dosagens e esquecimento de tomas, auxilia na adesão à terapêutica e no cumprimento da terapêutica indicada pelo médico (medicamento, hora, dose e via de administração certa) <sup>(3)</sup>.

Sempre que possível, a Farmácia do Bessa participa ativamente em ações de intervenção na comunidade como rastreios e ações de sensibilização para determinadas patologias.

Durante todo o meu estágio realizei a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, interagindo mais ativamente com utentes habituais, e tive oportunidade de participar em algumas das ações interventivas na comunidade, podendo por em prática conhecimentos previamente adquiridos, contactando com o público em geral, aconselhando sobre medidas não farmacológicas e estilos de vida saudáveis, incrementando e promovendo a saúde e bem estar geral da população.

Sempre que me foi possível, colaborei no processo de fecho e registo de embalagens do Valormed.

### **2.1.7 Presença de colega estagiária**

A presença de uma colega estagiária do MICF no período de estágio concomitante ao meu, de janeiro a junho, pareceu-me, inicialmente, uma desvantagem. No entanto, a organização que fizemos por turnos, tirando partido do horário de funcionamento alargado da farmácia, alternando os horários de trabalho a cada semana, permitiu que permanecesse a maior parte das horas de estágio sozinha, beneficiando, assim, do total acompanhamento e suporte da equipa da Farmácia do Bessa. Nas poucas horas de estágio que partilhávamos por dia, desenvolvemos um grande espírito de entreaajuda, colaborando mutuamente nas tarefas que nos eram atribuídas, realizando essas mesmas tarefas de forma mais eficaz e célere, o que nos deixava rapidamente disponíveis para outras tarefas como, por exemplo, o atendimento ao público.

## **2.2 PONTOS FRACOS**

### **2.2.1 Aconselhamento ao utente**

Uma das maiores dificuldades que senti ao longo do estágio foi a articulação entre os conhecimentos teóricos que adquiri ao longo do MICF com as diversas situações com que me deparei no contexto prático de farmácia comunitária. Apesar de ter tido um ensino aprofundado sobre as patologias mais frequentes que incidem na população em geral e as terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas correspondentes, uma intervenção assertiva e dotada de espírito crítico é crucial para que um bom atendimento, indicação e aconselhamento seja realizado por parte do farmacêutico. Neste sentido, sentia-me, inicialmente, bastante insegura no atendimento ao público, tendo muitas vezes que recorrer ao apoio da equipa técnica da farmácia para que me tirassem algumas dúvidas e me auxiliassem no processo de aconselhamento ao utente. Para estas situações contribuíram alguns fatores, nomeadamente o nervosismo e insegurança que considero serem normais quando se iniciam tarefas de maior responsabilidade mas também algumas lacunas na minha formação, nomeadamente no que toca a áreas de puericultura, dermofarmácia e cosmética, medicamentos de uso veterinário e saúde oral.

Apesar destas dificuldades iniciais, fui-me adaptando e progressivamente fui colmatando as falhas que inicialmente caracterizavam os meus atendimentos. As formações, nas mais diversas áreas de saúde, que tive oportunidade de frequentar contribuíram para que pudesse corrigir os meus erros e superar-me a cada atendimento. Neste processo de aprendizagem intensiva que foi o atendimento ao público, a equipa técnica da farmácia deu-me o suporte necessário para que realizasse esta tarefa com rigor e teve um papel crucial para que o meu desempenho melhorasse a cada dia.

### **2.2.2 Tempo de balcão**

Como referi anteriormente, o meu estágio iniciou-se na parte de *back office*, cuja experiência foi extremamente importante para que compreendesse o impacto que o trabalho nesta área tem naquela que é a finalidade primordial de uma farmácia, a prestação de serviços de saúde com o máximo de rigor e qualidade. Por este motivo, estive durante muito tempo alocada às funções de *back office* para que, quando passasse à fase seguinte, de atendimento ao público, fosse capaz de, à semelhança de todas as colaboradoras, prestar e desenvolver essa função de acordo com os parâmetros de qualidade de serviço que

caracterizam a Farmácia do Bessa e aos quais os utentes estão habituados, ou seja, um serviço de qualidade e excelência. No entanto, considero que a minha integração na função de atendimento ao público se iniciou tarde, tendo em conta o tempo de estágio que me restava, pelo que o tempo que pude estar exclusivamente ao balcão foi pouco extenso. Aliado a esta introdução mais tardia, o facto de me sentir responsável pela recepção e armazenamento de encomendas, levava a que muitas vezes abandonasse o balcão para desempenhar essas tarefas de *back office*. Em momentos em que havia uma menor afluência de utentes à farmácia colaborava na tarefa de verificação de prazos de validade e na realização de inventários. Desta forma, para não abandonar e por estar concentrada na tarefa que me tinha sido atribuída, continuava o meu trabalho perdendo, dessa forma, boas oportunidades para realizar atendimentos. À medida que me fui apercebendo desta questão e uma vez que me sentia preocupada por não estar a avançar ao ritmo que considerava que seria o indicado, tomei a iniciativa de partilhar a minha inquietação com a minha orientadora dentro da farmácia que, prontamente, me auxiliou e promoveu, juntamente com toda a equipa técnica, a minha permanência ao balcão de uma forma mais frequente.

### **2.2.3 Autonomia**

À medida que o estágio foi avançando foi-me atribuído um certo grau de autonomia no desempenhar das minhas tarefas, o que constituiu um ponto positivo pelo depósito de confiança que, progressivamente, fui sentindo. Quando iniciei o atendimento ao público, obtive indicação para realizá-los sempre perto da farmacêutica responsável pelo turno, não só para ser mais fácil a supervisão do meu trabalho mas também para meu benefício, uma vez que me encontrava sempre perto da farmacêutica mais qualificada para me prestar ajuda em caso de surgimento de qualquer problema ou dúvida. Na realização desses atendimentos utilizava o código de *Sifarma 2000*<sup>®</sup> da farmacêutica responsável, de forma a facilitar a identificação de erros contabilísticos que pudessem ser detetados no fecho de caixa, refletindo-se aqui também o rigor que existia a este nível. Se, por um lado, a supervisão constante constituía uma segurança para mim, porque evitava que pudesse cometer algum erro no atendimento, o que poderia comprometer, no momento ou posteriormente, e de alguma forma a farmácia, o facto de estar permanentemente a ser acompanhada e observada limitava, um pouco, o desenvolvimento das minhas competências, quer a nível de manuseamento do sistema informático, quer a nível do desenvolvimento de competências de comunicação com o utente. Senti que, só numa fase final do estágio, me deram a liberdade necessária para que pudesse proceder a atendimentos sozinha, do princípio ao fim do

mesmo. Só nesta fase me foi possível realizar os atendimentos com o código de *Sifarma 2000*<sup>®</sup> que me correspondia, enquanto estagiária. Nestes atendimentos, praticamente desprovidos de apoio e muitas vezes realizados sob pressão devido à afluência de utentes, cometi alguns erros, alguns relacionados com o processamento de receituário (nomeadamente no que diz respeito aos inúmeros organismos e subsistemas de saúde existentes), com a realização de descontos a utentes, bem como com a utilização do cartão das farmácias portuguesas. Não obstante o prejuízo dos meus atos, foi com este tipo de atendimentos que me senti, verdadeiramente, num processo de aprendizagem intensiva, uma vez que me via obrigada a desembaraçar sozinha e a ultrapassar os obstáculos que surgiam ao longo do atendimento sem ter de recorrer ao apoio da equipa. Por esse motivo, esta fase do estágio foi sem dúvida a mais produtiva no que diz respeito ao desenvolvimento das minhas competências técnicas, de comunicação e como profissional e especialista do medicamento.

#### **2.2.4 Encomendas e compras**

Salvo a realização de encomendas urgentes, processo realizado através do sistema *Sifarma 2000*<sup>®</sup>, diretamente ao fornecedor preferencial, ou por telefone, a realização de encomendas diárias era um procedimento no qual nunca participei ativamente, apesar de ter presenciado e de me ter sido explicado como o mesmo se processava.

No que diz respeito a compras realizadas diretamente a laboratórios, bem como a negociação de descontos e bonificações, não tive a oportunidade de saber como estas se processam. Isto porque, a Farmácia do Bessa, estando associada à Farmácia Barreiros, não tinha responsabilidades neste tipo de compras, uma vez que estas eram realizadas pela Diretora Geral, não estando assim ao meu alcance poder presenciar este processo de compra direta.

### **2.3 OPORTUNIDADES**

#### **2.3.1 Formações**

No decorrer do meu estágio foi-me dada a oportunidade de assistir a muitas formações, tanto na farmácia como em locais externos a ela, num total de 32 formações.

Pertencendo a Farmácia do Bessa ao mesmo proprietário da Farmácia Barreiros, todas as colaboradoras e estagiárias eram chamadas a assistir às formações quase semanais que decorriam na Farmácia Barreiros. Estas formações eram promovidas pelos representantes dos laboratórios cujas marcas tinham maior expressão de vendas nas farmácias pertencentes ao grupo. Consistiam em formações curtas, com uma duração de cerca de uma hora e visavam a atualização dos colaboradores acerca da alteração, remoção ou introdução de novos produtos de saúde no mercado. Frequentemente, era realizada uma análise ou revisão dos produtos que constituem as diversas gamas das marcas, nomeadamente de produtos de dermofarmácia e cosmética, o que me permitiu ter um primeiro contacto com certos tipos de produtos, gamas e laboratórios. Estas formações eram extremamente úteis porque nos era fornecida informação científica que nos poderia auxiliar posteriormente no aconselhamento ao utente.

Fora do grupo de farmácias, assisti a inúmeras formações que abordaram temas diversos como nutrição infantil e no idoso, afeções respiratórias, acompanhamento da grávida e produtos de dermofarmácia e cosmética. Como estagiária, tive o privilégio de ver o meu horário de trabalho flexibilizado, de forma a poder assistir a todas as formações e fui fortemente encorajada pela equipa técnica da Farmácia do Bessa a aproveitá-las como exemplo de formação contínua a que o farmacêutico deve estar sujeito <sup>(4)</sup>, constituindo esta uma forma de tomar contacto com novos produtos e dados científicos potencialmente aplicáveis nos cuidados farmacêuticos. Destaco, nestas formações externas, os cursos gerais oferecidos pelos laboratórios de produtos de dermofarmácia e cosmética, que abordavam as gamas completas das marcas comerciais.

Para além disso, aconselhada pela minha orientadora de estágio, tomei a iniciativa de frequentar o curso de Suporte Básico de Vida e o Curso Inicial de Administração de Vacinas e Medicamentos Injetáveis. Apesar de não estar habilitada, ainda, para a administração de vacinas e medicamentos injetáveis na farmácia enquanto estagiária, tirei proveito dos conhecimentos adquiridos nesta formação, uma vez que pude utilizar estes conhecimentos no aconselhamento a doentes que administravam a si próprios medicamentos injetáveis por via subcutânea. Ainda assim, penso que, a longo prazo, estas formações serão uma mais valia no meu currículo.

No Anexo I encontram-se discriminadas todas as formações que frequentei, bem como as datas e locais onde foram realizadas.

### 2.3.2 Medicamentos Manipulados

A Farmácia do Bessa apesar de possuir instalações para a preparação de medicamentos manipulados não os produzia, uma vez que estes eram requisitados ao Laboratório de Manipulados da Farmácia Barreiros. Desta forma, na Farmácia do Bessa tive apenas a oportunidade de reconstituir preparações extemporâneas (antibióticos para uso pediátrico).

De forma a poder ter contacto com a produção de medicamentos manipulados frequentei durante duas semanas do meu estágio o Laboratório de Manipulados da Farmácia Barreiros. Estes estão equipados com todo o material necessário à produção de medicamentos manipulados exigido por lei <sup>(5)</sup> e com a mais recente tecnologia para garantir eficácia, qualidade e segurança na preparação de medicamentos manipulados. A Farmácia Barreiros dispõe de três laboratórios de manipulação onde são produzidas fórmulas magistrais e oficinais homeopáticas e alopáticas. Durante a minha permanência nestes laboratórios tive, assim, a possibilidade de me integrar na equipa de farmacêuticos que compunham a equipa de laboratório. Pude, assim, participar na preparação de diversas formas farmacêuticas, como soluções, suspensões, preparações semissólidas, cápsulas e produtos homeopáticos. O estágio no laboratório de manipulados constituiu um enorme desafio, não só por me permitir o contacto com técnicas e tecnologia avançada, mas também por me dar a oportunidade de colocar em prática conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF, conhecimentos esses provenientes, na sua maioria, das várias unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica. Para além de poder participar na elaboração dos diversos medicamentos, pude ter noção do funcionamento de um laboratório de medicamentos manipulados de grandes dimensões e com um grande volume de trabalho. De uma forma geral, compreendi como são processadas as várias requisições de medicamentos que chegavam ao laboratório diariamente, a gestão e aprovisionamento de matérias primas. Dispondo de um sistema informático próprio para a gestão das diversas requisições, tarefa que era levada a cabo a tempo inteiro pelo farmacêutico responsável pelo laboratório, não tive a percepção de como era calculado o PVP de cada manipulado. No entanto, pude presenciar o modo como eram elaboradas as fichas de preparação de cada medicamento e a forma como são verificadas/validadas as matérias primas e técnicas de preparação. No final da elaboração de cada medicamento este deve ser rotulado, rótulo esse que era composto pelo nome do utente a quem se destina, data de preparação do manipulado, prazo de validade, informação sobre o lote, posologia, modo de conservação e advertências necessárias. Depois de devidamente rotulado, o manipulado era inserido numa embalagem



em cartão adequada ao tamanho do recipiente e novamente rotulado, sendo esta uma tarefa também desempenhada por mim no decorrer do meu estágio no laboratório de preparação de medicamentos manipulados.

Todos os que circulavam no laboratório são obrigados a utilizar vestuário e calçado adequado e todos os manipulados são produzidos de acordo com a legislação e segundo as boas práticas farmacêuticas para a produção de medicamentos manipulados em farmácia de oficina <sup>(6)</sup>.

No anexo II encontram-se alguns exemplos de medicamentos manipulados que tive oportunidade de preparar, bem como informação acerca de matérias primas, métodos de preparação, ensaios de conformidade e rotulagem.

O estágio no laboratório de manipulados acrescentou mais vantagens ao meu estágio curricular. Tendo tido a possibilidade de troca de farmácia, durante este curto período pude experienciar, observar e constatar a dinâmica, ambiente de trabalho, entre outros aspetos, que se vivenciam numa farmácia de grandes dimensões, com um horário de funcionamento de vinte e quatro horas por dia e que é constituída por cerca de trinta colaboradores. Pude também observar o funcionamento de um robô e do sistema informático associado a este, bem como observar o laboratório onde se realiza o serviço de reacondicionamento de fármacos, FarmaPack<sup>®</sup>, anteriormente referido. A acrescentar a tudo isto, pude contactar com outros colegas, trocar ideias e impressões e estabelecer contactos com pessoas da minha área profissional. Contactar de perto com os administradores de um grande grupo como o da Farmácia Barreiros constituiu também um ponto positivo. Por todos estes fatores, considero que a minha passagem, ainda que breve, pela Farmácia Barreiros, foi um enorme desafio e, com certeza, uma mais valia para o meu futuro profissional.

### **2.3.3 Ações de intervenção na comunidade**

A intervenção da farmácia na comunidade pode ser realizada de diversas formas, que incluem a participação e realização de rastreios e ações de sensibilização para determinadas patologias, de forma a promover a saúde e bem-estar geral da população. A Farmácia do Bessa promove ativamente essa intervenção e, como estagiária, fui abrangida nas atividades em que, durante o meu período de estágio, a Farmácia do Bessa participou. Neste sentido, assisti a uma formação realizada na Escola Secundária Fontes Pereira de Melo, localizada nas imediações da farmácia, cujo tema foi “Nutrição e Hábitos Alimentares Saudáveis” e que foi ministrada pela nutricionista que, semanalmente, presta o serviço de nutrição fornecido pela

Farmácia do Bessa. De uma forma mais ativa, tive oportunidade de participar em mais três ações de intervenção na comunidade, sendo que duas delas foram realizadas também na Escola Secundária Fontes Pereira de Melo e a terceira num lar e centro de dia para idosos, numa ação organizada pela ANF ao abrigo do programa *Dignitude*.

Nas ações realizadas na escola, foram abordados temas como a “Saúde Oral” e “Doenças cardiovasculares”. Na primeira ação, correspondente ao tema “Saúde Oral”, tive oportunidade de elaborar um folheto informativo (disponível no Anexo III) que foi distribuído aos alunos depois de uma apresentação oral levada a cabo por parte de uma farmacêutica da Farmácia do Bessa e que abordou assuntos como as patologias orais mais frequentes, bem como formas de tratamento das mesmas e aconselhamento acerca de hábitos e estilos de vida saudáveis a adoptar. Esta ação foi realizada em parceria com uma clínica médica dentária que se disponibilizou para um pequeno rastreio aos alunos envolvidos. Na segunda ação realizada, foi abordado a tema “Doenças Cardiovasculares” e a farmácia do Bessa participou na mesma promovendo a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, bem como aconselhando todos os que se disponibilizaram para essas medições, abrangendo alunos, professores e funcionários da escola.

De todas as ações promovidas, a que mais me marcou por ter sido altamente gratificante, foi o rastreio realizado no Centro de Ação Social da freguesia de Aldoar, uma ação promovida pela ANF Porto, como comemoração do primeiro aniversário do programa *abem:*, um programa desenvolvido pela associação *Dignitude* <sup>(7)</sup>. O programa *abem:* tem como principal missão assegurar que todos os portugueses tenham acesso aos medicamentos, identificando cidadãos com baixos rendimentos e/ou em situação de carência económica, atribuindo-lhes um cartão de beneficiário que lhes permite obter os medicamentos necessários em qualquer farmácia do país. Nesta ação comemorativa, a Farmácia do Bessa participou como voluntária na medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos. Para além disso, foi possível contactar com a população, maioritariamente idosa e polimedicada, tendo constituído uma oportunidade para desenvolver a minha capacidade de comunicação com este tipo de público-alvo, podendo adaptar o meu discurso nas recomendações dadas. À parte disso, foi muito gratificante poder dar um pouco de mim como pessoa, conversando e dispensando atenção a alguns utentes do Centro que apresentavam, notoriamente, carências a nível social.

Todas as ações desenvolvidas foram importantes na minha aprendizagem e despertaram em mim uma enorme vontade em participar em mais ações deste âmbito e intervir mais na comunidade, pondo à sua disposição os meus conhecimentos como profissional de saúde.

### **2.3.4 Quadro temporal do estágio**

O facto do meu estágio ter decorrido no período compreendido entre janeiro e junho permitiu-me um contacto mais intensivo e abrangente com aqueles que são a maioria dos produtos sazonais. Nestes incluo os medicamentos associados a patologias do sistema respiratório (gripes, constipações e dores de garganta), medicamentos associados a alergias características do período primaveril e produtos solares e cuidados da pele que surgiram com o aproximar dos meses de verão. Assim, à medida que os produtos adquiriam maior expressão na farmácia, fui adquirindo mais informações sobre os mesmos, o que contribuiu para que conseguisse indica-los e, principalmente, aconselhar sobre o seu uso.

### **2.3.5 Serviço noturno, fins de semana e feriados oficiais**

Dado o grande número de farmácias existentes na cidade do Porto, o serviço noturno era realizado pontualmente, com uma periodicidade de cerca de dois meses. Assim que me foi possível, assisti a algumas horas deste serviço de forma a ficar familiarizada com a forma como este serviço de cedência de medicamentos e outros produtos de saúde se processa, tendo em conta que o acesso ao interior da farmácia é restrito e o atendimento é feito através de um postigo. Constatei que há pouca afluência de utentes à farmácia de serviço, facto que se deve, a meu ver, ao número considerável de farmácias que funcionam em regime permanente de atendimento nesta região do país.

Por iniciativa própria e por me ter sido colocada essa possibilidade pela minha orientadora no início do meu estágio, compareci na farmácia em horário de fim de semana e de feriados oficiais, no intuito de perceber as alterações na dinâmica da farmácia quando comparado com dias úteis. Pude verificar que, tanto o número de utentes como o volume de encomendas era menor que o habitual nestes dias, o que me permitiu ter mais tempo para tirar dúvidas com a equipa técnica da farmácia, participar de tarefas mais morosas em conjunto com as colaboradoras, bem como poder fazer atendimentos de uma forma mais calma e descontraída.

## **2.4 AMEAÇAS**

### **2.4.1 Confiança do Utente**

A falta de confiança do utente relativamente à atividade farmacêutica surge por vezes como um obstáculo no papel que o farmacêutico desempenha e nos serviços que presta. Esta falta de confiança pode, por vezes, ser intensificada se o utente encontrar ao seu dispor um farmacêutico estagiário. Se, por vezes, alguns utentes se demonstraram compreensivos em relação à minha posição na farmácia, compreendendo e até afirmando que a prática é essencial para que, no futuro, seja uma boa profissional, outro tipo de utentes demonstraram alguma relutância em relação ao meu atendimento. Em alguns atendimentos que realizei senti a sua apreensão, chamando-me por vezes à atenção para alguns pormenores relacionados com a venda como, por exemplo, o desconto que estaria associado à sua ficha de cliente no sistema informático, demonstrando, claramente, desconfiança em relação ao meu desempenho. Em casos raros, foi-me pedido que solicitasse a colaboração de outra farmacêutica para que o atendimento fosse realizado.

Do meu ponto de vista, esta falta de confiança no farmacêutico estagiário pode constituir uma desvantagem, porque nos priva de aprendizagem e experiência, ao mesmo tempo que constitui uma oportunidade para desenvolver outros aspetos como a postura e atitude, podendo transmitir segurança e confiança ao utente com que nos deparamos, criando a empatia necessária para que o utente se sinta confortável com o atendimento que irá receber.

### **2.4.2 Disponibilidade de informação**

Vivemos numa era em que a informação flui a uma grande velocidade, sendo que são várias as formas a que o cidadão pode ter acesso a informação de saúde, informação essa que, na maior parte dos casos, não é recolhida junto de um profissional de saúde. Este facto acarreta algumas consequências para o farmacêutico comunitário mas também para o próprio utente. Por vezes, a fonte de informação a que o utente recorre não é a mais fidedigna e pode ser interpretada de forma incorreta, tornando o acesso a esta informação pouco vantajosa ou, no limite, perigosa. Para o farmacêutico representa também uma ameaça, uma vez que muitas vezes se depara com um utente que, quando entra na farmácia, já se encontra decidido em relação ao produto de saúde ou medicamento que vem adquirir. Desta forma, dificulta a intervenção farmacêutica, não proporcionando ao profissional de

saúde a possibilidade de compreender as suas necessidades reais e poder aconselhar e indicar até outro tipo de produto ou medicamento mais adequado a alguma situação mais específica.

Por outro lado, a disponibilidade de informação através dos *media*, por vezes excessiva e sensacionalista, alerta o utente para determinadas patologias, o que o leva a recorrer, em primeira instância, à farmácia para esclarecer as suas dúvidas e inquietações. Este facto deve representar para o farmacêutico um desafio, para que se mantenha atualizado e num processo de aprendizagem constante, mas também uma oportunidade para alterar o paradigma que muitos utentes têm, o de encarar a farmácia como uma mera superfície comercial, podendo esta constituir uma oportunidade para promover a farmácia, o farmacêutico e os serviços de saúde diferenciadores por ele prestados.

### **3. CASOS PRÁTICOS DE INDICAÇÃO FARMACÊUTICA**

A automedicação consiste na “utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de quadros de saúde passageiros e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”<sup>(8)</sup>. Desta forma, em situações de prevenção, tratamento de sintomas e afeções que não necessitam de consulta médica, o farmacêutico tem um papel crucial na indicação e gestão da automedicação.

Nesta secção refiro alguns casos que ocorreram ao longo do meu estágio curricular nos quais tive possibilidade de intervir, indicando MNSRM bem como aconselhando acerca da sua utilização e medidas não farmacológicas a adoptar.

- I. Uma jovem dirigiu-se à farmácia e solicitou um medicamento para tratar a obstipação, referindo que há alguns dias que tinha dificuldade em defecar. Questionei-a sobre a utilização, em outras situações, de algum laxante, ao que respondeu que não era hábito utilizar este tipo de medicamentos. Em conversa referiu que mudou recentemente de emprego e a sua alimentação se tinha alterado um pouco em função disso. Optei por indicar um laxante expensor de volume fecal, constituído por *Ispaghula* e *Cassia angustifolia*, o Agiolax<sup>®</sup>. Expliquei o modo de ação do medicamento e como deveria ser tomado – colocar os grânulos na língua, sem mastigar ou esmagar, e engolir com água ou

bebida morna e abundância, de preferência após o jantar e, em caso de necessidade, antes do pequeno-almoço. Posteriormente forneci alguns conselhos que abrangeram medidas não farmacológicas como a inclusão de fibras alimentares na sua alimentação, o aumento da ingestão de líquidos e a prática de exercício físico regular.

2. Uma mulher adulta dirigiu-se à farmácia solicitando um antibiótico (fosfomicina) para tratar uma infeção urinária. Expliquei à doente que não poderia ceder o medicamento solicitado sem receita médica e que seria importante consultar um médico para avaliar a situação. A utente referiu que aquele era o antibiótico que utilizava sempre que uma infeção urinária surgia, o que era bastante frequente. Uma vez que a cedência de antibiótico não era possível, indiquei-lhe um suplemento alimentar contendo extrato de arando vermelho, Cystiberry<sup>®</sup>, para ajudar a tratar mas também a prevenir futuras infeções, explicando que o poderia fazer posteriormente e em simultâneo com antibioterapia. Recomendei também um gel de limpeza íntimo indicado a higienização das mucosas, com pH adequado para a manutenção e equilíbrio da flora íntima - Uriage GYN-PHY<sup>®</sup>. No meu aconselhamento referi que deveria consultar o médico com alguma urgência e ter alguns cuidados básicos no seu dia a dia para prevenir infeções do trato urinário, tal como a ingestão adequada de líquidos, cuidados de higiene íntima diária e evitar o uso de vestuário demasiado apertado.
  
3. Um utente dirigiu-se à farmácia queixando-se de dor de dentes e solicitando algum medicamento ou produto que diminuísse e/ou eliminasse a dor. Sugeri a aplicação de um *spray* anestésico local, como o Dentispray<sup>®</sup> (benzocaína), para ser utilizado até quatro vezes por dia, e um colutório para desinfeção oral contendo clorhexidina como o EluPerio<sup>®</sup>. Indiquei ainda um anti-inflamatório (AINE), para o caso da dor persistir. Sugeri o ibuprofeno a 200 mg, de oito em oito horas, após uma refeição, referindo que, em caso de necessidade, poderia tomar dois comprimidos em cada toma, não excedendo, contudo, a dose de seis comprimidos diários. No final do meu atendimento ressalvei a necessidade de consultar, assim que possível, um médico dentista, uma vez que poderia existir algum problema de saúde oral subjacente que necessitasse de tratamento imediato.

4. Uma utente dirigiu-se à farmácia questionando-me sobre a possibilidade de adquirir uma embalagem de zolpidem sem receita médica, alegando ser de Lisboa e não ter possibilidade de solicitar a receita junto de um médico. Expliquei que não poderia ceder o medicamento sem receita médica e fiz algumas questões acerca do uso do medicamento. Referiu que o utilizava em SOS, uma vez que viaja bastante em trabalho e sente, por vezes, necessidade de recorrer ao medicamento para regularizar os seus horários de descanso. Apresentei-lhe algumas opções, como o Valdispert Rapid<sup>®</sup>, medicamento que a utente rejeitou por já ter experimentado e não ter surtido o efeito desejado. Apresentei-lhe a opção de adquirir uma embalagem de Dormidina<sup>®</sup>, um MNSRM indicado na dificuldade temporária em adormecer. Expliquei à utente o tipo de medicamento de que se tratava e questionei-a acerca de alguma patologia ou condição clínica que pudesse possuir, bem como se fazia alguma medicação habitual. Não sendo uma utente habitual da farmácia, poderia vir a apresentar alguma contraindicação ou necessitar de alguma precaução especial. Depois de ter aceitado a minha sugestão, aconselhei-a sobre a toma, enfatizando que o medicamento não deveria ser utilizado por um período superior a sete dias, e forneci alguma informação acerca de medidas não farmacológicas que podem ser adoptadas em casos de distúrbio de sono.

#### **4. CONCLUSÃO**

A experiência deste estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia do Bessa assumiu um grande importância na minha introdução e preparação para o mercado de trabalho, não só porque ao longo do estágio fui percebendo que desejo seguir este ramo de atividade farmacêutica mas também porque me permitiu integrar, articular e consolidar conhecimentos que adquiri como estudante do MICEF.

A integração numa equipa de uma farmácia de qualidade e excelência reconhecida, permitiu-me ter uma percepção dos procedimentos, metodologias de trabalho, orgânica e dinâmica de uma farmácia comunitária.

Para além disso, possibilitou-me uma tomada de consciência sobre as dificuldades que e desafios que, dia após dia, as farmácias portuguesas enfrentam e, de uma forma mais abrangente, o sector farmacêutico. Há um longo caminho a percorrer na valorização e reconhecimento do farmacêutico, na sua introdução como parte do Sistema Nacional de

Saúde (SNS) e no que toca a serviços que poderão vir a ser desenvolvidos e prestados nas farmácias comunitárias.

Fazendo uma análise retrospectiva, verifico que o meu estágio curricular foi um período repleto de desafios, de aprendizagem intensiva e de evolução, pessoal e profissional, tendo alcançado os objetivos pretendidos graças à equipa excelente onde me vi inserida, sempre disposta a colaborar e empenhada em fazer-me crescer como profissional de saúde.

O balanço final do estágio é extremamente positivo, já que pude aprofundar conhecimentos, experienciar áreas que não estão muito desenvolvidas na maior parte das farmácias e que acredito que, um dia, se venham a refletir no meu desempenho e profissionalismo.

Por tudo isto, estou convicta de que o meu estágio curricular na Farmácia do Bessa será, com certeza, uma mais valia, a todos os níveis, no meu futuro como profissional.



## **BIBLIOGRAFIA**

1. LEI nº 11/2012, de 08 de março. Diário da República, nº49/2012, Série I
2. “Receita sem Papel”, Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (online). Disponível: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/> (Acedido a 07/07/17)
3. FarmaPack – Dispensa Individualizada de Medicamentos (online). Disponível: <http://farmapack.pt/servico/> (Acedido a 08/08/17)
4. Artigo 83º do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos – Decreto de Lei nº 288/2001, de 10 de novembro. Diário da República, nº261/2001, Série I-A
5. Deliberação nº1500/2004, de 7 de dezembro. Diário da República, nº303/2004, Série II
6. Portaria nº594/2004, de 2 de junho. Diário da República, nº129/2004, Série I-B
7. “Programa abem:” (online). Disponível: <http://www.abem.pt> (Acedido a 08/08/17)
8. Despacho nº17690/2007, de 23 de Julho. Diário da República, nº154/2007, Série II

## ANEXOS

### ANEXO I - Lista de Formações

#### Formações assistidas na Farmácia Barreiros:

- Menarini®: Suplementos alimentares
- Avène®
- Filorga®
- Bailleul®
- Bioderma®
- Caudalie® – gama *Vine Active*
- GSK® – formações em saúde oral e gestão da dor
- Uriage®
- Isdin®
- Noreva®

#### Formações assistidas em locais externos:

<b>Formação</b>	<b>Local</b>	<b>Data</b>
Avène®	Pierre Fabre - Porto	6 de fevereiro
Mustela® – Laboratórios Expanscience	Hotel Crown Plaza - Porto	16 de fevereiro
Klorane®	Pierre Fabre - Porto	20 de fevereiro
“Papel do farmacêutico no acompanhamento da grávida” – Bial/Alliance Healthcare	Hotel Porto Palácio - Porto	21 de fevereiro
Bioderma® – Curso geral	Hotel Porto Palácio - Porto	22 de fevereiro
Acne – Gamas Pierre Fabre	Pierre Fabre - Porto	1 de março
Pele Atópica – Gamas Pierre Fabre	Pierre Fabre - Porto	2 de março
“Nutrição no Idoso” – Nestlé/ANF	Sede ANF - Porto	8 de março
PharmaNord – “Papel do Selénio e Q10”	Hotel Holiday In - Gaia	15 de março
“Rinite Alérgica” – Bial/Alliance Healthcare	Hotel Porto Palácio - Porto	21 de março

Caudalie® – Apresentação nova gama <i>Vine Active</i>	Hotel Yeatman - Gaia	24 de março
Rene Furterer®	Pierre Fabre - Porto	28 de março
Produtos solares – gamas Pierre Fabre	Pierre Fabre - Porto	29 de março
Elancyl®	Pierre Fabre - Porto	12 de abril
Isdin® – Produtos solares	Hotel do Bessa - Porto	20 de abril
Uriage® – Curso geral	Hotel Mercure - Gaia	24 de abril
Milupa® – “Nutrição Infantil”	Hotel Sheraton - Porto	18 de maio
La Roche Posay® – <i>Anthelios</i>	Hotel Vila Galé - Porto	29 de maio
“Técnicas Inalatórias no tratamento da Asma” – Mundicare/Alliance Healthcare	Hotel Porto Palácio - Porto	30 de maio

Outras formações:

- Curso de Suporte Básico de Vida - Cruz Vermelha Portuguesa, Porto (26 de maio)
- Curso de Inicial de Administração de Vacinas e Medicamentos Injetáveis - Gesqaf – Consultoria, Auditoria, Formação, Porto (27 de maio)

## Anexo II – Protocolos de preparação de Medicamentos Manipulados

### I. Suspensão Oral de Trimetoprim 1% (m/V)

Matérias Primas	Quantidade Usada	Unidade
Xarope Simples	59,4000	mL
Trimetoprim	0,6000	g
Essência de Banana	0,0600	mL
Rótulos e cartonagem	1 unidade	
Frasco de vidro âmbar	1 unidade – 125 mL	

Método de Preparação
Verificar o estado de limpeza e desinfetar o material, equipamento e local de trabalho a serem utilizadas;
Pesar o Trimetoprim e transferir para um almofariz de porcelana;
Triturar o pó e adicionar uma pequena quantidade de Xarope simples de modo a formar uma fina pasta homogênea;
Adicionar gradualmente cerca de $\frac{3}{4}$ de Xarope simples, homogeneizando a cada adição;
Transferir o produto obtido para uma proveta rolhada;
Lavar o almofariz com Xarope simples e juntar à proveta;
Adicionar a essência utilizada e homogeneizar;
Completar o volume com Xarope simples e homogeneizar;
Acondicionar em recipiente apropriado e rotular;
Proceder à higienização do material, equipamento e local de trabalho segundo os protocolos internos de limpeza.

Ensaio	Especificação
Aspetto	Suspensão com aspeto homogêneo
Cor	Suspensão incolor
Odor	Suspensão com cheiro característico a banana
pH	Entre 7-8
Conforme a Monografia da FP IX	Descrição da Monografia de Preparações Líquidas de uso Oral – Suspensões
Quantidade	+/- 5% da quantidade a preparar
<b>Advertências</b>	Manter fora do alcance das crianças
	Agitar antes de usar
<b>Conservação</b>	Conservar no frigorífico (2-8°C) e ao abrigo da luz e ar

## 2. Creme de Betametasona 0,05%, Clotrimazol 1% e Gentamicina 0,1%

Matérias Primas	Quantidade Usada	Unidade
Clotrimazol	0,5000	g
Betametasona (Dipropionato)	0,0325	g
Gentamicina (sulfato)	0,0800	g
Creme Cetomacrogol (Cetobase)	49,3875	g
Bisnaga de alumínio	1 unidade – 60 mL	
Rótulos e Cartonagem	1 unidade	

Método de Preparação
Verificar o estado de limpeza e desinfetar o material, equipamento e local de trabalho a serem utilizadas;
Pesar o creme Cetomacrogol diretamente num recipiente Topitec;
Pesar o Clotrimazol, a Gentamicina e a Betametasona e transferir para o Topitec anterior;
Colocar em Homogeneizador Automático Topitec e selecionar programa de tempo/rotação do <i>software</i> pré-definido para esta formulação;
Acondicionar em recipiente apropriado e rotular;
Proceder à higienização do material, equipamento e local de trabalho segundo os protocolos internos de limpeza.

Ensaio	Especificação
Aspeto	Creme com aspeto homogéneo
Cor	Creme de cor branca
Odor	Inodoro
Conforme a Monografia da FP IX	Descrição da Monografia de Preparações semissólidas Cutâneas
Quantidade	+/- 5% da quantidade a preparar

<b>Advertências</b>	Manter fora do alcance das crianças
<b>Conservação</b>	Conservar à temperatura ambiente (< 25°C) e ao abrigo da luz e ar

### 3. Cápsulas de Orlistato 120 mg

<b>Matérias Primas</b>	<b>Quantidade Usada</b>	<b>Unidade</b>
Amido de Milho (Pó)	90,0000	g
Orlistato	24,0000	g
Cápsulas	200 unidades, Tamanho 00, cor: laranja	
Rótulos e cartonagem	2 unidades	
Boião de Plástico p/cápsulas	2 unidades – 175 mL	

<b>Método de Preparação</b>
Verificar o estado de limpeza e desinfetar o material, equipamento e local de trabalho a serem utilizadas;
Pesar o Orlistato e o Amido;
Misturar os pós num almofariz de vidro através da técnica de diluição geométrica;
Preparar e carregar o encapsulador com as cápsulas adequadas ao volume de pó;
Encapsular a mistura de pós;
Acondicionar em recipiente apropriado e rotular;
Proceder à higienização do material, equipamento e local de trabalho segundo os protocolos internos de limpeza.

<b>Ensaio</b>	<b>Especificação</b>
Uniformidade de massa	+/- 5% da massa calculada
Conforme a Monografia da FP IX	Descrição da Monografia “Cápsulas”
Quantidade dispensada	Número exato de cápsulas prescritas
Aspetto	Cápsulas com aspeto íntegro

<b>Advertências</b>	Manter fora do alcance das crianças
<b>Conservação</b>	Conservar à temperatura ambiente (< 25°C) e ao abrigo da luz e ar

## Anexo III – Folheto Informativo (rastreo “Saúde Oral”)

### Frente e verso do folheto

**Escovas Dentárias**

As escovas dentárias devem ser substituídas pelo menos de 3 em 3 meses

**Truque:** mudar de escova no início de cada estação do ano



**Fatores de risco associados a doenças orais**



DIETA RICA EM AÇÚCARES    CONSUMO DE TABACO    CONSUMO DE ALCÓOL EM EXCESSO    HIGIENE ORAL DEFICIENTE

**A prevenção está nas tuas mãos.**

**Ganha uma boca mais saudável e feliz!**



**Saúde Oral**



Farmácia do Bessa

Aconselha-te com o farmacêutico e consulta o teu médico dentista

Escola Secundária Fontes Pereira de Melo  
16 de Maio de 2017

### Interior do folheto


**Saúde Oral**

Saúde oral significa saúde da boca. Uma boca saudável permite falar, sorrir, cheirar, provar, tocar, mastigar, engolir e transmitir emoções com confiança e sem dor, desconforto e doença.

Saúde oral é mais do que um sorriso bonito, é fundamental para a saúde geral e bem-estar.

**Higiene Oral**

O objetivo principal da higiene oral é a remoção da placa bacteriana. Quando se escovam os dentes, a gengiva e a língua, removem-se não só os restos alimentares, como também as bactérias dessa placa que na presença de açúcar formam ácidos, iniciando-se a cárie dentária. Também as doenças das gengivas podem ocorrer devido à placa bacteriana



Dente Normal    Início da Cárie    Dente com Cárie


**Que cuidados devemos ter?**

Uma boca saudável, livre de doenças orais, pode ser mantida desse que se dê a devida atenção à higiene oral, à alimentação e aos estilos de vida:

- A higiene dentária deve iniciar-se com o uso de fio/fita dentária
- Escovar os dentes, durante 2 minutos, pelo menos 2 vezes por dia, sendo uma delas à noite, antes de deitar
- Utilizar um dentífrico com flúor e uma escova manual ou elétrica, que deve ser trocada com frequência
- Escovar a língua no final de cada lavagem
- Não bochechar com água após a escovagem dos dentes
- Limitar o consumo de alimentos e bebidas ricas em açúcar, não fumar e evitar as bebidas alcoólicas
- Visitar o médico dentista com regularidade

**Sabias que...**

Rebuçados, pastilhas elásticas, sumos artificiais, refrigerantes, e outros alimentos (ex: mostarda, ketchup) são ricos em açúcares e altamente prejudiciais para os dentes?



## **CAPÍTULO 2.**

### **MONOGRAFIA**

**“Prevenção da Transmissão Vertical do HIV”**



## Resumo

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) surgiu no final dos anos 70, tornando-se uma das doenças infecciosas mais devastadoras do século XX. Com o surgimento dos primeiros fármacos e com o início da era da *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) foi possível começar a inverter a tendência do número de novas infecções e atrasar a progressão da infecção, tornando, nos dias de hoje, o Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) uma doença crônica. No entanto, a infecção por HIV continua a ser um problema de saúde pública, uma vez que se estima que 36,7 milhões de indivíduos se encontram infectados por todo o mundo, sendo que 1,8 milhões correspondem a infecções em crianças.

A transmissão vertical é uma das formas possíveis de transmissão do vírus, podendo variar de cerca de 15 a 45%, na ausência de qualquer medida preventiva. Esta percentagem pode ser reduzida para valores abaixo de 5% se houver intervenções adequadas em fases em que essa transmissão possa ocorrer (gravidez, parto e aleitamento). A prevenção da transmissão vertical pode, assim, ser alcançada se houver um acompanhamento da grávida por profissionais de saúde qualificados, acesso a terapia antirretroviral durante a gestação, parto e pós-parto, recurso a parto por cesariana e cuidados adequados de alimentação dos recém-nascidos.

Em países abundantes em recursos económicos o risco de transmissão vertical consegue, em alguns países, estar abaixo de 1%. O uso de fármacos antirretrovirais constitui a maior arma na prevenção, ainda que o conhecimento sobre a segurança do uso desses fármacos na gravidez seja limitado.

Em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, nomeadamente na África Subsariana, a infecção por HIV através da transmissão vertical atinge valores inaceitáveis, havendo uma necessidade urgente de instituir e melhorar sistemas de saúde que promovam um maior acesso a cuidados de saúde especializados e direcionados para a erradicação do vírus.

**Palavras-chave:** HIV; Transmissão Vertical; Gravidez; Fármacos Antirretrovirais; Teratogenicidade e Efeitos Adversos.

## **Abstract**

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) has emerged in the late seventies, becoming one of the most devastating infectious diseases of the 20<sup>th</sup> century. With the advent of the first medicines and with the dawn of the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) era, it was possible to start to reverse the trend of new infections and to delay the infection development. As a result, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) has become a chronic disease. However, HIV infection stills a Public Health issue. It is estimated that 36.7 million of people are infected all over the world, of which 1.8 million are children.

Mother-to-child transmission is one of the possible virus transmission pathways, varying between 15 to 45% without any preventive measures. These values can be reduced to values below 5% if the appropriate interventions are performed during the transmission phases (pregnancy, delivery and breast-feeding). The prevention of mother-to-child can thus be achieved with monitoring of the pregnant woman by qualified health professionals, access to antiretroviral therapy during pregnancy, delivery and postpartum, use of cesarean section and adequate nourishment of newborns.

In countries with high economic resources, the MTCT risk can be, in some cases, lower than 1%. The use of antiretroviral medicines represent the most powerful weapon on PMTCT, even though there is limited knowledge regarding its safety in pregnancy.

On the other hand, in middle and low economic resources countries, particularly in Sub-Saharan Africa, MTCT HIV infection reaches intolerable values, leading to an urgent necessity to improve access to health systems that promote more specialized health care and that are focused on HIV eradication.

**Keywords:** HIV; Mother-to-child Transmission; Pregnancy; Antiretroviral drugs; Teratogenicity and Adverse Effects.

## **Lista de Abreviaturas**

ACOG – *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*

APR – *Antiretroviral Pregnancy Registry*

ART – *Terapia Antirretroviral*

AZT – *Zidovudina*

cART – *Regimes combinados de ART*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

DST – *Doenças Sexualmente Transmissíveis*

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EUROCAT – *European Surveillance of Congenital Anomalies*

FDA – *Food and Drug Administration*

HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HIV – *Vírus da Imunodeficiência Humana*

HPV – *Vírus do Papiloma Humano*

IP – *Inibidores de Protease*

MACDP – *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Programme*

OMS – *Organização Mundial de Saúde*

PrEP – *Profilaxia Pré-Exposição*

SCOG – *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*

SIDA – *Síndrome da Imunodeficiência Adquirida*

SNC – *Sistema Nervoso Central*

TB – *Tuberculose*

TR – *Transcriptase Reversa*

UNAIDS – *Joint United Nations Programme on AIDS*

## I. Introdução

A epidemia do Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), surgiu no final dos anos 70 causada por um retrovírus, vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), tornando-se uma das doenças infecciosas mais devastadoras do século XX<sup>1</sup>.

O HIV surgiu no sudeste dos Camarões, após a transmissão do vírus de primatas africanos para humanos, presumivelmente pela exposição de membranas mucosas humanas a sangue ou fluídos corporais de primatas infetados<sup>1</sup>.

São conhecidos dois tipos de HIV: o HIV do tipo 1 e o HIV do tipo 2. O HIV-1, é o responsável pela epidemia mundial do HIV<sup>2</sup>, ao contrário do HIV-2 que permanece mais confinado à África Ocidental<sup>1</sup>. A principal diferença que a infecção por HIV-2 apresenta em relação à infecção por HIV-1 é a de se caracterizar por uma menor carga viral e por um lento progresso para a imunodeficiência, ainda que os sintomas sejam idênticos quando desenvolvidos<sup>1</sup>.

O HIV pertence à família *Retroviridae* que se caracteriza por serem vírus esféricos e envelopados, onde, no seu interior, se encontra uma cápside contendo o genoma viral. O genoma do HIV é composto por duas cadeias simples de RNA, polaridade positiva, compostas por vários genes, dos quais se destacam o gene *gag*, *pol* e *env*. Cada um destes genes codifica para proteínas específicas: o gene *gag* codifica para proteínas estruturais da cápside e nucleocápside, o gene *pol* codifica para várias enzimas como a transcriptase reversa (TR), protease, RNase H e integrase, e, por fim, o gene *env* codifica para glicoproteínas que vão compor o envelope viral e que são absolutamente necessárias para a adsorção e fusão e com as células hospedeiras, como a *gp120*, uma glicoproteína do envelope viral que se liga a receptores CD4<sup>3</sup>. Para que a fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira ocorra, são também necessários coreceptores como o CXCR4 e o CCR5 (coreceptor preferencial)<sup>3</sup>. Assim, o HIV tem como alvo preferencial linfócitos T CD4 ativados. No entanto, outras células contendo este tipo de receptores e coreceptores são susceptíveis de serem também infetadas, como, por exemplo, linfócitos T CD4 em repouso, monócitos, macrófagos e células dendríticas<sup>2</sup>.

Os retrovírus são vírus únicos por possuírem a capacidade de transcreverem o seu genoma em DNA, dupla cadeia, com o auxílio da enzima TR e incorporá-lo no genoma da célula hospedeira, através da enzima integrase. Para além disso, o HIV tem também a particularidade de se manter latente em células infetadas, escapando, de alguma forma ao

sistema imunitário, sendo esta uma das razões pela qual a sua erradicação definitiva seja tão complexa<sup>3</sup>.

A transmissão do HIV ocorre por contacto direto com fluidos biológicos infetados, nomeadamente por via sexual, percutânea ou por transmissão vertical, ou seja, durante a gravidez, parto ou aleitamento<sup>1</sup>. Oitenta por cento dos adultos adquirem a infeção após a exposição a mucosas infetadas, apontando como causa primária para a aquisição do vírus a via sexual<sup>1</sup>.

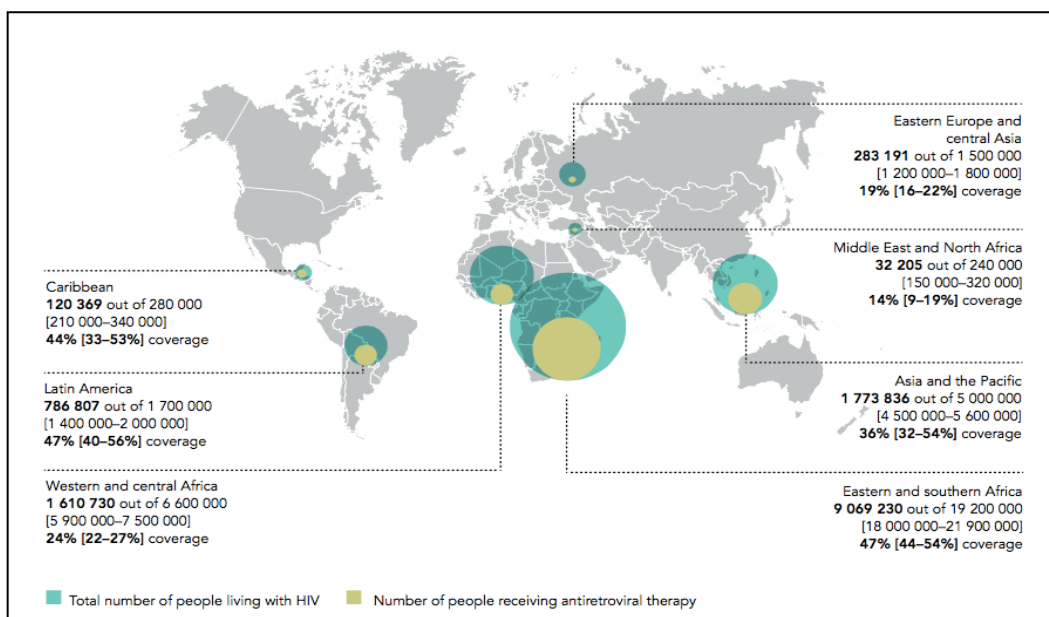
Após um primeiro contacto e conseqüente infeção, 50 a 70% dos indivíduos infetados desenvolvem Síndrome Retroviral Agudo com sintomas semelhantes a um síndrome mononucleósico incluindo febre, faringite, artralgias, mialgias, *rash* do tipo maculopapular, urticária, dor abdominal, dores de cabeça, entre outros. Por norma, a fase aguda da infeção ocorre 4 a 6 semanas após a exposição ao vírus. Contudo, é pouco comum os indivíduos infetados serem diagnosticados durante esta fase aguda<sup>3</sup>, o que representa um problema, uma vez que nesta fase a carga viral plasmática se encontra muito elevada, o que constitui um meio de disseminação do vírus<sup>2</sup>. Após a infeção primária por HIV, os portadores do vírus entram numa fase assintomática que pode durar até 10 anos na ausência de terapêutica antirretroviral. Durante esta fase há uma ativação imunitária crónica e destruição progressiva do sistema imunitário que culmina, inevitavelmente, no desenvolvimento de SIDA, condição que se caracteriza pelo aparecimento de diversas e concomitantes patologias<sup>3</sup>.

O número elevado de infeções por HIV que se registaram nos primeiros anos da história da epidemia alarmaram toda a comunidade científica e governos dos vários países onde o vírus se instalava, levando instituições mundiais de saúde, centros de investigação e indústrias farmacêuticas a concentrarem os seus esforços no controlo da doença. Em consequência disso, métodos de diagnóstico e fármacos foram desenvolvidos, destacando-se a Zidovudina (AZT) como o primeiro fármaco aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da infeção por HIV<sup>4</sup>. Em 1995, com a aprovação pela FDA do primeiro inibidor de protease viral (IP), saquinavir, inicia-se a era da *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART)<sup>5</sup>, o que constituiu um grande avanço terapêutico, uma vez que permitiu que a infeção por HIV, com um prognóstico fatal, se transformasse numa doença crónica monitorizável<sup>6</sup>. Hoje em dia, existem mais de 25 fármacos aprovados que bloqueiam a replicação do HIV em diferentes fases do seu ciclo de vida. A HAART trouxe menos toxicidade e resistência aos fármacos, mais eficácia, segurança, tolerância e melhor adesão à terapêutica, permitindo que a carga viral plasmática do vírus diminua, em 3 meses, para

valores inferiores aos limites de detecção dos métodos de diagnóstico comerciais. No caso dos países desenvolvidos, as *guidelines* permitem que os profissionais de saúde optem por um regime *standard* que se mantém até se verificarem falhas na eficácia desse regime detetadas através da determinação da carga viral e posteriormente, recorrendo a testes de resistência aos fármacos. Em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o uso de regimes *standardizados* de HAART que incluem fármacos de primeira e segunda linha de tratamento antirretroviral mas enfrenta sérias dificuldades devido às falhas no seguimento clínico, monitorização da carga plasmática viral e acesso a testes de resistência aos fármacos<sup>2</sup>. Ainda assim, a introdução da HAART inverteu, pela primeira vez na história da epidemia, os números até então registados e criou um clima de esperança na erradicação da doença<sup>4</sup>. Nesse sentido, os esforços continuavam, e nasceu a *Joint United Nations Programme on AIDS* (UNAIDS), com o objetivo de promover uma ação global contra a epidemia e coordenar esforços entre as nações unidas para a erradicação do vírus<sup>5</sup>.

Desde 2010 têm surgido vários estudos que confirmam a eficácia do início precoce da terapêutica antirretroviral (ART) no controlo do vírus<sup>4</sup>, novos fármacos adicionam novas opções aos regimes terapêuticos, bem como medicamentos genéricos, que vêm diminuir o custo do tratamento, têm sido aprovados<sup>7</sup>. Em 2012, Truvada® (Tenofovir e Emtricitabina), um medicamento aprovado em 2004 pela FDA para o tratamento de adultos e crianças acima dos 12 anos infetados com HIV, em combinação com outros antirretrovirais, viu a sua indicação ser alargada a indivíduos não portadores do vírus mas que apresentavam risco de o adquirir<sup>8</sup>. Assim, a Profilaxia pré-exposição (PrEP) foi aprovada para indivíduos não portadores de HIV, tendo sido considerada uma poderosa forma de profilaxia quando combinada com outros métodos preventivos, demonstrando uma eficácia de prevenção até 92%<sup>9</sup>.

Em 2012, cerca de 20 anos após a identificação do HIV estimava-se que, aproximadamente, 35,3 milhões de pessoas viviam infetadas com HIV, registando-se um aumento do número de indivíduos a receberem ART. Comparativamente com valores relativos a anos anteriores, observou-se um decréscimo de 33% no número de novas infeções desde 2001, o que acompanhou um decréscimo no número na mortalidade associada a SIDA, que havia atingido o seu pico no ano de 2005. A percentagem de mulheres grávidas a receber ART chegou aos 62%, enquanto o número de crianças recentemente infetadas verificou-se ser 35% mais baixo que em 2009<sup>10</sup>.



**Fig. 1** – Número de indivíduos a receber ART em comparação com o número total de indivíduos infectados com HIV em 2014<sup>11</sup>.

Os dados mais recentes da UNAIDS, relativos ao ano de 2015, apontam para um aumento de indivíduos a receber HAART, cerca de 18,2 milhões, incluindo 910.000 crianças, o dobro de há 5 anos atrás. No entanto 22 milhões de indivíduos que vivem com HIV permanecem sem acesso a tratamento e cuidados de saúde. Metade dos indivíduos que vivem com HIV não são conhecedoras do seu *status*, o que evidencia uma das maiores fragilidades no combate ao vírus<sup>11</sup>.

Um relatório mais recente da UNAIDS, publicado em 2016, *The Life Cycle Approach to HIV*, identifica outros problemas no combate ao vírus, como o aumento da resistência a medicamentos e a necessidade de urgente de diminuir os custos da segunda e terceira linha de tratamentos antirretrovirais. Estabelecer parcerias com programas para o combate de doenças oportunistas como a Tuberculose (TB), Vírus do Papiloma Humano (HPV), e Hepatite C, de forma a reduzir as maiores causas de morte entre indivíduos infectados com o vírus constitui um novo território de oportunidades para os vários programas internacionais em curso. Este mesmo relatório enfatiza a importância de quebrar o ciclo de infecção por HIV, afirmando que há uma idade crítica que necessita de especial atenção, a transição da adolescência para idade adulta nas mulheres, questão que é particularmente relevante na África Subsaariana. As estatísticas indicam que cerca de 7500 jovens do sexo feminino são infectadas com o vírus a cada semana, números avassaladores, especialmente se pensarmos que são mulheres em idade fértil e que apresentam a possibilidade de transmitir o vírus às crianças geradas<sup>12</sup>. O risco de transmissão vertical é acentuado nesta região do mundo e

sabe-se que, se nenhuma intervenção for tomada, este risco pode variar de 15 a 45%, percentagem essa que pode ser diminuída para valores abaixo de 5% se houver uma intervenção adequada em fases em que a transmissão da mãe para o filho pode ocorrer. Estas intervenções abrangem a administração de ART, antes, durante e após o parto, medidas preventivas de contacto do recém-nascido com fluídos corporais maternos durante o parto (parto por cesariana) e cuidados de amamentação adequados<sup>13</sup>.

A realidade dos países desenvolvidos, no que toca à transmissão vertical, afigura-se bastante diferente, havendo recursos que permitem intervenções que vão desde o acompanhamento de mulheres portadoras de HIV que pretendem engravidar, até aos cuidados pós-natais da mãe e da criança. O acesso a terapêutica farmacológica e acompanhamento clínico de diversas situações, não são questões preocupantes neste tipo de países, que apresentam baixa taxa de transmissão vertical do HIV pelas medidas implementadas ao longo dos últimos anos.

## **2. HIV na gravidez**

Nos últimos 20 anos, muitos progressos foram conseguidos ao nível da redução do risco da transmissão vertical do HIV. Um risco de transmissão de cerca de 45%, na ausência de qualquer intervenção, pode ser reduzido para níveis iguais ou abaixo de 1% em países abundantes em recursos económicos onde uma grande panóplia de estratégias profiláticas podem ser implementadas. Apesar de a ART ser o ponto crucial na profilaxia da transmissão vertical, durante a gravidez, parto, e após o parto, a prevenção da transmissão do vírus deve abranger outras medidas, farmacológicas e não farmacológicas, e que passam pela prevenção primária da aquisição do vírus entre mulheres jovens, prevenção de gravidez não planeadas em mulheres portadoras de HIV e cuidados de saúde e suporte adequados a mães e crianças portadoras do vírus<sup>14,15</sup>.

### **2.1 Acompanhamento preconcepção para mulheres infetadas com HIV**

O profissional de saúde tem um papel preponderante no acompanhamento de uma mulher portadora de HIV, uma vez que esta apresenta características e necessidades especiais que devem ser atendidas. A identificação de fatores de risco, a educação e aconselhamento da mulher durante as diferentes fases da sua vida reprodutiva estão descritas em diversas *guidelines* e incluem recomendações direcionadas aos profissionais



clínicos que se encontram diretamente envolvidos e responsáveis pelo tratamento de mulheres infetadas com HIV. Nestas recomendações estão incluídas medidas como a discussão com a mulher em idade fértil sobre as suas intenções de engravidar, aconselhamento acerca de práticas sexuais seguras, não só para prevenir a transmissão de HIV ao parceiro sexual como também para proteger a mulher de adquirir doenças sexualmente transmissíveis (DST) e recomendações para eliminar fatores de risco como álcool, tabaco e drogas de abuso. Cabe também ao profissional de saúde transmitir toda a informação acerca dos riscos da transmissão perinatal, educar e aconselhar sobre estratégias para reduzir esse risco, bem como dar a conhecer os regimes terapêuticos disponíveis e seus efeitos adversos, quer para a progenitora quer para o feto (teratogenicidade).

O acompanhamento pré-concepcional reveste-se assim da maior importância, por ser um momento crucial para modificar, se necessário, o regime de ART instituído, não só por assegurar maior segurança na gravidez como também para minimizar efeitos adversos, otimizar a supressão replicação viral e garantir que a carga viral plasmática de HIV se encontre nos valores mínimos possíveis (abaixo dos limites de detecção dos testes utilizados), uma vez que este é um fator determinante para prevenir a transmissão perinatal. Para além disso, o profissional de saúde deve garantir a adesão à terapêutica, prevenindo resistências aos fármacos, despistar coinfeções que possam existir e tratá-las de forma a melhorar a saúde da mulher no período pré-concepcional. Se uma mulher portadora de HIV não tiver intenções de engravidar, devem ser-lhe dadas opções para prevenir a gravidez. A todas as mulheres infetadas com HIV podem ser aconselhados todos os métodos contraceptivos existentes no mercado, incluindo a contraceção hormonal e dispositivos intrauterinos. No entanto, o médico deve estar ciente de algumas interações que possam ocorrer entre métodos contraceptivos hormonais, incluindo a contraceção oral de emergência, e os fármacos antirretrovirais<sup>3,16,17</sup>.

Uma outra questão que deve ser contemplada nesta fase de aconselhamento clínico, prende-se com o facto de haver, ou não, seroconcordância entre casais: são vários os cenários possíveis e diferentes medidas devem ser adoptadas<sup>16</sup>.

No caso de um casal seroconcordante, ambos devem estar a realizar ART e deve verificar-se uma supressão viral máxima antes de tentarem a concepção. Neste caso, havendo uma carga plasmática viral baixa, o risco de superinfecção ou infeção por um vírus resistente é negligenciável. É importante que ambos sejam sujeitos a exames que despistem infeções do trato genital e que as mesmas sejam tratadas. O tratamento de tais infeções é importante uma vez que o trato genital constitui uma porta de entrada para o HIV<sup>16</sup>.

Se, pelo contrário, o casal for serodiscordante, os métodos adotados para uma concepção segura dependem de qual dos indivíduos se encontra infectado. O casal deve ser aconselhado a conceber somente após o início de ART pelo parceiro infectado com HIV e depois de ter atingido o patamar dos níveis de carga viral plasmática abaixo dos limites de detecção dos testes utilizados. A administração de PrEP 30 dias antes e até 30 dias após o momento da concepção no parceiro não infectado, pode constituir uma vantagem, reduzindo assim a probabilidade da transmissão sexual do vírus. Vários estudos sugerem que a PrEP reduz o risco de aquisição de HIV, tanto em mulheres como em homens, com um risco mínimo de desenvolvimento de resistência a fármacos antirretrovirais. No caso da pessoa infectada ser a mulher, o método mais seguro passa pela inseminação artificial, durante o período pré ovulatório. Já no caso de o indivíduo infectado ser o homem, pretende-se que a gravidez seja alcançada sem que haja contacto com o sêmen, evitando uma exposição desnecessária ao fluido genital, prevenindo a infecção na mulher. O sêmen deve ser primariamente analisado laboratorialmente (lavagem), uma vez que a ART e o próprio HIV podem reduzir o número de espermatozoides e influenciar a sua integridade. Assim, a utilização de técnicas de manipulação laboratorial de sêmen acopladas a inseminação intrauterina (potenciada com a indução de ovulação) ou fertilização *in vitro* devem ser consideradas. Em todo o caso, o aconselhamento de práticas sexuais seguras, usando métodos contraceptivos de barreira, deve ser feito pelo profissional de saúde, e uma monitorização contínua da mulher grávida cujo parceiro se encontra infectado com HIV deve ser realizada periodicamente, uma vez que se apresenta em risco de adquirir o vírus durante a gravidez ou amamentação, desenvolvendo infecção primária, fator que aumenta o risco de transmissão vertical<sup>16</sup>.

## **2.2 Diagnóstico de HIV em mulheres grávidas**

Tendo em conta a incidência da infecção por HIV e os estudos que comprovam a eficácia do início precoce de ART na prevenção da transmissão vertical, a *American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* e o *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* recomendam que todas as mulheres grávidas sejam sujeitas a um teste de HIV, no âmbito do acompanhamento clínico pré-natal<sup>3</sup>, uma vez que muitas mulheres infectadas com HIV não são conhecedoras do seu status<sup>16,18</sup>. A infecção por HIV é detetada pela presença de anticorpos virais específicos, sendo o *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* o teste mais comumente utilizado. Um resultado positivo num teste ELISA deve ser repetido, para

verificação, e confirmado. Indivíduos que tenham sido infetados num espaço de tempo recente e que se possam encontrar no período janela, em que ainda não houve seroconversão, podem não ter anticorpos específicos para o HIV detetáveis e, nestes casos, a deteção do genoma é o método mais indicado para diagnosticar uma infeção aguda por infeção de HIV. Qualquer mulher que apresente sinais de Síndrome Retroviral Aguda deve repetir a determinação laboratorial da carga viral e realizar o teste serológico, duas semanas após o primeiro teste<sup>3</sup>.

Mulheres que tenham tido comportamentos de risco e que obtenham um resultado negativo no teste inicialmente realizado, devem repeti-lo a cada trimestre de gravidez e, se possível, antes do parto. Neste momento, existem disponíveis testes de deteção rápidos de HIV que podem ser usados no período imediatamente anterior ao parto constituindo assim uma última oportunidade de identificar uma mulher portadora do vírus, providenciando profilaxia de emergência para tentar minimizar o risco de transmissão à criança<sup>17</sup>. A *American Academy of Pediatrics* recomenda que os testes rápidos de deteção de HIV, através da análise ao sangue ou saliva, devem ser feitos preferencialmente na mãe em detrimento da criança, tendo em conta que a quantidade de anticorpos na mãe é muito diferente da que existe no recém-nascido<sup>15</sup>.

## **2.3 Mulher grávida infetada com HIV**

### **2.3.1 Avaliação inicial**

Para além dos cuidados antenatais *standardizados* e previstos para qualquer mulher grávida, incluindo a ecografia para determinação do tempo gestacional, a avaliação inicial de uma mulher grávida portadora de HIV deve incluir outras medidas como a determinação do tipo de HIV, contagem de linfócitos T CD4 e determinação da carga viral plasmática. No caso de haver história prévia de infeção por HIV, esta deve ser revista, nomeadamente em relação à deteção do início da infeção e via de transmissão, história de hospitalizações devidas quer a doenças relacionadas com HIV quer com infeções oportunistas, outras gravidezes ocorridas em período de infeção, história de regimes de ART instituídos, bem como a adesão a esses regimes e estudos de resistência a fármacos. Se, pelo contrário, não houver dados antecedentes relativos a HIV, devem ser realizados testes laboratoriais para verificação de coinfeções que possam existir (Hepatites A, B ou C, TB e infeções no trato genital), análises sanguíneas detalhadas, bem como análise da função renal e biliar. O teste ao

alelo HLA-B\*5701 deve ser realizado se o abacavir for considerado para ser incorporado no regime terapêutico. Para além disso, estudos genotípicos de resistência a fármacos antirretrovirais estão indicados antes de se iniciar e/ou modificar regimes terapêuticos.<sup>3,16</sup> No entanto, no caso de se tratar de uma mulher que nunca tenha recebido ART, esta deve ser iniciada o mais brevemente possível, de forma a que uma rápida supressão da replicação viral seja alcançada. Posteriormente, se houver necessidade, o regime de ART instituído pode ser alterado ou ajustado em função dos resultados laboratoriais obtidos<sup>16,18,19</sup>.

Todas as mulheres devem ser fortemente encorajadas a aderir à terapêutica e consciencializadas da sua importância na prevenção da transmissão vertical e dos seus potenciais riscos e consequências, nomeadamente ao nível do risco de teratogenicidade e outros efeitos adversos. Cabe ao profissional de saúde aconselhar a mulher sobre os cuidados a ter durante a gravidez e fornecer as considerações necessárias acerca dos períodos seguintes, especialmente no que diz respeito ao parto e pós parto, de onde se destacam os cuidados na alimentação da criança e monitorização de uma possível infeção na mesma<sup>16</sup>.

### **2.3.2 ART na prevenção da transmissão vertical**

À luz dos esforços globais para combater esta forma de transmissão do HIV é da maior importância promover as melhores intervenções clínicas baseadas em evidências científicas para reduzir a transmissão do vírus da mãe para o feto ou recém-nascido, promovendo, simultaneamente, a saúde de ambos<sup>19</sup>. Assim, a ART está indicada para todas as mulheres portadoras de HIV, independentemente dos níveis de RNA viral plasmático, da contagem de linfócitos T CD4 e do estadiamento clínico da infeção<sup>17,19</sup>.

A ART pode prevenir a transmissão do vírus através de diversos mecanismos. A administração de ART no período antenatal diminui a carga viral plasmática da mãe, o que diminui, diretamente o risco de transmissão vertical. Um outro mecanismo importante de prevenção é a PrEP, do feto ou recém-nascido, conseguida através da utilização de fármacos capazes de atravessar a barreira placentária e que atingem níveis sistémicos fetais suficientemente elevados para impedir a replicação viral. Nesse sentido, quando se seleciona um regime de ART para uma mulher grávida este deve incluir, pelo menos, um agente inibidor da TR análogo de nucleótidos/nucleósidos com alto potencial de atravessar a barreira placentária, como por exemplo o abacavir, lamivudina, tenofovir e emtricitabina. Para além disso, a administração de fármacos antirretrovirais ao recém-nascido após o

parto, constitui também uma medida de prevenção, uma vez que confere proteção contra o vírus que possa ter, eventualmente, atingido a corrente sanguínea da criança durante o trabalho de parto e parto.

Desta forma, a administração de ART, a confirmação da supressão da replicação viral durante a gravidez, a administração intravenosa de AZT durante o parto e a profilaxia com ART na criança, são as formas mais importantes de prevenção da transmissão vertical do HIV. Os benefícios destas medidas para a prevenção da transmissão vertical do HIV sobrepoem-se aos potenciais riscos que estes fármacos antirretrovirais possam comportar, partindo do princípio que são administrados segundo recomendações médicas e que as mães são acompanhadas e monitorizadas por obstetras, ginecologistas e especialistas da área do HIV<sup>16,18</sup>.

### **2.3.2.1 Teratogenicidade de fármacos antirretrovirais na gravidez**

Muitas das mulheres infetadas com HIV já se encontram a fazer um regime de ART, quando a concepção ocorre, outras iniciam tratamento durante a gravidez<sup>20</sup>. A exposição do feto durante a gravidez a fármacos antirretrovirais e os efeitos adversos que daí podem advir devem-se a diferentes fatores que incluem o tipo de fármaco e doses administradas, a idade gestacional no momento da exposição, a duração da mesma, interações que possam ocorrer com outros agentes aos quais o feto também está exposto e ao conteúdo genético da mãe e do feto<sup>16,21</sup>.

O momento mais crítico para a ocorrência de efeitos teratogénicos é a fase de organogénese (18-60 dias após a concepção ou 4 a 13 semanas depois do início do último período menstrual), por vezes antes da gravidez ser conhecida. Exposições a fármacos antirretrovirais numa fase de gestação mais tardia, segundo e terceiro trimestre, são menos prováveis de produzir anormalidades estruturais no feto. Contudo, nos últimos meses de gestação há um crescimento celular ativo, ocorre diferenciação, maturação e migração de células, principalmente ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC). Assim, a exposição a fármacos teratogénicos em fases mais tardias da gravidez pode conduzir a um atraso no crescimento celular e a distúrbios funcionais a nível do SNC que só serão detetados em períodos mais avançados da vida da criança e/ou do adulto, e que escapam às avaliações clínicas realizadas no período neonatal<sup>21</sup>.

A informação disponível sobre a segurança dos fármacos na gravidez provém de diversas fontes, nomeadamente da realização de estudos de toxicidade em modelos animais, de evidências circunstanciais e ensaios clínicos. A escolha de um fármaco deve ser

individualizada e baseada em dados clínicos e pré-clínicos dos fármacos testados individualmente e em combinação com outros fármacos. Os dados pré-clínicos incluem resultados *in vitro* e *in vivo* em animais para parâmetros como carcinogenicidade, mutagenicidade, efeitos reprodutivos e teratogénicos<sup>16</sup>. No entanto, é difícil extrapolar as evidências encontradas em animais para humanos devido às diferenças que existem entre espécies ao nível do desenvolvimento placentário e embrionário, início da predisposição para o desenvolvimento de anomalias congénitas, e diferenças na farmacocinética e farmacodinamia<sup>21</sup>. Desta forma, a escolha dos fármacos mais adequados para incluir num regime de ART destinado a uma mulher grávida infetada com HIV representa uma tarefa difícil para a equipa multidisciplinar que acompanha o processo clínico<sup>16</sup>.

Os dados da FDA para farmacocinética, segurança, transposição da placenta dos fármacos aprovados e disponíveis para integrarem regimes combinados de ART (cART) são escassos<sup>16</sup>. Para agravar este facto, os inúmeros dados que surgem em resultado dos vários estudos realizados por todo o mundo respeitantes a este assunto, são muito diversificados e discrepantes, chegando mesmo a ser contraditórios. Uma provável explicação para este facto reside nas diferenças entre as populações envolvidas nos estudos e dos vários tipos de protocolos que existem para seguimento e que determinam a forma como as anomalias congénitas são diagnosticadas. Mais, as definições daquilo que são as anomalias congénitas diferem entre os estudos. Existem vários tipos de classificações, das quais se destaca a *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP)*, uma das mais utilizadas, e a *European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)*, que engloba menos parâmetros para detecção de anomalias congénitas na sua classificação. Para além disso, muitos estudos não fornecem informação acerca dos sistemas de classificação utilizados e verificam-se, por vezes, que determinados casos de anomalias congénitas estão, simultaneamente, envolvidos em vários estudos, diminuindo a precisão dos resultados obtidos e consequentes conclusões, o que não se verificaria se fossem realizados estudos totalmente independentes<sup>20</sup>.

A maior quantidade de dados relativos a malformações causadas por agentes teratogénicos, utilizados como parte de regimes terapêuticos, provém de países desenvolvidos. No entanto, a maior população de mulheres infetadas com HIV em idade fértil reside em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde as mulheres estão expostas a múltiplos fatores que podem aumentar o risco de anomalias congénitas, como a desnutrição, deficiências em micronutrientes, anemias, coinfeções e outras patologias não diagnosticadas e não tratadas<sup>21,22</sup>. Na África Subsariana, as características das populações, as *guidelines* e políticas clínicas implementadas, a diversidade de sistemas de saúde e acesso a eles, a falta de tecnologia, recursos humanos e profissionais de saúde qualificados e

especializados, aliado a falhas em registros de malformações detetadas à nascença que surgem na população em geral (não infetada com HIV) dificulta o estabelecimento de comparações e a determinação do risco efetivo de anomalias congénitas associado a ART nestas populações<sup>21,22</sup>.

Não obstante a OMS recomendar o estabelecimento de sistemas de vigilância na gravidez<sup>22</sup>, a maior base de dados que existe para registo e diagnóstico de anomalias congénitas associados a ART (em regime de monoterapia ou cART) é a *Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)*. Este é um projeto epidemiológico, implementado nos EUA, para recolher informação observacional sob a forma de dados não experimentais resultantes da exposição a fármacos antirretrovirais durante a gravidez, com o propósito de determinar o potencial teratogénico dos fármacos utilizados. Estes dados são a base para desenvolver estudos toxicológicos em animais e para a instituição de regimes terapêuticos de ART por parte dos profissionais clínicos, a quem cabe analisar e fazer uma interpretação cuidada e mais aprofundada dos dados disponíveis<sup>16,21</sup>, tendo em conta que associações significativas obtidas em estudos epidemiológicos não indicam, necessariamente, relações de causa-efeito<sup>21</sup>. Dado o aumento crescente de fármacos utilizados na prevenção da transmissão vertical, e conseqüentemente, o aumento de evidências de teratogenicidade, alguns fármacos, como o efavirenz, tenofovir, zidovudina e atazanavir, tem levantado preocupações e tem sido alvo de estudos mais aprofundados.

### **Efavirenz**

O efavirenz, um inibidor da TR não análogo de nucleósidos, recebeu especial atenção depois de um estudo animal ter sugerido a ocorrência de efeitos teratogénicos em macacos expostos a efavirenz *in utero*, durante o primeiro trimestre de gravidez. Desde então, vários estudos foram realizados para confirmar o potencial teratogénico do fármaco, com resultados discrepantes<sup>16,20</sup>. Num estudo realizado em França com recurso à classificação EUROCAT, o uso de efavirenz no primeiro trimestre de gravidez não foi associado a um aumento do risco de anomalias congénitas<sup>20</sup>. Contudo, num outro estudo utilizando a classificação MACDP, foram encontradas associações entre o uso de efavirenz no primeiro trimestre de gravidez e anomalias neurológicas. No entanto, nenhuma das anomalias verificadas envolve o desenvolvimento do tubo neural<sup>21</sup>. Apesar de se verificarem anomalias ao nível da formação do tubo neural noutros estudos, uma meta-análise alargada não demonstrou um risco aumentado de ocorrência de anomalias congénitas à nascença face à população em geral<sup>16,20</sup>.

Assim, as guidelines americanas, inglesas e da OMS não restringem o efavirenz antes das 8 semanas de gestação. É importante referir que todas as guidelines recomendam que a terapia com efavirenz não seja descontinuada no caso de uma mulher já estar a fazer ART no momento em que é detetada a gravidez<sup>14,16,18</sup>.

### **Tenofovir**

Alguns estudos sugerem que a exposição *in utero* ao tenofovir, um fármaco pertencente ao grupo farmacológico dos inibidores da TR análogo dos nucleósidos, durante a gravidez tem consequências ao nível da densidade óssea e do conteúdo mineral ósseo. Baixos níveis de densidade óssea bem como no conteúdo mineral ósseo aumentam o risco de fratura óssea na infância e representam um fator de risco para desenvolver osteoporose precoce em idade adulta. Para além disso, parto prematuro e baixo peso à nascença, efeitos adversos comuns em mulheres grávidas a receber ART, aumentam também o risco de fraturas e de diminuição no índice de massa óssea em idade adulta, sugerindo que as exposições uterinas tanto ao tenofovir como a outros fármacos antirretrovirais podem trazer consequências ósseas a longo prazo<sup>23,24</sup>. A suplementação da mãe e da criança com vitamina D pode ser uma estratégia para contrabalançar os efeitos adversos no metabolismo ósseo associados à exposição uterina ao tenofovir<sup>23</sup>. Um outro estudo realizado em macacos Rhesus demonstrou um comprometimento do crescimento intrauterino, e um ligeiro decréscimo na porosidade óssea<sup>24</sup>.

A necessidade de incluir mulheres e crianças expostas a tenofovir durante a gravidez em estudos a longo prazo que possam trazer informação relativa ao desenvolvimento ósseo ao longo da infância e idade adulta é de uma importância vital, não só porque o tenofovir tem sido cada vez mais usado em regimes de ART na gravidez como também pela necessidade de haver evidências científicas claras para ajustar ou modificar recomendações quer da OMS quer de outras instituições, para um uso seguro de tenofovir<sup>23-25</sup>.

### **Zidovudina**

Num outro estudo realizado em França, surgiram evidências da associação do uso de AZT, um outro fármaco inibidor da TR análogo dos nucleósidos, no primeiro trimestre de gravidez com anomalias cardíacas congénitas, evidências que persistiram mesmo após o ajuste de variáveis que poderiam enviesar os resultados finais. As mesmas anomalias foram reportadas em estudos de menor dimensão. No entanto, verificou-se que certas anomalias, nomeadamente ao nível do fecho dos septos ventriculares, observadas previamente através de ecografias durante a gravidez, foram espontaneamente resolvidas depois do nascimento.



Desta forma, as evidências registadas anteriormente não apresentaram significado clínico conclusivo. Outros estudos que avaliaram o efeito de regimes terapêuticos baseados na presença ou ausência de AZT na ocorrência de anomalias cardíacas, não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos estudados<sup>16,21</sup>.

### **Atazanavir**

O atazanavir é um fármaco pertencente à classe dos IP recomendado em *guidelines* americanas e europeias, em combinação com outros fármacos antirretrovirais para o tratamento da infeção por HIV. A associação do atazanavir com ritonavir é recomendada como tratamento de primeira linha pela *European AIDS Clinical Society* e pelas *guidelines* americanas para mulheres grávidas infetadas com HIV<sup>16,26</sup>. No entanto, um estudo americano encontrou uma relação entre o uso de atazanavir com anomalias congénitas, particularmente anomalias músculo-esqueléticas e pele. As anomalias da pele, causadas pela exposição isolada ao atazanavir nunca foram reportadas e, por esse motivo, requerem estudos posteriores para confirmar as evidências observadas<sup>26</sup>.

#### **2.3.2.2 Efeitos adversos de ART na gravidez**

Mulheres a fazer ART encontram-se em maior risco de sofrerem efeitos adversos na gravidez, bem como o feto. Parto prematuro (antes das 37 semanas de gestação), pré-eclampsia, baixo peso à nascença (< 2500g), bebés pequenos em relação à idade gestacional, aborto espontâneo ou nado morto e mortalidade infantil são alguns dos efeitos adversos que podem resultar do uso de ART na gravidez<sup>16,27,28</sup>.

Estudos realizados em mulheres infetadas com HIV, culturas celulares e modelos animais demonstraram uma relação entre o uso de IP e a ocorrência de efeitos adversos. O mecanismo pelo qual estes fármacos aumentam o risco de efeitos adversos ainda não é totalmente conhecido mas sabe-se que a exposição a IP durante a gravidez (com exceção do darunavir) diminuem as concentrações plasmáticas de progesterona, o que pode estar potencialmente associado a aborto espontâneo, parto prematuro e baixo peso à nascença<sup>28</sup>.

Por todos as evidências observadas, pensa-se que o momento do início da terapia (antes ou durante a gravidez), o tipo de terapia (monoterapia ou cART), baseadas ou não na utilização de IP, são fatores cruciais e decisivos para que efeitos adversos resultantes do uso de antirretrovirais na gravidez ocorram<sup>16,27</sup>. Outros fatores como o uso de substâncias nocivas como álcool, tabaco e drogas de abuso, infeções do trato genital e patologias como

hipertensão arterial, não tratada, durante a gravidez constituem também fatores de risco para a ocorrência de partos prematuros<sup>27,29</sup>.

Em relação a efeitos adversos como o baixo peso à nascença, bebês pequenos em relação a idade gestacional e aborto espontâneo ou nados mortos, os poucos estudos que existem apresentam resultados bastante contraditórios. Estudos realizados nos EUA e Europa não reportam associações entre o uso de cART e a ocorrência de baixo peso à nascença e tamanho pequeno para a idade gestacional. Contrariamente, em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento verifica-se o oposto<sup>24</sup>, facto que pode ser explicado pelo baixo acesso a cuidados de saúde que existe neste tipo de países. Um estudo observacional realizado no Botswana detetou um risco aumentado para partos prematuros, recém-nascidos com baixo peso para a idade gestacional, nados-mortos e mortalidade infantil à nascença entre mulheres grávidas expostas a HAART. À medida que mais mulheres vão tendo acesso a HAART durante a gravidez nesta região do mundo onde há maior prevalência de HIV, urge a necessidade de desenvolver esforços ao nível das políticas de saúde pública, para identificar e modificar fatores de risco presentes nestas populações específicas (como por exemplo a hipertensão arterial), intensificar a qualidade e o acesso aos cuidados ante e neonatais, de modo a que se possa tirar o máximo partido dos benefícios que a HAART pode trazer, não só no que toca ao seu uso durante a gravidez para a própria saúde materna mas principalmente pelos benefícios que a HAART apresenta ao nível da prevenção da transmissão vertical<sup>29</sup>.

### **2.3.2.3 Fatores a considerar na seleção de ART na mulher grávida**

De uma forma geral, há critérios estabelecidos para a escolha de um regime de ART que são aplicáveis a mulheres grávidas ou não grávidas infetadas com HIV. A adesão à terapêutica, a tolerabilidade e a simplicidade de regimes terapêuticos são fatores cruciais que influenciam diretamente o sucesso dessa mesma terapêutica e preservam futuras opções farmacológicas que possam vir a ser tomadas<sup>16</sup>. A existência de uma gravidez implica que outros critérios sejam considerados na escolha de fármacos antirretrovirais que compõe o regime de ART. A escolha do regime terapêutico deve, assim, ser individualizada e deve ter em conta fatores como potenciais efeitos teratogénicos de fármacos e outros efeitos adversos a curto e longo prazo, experiência com determinados regimes terapêuticos em outras gravidezes, potenciais interações entre fármacos antirretrovirais e outra medicação, presença de comorbilidades, resultados da análise genotípica de resistência a fármacos

antirretrovirais e alterações farmacocinéticas que ocorrem durante a gravidez<sup>16,30</sup>. Este último, reveste-se da maior importância, uma vez que as alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez podem afetar a absorção, distribuição, biotransformação e eliminação de fármacos<sup>16,31</sup>. Durante a gravidez, há um aumento dos níveis de progesterona, que afetam a absorção por redução do esvaziamento gástrico e da motilidade intestinal. O aumento do pH gástrico, bem como as náuseas e vômitos característicos da gravidez, afetam também a absorção de fármacos utilizados em regimes de ART. A distribuição é igualmente afetada e modificada pelo aumento do conteúdo de água e gordura corporal, o que altera o volume de distribuição de fármacos hidrofílicos e lipofílicos. A albumina plasmática, bem como outras proteínas, encontram-se diminuídas na gravidez, afetando desta forma a ligação de fármacos a proteínas transportadoras. Quanto ao metabolismo, sabe-se que a expressão de isoformas do citocromo P450 varia bastante durante a gestação, comprometendo o normal metabolismo de diversos fármacos, como os inibidores da TR e IP, fármacos de excelência utilizados em regimes de ART em mulheres grávidas portadoras de HIV. O aumento da excreção renal na gravidez pode promover uma *clearance* aumentada dos fármacos excretados por via renal como é o caso de alguns inibidores da TR<sup>31</sup>. O transporte de fármacos através da placenta, a biotransformação e eliminação de fármacos pelo feto afetam também a farmacocinética de fármacos na mulher grávida. Assim, o ajuste de dose, a escolha acertada de fármacos, sem esquecer a possível toxicidade que, pelos motivos descritos, pode ocorrer, é da máxima importância para que a terapêutica seja efetiva e bem sucedida, não só na prevenção da transmissão vertical como na saúde da mãe e do feto<sup>16</sup>.

### **2.3.3 Mulheres grávidas infetadas com HIV que já se encontram a fazer terapêutica antirretroviral**

A recomendação para a manutenção do regime de ART em mulheres que engravidem é consensual, desde que o regime instituído se mostre efetivo no que diz respeito à supressão da replicação viral e seja bem tolerado pela mulher<sup>3,16-18,30</sup>. No entanto, há situações em que a alteração ao regime terapêutico deve ser considerada<sup>17</sup>, por exemplo, se algum fármaco for contraindicado na gravidez (didanosina e estavudina), se o regime terapêutico não incluir fármacos capazes de atravessar a barreira placentária (monoterapia com IP) e se se verificarem falhas ao nível da supressão da replicação viral numa fase mais tardia da gestação, como consequência das alterações farmacocinéticas que ocorrem durante a gravidez<sup>3,16,18</sup>. Em qualquer uma destas situações, o tratamento nunca deve ser

descontinuado uma vez que pode conduzir a um aumento abrupto da carga viral plasmática, o que enfraquece ainda mais o sistema imunitário da mulher infetada, contribuindo para a progressão da infecção bem como para a ocorrência de efeitos adversos, quer para a mãe quer para o feto e que incluem um risco aumentado de transmissão vertical. Desta forma, qualquer dúvida que surja em relação aos fármacos que compõe o regime de ART instituído deve ser esclarecida junto de um especialista para que uma avaliação do impacto da alteração da terapia seja realizada antes de qualquer alteração ao regime terapêutico que se mostra efetivo e bem tolerado. Daqui advém também a importância da farmacovigilância, uma vez que há muito por descobrir no que toca à segurança dos fármacos antirretrovirais utilizados em mulheres grávidas infetadas com HIV<sup>16</sup>. Sempre que possível, fármacos cuja segurança na utilização na gravidez não é conhecida devem ser evitados no período de organogénese. Uma questão particular que se levanta, e que se apresenta bastante contraditória entre os especialistas, diz respeito ao uso do efavirenz no primeiro trimestre de gravidez. Algumas *guidelines* recomendam o uso de efavirenz no primeiro trimestre de gravidez, no caso de este ser um dos componentes do regime de ART já instituído. Partindo do princípio que o regime está a ser efetivo no controlo da replicação viral e é bem tolerado pela mulher grávida infetada com HIV, este regime deve, assim, ser continuado, para salvaguardar a mulher e o feto das consequências que possam ocorrer no seguimento de uma alteração de regime terapêutico. Segundo estas *guidelines*, não se justificam precauções e/ou monitorização adicional para além das que já estão previstas para outros fármacos antirretrovirais usados na gravidez<sup>16,18</sup>. No entanto, outras *guidelines*, como a *guideline* da *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SCOG)*, recomendam que o efavirenz não deve ser prescrito a mulheres infetadas com HIV em idade fértil nem no primeiro trimestre de gravidez, devido ao potencial efeito teratogénico ao nível da formação do tubo neural. Contudo, essas mesmas *guidelines* enfatizam que se a exposição ao fármaco já tiver ocorrido e se se verificar uma formação normal do tubo neural o efavirenz deve ser continuado, nomeadamente se este apresentar sucesso ao nível da supressão da replicação viral<sup>17,30</sup>.

Falhas na supressão da replicação viral estão muitas vezes associadas a alterações no perfil farmacocinético de fármacos antirretrovirais utilizados na gravidez. Assim que esta falha é detetada, há necessidade de alterar o regime terapêutico, uma vez que é vital maximizar a supressão viral, mantendo os níveis de RNA do vírus abaixo dos limites detetáveis pelos testes utilizados, principalmente para impedir a transmissão perinatal. Neste sentido, os testes de resistência a fármacos devem ser realizados quando se detetam valores de RNA de HIV acima de 1,000 cópias/ml de plasma e/ou uma alteração ao regime

terapêutico está a ser equacionada. Os resultados obtidos devem assim servir de base na seleção do novo regime, este que se pretende que seja capaz de suprimir a replicação viral e reduzir a carga viral plasmática para níveis indetectáveis.

A cesariana programada é recomendada para mulheres grávidas infetadas com HIV que apresentem níveis de RNA viral elevados perto do fim da gestação, constituindo esta uma medida preventiva importante na prevenção da transmissão perinatal<sup>16</sup>.

#### **2.3.4 Mulheres grávidas infetadas com HIV que nunca realizaram terapêutica antirretroviral (antirretroviral – *naíve*)**

Mulheres grávidas a quem seja diagnosticada infeção por HIV devem receber uma avaliação clínica inicial imunológica e virológica. A terapia com fármacos antirretrovirais deve ser fortemente recomendada, não só para tratamento da infeção na mulher como, e principalmente, para prevenir a transmissão vertical. A utilização de um regime de ART efetivo desde o início da gravidez, reduzirá com sucesso o nível da carga plasmática para valores indetectáveis, diminuindo também a necessidade do parto através de cesariana, como parte do leque de intervenções para reduzir o risco de transmissão vertical, e também reduzindo o risco de desenvolvimento de resistência aos fármacos antirretrovirais utilizados nesse regime<sup>16</sup>.

A seleção do regime terapêutico para uma grávida infetada com HIV que nunca tenha realizado terapia antirretroviral deve ter em conta múltiplos aspetos como o estadiamento da gravidez, o estado de saúde e comorbilidades da mulher, o perfil de segurança e farmacocinética de fármacos na gravidez, a condição social da mulher e história de utilização de drogas de abuso intravenosas, a capacidade da grávida para cooperar e aderir ao regime terapêutico e, por último, o perfil de resistência a fármacos antirretrovirais<sup>16,17</sup>.

Os testes de resistência a fármacos antirretrovirais devem ser realizados antes de um regime terapêutico ser prescrito. No entanto, é recomendado que a terapêutica se inicie o mais rápido possível, mesmo que os resultados ainda não sejam conhecidos. Neste caso, se estes ainda não estiverem disponíveis para servir como base de seleção a um regime definitivo, deve ser iniciado um regime de ART baseado em IP, uma vez que é menos comum ocorrer resistência com fármacos pertencentes a este grupo do que com fármacos pertencentes aos inibidores da TR. Posteriormente, depois de conhecidos os resultados dos testes, e se houver necessidade, deve proceder-se à alteração do regime terapêutico inicialmente instituído<sup>16</sup>.

Até há pouco tempo, as *guidelines* recomendavam que mulheres que não faziam terapêutica antirretroviral e tinham uma contagem de linfócitos TCD4 > 500/ $\mu$ L, apenas deveriam fazer ART para profilaxia da transmissão vertical, e uma questão central era quando iniciar a terapia. A relação entre a duração da ART na gravidez e o risco de transmissão vertical está muito bem estabelecido<sup>32</sup>. Um estudo europeu demonstrou que a profilaxia iniciada na gravidez (antes das 28 semanas de gestação) diminuía, a cada semana adicional de tratamento, o risco de transmissão vertical em 10%, ou seja, quanto mais cedo fosse iniciada a ART menor seria o risco de ocorrer transmissão vertical<sup>3</sup>. Algumas *guidelines* recomendam o início da ART o mais cedo possível, como é o caso da *guideline* utilizada nos EUA. Contudo, outras *guidelines* ainda recomendam que a terapêutica se inicie em algum momento entre a 12<sup>a</sup> e a 24<sup>a</sup> semana de gestação, momento esse que depende da determinação dos valores da carga viral plasmática e do risco estimado de parto prematuro<sup>32</sup>. A *guideline* britânica considera que o início da ART pode ser adiado até à 26<sup>a</sup> semana de gestação sem comprometer o alcance de valores de carga viral plasmática indetectáveis no momento do parto<sup>18,32</sup>. No entanto, há diversos estudos, incluindo um realizado em França, que fornecem evidências claras de que o início precoce da terapêutica antirretroviral, para controlo da replicação do vírus, é importantíssimo na prevenção da transmissão, ainda que, aparentemente, esta terapêutica não seja crucial para o tratamento da infeção na mãe<sup>32</sup>. Contudo, os potenciais benefícios de um início precoce de ART na gravidez devem ser contrabalançados com os possíveis efeitos adversos a longo prazo que possam ocorrer devido ao uso de fármacos antirretrovirais no primeiro trimestre de gravidez<sup>16</sup>.

Seguindo a *guideline* americana *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*, podemos considerar que existem dois tipos de regimes utilizados em mulheres grávidas portadoras de HIV que nunca receberam terapia antirretroviral. O regime preferido inclui combinações de fármacos que demonstraram eficácia em ensaios clínicos em adultos, uma toxicidade aceitável e demonstraram ser fáceis de administrar. Para além disso, estão disponíveis para estes fármacos dados relativos à segurança da utilização, no que diz respeito à teratogenicidade e efeitos adversos quer para a mãe quer para o feto, bem como dados que permitem definir ajustes de dose considerando as alterações no perfil farmacocinético dos fármacos na gravidez. Neste grupo podem estar incluídos fármacos que tenham demonstrado teratogenicidade ou toxicidade em ensaios não-humanos mas que não foram verificados ou estabelecidos em humanos. O regime alternativo contemplado nesta *guideline* inclui fármacos, ou combinações de fármacos, que

em ensaios clínicos em humanos demonstrou eficácia mas os dados disponíveis sobre a sua segurança, teratogenicidade, ajuste de dose, tolerabilidade, toxicidade e interações na gravidez são limitados<sup>16</sup>.

#### **2.3.4.1 Regime preferido**

Segundo esta guideline, o regime preferido deve ser composto por dois inibidores da TR análogos dos nucleósidos em combinação com um IP associado a ritonavir **ou** um Inibidor de Integrase (raltegravir).

Dentro dos inibidores da TR, há três combinações de eleição e que podem ser consideradas no momento da prescrição:

1. Abacavir e Lamivudina: esta combinação de fármacos oferece a vantagem de uma toma diária e é bem tolerada na gravidez. No entanto, o teste ao alelo HLA-B\*5701 deve ser realizado e documentado como negativo antes do início da administração e todas as mulheres que se sujeitam a este regime terapêutico devem ser alertadas para os sintomas de reações de hipersensibilidade associados a este fármaco.
2. Tenofovir e Emtricitabina/Lamivudina: usada largamente na gravidez, a combinação destes dois inibidores da TR permite uma única toma diária, tendo demonstrado serem bastante eficazes nos casos em que existe coinfeção por Hepatite B.
3. Zidovudina e Lamivudina: apesar dos estudos de eficácia na prevenção da transmissão vertical e da sua segurança demonstrada durante a gravidez, esta combinação é considerada uma alternativa às combinações já referidas, uma vez que requer mais do que uma toma diária, o que poderia comprometer a adesão à terapêutica, mas também por estar associada a alguns efeitos adversos como náuseas, cefaleias, anemia e neutropenia materna e neonatal<sup>16</sup>.

Os análogos dos nucleósidos inibidores da TR são, de uma forma geral, bem tolerados. Contudo, estão descritas algumas anomalias mitocondriais provocadas por este tipo de fármacos, que envolvem disfunção mitocondrial, comprometimento da cadeia respiratória e morfologia mitocondrial anormal. Não obstante o número de anomalias mitocondriais observadas, estas não são estatisticamente significativas, e os fármacos inibidores da TR referidos como preferidos para grávidas infetadas com HIV são considerados seguros para serem utilizados na gravidez. Sabe-se também que a própria infeção materna por HIV pode induzir no feto algumas anomalias ao nível mitocondrial, sendo por isso importante que haja um seguimento clínico pós-natal para que se possam

estabelecer relações científicas sólidas no que diz respeito aos efeitos deste tipo de fármacos a longo prazo na criança, quando estas são expostas *in utero* aos mesmos<sup>24</sup>. Outros fármacos pertencentes a este grupo, como a didanosina e estavudina, estão completamente contraindicados na gravidez, por estarem fortemente associados a diversas complicações metabólicas maternas<sup>16</sup>.

No que diz respeito aos IP que devem ser utilizados em combinação com os inibidores da TR, o atazanavir ou darunavir, associados por sua vez a ritonavir, são os fármacos representantes deste grupo farmacológico mais frequentemente utilizados, por apresentarem alta tolerabilidade. Outros fármacos deste grupo são considerados alternativas ou segundas opções, como o lopinavir, por exigir duas tomas diárias e apresentar alguns efeitos adversos acentuados, e o nelfinavir, que demonstrou não ser tão eficaz na supressão da replicação viral como os fármacos anteriormente referidos<sup>16</sup>.

Os inibidores da TR podem, em alternativa aos IP, ser combinados com inibidores da Integrase. O raltegravir é o inibidor da integrase mais comumente integrado nos regimes de ART numa mulher grávida, especialmente numa fase avançada da gravidez. Este possui algumas características que o tornam um fármaco de eleição: atravessa facilmente a barreira placentária, possivelmente devido ao seu baixo peso molecular, lipofilia e também à diferença de pH existente entre o sangue materno e fetal. Para além disso, o raltegravir é um substrato da glicoproteína P, que em estados gestacionais mais avançados se encontra diminuída, não limitando a passagem do fármaco para o compartimento fetal<sup>33</sup>. Vários estudos demonstraram a capacidade deste fármaco em diminuir drasticamente os valores de carga viral plasmática, sendo por isso muito utilizado em mulheres que apresentam carga viral plasmática elevada numa fase gestacional avançada, quer por se terem apresentado tardiamente para tratamento ou por se caracterizarem por uma virémia persistente ao longo de toda a gravidez<sup>16,33</sup>. Dentro do grupo farmacológico dos inibidores da integrase existem outros fármacos mais recentes (dolutegravir e elvitegravir) cuja informação de segurança na gravidez não é conhecida e por isso a sua introdução num regime de ART inicial numa mulher grávida não é recomendada<sup>16</sup>.

#### **2.3.4.2 Fármacos alternativos**

Os inibidores da TR não análogos dos nucleósidos não são os fármacos de eleição para serem utilizados em mulheres grávidas que nunca receberam ART. O efavirenz, por exemplo, levanta algumas preocupações pelas evidências já debatidas. Para além disso estão



descritos para este fármaco alguns efeitos adversos como tonturas, fadiga, pesadelos e risco aumentado de depressão e suicídio. No entanto, constitui uma alternativa para ser usado na gravidez, para mulheres a quem se adequa uma única toma diária e que tolerem o efavirenz, sem que se observem os efeitos adversos mais frequentes. Outros fármacos pertencentes a este grupo farmacológico, como a nevirapina, rilpivirina e etravirina, não são aconselhados na gravidez, ou por não haver dados suficientes relativos à segurança dos mesmos ou por apresentarem um grande potencial de provocar efeitos adversos em mulheres que nunca foram sujeitas a terapêutica antirretroviral<sup>16</sup>.

Os fármacos enfuvirtide e maraviroc pertencem ao grupo farmacológico dos inibidores da entrada na célula hospedeira e não são aconselhados em mulheres grávidas portadoras de HIV que nunca tenham feito terapêutica antirretroviral, uma vez que os dados de segurança e perfil farmacocinético não são, de todo, conhecidos para que sejam recomendados e considerados preferidos. O seu uso pode ser considerado em situações extremas, como falhas de supressão de replicação viral com todos os agentes terapêuticos anteriormente referidos<sup>16</sup>.

### **2.3.4.3 Recomendações gerais**

Todas as mulheres grávidas a iniciar terapia com ART devem ser informadas e alertadas para a importância do tratamento e adesão a este na prevenção da transmissão vertical<sup>3,16,17</sup>. Frequentemente surgem, no início da gravidez, sintomas como náuseas e vômitos que podem comprometer a adesão à terapêutica, bem como a sua eficácia. Estas situações devem ser acompanhadas e o recurso a antieméticos deve ser prescrito, para facilitar o início e continuação do tratamento, evitando as consequências que podem advir de uma descontinuação abrupta da terapêutica<sup>3</sup>. As mulheres devem ser aconselhadas no sentido de conseguirem uma gravidez saudável (dentro do possível), alguns suplementos, como o ácido fólico, devem ser recomendados, bem como conselhos acerca de estilos de vida e dieta saudáveis devem ser fornecidos pelo profissional de saúde que acompanha a grávida. A importância da adesão à terapêutica deve ser enfatizada a cada consulta médica, sendo que é crítico que, no terceiro trimestre de gravidez, a supressão virológica máxima deve ser alcançada<sup>17</sup>.

O regime de ART iniciado durante a gravidez pode ser modificado depois do parto, podendo, a equipa clínica, optar regimes mais simples que incluam outro tipo de fármacos que não tenham sido utilizados na gravidez por falta de dados de segurança. Todas as

modificações que possam ser consideradas devem ter em conta múltiplos fatores e devem ser discutidas entre a doente e os profissionais de saúde que a acompanham<sup>16</sup>.

## **2.4 Profilaxia da transmissão vertical no parto**

### **2.4.1 Planeamento do parto**

O parto realizado através de cesariana constitui uma medida de prevenção na transmissão vertical do HIV. No entanto, esta era uma prática corrente no período que precedeu a introdução de regimes terapêuticos de cART ou quando existia profilaxia recorrendo, apenas, ao uso de AZT<sup>17</sup>. Atualmente a eleição para cesariana às 38 semanas só é recomendada em determinadas situações. De facto, a cesariana programada, com o intuito de minimizar o risco de transmissão perinatal, só é recomendada em mulheres que apresentem, no final da gestação, níveis de RNA plasmático de HIV superiores a 1,000 cópias/mL. Este procedimento é adoptado independentemente de a progenitora ter realizado, ou não, ART no período antenatal<sup>16,17</sup>. Desta forma, a cesariana programada, com o intuito único de prevenção da transmissão perinatal em mulheres que possuem níveis de carga viral plasmática abaixo de 1,000 cópias/mL não é considerada necessária, recomendação que tem como base estudos que comprovam a baixa taxa de transmissão do vírus nestes casos. Ainda assim, o parto por cesariana pode ser uma medida adoptada pelos profissionais de saúde que acompanham a grávida se, por qualquer outra razão clínica, a mesma se justificar<sup>16</sup>.

O planeamento da cesariana a partir das 38 semanas de gestação (e não das 39 semanas) tem como objetivo a prevenção de um início de trabalho de parto espontâneo ou ruptura de membranas prematuramente. A maior parte dos estudos demonstram que em casos de rupturas de membranas e/ou início de trabalho de parto prematuro o risco de transmissão vertical, quer o parto seja realizado por cesariana ou por parto normal, é similar. Apesar de se saber que em mulheres que realizaram ART no período antenatal o risco de transmissão do vírus aumenta 2% a cada hora que passa após a ruptura de membranas, não se sabe ao certo até que ponto a cesariana, ainda que estivesse planeada, representa um benefício nestas situações. Assim, a gestão dos procedimentos a serem adoptados devem ser individualmente equacionados pelos profissionais de saúde que assistam a grávida no momento. Perante qualquer uma destas situações, a profilaxia

farmacológica é indispensável, neste momento crucial e de potencial transmissão do vírus, devendo ser providenciada o mais breve possível<sup>16,17</sup>.

#### **2.4.2 Profilaxia farmacológica**

A administração na grávida, no momento do parto, de AZT por via intravenosa é frequentemente realizada em diversas situações. Nessas situações incluem-se mulheres que apresentem níveis plasmáticos de RNA superiores a 1,000 cópias/mL, mulheres não tratadas com fármacos antirretrovirais no período antenatal e/ou para as quais não se conheçam os níveis de RNA plasmático e mulheres que se apresentem para o parto já com ruptura de membranas. No caso da única profilaxia antenatal ter sido realizada recorrendo apenas a AZT em monoterapia ou mulheres que se apresentem para o parto sem que o seu *status* de HIV seja conhecido, devem também ser tratadas com AZT de imediato<sup>16-18,30</sup>. A administração de AZT pode ser dispensada em casos em que as grávidas se encontram num regime de ART em que o número de cópias de RNA plasmático se encontra abaixo das 1,000 cópias/mL e se não existirem preocupações acerca da adesão à terapêutica na fase final de gestação<sup>16,17,30</sup>.

Quando a administração de AZT se aplica, esta deve ser realizada imediatamente, assim que a mulher se apresenta para o parto. No caso de a mulher estar eleita para parto por cesariana esta administração deve ocorrer, pelo menos, 3 horas antes, do procedimento obstétrico<sup>17</sup>. A administração deve ser realizada seguindo o esquema de administração intravenosa em dose única na primeira hora, seguida de administração por perfusão contínua nas duas horas seguintes<sup>16,17</sup>. Se a mulher em questão se encontra a fazer um regime de ART este não deve ser descontinuado durante o período do parto. As únicas exceções a esta recomendação relacionam-se com a toma de AZT oral, se esta fizer parte do regime instituído. Neste caso, a administração oral de AZT deve ser descontinuada durante o período em que esta está a ser administrada por via intravenosa<sup>30</sup>.

Se uma mulher se apresenta para o parto sem que no período neonatal tenha realizado tratamento antirretroviral, a administração de AZT deve ser iniciada imediatamente, para prevenir a transmissão perinatal do HIV. Uma vez que a taxa de transmissão é elevada durante o trabalho de parto e parto em si, a pré exposição do feto, ainda que numa fase tardia, a agentes antirretrovirais como a AZT pode ser fulcral nessa prevenção. A AZT é capaz de atravessar rapidamente a barreira placentária, promovendo assim um aumento sistémico rápido do agente antirretroviral no feto, num momento em

que vai estar altamente exposto ao vírus, uma vez que este está presente nas secreções genitais e sangue materno<sup>16</sup>.

Mulheres que se apresentam tardiamente para o parto sem serem conhecedoras do seu status de HIV devem ser, rapidamente, sujeitas a testes rápidos de HIV. Um resultado inicial positivo exige que se realize o teste de diferenciação de tipo de HIV (HIV-1/HIV-2). A administração de AZT por via IV combinada com outros fármacos antirretrovirais (quer à mãe, quer ao recém nascido) deve ser iniciada assim que possível e de acordo com o resultado dos testes de diferenciação obtidos. Mulheres com teste inicial positivo, não devem amamentar até que a infecção por HIV esteja totalmente confirmada (por PCR e testes serológicos) e devidamente estadiada<sup>16,17</sup>.

Posteriormente, um acompanhamento neonatal e o estabelecimento de regimes terapêuticos de ART para a mãe e recém-nascido, bem como alternativas à amamentação, devem ser providenciadas pela equipa clínica que acompanha este tipo de casos<sup>16,17</sup>.

### **3. Conclusão**

A única forma de erradicação do HIV e SIDA no mundo passa, inevitavelmente, pela prevenção de novas infeções. Tendo em conta que uma vacina eficaz na prevenção da aquisição do vírus permanece uma ilusão, o bloqueio da replicação de HIV através de ART tem provado ser extremamente eficaz na prevenção da transmissão vertical, em condições ideais de acesso e adesão aos fármacos disponíveis<sup>34</sup>. Em países desenvolvidos o uso de ART reduziu o risco de transmissão vertical para cerca de 1 a 2%<sup>35</sup>. Em Portugal, por exemplo, segundo os dados publicados pela Direção Geral de Saúde (DGS), em 2013 a taxa de transmissão vertical foi de 1%, correspondendo, apenas, a 2 casos de infeção<sup>36</sup>.

Contudo, o sucesso alcançado nos últimos anos em países desenvolvidos não se regista na maior parte dos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Existem demasiadas barreiras neste tipo de países que necessitam ser derrubadas. Estas barreiras incluem sistemas de saúde incapazes de prestar serviços de qualidade a mulheres que poderiam ser incluídas em programas de planeamento familiar (sendo fornecidos meios e informações acerca da contraceção), acompanhamento e promoção do acesso a ART a mulheres grávidas portadores de HIV, falhas no suporte familiar e da comunidade, preconceito e estigma social. Para além disso existem questões culturais que exacerbam esta problemática, como a “obrigatoriedade” de amamentação e tradições relacionadas com

partos caseiros, prescindindo do apoio de profissionais de saúde. A falta de informação sobre as formas de transmissão possíveis do vírus, o início da vida sexual numa idade muito jovem e os múltiplos parceiros sexuais são outros fatores que contribuem para o elevado número de casos de infecção por HIV nestes países<sup>37</sup>.

No que toca aos recém-nascidos e crianças, muitas não tem acesso a testes de HIV. Isto acontece, em muitos casos, porque os estudos de HIV em crianças requerem tecnologia laboratorial que se encontra centralizada, não estando fisicamente ao alcance das populações. A demora dos resultados dos testes realizados leva a que muitas vezes haja perda de seguimento de muitas crianças, que permanecem, assim, desconhecedoras do seu *status* de HIV. Não havendo conhecimento dele, esta fica automaticamente privada de acesso a ART. Desta forma, cerca de 50% das crianças que nascem com HIV morrem antes de completarem dois anos de idade. Nos países desenvolvidos as infeções de crianças por HIV são cada vez mais raras, sendo que o mercado para medicamentos direcionados para crianças com HIV praticamente desapareceu. Os países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos não são, de todo, um mercado aliciante para a indústria farmacêutica, o que acentua ainda mais esta questão da falta de acesso a fármacos antirretrovirais<sup>38</sup>.

Os últimos dados publicados pela UNAIDS mostram que 1,8 milhões de crianças, abaixo dos 15 anos, vivem com HIV e apenas 49% tem acesso a ART. Quatrocentas crianças são, a cada dia, infetadas com HIV, e 290 morrem, por dia, devido a doenças relacionadas com SIDA<sup>38</sup>. Estes dados suportam a necessidade urgente de esforços conjuntos dos vários governos, organizações não governamentais, parceiros de investigação, profissionais especializados e sociedade civil no combate a este problema de saúde pública nesta região específica do globo.

## Bibliografia

1. Sharp, P. M. & Hahn, B. H. - **Origins of HIV and the AIDS pandemic**. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **1**, 1–22 (2011).
2. Maartens, G., Celum, C. & Lewin, S. R. - **HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention**. *Lancet* **384**, 258–271 (2014).
3. Bernstein, H. B. - **Maternal and Perinatal Infection—Viral. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies** (Elsevier Inc., 2012). doi:10.1016/B978-1-4377-1935-2.00050-8
4. **AIDS History** (Acedido em 28 de fevereiro de 2017). Disponível na internet: <<https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/>>
5. **Avert - AIDS History**. (Acedido em 28 de fevereiro de 2017). Disponível na internet: <<https://www.avert.org/professionals/history-hiv-aids/overview>>
6. Lv, Z., Chu, Y. & Wang, Y. - **HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity**. *HIV. AIDS. (Auckl)*. **7**, 95–104 (2015).
7. FDA - Food and Drug Administration. **"Timeline History of HIV"** (Acedido em 21 de março de 2017). Disponível na internet: <<https://www.fda.gov/forpatients/illness/hiv/aids/history/default.htm>>
8. FDA - Food and Drug Administration. **"FDA Approves First Medication to Reduce HIV Risk"**. (Acedido em 21 de março de 2017). Disponível na internet: <<https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm311821.htm>>
9. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. **"Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)"**. (Acedido em 21 de março de 2017). Disponível na internet: <<https://www.cdc.gov/hiv/risk/prep/index.html>>
10. UNAIDS. **GLOBAL REPORT: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013**. *Un aids* (2013). doi:JC2502/1/E. Disponível na internet: [http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf)
11. UNAIDS. **On the Fast-Track to end AIDS**. *Life Sci.* **88**, 917–921 (2016). Disponível na internet: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20151027\\_UNAIDS\\_PCB37\\_15\\_18\\_EN\\_rev1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20151027_UNAIDS_PCB37_15_18_EN_rev1.pdf)
12. UNAIDS. **Get on the Fast-Track - The life-cycle approach to HIV**. (2016). Disponível na internet: <[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/Get-on-the-Fast-Track\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Get-on-the-Fast-Track_en.pdf)>
13. WHO - World Health Organization - **"Mother-to-child transmission of HIV"**. (Acedido em 22 de março de 2017). Disponível na internet: <<http://www.who.int/hiv/topics/mtct/about/en/>>
14. WHO - World Health Organization. **Consolidated Guidelines on HIV PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT AND CARE FOR KEY POPULATIONS**. (2016). Disponível na internet: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>
15. Hurst, S. A., Appelgren, K. E. & Kourtis, A. P. - **Prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1: the role of neonatal and infant prophylaxis**. *Expert review of anti-infective therapy* **13**, 169–81 (2015).

16. National Institutes of Health & U.S. Department of Health and Human Services. **Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.** (2016). (Download em 26 de janeiro de 2017). Disponível na internet: <<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>>
17. Money, D., Tulloch, K. & Boucoiran, I. - **Guidelines for the Care of Pregnant Women Living With HIV and Interventions to Reduce Perinatal Transmission: Executive Summary.** *SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 721–734* (2014). Disponível na internet: <<http://europepmc.org/abstract/med/25222168>>
18. Taylor, G. P., Dhar, J., Kennedy, M. J. & Shea, S. O. - **British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review).** *HIV Med.* **15**, 1–77 (2014).
19. WHO - World Health Organization. **Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants.** *Geneva WHO* 1–117 (2010). doi:WHO/HIV/2012.6. Disponível na internet: <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral2010/en/>
20. Sibiude, J. *et al.* - **Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study (ANRS CO1/CO11).** *PLoS Med.* **11**, (2014).
21. Mofenson, L. M. & Watts, D. H. - **Safety of Pediatric HIV Elimination: The Growing Population of HIV- and Antiretroviral-Exposed but Uninfected Infants.** *PLoS Med.* **11**, 4–6 (2014).
22. Liu, K. C. *et al.* - **Pregnancy outcomes and birth defects from an antiretroviral drug safety study of women in South Africa and Zambia.** *AIDS* **28**, 2259–68 (2014).
23. Siberry, G. K. *et al.* - **Lower Newborn Bone Mineral Content Associated with Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate during Pregnancy.** *Clin. Infect. Dis.* **61**, 996–1003 (2015).
24. Jao, J., Abrams, E. J. & Science, R. - **Metabolic Complications of in utero Maternal HIV and Antiretroviral Exposure in HIV-Exposed Infants.** *HHS Public Access* **33**, 734–740 (2015).
25. McMaster, M. L., Kristinsson, S. Y., Turesson, I., Bjorkholm, M. & Landgren, O. - **Infant Growth Outcomes After Maternal tenofovir Disoproxil Fumarate Use During Pregnancy.** *Clin. Lymphoma* **9**, 19–22 (2010).
26. Williams, P. L. *et al.* - **Congenital Anomalies and In Utero Antiretroviral Exposure in Human Immunodeficiency Virus-Exposed Uninfected Infants.** *JAMA Pediatr.* **169**, 48 (2015).
27. Mandelbrot, L. - **Antiretroviral therapy and perinatal outcomes.** *Lancet HIV* **2**, e356–e357 (2015).
28. Papp, E. *et al.* - **HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to fetal growth restriction.** *J. Infect. Dis.* **211**, 10–8 (2015).
29. Chen, J. Y. *et al.* - **Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana.** *J. Infect. Dis.* **206**, 1695–1705 (2012).

30. Data, C. - **Antiretroviral Therapy for Pregnant HIV- Infected Patients Factors in Antiretroviral Therapy Selection.** *Medscape* 1–8 (2015). (Acedido em 5 de agosto de 2017). Disponível na internet: <<http://emedicine.medscape.com/article/2042311>>
31. Roustit, M., Jlaïel, M., Leclercq, P. & Stanke-Labesque, F. - **Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women.** *British Journal of Clinical Pharmacology* **66**, 179–195 (2008).
32. Mandelbrot, L. *et al.* - **No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception.** *Clin. Infect. Dis.* **61**, 1715–1725 (2015).
33. Pinnetti, C. *et al.* - **Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia at week 38 of pregnancy.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **65**, 2050–2052 (2010).
34. Paredes, R., Marconi, V. C., Lockman, S., Abrams, E. J. & Kuhn, L. - **Impact of antiretroviral drugs in pregnant women and their children in africa: HIV resistance and treatment outcomes.** *J. Infect. Dis.* **207**, 93–100 (2013).
35. Tricco, A. C. *et al.* - **Safety and effectiveness of antiretroviral therapies for HIV-infected women and their infants and children: protocol for a systematic review and network meta-analysis.** *Syst. Rev. J.* **3**, 51 (2014).
36. PORTUGAL - Ministério da Saúde - Direcção-Geral da Saúde. **Infeção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015.** *Direcção Geral de Saúde* (2015). doi:ISSN: 2183-0754
37. Vermund, S. H. *et al.* - **Translation of biomedical prevention strategies for HIV: prospects and pitfalls.** *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **63 Suppl 1**, S12-25 (2013).
38. UNAIDS. **Children and HIV - Fact Sheet.** *Media* **296**, 2006–2007 (2016). Disponível na internet: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/FactSheet\\_Children\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/FactSheet_Children_en.pdf)