



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Filipa de Azevedo Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “POCT no diagnóstico e monitorização da infeção por HIV” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Ana Brandão e da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Filipa de Azevedo Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “POCT no diagnóstico e monitorização da infeção por HIV” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Ana Brandão e da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Ana Filipa de Azevedo Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015230035, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “POCT no diagnóstico e monitorização da infeção por 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, 28 de setembro de 2020.

Ana Filipa de Azevedo Pereira

(Ana Filipa de Azevedo Pereira)

## **Agradecimento**

À Professora Doutora Ana Miguel Matos Silva, orientadora da minha monografia, pela disponibilidade e todo o apoio prestado na elaboração desta monografia.

À Doutora Marília João Rocha, orientadora do estágio em farmácia hospitalar, pela orientação e motivação transmitida durante os meses de estágio no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra.

À Dra. Ana Brandão, orientadora do estágio em farmácia comunitária, e toda a equipa da Farmácia dos Olivais por todo o carinho, acolhimento e conhecimentos partilhados, que me fizeram crescer como profissional e como pessoa.

À minha família, por todo o apoio e motivação transmitida durante todos os passos da minha vida.

A todos os meus amigos, por estarem sempre presentes, tanto nos bons como maus momentos e me apoiarem e alegrarem todos os dias.

Muito obrigada a todos!

## Índice

### **PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

Lista de Abreviaturas .....	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT .....	9
2.1. Pontos Fortes.....	9
A. Apresentações e trabalhos realizados .....	9
B. Apresentação dos setores .....	10
C. Caderno do estagiário.....	10
D. Passagem pelas diferentes áreas da farmacotecnia .....	10
E. Consolidação do percurso académico.....	11
2.2. Pontos Fracos .....	11
A. Duração do estágio .....	11
B. Muito observacional .....	11
C. Estágio apenas no hospital central .....	12
D. Passagem apenas por dois setores.....	12
E. Experiência depende do tutor atribuído.....	12
2.3. Oportunidades .....	12
A. Hospital central com muitas valências .....	12
B. Formações sobre novos fármacos .....	12
2.4. Ameaças .....	13
A. Sistema Informático recente e com falhas .....	13
B. Elevada carga de trabalho dos farmacêuticos .....	13
3. Conclusão.....	14
4. Referências Bibliográficas.....	15
Anexos .....	16
Anexo I – Calendarização do Estágio.....	16
Anexo II – Apresentação do setor farmacotecnia - radiofarmácia.....	17
Anexo III – Apresentação dos artigos científicos.....	18
Anexo IV – Caso Clínico.....	20
Anexo V – Tabelas do Caderno de Estagiário .....	29

### **PARTE II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Lista de Abreviaturas .....	34
1. Introdução.....	35
2. Apresentação da Farmácia.....	35
3. Análise SWOT .....	36
3.1. Pontos Fortes.....	37
A. Planeamento e organização do estágio .....	37
B. Preparação de manipulados .....	37
C. Serviços Farmacêuticos .....	38
3.2. Pontos Fracos .....	38
A. Sazonalidade .....	38
B. Veterinária, dispositivos médicos e suplementos .....	39
C. Marcas .....	39

3.3.	Oportunidades .....	40
A.	Localização e horário .....	40
B.	Equipa Técnica.....	40
C.	Formações internas .....	41
D.	PIM.....	41
E.	Grupo de farmácias e de compras .....	41
F.	Dermocosmética .....	42
G.	Novo módulo de atendimento Sifarma.....	42
3.4.	Ameaças .....	42
A.	COVID-19 .....	42
4.	Casos Práticos .....	43
	Caso 1 .....	43
	Caso 2.....	43
	Caso 3.....	44
5.	Considerações Finais .....	45
	Referência Bibliográficas.....	46

### **PARTE III - "POCT no diagnóstico e monitorização da infeção por HIV"**

	Índice de Figuras.....	49
	Lista de Abreviaturas .....	50
	Resumo .....	51
	Abstract .....	52
1.	Introdução.....	53
2.	Vírus HIV.....	54
2.1.	Estrutura .....	54
2.2.	Fases clínicas da infeção .....	55
3.	Técnicas de diagnóstico e monitorização da infeção por HIV .....	56
4.	Definição de POCT.....	58
5.	POCT no HIV.....	59
5.1.	Testes rápidos de rastreio.....	59
5.1.1.	Testes rápidos em Portugal .....	62
5.1.2.	Autotestes de HIV.....	63
5.2.	POCT na diferenciação de HIV-1 e HIV-2 .....	64
5.3.	POCT na determinação da carga viral .....	66
5.4.	POCT na contagem de linfócitos T CD4+.....	70
5.5.	POCT no diagnóstico de recém-nascidos.....	75
5.6.	POCT na determinação da resistência à ART .....	78
6.	Conclusão.....	79
7.	Referências Bibliográficas.....	81

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

(Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E)

Orientado pela Doutora Marília João Rocha



## **Lista de Abreviaturas**

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

HUC - Hospital da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SGICM - Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SWOT - do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

UMIV - Unidade de Misturas Intravenosas

UPC - Unidade de Preparação de Citotóxicos



## **I. Introdução**

O farmacêutico é um profissional de saúde especializado no medicamento cuja atividade tem como objetivo essencial a saúde e bem-estar do doente e população em geral. O farmacêutico pode exercer a sua profissão em diversas áreas, incluído Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, entre outras (Ordem dos Farmacêuticos, [s.d.]).

Relativamente à Farmácia Hospitalar, esta entende-se como o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas numa entidade hospitalar através dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (Ministério da Saúde e Assistência, 1962). Estas atividades incluem o aprovisionamento, manipulação, armazenamento, distribuição e monitorização de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, bem como o acompanhamento e aconselhamento farmacêutico dos doentes e outros profissionais de saúde e a promoção da investigação, formação e ensino. Desta forma, o farmacêutico hospitalar está diretamente envolvido na gestão de todo o circuito do medicamento, tanto clínica como economicamente, de modo a garantir a terapêutica medicamentosa adequada de todos os utentes do hospital, tal como a sua segurança, qualidade e eficácia. O farmacêutico colabora ainda em atividades de investigação, ensino e deve participar ativamente em programas de formação contínua (Brou *et al.*, 2005; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 2019; Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2018).

Parte do meu estágio curricular foi realizado no âmbito da Farmácia Hospitalar, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). O CHUC é um centro hospitalar central de referência, constituído por 6 instituições: Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), Hospital Geral, Hospital Pediátrico de Coimbra, Hospital Sobral Cid, Maternidade Bissaya Barreto e Maternidade Dr. Daniel de Matos (Serviço Nacional de Saúde, 2020). O meu estágio decorreu no polo dos HUC durante os meses de janeiro e fevereiro de 2020 e teve a duração de 280h, que foram distribuídas por dois setores, de acordo com o calendário em Anexo (Anexo I). O primeiro mês decorreu no setor de farmacotecnia e o mês de fevereiro foi dedicado à distribuição.

Este estágio veio completar os meus 5 anos de formação de forma a aplicar os conhecimentos já adquiridos e reforçá-los com outros e outras capacidades importantes aquando da entrada no mundo do trabalho. O estágio em farmácia hospitalar permitiu igualmente aumentar o leque de contacto com as diferentes áreas de atuação do farmacêutico para além da área mais comum, a farmácia comunitária.

Posto isto, este relatório tem como objetivo a avaliação do percurso do referido estágio, apresentado estruturalmente através de uma análise SWOT.

## 2. Análise SWOT

A análise SWOT consiste numa análise dos fatores internos e externos que influenciam positiva e negativamente uma dada organização ou processo, neste caso o estágio curricular. Desta forma, a análise é dividida em quatro categorias: as Pontos Fortes e Pontos Fracos, correspondem aos fatores internos ao estágio que o afetam de forma positiva e negativa, respetivamente; as Oportunidades e Ameaças surgem de fatores externos, influenciando o estágio positiva e negativamente, nesta ordem (Harrison, 2010).

A Tabela 3 resume a análise dos Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidade e Ameaças do estágio em farmácia hospitalar:

**Tabela I – Análise SWOT do Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar**

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Apresentações e trabalhos realizados.</li><li>▪ Apresentação dos setores.</li><li>▪ Caderno do estagiário.</li><li>▪ Passagem pelas diferentes áreas da farmacotecnia.</li><li>▪ Consolidação do percurso académico.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Duração do estágio.</li><li>▪ Estágio muito observacional.</li><li>▪ Estágio apenas no hospital central.</li><li>▪ Passagem apenas por dois setores..</li><li>▪ Experiência depende do tutor atribuído.</li></ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hospital central com muitas valências.</li><li>▪ Apresentações sobre novos fármacos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sistema Informático recente e com falhas.</li><li>▪ Elevada carga de trabalho dos farmacêuticos.</li></ul>

### 2.1. Pontos Fortes

#### A. Apresentações e trabalhos realizados

Durante o decorrer do estágio, foi proposto aos estagiários a realização de vários trabalhos que depois seriam apresentados aos restantes colegas. No final do mês de janeiro, foram apresentados os setores farmacêuticos (Anexo II) no qual tinha estado cada estagiário. Esta apresentação permitiu aos restantes colegas conhecer os setores que ainda não tinham integrado e algumas atividades que nem todos tiveram a oportunidade de realizar, uma vez que estas variam consoante as necessidades do hospital. Para além disso, também foi possível assistir à apresentação de duas colegas brasileiras a terminar a residência farmacêutica, o que permitiu ter contacto com a profissão e formação farmacêutica no contexto de outro país, o Brasil.

No final do mês de fevereiro e final do estágio, foi realizada a apresentação da análise de vários artigos científicos (Anexo III) e de um caso clínico (Anexo IV) efetuado durante o período de estágio. A análise e apresentação dos artigos científicos permitiu o desenvolvimento de novos conhecimentos sobre um tema bastante complexo e comum na sociedade, a depressão, da qual apenas tinha algumas bases. A realização do caso clínico possibilitou a aplicação dos conhecimentos já adquiridos, tanto durante o curso como durante o estágio, na análise do percurso de um doente, desde o seu internamento até à sua alta, o que se tornou numa experiência academicamente enriquecedora.

### **B. Apresentação dos setores**

Para além das apresentações realizadas pelos estagiários no fim de cada mês, nas primeiras semanas, foi também possível assistir a apresentações sobre os vários setores dos serviços farmacêuticos do hospital. As apresentações dos setores em que iria estar (farmacotecnia e distribuição) permitiram preparar-me para as diferentes atividades que iria realizar ou observar, enquanto que as apresentações dos setores que não tive a oportunidade de integrar (ensaios clínicos e aprovisionamento) permitiram ter algum contacto com as funções e atividades realizadas nestes setores.

### **C. Caderno do estagiário**

Durante a primeira semana, a Doutora Marília, orientadora do estágio em farmácia hospitalar, forneceu aos estagiários o “Caderno de Práticas do Estágio Tutelado CHUC”. O caderno apresentava várias tabelas que deveriam ser preenchidas pelo estagiário ao longo do estágio. Estas tabelas incluíam listas de atividades a realizar e tabelas cujo preenchimento permitiu consolidar a informação aprendida em cada setor, como por exemplo os diferentes medicamentos preparados na farmacotecnia ou cedidos na distribuição (Anexo V). Deste modo, este caderno permitiu uma boa orientação e organização das atividades realizadas durante o estágio e uma boa forma de alcançar os objetivos pretendidos.

### **D. Passagem pelas diferentes áreas da farmacotecnia**

Como referido anteriormente, durante o mês de janeiro o meu estágio centralizou-se no setor da farmacotecnia. Neste setor tive a oportunidade de contactar com 3 áreas diferentes: UPC, UMIV e radiofarmácia, o que me permitiu adquirir conhecimentos muito variados de cada uma delas.

Na UPC pude observar a validação de prescrições médicas de protocolos de quimioterapia e a preparação de vários fármacos citotóxicos e ainda participar na cedência de fármacos citotóxicos de administração oral e terapêuticas adjuvantes no ambulatório do edifício de S.

Jerónimo. Na radiofarmácia, adquiri conhecimentos sobre radiofármacos, a sua aplicação e forma de preparação, dos quais pouco sabia, uma vez que é um tema pouco abordado ao longo do curso. Por fim, na UMIV, foi possível observar a preparação de uma grande variedade de preparações, como, por exemplo, colírios de soro autólogo, injeções intravítreas e bolsas de nutrição parental.

### **E. Consolidação do percurso académico**

Sendo o estágio, a última etapa do curso MICE, foi possível aplicar num contexto prático os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo deste curso e ainda os expandir. As aprendizagens teóricas obtidas durante as unidades curriculares de Farmacologia, Farmacoterapia, Farmácia Clínica entre outras, demonstraram-se extremamente importantes na realização de atividades como o caso clínico e validação de prescrições no setor da distribuição. Já no setor da farmacotecnia as unidades curriculares que mais importância apresentaram foram a Farmácia Galénica e Tecnologias Farmacêuticas.

Para além disso, este foi também um dos primeiros contactos com o mundo profissional, o que permitiu o desenvolvimento de alguma experiência e de competências e conhecimentos nesta área de atuação farmacêutica.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **A. Duração do estágio**

O estágio em farmácia hospitalar teve a duração de apenas 280h. Este curto intervalo de tempo impediu a realização do estágio em todos os setores dos serviços farmacêuticos, e reduziu também o período passado em cada um deles. Por conseguinte, este facto tornou o estágio mais observacional, uma vez que não foi dado tempo suficiente para aplicar em prática as competências adquiridas durante a observação, e, portanto, não permitiu explorar todas as possibilidades que um estágio em farmácia hospitalar poderia fornecer.

### **B. Muito observacional**

Como referido no ponto anterior, considere o estágio muito observacional. Devido ao curto período de tempo e ao facto de a atividade farmacêutica requerer bastante experiência e conhecimentos, não foi possível a realização de atividades mais relacionadas com a profissão. Considero que a realização destas atividades sob supervisão seria uma mais-valia, uma vez que permitia uma melhor perceção de todos os procedimentos e conhecimentos.

### **C. Estágio apenas no hospital central**

Da mesma forma, como consequência do curto período de estágio, a sua realização foi apenas centralizada no HUC. Penso que a passagem por outra instituição do centro hospitalar, como o Hospital Pediátrico ou uma maternidade, seria uma mais-valia, visto que as populações destas instituições são diferentes, logo os fármacos necessários, as suas formulações e doses também serão diferentes. Desta forma esta experiência permitiria o desenvolvimento de conhecimentos distintos dos adquiridos no hospital central.

### **D. Passagem apenas por dois setores**

Outra consequência do curto tempo de estágio, foi a passagem apenas por dois setores, a distribuição e farmacotecnia. Apesar deste ponto fraco, através das apresentações dos setores assistidas no início do estágio, foi possível colmatar parcialmente esta falha, dado que permitiram informar-me sobre as funções e atividades realizadas nestes setores.

### **E. Experiência depende do tutor atribuído**

Enquanto que os tutores nas diversas áreas da farmacotecnia foram semelhantes para todos os estagiários, na distribuição, para cada estagiário, foi designado um farmacêutico distinto. Isto levou a que nem todos os estagiários tivessem as mesmas oportunidades de participar em todas as atividades farmacêuticas. Desta forma, de acordo com o horário do meu tutor, não tive a oportunidade de assistir a reuniões clínicas, estive apenas uma manhã nos estupefacientes e psicotrópicos e apenas realizei uma visita a um serviço clínico do hospital. Considerando que estas são áreas bastante importantes da atuação farmacêutica hospitalar, considerei um ponto fraco na minha experiência.

## **2.3. Oportunidades**

### **A. Hospital central com muitas valências**

O CHUC é um centro hospitalar de referência e com diversas valências. Esta característica permitiu-me ter contacto com várias patologias, fármacos e atividades, que provavelmente não teria oportunidade de ter, caso tivesse realizado o estágio noutro hospital, não central.

### **B. Formações sobre novos fármacos**

Durante o estágio tive oportunidade de assistir a duas apresentações sobre diferentes fármacos: a primeira sobre o Abemaciclib (Verzenio<sup>®</sup>) da Lilly e a segunda referente ao Alofisel<sup>®</sup> da Takeda. O Abemaciclib é um fármaco citotóxico oral, inibidor da proteína kinase, para o tratamento do cancro da mama, com aprovação para utilização em associação a um inibidor da aromatase ou Fulvestrant. O Alofisel tem como objetivo o tratamento de fissuras

anais na doença de Crohn e trata-se de uma suspensão de células estaminais adiposas para injeção no local das fístulas.

Estas apresentações permitiram-me conhecer fármacos recentemente aprovados ou à espera de aprovação pelo Infarmed, com elevado interesse terapêutico.

## **2.4. Ameaças**

### **A. Sistema Informático recente e com falhas**

No fim do ano 2019, o sistema informático dos hospitais foi alterado, de forma a homogeneizar todas as instituições pertencentes ao CHUC. Durante o período de estágio, o novo sistema (SGICM-LF) apresentou várias falhas, incluindo deixar de funcionar durante vários minutos ou não ter disponíveis muitas ferramentas essenciais à atividade farmacêutica, como o diagnóstico do doente. Por outro lado, o facto da sua implementação ser recente, levou a que os profissionais ainda não estivessem totalmente familiarizados com a sua utilização e por vezes terem de utilizar em simultâneo o sistema informático antigo (SGICM). Desta forma, a realização de algumas atividades ou compreensão das diferentes funcionalidades do sistema informático tornaram-se difíceis.

### **B. Elevada carga de trabalho dos farmacêuticos**

Por vezes, a elevada carga de trabalho em algumas áreas e setores farmacêuticos dificultou a minha integração nas respetivas equipas e atividades e o esclarecimento de algumas dúvidas relativas a alguns trabalhos, como é exemplo o caso clínico. Este excesso laboral também influencia as atividades realizadas pelos farmacêuticos, levando a que o meu tutor no setor da distribuição não realizasse certas atividades, incluindo reuniões clínicas ou visitas aos serviços clínicos, impedindo também a minha integração nestas atividades.

### **3. Conclusão**

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um curso multidisciplinar que tem como objetivo a formação de farmacêuticos capazes de desempenhar vastas funções, em diversas saídas profissionais. Após o decorrer de uma fase mais teórica, à qual correspondem os primeiros anos do curso, é essencial adicionar a esta formação uma vertente prática de aplicação e desenvolvimento de conhecimentos. Esta etapa corresponde ao estágio curricular, que vem, desta forma, consolidar todo o curso.

Tendo em conta a importância do farmacêutico hospitalar em todo o circuito do medicamento e a relevância dos serviços hospitalares na sociedade, este estágio, em farmácia hospitalar, veio tornar-se essencial na minha formação académica. Como referido ao longo dos Pontos Fortes e Oportunidades da análise SWOT, o estágio permitiu o contacto com diferentes fármacos de uso exclusivo hospitalar e com as diferentes funções do farmacêutico dentro do meio hospitalar, que nem sempre são focados ao longo da parte teórica do curso.

Considero, assim, que esta foi uma experiência académica e profissionalmente enriquecedora, que me deu a oportunidade de integrar uma realidade importante e muito diferente da farmácia comunitária.

#### 4. Referências Bibliográficas

BROU, M. H.; FEIO, J. A.; MESQUITA, E.; RIBEIRO, R. M.; BRITO, M. C.; CRAVO, C.; PINHEIRO, E. - **Manual da Farmácia Hospitalar**. Lisboa: Ministério da Saúde, (2005). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>. ISBN 972-8425-63-5

CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA - **Serviços Farmacêuticos**. Coimbra: CHUC, (2019). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/estrutura-organizacional/suporte-a-prestacao-de-cuidados/servicos-farmaceuticos.php>

CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, (2018). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfbh\\_capitulo\\_i\\_vfinal\\_17815111995a8eee5ad0c17.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfbh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf)

HARRISON, Jeffrey P. - **Strategic Planning and SWOT Analysis**. In: *Essentials of Strategic Planning in Healthcare*. Chicago : Health Administration Press, (2010). ISBN 978-1-56793-348-2. p. 91–97.

MINISTÉRIO DA SAÚDE E ASSISTÊNCIA - Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de Fevereiro de 1962. In: **Diário da República**. (1962). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/517785>. p. 164–166.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)

SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE – SNS**. Lisboa: SNS, (2020). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/centro-hospitalar-e-universitario-de-coimbra-epe/>



## Anexos

### Anexo I – Calendarização do Estágio

Janeiro	Local	Fevereiro	Local
6	Farm.- UPC	3	Distribuição HUC
7	Farm.- UPC	4	Distribuição HUC
8	Farm.- UPC	5	Distribuição HUC
9	Farm.- UPC	6	Distribuição HUC
10	Farm.- UPC	7	Distribuição HUC
Sáb.		Sáb.	
Dom.		Dom.	
13	Farm.- UPC -Amb.	10	Distribuição HUC
14	Farm.- UPC -Amb.	11	Distribuição HUC
15	Farm.- UPC -Amb.	12	Distribuição HUC
16	Farm.- UPC -Amb.	13	Distribuição HUC
17	Farm.- UPC -Amb.	14	Distribuição HUC
Sáb.		Sáb.	
Dom.		Dom.	
20	Farm.- Radiofarmácia	17	Distribuição HUC
21	Farm.- Radiofarmácia	18	Distribuição HUC
22	Farm.- Radiofarmácia	19	Distribuição HUC
23	Farm.- Radiofarmácia	20	Distribuição HUC
24	Farm.- Radiofarmácia	21	Distribuição HUC
Sáb.		Sáb.	
Dom.		Dom.	
27	Farm - UMIV	24	Distribuição HUC
28	Farm - UMIV	25	Distribuição HUC
29	Farm - UMIV	26	Distribuição HUC
30	Farm - UMIV	27	Distribuição HUC
31	Farm - UMIV	28	Distribuição HUC

# Anexo II – Apresentação do setor farmacotecnia - radiofarmácia

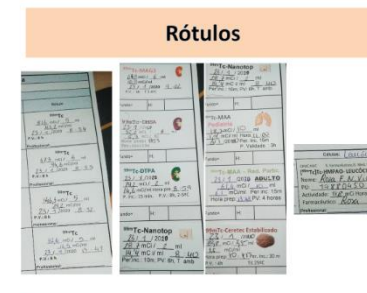
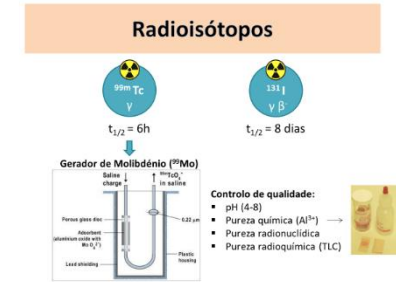
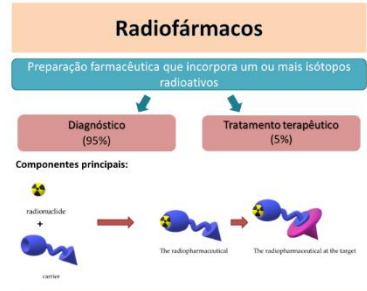
CHUC UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
 FMUC FACULDADE DE FARMÁCIA  
 ESTÁGIO PRÉ-LICENCIATURA

## Radiofarmácia

Estagiário: Ana Filipa Pereira  
 Número de aluno: 2015230035  
 Tutor: Doutora Marília João

### Radiofarmácia

“A radiofarmácia engloba a compreensão do design, preparação e controlo de qualidade dos radiofármacos, a relação entre as propriedades físico-químicas e biológicas dos radiofármacos e sua aplicação clínica, bem como as suas propriedades químicas e questões relacionadas com a gestão, seleção e armazenamento, dispensa e uso adequado.”  
 - EANM



### Exemplos

### Exemplos

### Exemplos

Fármaco	Dose/Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Método de controlo	Conservação e Validade
<b>Myoview</b> <sup>®</sup> ( <sup>99m</sup> Tc-antimatizima)	2 injeções intravenosas (para a primeira injeção de stress e outra em repouso), 200-400 MBq na 1ª dose e 400-800 MBq na 2ª	Cardiograma de stress e perfúscido, realizado, utilizado como auxiliar na diagnóstico e localização da topografia e extensão das lesões.	Antimatizima, Cloreto de amónio, Cloreto de cálcio, Cloreto de sódio, Cloreto de potássio, Cloreto de lítio, Cloreto de magnésio, Cloreto de zinco, Cloreto de cobalto, Cloreto de níquel, Cloreto de manganês, Cloreto de estrôncio, Cloreto de bário, Cloreto de cálcio, Cloreto de potássio, Cloreto de lítio, Cloreto de magnésio, Cloreto de zinco, Cloreto de cobalto, Cloreto de níquel, Cloreto de manganês, Cloreto de estrôncio, Cloreto de bário.		TLC (pazena radioquímica)	Produto embalado: 15 minutos. Solução reconstruída: 18 horas. Conservar a 2°C-8°C.

Fármaco	Dose/Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Método de controlo	Conservação e Validade
<b>OSTEOCIS</b> <sup>®</sup> ( <sup>99m</sup> Tc-antimatizima)	1 injeção intravenosa: 300-700 MBq (7,5-18 mCi) num adulto de 50 a 70 kg.	Crítico: avaliação, avaliação diagnóstica de osteoporoze alterada.	Osseonato de cálcio, Cloreto de amónio, Cloreto de cálcio, Cloreto de sódio, Cloreto de potássio, Cloreto de lítio, Cloreto de magnésio, Cloreto de zinco, Cloreto de cobalto, Cloreto de níquel, Cloreto de manganês, Cloreto de estrôncio, Cloreto de bário.		TLC (pazena radioquímica)	Produto embalado: 15 minutos. Solução reconstruída: 18 horas. Conservar a 2°C-8°C.

Fármaco	Dose/Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Método de controlo	Conservação e Validade
<b>NANOTOP</b> <sup>®</sup> ( <sup>99m</sup> Tc-antimatizima)	2 injeções intravenosas (para a primeira injeção de stress e outra em repouso), 200-400 MBq na 1ª dose e 400-800 MBq na 2ª	Cardiograma de stress e perfúscido, realizado, utilizado como auxiliar na diagnóstico e localização da topografia e extensão das lesões.	Antimatizima, Cloreto de amónio, Cloreto de cálcio, Cloreto de sódio, Cloreto de potássio, Cloreto de lítio, Cloreto de magnésio, Cloreto de zinco, Cloreto de cobalto, Cloreto de níquel, Cloreto de manganês, Cloreto de estrôncio, Cloreto de bário.		TLC (pazena radioquímica)	Produto embalado: 15 minutos. Solução reconstruída: 18 horas. Conservar a 2°C-8°C.

99mTc - albumina humana > 95%

### Marcação de células

### Tratamento

### Bibliografia



### Cancro na tireoide hipertiroidismo

Quarto isolamento

antieméticos, laxantes, anti-inflamatórios

- BALLINGER, James R et al. - **The Radiopharmacy A Technologist's Guide** [Em linha] Viena, Austria: European Association of Nuclear Medicine, 2008. [Consult. 23 jan. 2020]. Disponível em WWW: <[https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech\\_radiopharmacy.pdf](https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_radiopharmacy.pdf)>
- ROTOP PHARMA GMBH - **Resumo das características do medicamento - Nanotop**, 2015 [Consult. 23 jan. 2020]. Disponível em WWW: <[http://app7.informed.pt/informad/download\\_ficheiro.php?med\\_id=574660&tipo\\_doc=rcm](http://app7.informed.pt/informad/download_ficheiro.php?med_id=574660&tipo_doc=rcm)>
- GE HEALTHCARE LIMITED - **Resumo das características do medicamento - Myoview**, 2012 [Consult. 23 jan. 2020]. Disponível em WWW: <[http://app7.informed.pt/informad/download\\_ficheiro.php?med\\_id=5849&tipo\\_doc=rcm](http://app7.informed.pt/informad/download_ficheiro.php?med_id=5849&tipo_doc=rcm)>
- IBA MOLECULAR - **Osteocis - Summary of Product Characteristics**. [Consult. 23 jan. 2020]. Disponível em WWW: <<http://barkley.hqs.net/~/media/admin/wp-content/uploads/OSTEOCIS-SPC.pdf>>

# Anexo III – Apresentação dos artigos científicos

## Reações adversas a antidepressivos

Estagiária: Ana Filipa Pereira  
Número de aluno: 2015230035  
Tutor: Doutora Marília João

Uher, R., Faries, A., Hengsbarg, N., Fienrich, M., Mori, O., Mahr, W., ... Alchikov, E. I. (2009). Adverse reactions to antidepressants. *British Journal of Psychiatry*, 195(503), pp.492-210. doi:10.1192/bjp.bp.108.062960

## Método

**Amostra e design do estudo:**

- Estudo aberto, multicêntrico e parcialmente randomizado
- 811 adultos (297 homens, 514 mulheres)
- Ascendência europeia branca
- Depressão unipolar major (CID-10 / DSM-IV) de gravidade pelo menos moderada
- Recrutados de 8 países europeus entre julho de 2004 e dezembro de 2007, com 19 a 72 anos

**Critérios de exclusão**

- História pessoal ou familiar de transtorno bipolar ou esquizofrenia
- Outros medicamentos psicotrópicos não eram permitidos, com exceção do uso ocasional de hipnóticos

## Método

**Análise estatística:**

- Concordância entre a ASEC e a UKU → 2846 avaliações
- Similaridade dos itens comuns (14) → Coeficiente Kappa com pesos quadráticos
- Estrutura interna do ASEC → Análise psicométrica padrão (correção item-total, covariância média entre itens e Alfa de Cronbach)
- Valor da soma dos itens (escalabilidade) → Análise de Mokken (coeficiente de Loevinger)
- Sintomas são mais comuns com ou sem tratamento? → Comparação dos relatos antes do início de tratamento e posteriormente
- Perfis de efeitos adversos dos fármacos → Comparação das queixas para cada fármaco
- Efeitos da dose, da gravidade da depressão e da semana de estudo → Testes de razão de verossimilhança
- Valor preditivo de descontinuação pelas reações adversas → Modelo de riscos proporcionais de Cox

## Resultados e Discussão

**As reações adversas estão relacionadas à dose?**

- Relação queixas - dose → Fracas ou não significativas
- Exceção: Xerostomia → relação positiva com a dose de escitalopram e nortriptilina

**Evolução temporal: as reações adversas desaparecem?**

- Maioria das queixas diminuiu progressivamente ao longo das 12 semanas
- Exceção: Xerostomia → Problemas de obstipação, micção e sexuais e xerostomia, permaneceram

**Nortriptilina** → Problemas de obstipação, micção e sexuais e xerostomia, permaneceram

**Escitalopram** → Relatos de ganho de peso aumentaram ligeiramente

- Pontuação total da ASEC diminuiu à medida que o estudo progrediu (escitalopram e nortriptilina)

## Frequências de alelos CYP2C19 e CYP2D6 clinicamente importantes são classificados em toda a Europa

Estagiária: Ana Filipa Pereira  
Número de aluno: 2015230035  
Tutor: Doutora Marília João

Petrović, J., Pešić, J., & Licačko, V. M. (2019). Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *European Journal of Human Genetics*, 27(8), pp. 88-96. doi:10.1038/s41431-019-0180-8

## Métodos

**Análise sistemática de 79 publicações originais, cobrindo 82.791 voluntários saudáveis em toda a Europa quanto às variantes CYP2C19 e CYP2D6**

**Artigos publicados antes de dezembro de 2018**

- "CYP2C19 or CYP2D6 AND (allele OR genotype OR frequency OR prevalence OR polymorphism) AND (European)"
- Artigos originais disponíveis em inglês

Os polimorfismos foram obtidos com base no GRCh38 (Reference genome)

- Genome Aggregation Database
- 1000 Genomes Project
- Sweden project
- Estonian biobank

## Métodos

**As frequências de importantes alelos do CYP2C19 exibem grandes diferenças intra-europeias**

**CYP2C19\*2**

Mais prevalente: Chipre (21,9%), Romênia (20,8%) e Malta (20%)  
Europa do Norte e Ocidental: Finlândia (17,5%)  
Ilhas Baleares (18,8%) e França (17,7%)

Menos prevalente: República Tcheca (8%)  
Países da costa do Mediterrâneo: Itália (11,8%) e Turquia (11,3%)

**CYP2C19\*17**

Mais prevalente: Europa Central: Eslováquia (33%), Polónia (29,8%) e R. Tcheca (29%)  
Europa do Sul: Espanha (17,1%), Grécia (18,2%) e Chipre (11%)  
Escandinávia: (19-22%) e Rússia (15%).

## Introdução

**Depressão** → **Tratamento a longo prazo** → **Antidepressivos**

- Efeitos adversos
- prevenção de recaídas
- Reações adversas

**Tolerabilidade** → Determina se é administrada uma dose eficaz e se o doente tolera os efeitos adversos do fármaco sem que desista do tratamento.

**Instrumentos de medição de reações adversas:**

- Avaliação sistemática para efeitos adversos emergentes do tratamento (SAFEET)
- Escala de Classificação de Efeitos adversos da UKU

Complexidade, duração e demanda pelo tempo dos médicos

## Método

**Amostra e design do estudo:**

- Sem contra-indicação
- Com contra-indicação
- 12 Semanas
- aleatorizadamente
- aleatorizadamente

**Escitalopram** - iniciado com 10 mg/dia e aumentado para uma dose alvo de 15 mg/dia nas primeiras 2 semanas (podendo ser aumentado para 20 mg e 30 mg)

**Nortriptilina** - iniciada com 50/dia e aumentada para uma dose alvo de 100 mg/dia nas primeiras 2 semanas (podendo ser aumentada para 150 mg e 200 mg)

**Adesão** - monitorizada semanalmente por self-report → 628 (77%) completaram 8 semanas

**Níveis plasmáticos de antidepressivos** - medidos na 8ª semana → 527 (65%) completaram 12 semanas

## Resultados e Discussão

**Medição de reações adversas**

Concordância entre ASEC e avaliação clínica da UKU

- Taxa de valores ausentes na UKU (4,2%) > da ASEC (0,5%)
- Boa concordância entre os dois métodos - kappas: 0,55 Insónia - 0,89 Boca seca
- A severidade das classificações foi semelhante

Podem ser utilizado um breve instrumento de self-report sem requerer contribuição médica

**Estrutura interna do ASEC**

- As correlações item-total da maioria dos itens → 0,4 - 0,55
- A covariância média entre itens → 0,05
- Alfa de Cronbach → 0,78
- Coefficiente de Loevinger → 0,20

Baixa consistência interna para uma escala unidimensional

Mas análise fatorial dos itens: divisão em subescalas não melhora a medição → Índice composto por indicadores causais

Análise separada para cada item

## Resultados e Discussão

**Reações adversas e gravidade da depressão**

Maioria das queixas → Relacionadas positivamente à gravidade da depressão

Exceção: Não relacionadas: Problemas de micção, ↑ temperatura e bocejo Escitalopram

Xerostomia, obstipação, sudorese e ↑ temperatura Nortriptilina

Relacionados negativamente: Ganho de peso e o ↑ apetite

Pontuação total do ASEC → Fortemente relacionado positivamente à gravidade da depressão

Indivíduos mais deprimidos → maior probabilidade de sofrer reações adversas

Devido ao aumento: Sensibilidade Atenção ao desconforto físico

## Introdução

Variabilidade interindividual na resposta terapêutica pode resultar em reações adversas (RAMs) ou na falta de eficácia

- 40-70% dos doentes experimentam falta de eficácia ou toxicidade dos fármacos

**Polimorfismos genéticos** → 20 a 30% das diferenças interindividuais

Enzimas, transportadores ou alvos envolvidos na metabolização

**Enzimas do citocromo P450 (CYP)**

- superfamília polimórfica
- 57 membros funcionais em humanos
- metabolizam mais de 80% de todos os fármacos

CYP2C19 e o CYP2D6 são altamente polimórficos e implicadas no metabolismo de vários fármacos amplamente prescritos

## Resultados

**Existente um gradiente do Sudoeste para o Noroeste da Europa nas duplicações do gene CYP2D6**

**Duplicações funcionais da CYP2D6 (CYP2D6\*1 x N e CYP2D6\*2 x N)**

Mais prevalente: Sudeste da Europa: Grécia (6%) e Turquia (5,6%)  
Finlândia (4,3%)

Menos prevalente: Europa Central e do Norte: Áustria (1,6%), Alemanha (1,1%), Dinamarca (0,8%) e Suécia (0,5%)  
Sudoeste da Europa: Espanha (1,5%), Itália (1%) e Portugal (1%)

## Resultados

**Objetivo do estudo:**

- Avaliar a medida de self-report de reações adversas, comparando dois antidepressivos:
  - Escitalopram (inibidor seletivo da recaptação de serotonina)
  - Nortriptilina (antidepressivo tricíclico, predominantemente inibidor da recaptação da noradrenalina)
- Descrever as reações adversas e explorar a interface entre sintomas de depressão e reações adversas de cada antidepressivo
- Testar se as reações adversas prevêm a descontinuação de antidepressivos.

## GENEPE

**Objetivo do estudo:**

- Avaliar a medida de self-report de reações adversas, comparando dois antidepressivos:
  - Escitalopram (inibidor seletivo da recaptação de serotonina)
  - Nortriptilina (antidepressivo tricíclico, predominantemente inibidor da recaptação da noradrenalina)
- Descrever as reações adversas e explorar a interface entre sintomas de depressão e reações adversas de cada antidepressivo
- Testar se as reações adversas prevêm a descontinuação de antidepressivos.

## Método

**Medições:**

- ASEC
  - Self-report
  - 21 reações adversas
  - Antes de iniciar o tratamento, semanalmente e follow-up aos 6 meses
- Gravidade do sintoma → Sintoma pode ser efeito adverso? Comentários
- Escala de Classificação de Efeitos adversos da UKU
  - Entrevista semiestruturada por psiquiatra
  - 48 sintomas
  - Antes do início da medicação, nas semanas 8 e 12 e follow-up aos 6 meses.
- Presença e a gravidade do sintoma → Relação causal com a medicação

**Gravidade da depressão**

- Semanalmente (MADRS, Escala de Avaliação de Hamilton para a Depressão e BDI)

## Resultados e Discussão

**Frequências das queixas e comparações dos fármacos:**

- Queixas consideradas reações adversas → mais comuns nos não tratados
- Xerostomia → Efeito adverso mais relatado - 4% dos participantes
- Associação das queixas aos fármacos → 30% (problemas sexuais) a 90% (xerostomia)

**Reações adversas antes e depois do início do tratamento**

Escitalopram: Xerostomia Nortriptilina: Xerostomia, obstipação, ↑ appetite e ↑ peso

9-10 das 21 queixas diminuíram durante o tratamento

**Perfis de efeitos adversos**

	Nortriptilina	Escitalopram
Efeitos anticolinérgicos, (xerostomia, obstipação, tontura ortostática e visão turva)		Diarreia e bocejo
Aumento do apetite e do peso		Diminuição do apetite e insónia

## Resultados e Discussão

**Impacto das reações adversas na adesão**

Maioria dos efeitos adversos → Não associados à descontinuação de antidepressivos

Queixas que prevêm a descontinuação: ↓ appetite, diarreia, tontura ortostática e xerostomia Escitalopram Problemas urinários e sonolência Nortriptilina

- A adição da pontuação UKU não melhorou a previsão

**Limitações do estudo**

Estudo aberto	Não incluiu placebo
Mais aceitável para indivíduos em busca de tratamento - permitiu recrutar uma amostra mais representativa	Impediu diferenciação entre os efeitos comuns aos fármacos e os efeitos placebo

## Introdução

**CYP2C19**

- CYP2C19 \* 2
  - variante alélica mais comum
  - splicing aberrante e perda de atividade enzimática
- CYP2C19 \* 17
  - aumenta a atividade transcricional
  - metabolismo ultra-rápido

**CYP2D6**

- 25% dos fármacos
- > 100 variantes alélicas
- CYP2D6 \* 4
  - alelo de perda de função + prevalente
- Variáveis do número de cópias (CNVs):
  - Duplicação (CYP2D6 \* 1 x N e CYP2D6 \* 2 x N) → aumento do metabolismo
  - Exclusão (CYP2D6 \* 5) → diminuição do metabolismo

## Resultados

**Existente um gradiente do Sudoeste para o Noroeste da Europa nas duplicações do gene CYP2D6**

**Duplicações funcionais da CYP2D6 (CYP2D6\*1 x N e CYP2D6\*2 x N)**

Mais prevalente: Sudeste da Europa: Grécia (6%) e Turquia (5,6%)  
Finlândia (4,3%)

Menos prevalente: Europa Central e do Norte: Áustria (1,6%), Alemanha (1,1%), Dinamarca (0,8%) e Suécia (0,5%)  
Sudoeste da Europa: Espanha (1,5%), Itália (1%) e Portugal (1%)

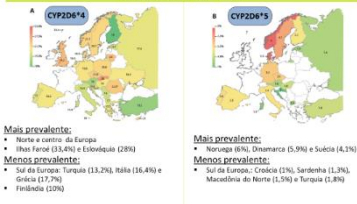
## Resultados

**Objetivo do estudo:**

- Avaliar a medida de self-report de reações adversas, comparando dois antidepressivos:
  - Escitalopram (inibidor seletivo da recaptação de serotonina)
  - Nortriptilina (antidepressivo tricíclico, predominantemente inibidor da recaptação da noradrenalina)
- Descrever as reações adversas e explorar a interface entre sintomas de depressão e reações adversas de cada antidepressivo
- Testar se as reações adversas prevêm a descontinuação de antidepressivos.

## Resultados

Os alelos da perda de função do CYP2D6 são distribuídos ao longo de um gradiente Norte-Sul



## Discussão

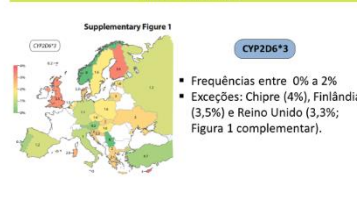
Dados para mais de 80.000 indivíduos de 31 países europeus

- Mas**
- Cobertura geográfica foi altamente desigual
  - Para 8 países, menos de 100 indivíduos foram genotipados (amplos intervalos de confiança)
  - Outros polimorfismos raros para além dos testados:
    - Variantes genéticas de nucleotídeo único raras (SNVs)
    - CNVs raras, específicas de populações

- Conclusão**
- Os dados revelam:
    - a extensão da variabilidade farmacogenética intra-europeia
    - a importância do uso de informações genómicas para a realização de análises farmacogenéticas, ensaios clínicos e orientação da saúde pública.

## Resultados

O alelo da perda de função CYP2D6\*3 não apresentou gradiente claro de distribuição



## Discussão

CYP2C19\*2 → Decresce do noroeste para o sudeste da Europa  
 Alta frequência na Romênia.

Etnia cigana originária do noroeste da Índia → Variabilidade Farmacogenética = Norte da Índia e « Populações europeias (grupo étnico relativamente homogêneo) »  
 CYP2C19\*17 → Frequências do sul da Europa = Norte de África e Médio Oriente  
 Prevalência nos espanhóis = judeus originários da península Ibérica no século XV

Distribuição reflete a história migratória das populações europeias.

Duplicações funcionais da CYP2D6 → Gradiente decresce do Sul para o Norte Europeu  
 Globalmente: « comum no nordeste da África e no Médio Oriente »

Pressão seletiva: Desintoxicação de alcalóides vegetais durante períodos de fome → Eventos migração resultaram em altas frequências no sul da Europa.

Alelos de perda de função CYP2D6\*4 e CYP2D6\*5 → Gradiente de frequência inverso  
 Decrescente na Etiópia e na península Arábica

## Anexo IV – Caso Clínico

NOME: ACR | PU XXXXX

1. **Data Nascimento:** 03/07/1972 (47 Anos)

2. **Serviço Internamento:** HUC-Infeciosas

Entrada: 04-02-2020

Saída: 18-02-2020

3. **Diagnóstico**

Meningite

4. **Sinais Vitais**

Avaliar 3 id, data de início: 2020-02-04 23:41

5. **Exames Complementares**

Bioquímica- LCR	Referência	04-02-2020
Proteínas	15-40	198mg/dl
glicose	40-70	<5 mg/dl
cloro	116-122	113 mmol/L
leucócitos	< 3	159/mm <sup>3</sup>
eritrócitos	< 3	128/mm <sup>3</sup>
Pesquisa de antígenos de strept. pneumoniae		positivo

Bacteriologia-LCR	04-02-2020	
Exame direto gram:		
Células:	Observam-se alguns leucócitos	
Flora:	Muitos diplococo Gram positivos	
Exame cultural: Bactérias aeróbias:	positivo	
Antibiograma: streptococcus pneumoniae	Levofloxacina	sensível
	Trimetoprim/sulfa	sensível
	Ceftriaxona	sensível
	Cloranfenicol	sensível
	Penicilina G	sensível
	Amoxicilina	sensível

<b>Meningites/encefalites-teste múltiplo - LCR</b>		<b>04-02-2020</b>
<b>HSV1</b>		Não detetado
<b>HSV2</b>		Não detetado
<b>Enterovírus</b>		Não detetado
<b>Varicela zoster (VZV)</b>		Não detetado
<b>Human herpes vírus 6 (HHV-6)</b>		Não detetado
<b>Human Parechovírus (HPeV)</b>		Não detetado
<b>Citomegalovírus</b>		Não detetado
<b>N. meningitidis</b>		Não detetado
<b>S. pneumoniae</b>		<b>Detetado</b>
<b>H. influenza</b>		Não detetado
<b>E. coli KI</b>		Não detetado
<b>S. agalactiae</b>		Não detetado
<b>L. monocytogenes</b>		Não detetado
<b>Cryptococcus neoformans/gattii</b>		Não detetado

<b>Hemograma com leucograma</b>	<b>Referência</b>	<b>Unidade</b>	<b>4-2-2020</b>	<b>6-2-2020</b>	<b>10-2-2020</b>	<b>13-2-2020</b>	<b>18-2-03</b>
<b>Leucócitos</b>	4,0-10,0	x10 <sup>9</sup> /L	23,9	26,3	14,9	11,1	11,2
<b>neutrófilos</b>	2,0-7,0	x10 <sup>9</sup> /L	22,10	24,02	11,40	6,87	7,93
<b>Hematócrito</b>	40,0-50,0	%	41,8	39,3	43,8	42,9	42,2
<b>Plaquetas</b>	150-400	x10 <sup>9</sup> /L	125	108	239	172	353
<b>Hemostase</b>							
<b>Tempo de protombina</b>	9,4-12,5	seg	15,9	12,1			
<b>protombinémia</b>	70-120	%	61	91			



Bioquímica - sangue	Referência	Unidade	4-2-2020	6-2-2020	7-2-2020	10-2-2020	13-2-2020	18-2-2020
Glicose	60-109	mg/dl	138	140		94	80	161
Azoto ureico	7,9-20,9	mg/dl	14	23		23	13	13
Creatinina	0,72-1,18	mg/dl	0,78	0,74		0,68	0,65	0,67
sódio	136-146	mmol/L	136	140		136	135	139
calcio	8,8-10,6	mg/dl	8,5	8,8			8,3	9,2
LDH	<248	U/L	302	245			317 (A amostra apresenta hemólise. Interfere no resultado)	
Proteína C reativa	<0.50	mg/dl	30,05	33,08		2,07	2,07	1,15
Gama GT	<55	U/L	83	51			46	
Colesterol HDL	>60 Risco elevado:<40	mg/dl		33				
<b>Virologia</b>								
Hepatite B - HBsAg (quantitativo)	Não reativo:<0,05 Reativo:>=0,05	UI/mL					884,1 Muito reativo	
Hepatite A (IgG)				Reativo				
Hepatite B HBsAg	Não Reativo:<1,0 Reativo: >=1,0			5934,44 Reativo				
Hepatite B HBsAc	Limiar de proteção segundo OMS: >10,00			2,19				
Hepatite B HBcAc (total)	Não Reativo:<0,9 Equívoco:0,9 – 1,00 Reativo:>=1,00			8,94 Reativo				
Hepatite B HBcAc (IgM)	Não Reactivo: <0,9 Equívoco: 0,9 – 1,00 Reativo: >=1,00			0,09 Não reativo				
Hepatite B-HBeAg	Não Reactivo:<0,9 Equívoco:0,9 – 1,00 Reativo: >=1,00			0,41 Não reativo				
Hepatite B-HBeAc	Não Reativo: <1,01 Reativo: >=1,01			100,00 Reativo				
HBV-DNA Carga Viral (plasma) PCR tempo real					19 UI/ml 1,28 Log			
<b>Imunologia</b>								
Imunoglobulina E	<100	UI/mL		127				
<b>Electroforese das Proteínas (Soro)</b>								
albumina	3,35 – 5,29	g/dl		2,83				
Alfa I	0,17 – 0,39	g/dl		0,64				
Alfa 2	0,43 – 0,94	g/dl		1,18				

## 6. Tratamento médico

Antibioterapia e terapia complementar

## 7. Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Benzilpenicilina potássica 1 M.U.I. Pó sol inj Fr IM IV	Pó solução injetável	4 M.U.I	iv	4/4h	1h - 5h - 9h - 13h - 17h - 21h	4	Todos os dias a partir de 6-2-2020 e com término ao fim de 12 dias de administração (17-2-2020)
Benzilpenicilina potássica 20 M.U.I. Pó sol inj Fr IM IV	Pó solução injetável	20 M.U.I	iv	4/4h	1h - 5h - 9h - 13h - 17h - 21h	1	Todos os dias a partir de 6-2-2020 e com término ao fim de 12 dias de administração (17-2-2020)
CLONazepam 0,5 mg Comp	Comprimido	0,5mg	Oral	noite	noite	1	Todos os dias a partir de 10-2-2020
Levetiracetam 500 mg Comp	Comprimido revestido	500mg	oral	2 id	9h - 21h	2	Todos os dias a partir de 10-2-2020
Diazepam 10 mg/2 mL Sol inj Fr 2 mL IM IV	Solução injetável	10mg	iv	Sos3	SOS até 3 id	3	Todos os dias a partir de 10-2-2020 Se convulsões
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	Solução injetável	1000 mg	iv	Sos3	SOS até 3 id	3	Todos os dias a partir de 4-2-2020
Nicotina 21 mg/24 h Sist transd	Sistema transdérmico	21mg	transdérmico	1 id	9h	1	Todos os dias a partir de 05-02-2020 Data de fim: 15-02-2020
CefTRIAXONA 1000 mg Pó sol inj Fr IM IV	Pó solução injetável	2000 mg	iv	2id	9h - 21h	4	A partir de 04-02-2020 Data de fim: 06-02-2020
Dexametasona 4 mg/ml Sol inj Fr 1 ml IArticular IM ISsinovial IV	Solução injetável	4mg	iv	4id	8h - 13h - 18h - 23h	4	A partir de 4-2-2020 Data fim: 7-2-2020
Polielectrol Sol inj Fr/Saco 1000 ml IV	Solução injetável	1000 ml	iv	1id	9h	1	A partir de 4-2-2020 Data de fim: 11-2-2020
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Acção curta Sol inj Fr 10 ml IV SC	Solução injetável	3 UI	subcutâneo	Sos3	SOS até 3 id		A partir de 5-2-2020 Se glic > 200; aumentar 1u por cada 50mg/dl acima dos 200 Data de fim: 12-2-2020
OLANZapina 5 mg Comp orodisp	Comprimido orodispersível	5mg	oral	Sos2	SOS até 2 id	1	A partir de 5-2-2020 Data de fim: 10-2-2020 Se agitação psicomotora
Brometo de ipratrópio 0,5 mg/2,5 ml + Salbutamol 2,5 mg/2,5 ml Solinal neb Fr 2,5 ml	Solução inalação por nebulização	1 unidade	inalatória	3id	6h - 14h - 22h	3	A partir de 11-2-2020 Data de fim: 12-2-2020
Budesonida 32 µg/dose Susp pulv nas Fr 120 dose(s)	Suspensão pulverização nasal	64 ug	nasal	3id	9h - 15h - 23h	1	A partir de 11-2-2020 Data de fim: 12-2-2020

**NOTA:** HIDRATAÇÃO ORAL LIVRE, data de início: 5-2-2020  
VIGIAR ESTADO DE CONSCIÊNCIA, data de início: 12-2-2020



MAPA DE PRESCRIÇÕES E ADMINISTRAÇÃO															
Medicamento	4-2	5-2	6-2	7-2	8-2	9-2	10-2	11-2	12-2	13-2	14-2	15-2	16-2	17-2	18-2
Benzilpenicilina potássica 1 M.U.I. Pó sol inj Fr IM IV			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Benzilpenicilina potássica 20 M.U.I. Pó sol inj Fr IM IV			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
CLONazepam 0.5 mg Comp							x	x	x	x	x	x	x	x	x
Levetiracetam 500 mg Comp							x	x	x	x	x	x	x	x	x
Diazepam 10 mg/2 mL Sol inj Fr 2 mL IM IV							x								
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV		x	x				x				x			x	
Nicotina 21 mg/24 h Sist transd			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
CefTRIAXONA 1000 mg Pó sol inj Fr IM IV		x	x												
Dexametasona 4 mg/ml Sol inj Fr 1 ml IArticular IM ISsinovial IV		x	x	x											
Polielectrol Sol inj Fr/Saco 1000 ml IV		x	x	x	x	x	x								
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Acção curta Sol inj Fr 10 ml IV SC															
OLANZapina 5 mg Comp orodisp		x													
Brometo de ipratrópio 0.5 mg/2.5 ml + Salbutamol 2.5 mg/2.5 ml Solinal neb Fr 2.5 ml								x	x						
Budesonida 32 µg/dose Susp pulv nas Fr 120 dose(s)								x							

■ - prescrito; x – administrado

## 8. Interações <sup>(3)</sup>

<b>8.1. Olanzapina x insulina</b>	A eficácia da insulina pode ser diminuída com uso concomitante da olanzapina, que pode interferir no controlo da glicemia, uma vez que pode causar hiperglicemia, intolerância à glicose, diabetes mellitus ou exacerbação da diabetes.
<b>8.2. Dexametasona x insulina</b>	A eficácia da insulina pode ser diminuída com uso concomitante do salbutamol, que pode interferir no controlo da glicemia, uma vez que pode causar hiperglicemia, intolerância à glicose, diabetes mellitus ou exacerbação da diabetes. No entanto o salbutamol é pouco absorvido para a corrente sanguínea.
<b>8.3. Clonazepam x Levetiracetam</b>	O uso concomitante de dois medicamentos depressores do SNS pode aumentar a ocorrência de efeitos adversos, no entanto é frequentemente clinicamente apropriado.
<b>8.4. Clonazepam x diazepam</b>	O uso concomitante de dois medicamentos depressores do SNS pode aumentar a ocorrência de efeitos adversos, no entanto é frequentemente clinicamente apropriado.
<b>8.5. Diazepam x Levetiracetam</b>	O uso concomitante de dois medicamentos depressores do SNS pode aumentar a ocorrência de efeitos adversos, no entanto é frequentemente clinicamente apropriado.
<b>8.6. Budesonida x salbutamol</b>	Os corticosteróides podem aumentar o efeito hipocaliémico do salbutamol, no entanto ambos os fármacos são pouco absorvidos para a corrente sanguínea.

## 9. Orientação Terapêutica a prosseguir

Após a alta do doente é recomendada a vacinação contra o *streptococcus pneumoniae* para prevenir a recorrência da infeção e no caso de existir perda de audição, os doentes devem ser reencaminhados para um especialista de Otorrinolaringologia. Se ocorrerem defeitos cognitivos, deve ser realizado um exame neuropsicológico e pode ser indicada o encaminhamento para um (neuro)psicólogo / médico de reabilitação <sup>(1)</sup>.

Em relação à infeção crónica pelo vírus da Hepatite B, o doente deve fazer um follow-up todos os 6-12 meses aos valores de ALT, e todos os 2-3 anos a quantificação do DNA do HBV e fibrose hepática <sup>(2)</sup>.

## 10. Tabela Terapêutica – AMBULATÓRIO EXTERNO

Não foi feita nenhuma prescrição no ambulatório interno ou externo.

## 11. Reconciliação

NA

## 12. Discussão:

NOTA: Através do sistema SGIM-LF não foi possível obter mais informação que a referida (antecedentes medicamentosos, outras patologias ou justificações de alguns fármacos), uma vez que não tive acesso ao processo do doente.

O Sr. AR de 47 anos entrou nas urgências dia 4 de Fevereiro de 2020. Foram realizadas análises ao LCR e sangue do doente, cujo resultado indicou uma meningite por *streptococcus pneumoniae*:

Bioquímica- LCR	Referência	4-2-2020
Proteínas	15-40	198mg/dl
glicose	40-70	<5 mg/dl
cloro	116-122	113 mmol/L
leucócitos	< 3	159/mm <sup>3</sup>
eritrócitos	< 3	128/mm <sup>3</sup>
Pesquisa de antígenos de strept. pneumoniae		positivo

A meningite bacteriana é uma doença infecciosa grave das membranas que revestem o cérebro, resultando em alta mortalidade e morbidade, e cujas características clínicas mais comuns são febre, dor de cabeça, rigidez do pescoço e estado mental alterado, que, no entanto, podem estar ausentes <sup>(1)</sup>.

Quando existe suspeita de meningite bacteriana, é determinada a contagem de leucócitos, a concentração de proteínas e glicose no LCR e é realizada uma cultura e coloração de Gram do LCR. As anormalidades clássicas da composição do LCR na meningite bacteriana são uma pleocitose de leucócitos, baixa concentração de glicose e níveis elevados de proteína, que estão de acordo com os dados obtidos das análises do doente <sup>(1)</sup>.

Foi iniciado o tratamento com ceftriaxone e dexametasona. A ceftriaxone é uma cefalosporina de 3ª geração que foi prescrita empiricamente, com base nos agentes mais prováveis da infeção <sup>(1,4)</sup>. Quanto ao uso de dexametasona (4 dias), esta tem como objetivo reduzir a morbidade associada a perda auditiva e ocorrência de sequelas neurológicas na meningite pneumocócica, uma vez que o outcome da meningite está relacionado à gravidade da inflamação no espaço subaracnoide <sup>(1)</sup>. No dia 4, foi também prescrito Paracetamol Sol. Inj. em SOS, no caso de existir uma necessidade urgente de tratar a dor ou hipertermia, e Polielectrol, que é administrado com o objetivo de repor e corrigir as alterações hidroeletrólíticas do doente <sup>(5,6)</sup>.

Foi feita a pesquisa do organismo responsável pela infeção e o seu antibiograma. O organismo detetado foi *streptococcus pneumoniae*, sensível a todos os antibióticos testados:

Meningites/encefalites-teste múltiplo - LCR		4-2-2020
HSV1		Não detetado
HSV2		Não detetado
Enterovirus		Não detetado
Varicela zoster (VZV)		Não detetado
Human herpes vírus 6 (HHV-6)		Não detetado
Human Parechovirus (HPeV)		Não detetado
Citomegalovirus		Não detetado
N. meningitidis		Não detetado
S. pneumoniae		Detetado
H. influenza		Não detetado
E. coli KI		Não detetado
S. agalactiae		Não detetado
L. monocytogenes		Não detetado
Cryptococcus neoformans/gattii		Não detetado

Bacteriologia-LCR		4-2-2020
Exame direto gram:		
Células:	Observam-se alguns leucócitos	
Flora:	Muitos diplococo Gram positivos	
Exame cultural: Bactérias aeróbias:	positivo	
Antibiograma: streptococcus pneumoniae	Levofloxacina	sensível
	Trimetoprim/sulfa	sensível
	Ceftriaxona	sensível
	Cloranfenicol	sensível
	Penicilina G	sensível
	Amoxicilina	sensível

Após a análise destes resultados, a antibioterapia empírica foi substituída (6-2-2020) pela terapêutica específica para o organismo em causa: Benzilpenicilina 24 M.U.I. 4/4h durante 14 dias <sup>(1)</sup>.

No dia 5 foi adicionado à prescrição Nicotina, Insulina humana e Olanzapina. O sistema transdérmico de nicotina tem como objetivo o alívio dos sintomas da privação da nicotina na dependência da nicotina; A insulina humana de ação curta foi prescrita em SOS uma vez que o doente apresentou níveis elevados de glicose no sangue:

Bioquímica - sangue	Referência	Unidade	4-2-2020	6-6-2020	10-2-2020	13-2-2020	18-2-2020
Glicose	60-109	mg/dl	138	140	94	80	161

A olazapina é um fármaco antipsicótico que foi prescrito em SOS no caso de agitação psicomotora, que foi retirada mais tarde, no dia 10-2-2020 <sup>(7)</sup>.

No dia 10 foi adicionado à prescrição clonazepam, Levetiracetam (convulsões), e diazepam (convulsões). O clonazepam foi prescrito todos os dias à noite e tem atividade anticonvulsiva, sedativa e ansiolítica; o levetiracetam é também um antiepilético e anticonvulsionante com administração diária para evitar crises convulsivas, e o diazepam é um ansiolítico, sedativo e hipnótico utilizado, neste caso, em SOS, no caso de convulsões <sup>(8,9,10)</sup>.

No dia 11, devido a crise respiratória foi administrada solução para inalação por nebulização de dois broncodilatadores (Brometo de ipratrópio +Salbutamol) e suspensão para pulverização nasal de Budesonida. O brometo de ipratrópio é um anticolinérgico (SAMA) que inibe o tônus vagal, antagonizando a ação muscarínica da acetilcolina; o salbutamol é um agonista beta-2 seletivo de curta duração (SABA) que atua no músculo liso das vias respiratórias, resultando no seu relaxamento; e a budesonida é um glucocorticóide com um elevado efeito anti-inflamatório local <sup>(11,12)</sup>.

Ao fim dos 14 dias de tratamento com Benzilpenicilina (fim: 17-2-2020), esta terapêutica foi concluída e manteve-se a terapia adjuvante (clonazepam, levetiracetam, diazepam (SOS), paracetamol (SOS)).

Ao longo dos dias de tratamento os níveis de leucócitos e neutrófilos foram diminuindo, tal como a proteína C reativa, cujos valores elevados podem estar associados à infeção e inflamação:

	Referência	Unidade	4-2-2020	6-2-2020	10-2-2020	13-2-2020	18-2-03
Leucócitos	4,0-10,0	x10 <sup>9</sup> /L	23,9	26,3	14,9	11,1	11,2
neutrófilos	2,0-7,0	x10 <sup>9</sup> /L	22,10	24,02	11,40	6,87	7,93
Proteína C reativa	<0,50	mg/dl	30,05	33,08	2,07	2,07	1,15

Os valores iniciais alterados de albumina, alfa1-globulina e alfa2-globulina podem também estar associados à infeção, uma vez que em processos inflamatórios os valores de albumina podem diminuir e de alfa1-globulina e alfa2-globulina aumentar:

Electroforese das Proteínas (Soro)	Referência	Unidade	6-2-2020
albumina	3,35 – 5,29	g/dl	2,83
Alfa 1	0,17 – 0,39	g/dl	0,64
Alfa 2	0,43 – 0,94	g/dl	1,18

Os valores elevados de Gamma GT podem estar associados à dependência a tabaco:

Bioquímica - sangue	Referência	Unidade	4-2-2020
Gama GT	<55	U/L	83

A ligeira diminuição da creatinina pode dever-se a malnutrição ou diminuição de massa muscular que pode estar relacionado com as comorbidades no decorrer da infeção e consequente internamento.

Bioquímica - sangue	Referência	Unidade	4-2-2020	6-2-2020	10-2-2020	13-2-2020	18-2-2020
Creatinina	0,72-1,18	mg/dl	0,78	0,74	0,68	0,65	0,67

Em relação às análises virológicas, uma vez que se obtiveram valores reativos para HBsAs, HBcAc (total) e não reativos para HBcAc (IgM) e HBsAc, pode significar que o individuo tem infeção crónica por vírus da hepatite B. No entanto, como os valores de HBeAc são reativos e de HBeAg são não reativos, isto significa a infeção está inativa, ou seja, não existe replicação do vírus.

<b>Virologia</b>	<b>Referência</b>	<b>Unidade</b>	<b>6-2-2020</b>	<b>7-2-2020</b>	<b>13-2-2020</b>
<b>Hepatite B - HBsAg (quantitativo)</b>	Não reativo: <0,05 Reativo: >=0,05	UI/ml			884,1 Muito reativo
<b>Hepatite A (IgG)</b>			Reativo		
<b>Hepatite B HBsAg</b>	Não Reativo: < 1,0 Reativo: >= 1,0		5934,44 Reativo		
<b>Hepatite B HBsAc</b>	Limiar de proteção segundo OMS: >10,00		2,19		
<b>Hepatite B HBcAc (total)</b>	Não Reativo: <0,9 Equívoco: 0,9 – 1,00 Reativo: >=1,00		8,94 Reativo		
<b>Hepatite B HBcAc (IgM)</b>			Não reativo		
<b>Hepatite B- HBeAg</b>	Não Reactivo: <0,9 Equívoco: 0,9 – 1,00 Reativo: >=1,00		0,41 Não reativo		
<b>Hepatite B- HBeAc</b>	Não Reativo: <1,01 Reativo: >=1,01		100,00 Reativo		
<b>HBV-DNA Carga Viral (plasma) PCR tempo real</b>		UI/ml Log		19 1,28	

#### Referências Bibliográficas:

1. VAN DE BEEK, D; Cabellos, C; Dzapova, O; Esposito, S; Klein, M; Kloek, A. T.; Leib, S. L.; Mourvillier, B.; Ostergaard, C.; Pagliano, P.; Pfister, W. H.; Read, R. C.; Resat Sipahi, O.; Brouwer, M. C. - **ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis**. Clinical Microbiology and Infection. 22: Suppl 3 (2016) S37–S62. doi:10.1016/j.cmi.2016.01.007
2. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER - **EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection**. Journal of Hepatology. 67 (2017), 370–398.
3. WOLTERS KLUWER – **Lexicomp**. (1978). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
4. LABORATÓRIOS ATRAL - **Resumo Das Características do Medicamento - Betasporina**. Lisboa: Infarmed, (2010). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9740&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9740&tipo_doc=rcm)
5. ACCORD HEALTHCARE LIMITED - **Resumo Das Características do Medicamento - Paracetamol Accord**. Lisboa: Infarmed, (2018). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=47946&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47946&tipo_doc=rcm)
6. LABORATÓRIOS BASI - **Resumo Das Características do Medicamento - Solução polielectrolítica Basi**. Lisboa: Infarmed, (2018). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=51414&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51414&tipo_doc=rcm)
7. ALTER - **Resumo Das Características do Medicamento - Olanzapina Alter**. Lisboa: Infarmed, (2017). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=53692&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53692&tipo_doc=rcm)
8. ROCHE FARMACÊUTICA QUÍMICA - **Resumo Das Características do Medicamento - Rivotril**. Lisboa: Infarmed, (2019). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7613&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7613&tipo_doc=rcm)
9. LABESFAL - **Resumo Das Características do Medicamento - Diazepam Labesfal**. Lisboa: Infarmed, (2005). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4848&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4848&tipo_doc=rcm)
10. UCB PHARMA SA. **Resumo Das Características do Medicamento - Keppra**. Amesterdão: EMA, (2015). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keppra-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keppra-epar-product-information_pt.pdf)
11. TEVA PHARMA - **Resumo Das Características do Medicamento – Ipramol**. Lisboa: Infarmed, (2009). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=44265&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44265&tipo_doc=rcm)
12. JOHNSON & JOHNSON - **Resumo Das Características do Medicamento - Pulmicort Nasal Aqua**. Lisboa: Infarmed, (2008). [Acedido a 24 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=29580&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29580&tipo_doc=rcm)

## Anexo V – Tabelas do Caderno de Estagiário

- FARMACOTECNIA

### Avaliação da Preparação de medicamentos UMIV

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controle	Conservação e Validade
Belimumab (1)	Perfusão intravenosa de 1 hora de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28, e seguidamente a cada intervalo de 4 semanas	terapêutica adjuvante em doentes ≥5 anos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, positivo para autoanticorpos, com um elevado grau de atividade da doença	Belimumab é um anticorpo monoclonal IgG1λ humano, específico para a proteína humana solúvel Estimuladora dos Linfócitos B (BLYS), que está elevada em doentes com LES. Belimumab bloqueia a ligação do BLYS solúvel, um fator de sobrevivência celular, aos seus recetores nas células B, inibindo a sua sobrevivência, incluindo células B autorreativas, e reduz a sua diferenciação em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas.	Ácido cítrico monohidratado, Citrato de sódio, Sacarose, Polissorbato 80, água para preparações injetáveis, solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	-	Características visuais (após a reconstituição a solução deve apresentar-se opalescente e incolor a amarelo pálido e sem partículas)	<u>Frasco não aberto:</u> 5 anos; <u>Após reconstituição:</u> proteger da luz solar direta e armazenar a 2°C a 8°C; <u>Após diluição para perfusão:</u> Armazenar a 2°C a 8°C ou à temperatura ambiente (15°C a 25°C); O tempo total entre a reconstituição até à conclusão da perfusão não deve exceder 8h.
Colírio de soro autólogo (2)	Administração oftálmica; Usar um frasco de soro diariamente, com intervalos superiores a 1 hora	Distúrbios graves da superfície ocular: Síndrome de olho seco grave, Úlceras de córnea extensas, Queratite neurotrófica, Queimaduras químicas, Síndrome Stevens-Johnson, Insuficiência de células límbicas, etc.	Estimula a viabilidade das células do epitélio da córnea e conjuntiva pelo fornecimento de um número de fatores de crescimento e vitaminas	Soro do sangue do doente (20%), solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	21/20	Verificar contaminação microbiana	Armazenar congelado a -30° até 6 meses; Usar um frasco diariamente a 4°C
Alglucosidase e alfa (3)	Perfusão intravenosa; 20 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de 2 em 2 semanas.	Terapêutica de substituição enzimática prolongada (TSE) em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Pompe (deficiência da alfa-glucosidase ácida)	Repõe a atividade da ácido α-glucosidase lisossômica resultando na estabilização ou recuperação da função do músculo cardíaco e esquelético (incluindo o músculo respiratório)	Alglucosidase alfa, Manitol, Fosfato de sódio di-hidrogenado, monohidratado, Fosfato dissódico heptaidratado, Polissorbato 80	-	Características visuais (após a reconstituição a solução deve ser limpa e sem cor, ou com uma cor amarela muito suave, que poderá conter partículas sob a forma de minúsculos fios brancos ou fibras translúcidas)	<u>Prazo de validade:</u> 3 anos <u>Soluções diluídas:</u> Recomenda-se o uso imediato, no máx após 24 h. Armazenar a 2 e 8 °C, ao abrigo da luz

### Avaliação da Preparação de ciclos de Quimioterapia

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controle	Conservação e Validade
Azacitidina 100 mg (4)	75mg/m <sup>2</sup> ; 7 dias de tratamento + 21 dias de descanso, durante 6 ciclos; Via subcutânea	Doentes não elegíveis para transplantação de células estaminais hematopoiéticas com: síndromes mielodisplásicas, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda	Citotoxicidade a nível das células hematopoiéticas anormais na medula óssea, hipometilação do DNA, inibição do DNA, RNA e síntese proteica, incorporação no RNA e ADN e ativação das vias de lesão do DNA. A incorporação da azacitidina no DNA resulta na inativação das metiltransferases causando a hipometilação. A hipometilação de genes metilados de forma aberrante envolvidos nas vias normais de regulação, diferenciação e morte celular pode resultar na reexpressão de genes e no restabelecimento das funções supressoras tumorais em células cancerosas.	Azacitidina Manitol Água preparação de injetáveis refrigerada	-	Características visuais (suspensão turva, homogênea, sem aglomerados)	<u>Frasco não aberto:</u> 4 anos; <u>Após reconstituição:</u> 1h à T. ambiente 22h a 2-8°C
Paclitaxel 6 mg/ml (5)	135-220 mg/m <sup>2</sup> ; 3h/24h, a cada 3 semanas; Via intravenosa	Carcinoma do ovário, Carcinoma da mama, Carcinoma avançado das células não pequenas do pulmão	Agente antimicrotúbular que promove a união de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina e estabiliza os microtúbulos evitando a despolimerização. Inibe a reorganização dinâmica normal da rede dos microtúbulos, essencial para as funções celulares vitais de interfase e da mitose. Induz aglomerados anormais de microtúbulos no ciclo celular e múltiplas formações radiais de microtúbulos durante a mitose.	Paclitaxel, Ricinoleato de macroglicérol, Ácido cítrico anidro, Etanol anidro, solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml	-	Concentração após diluição entre 0,3 e 1,2 mg/ml	<u>Prazo de validade em embalagem fechada:</u> 3 anos, <u>Após a abertura:</u> 28 dias a 25°C. <u>Após diluição:</u> 72 horas a 25°C.
Docetaxel 10 ou 20 mg/ml (6)	75-100 mg/m <sup>2</sup> ; Perfusão de 1h, de 3 em 3 semanas; Via intravenosa	Carcinoma da mama, Carcinoma do pulmão de células não-pequenas, Carcinoma da próstata, Adenocarcinoma gástrico, Carcinoma da cabeça e pescoço	Promove a agregação da tubulina em microtúbulos estáveis e inibe a sua dissociação, o que conduz a uma marcada redução de tubulina livre. Interrompe a rede microtubular nas células, essencial para as funções celulares vitais, como a mitose e interfase.	Docetaxel, Ácido cítrico anidro, Etanol anidro, Polissorbato 80, solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml	-	Concentração após diluição < 0,74 mg/ml	<u>Frasco para injetáveis fechado:</u> 2 anos; <u>Após abertura:</u> utilizado de imediato; <u>Após adição ao saco de perfusão:</u> 6 h a <25°C ou 48 horas a 2°C e 8°C



## Avaliação da Preparação em Radiofarmácia

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Técnica de controle	Conservação e Validade
Myoview® ( <sup>99m</sup> Tc – tetrafosmina) (7)	2 injeções intravenosas (uma no pico máximo do stress e outra em repouso), 250-400 MBq na 1ª dose e 600-800 MBq na 2ª	Cintigrafia para estudos de perfusão do miocárdio, utilizado como auxiliar no diagnóstico e localização da isquemia e/ou enfarte do miocárdio.	Tetrafosmina, Cloreto de estanho dihidratado, Sulfosalicilato dissódico, D-gluconato de sódio, Hidrogeno carbonato de sódio, Azoto.	-	TLC (pureza radioquímica)	Produto embalado: 35 semanas; Solução reconstituída: 12 horas; Conservar a 2°C -8 °C.
Osteocis® ( <sup>99m</sup> Tc – oxidronato de sódio) (8)	1 injeção intravenosa com 300-700 MBq (8,1-18,9 mCi) num adulto de 50 a 70 kg	Cintigrafia óssea, onde delinea áreas de osteogênese alterada	Oxidornato de sódio, Cloreto estano di-hidratado, Ácido ascórbico, Cloreto de Sódio	-	TLC (pureza radioquímica)	Produto embalado: 12 meses; Solução reconstituída: 8h; Conservar a 2°C -8 °C.
Nanotop® ( <sup>99m</sup> Tc – albumina humana) (9)	Linfocintigrafia: injeção subcutânea única ou múltipla de 18,5 - 110 MBq; Deteção de nódulo sentinela: - Melanoma Maligno: 10 e 110 MBq, através de injeção via intradérmica; - Cancro da Mama: injeção via intradérmica, subdérmica ou periaureolar na presença de tumor superficial ou injeção via intratumoral ou peritumoral intersticial em tumores profundos com 5 e 200 MBq	Linfocintigrafia para avaliar a integridade do sistema linfático e distinção entre obstrução venosa e linfática; Deteção de nódulo sentinela em Melanoma maligno e Cancro da mama	Partículas coloidais de albumina humana, Cloreto estano di-hidratado, Glucose anidra, Poloxamero238, Fosfato dissódico di-hidratado, Fitato de sódio	-	TLC (pureza radioquímica)	Produto embalado: 18 meses; Após radiomarcagem: 6 horas. Não conservar acima de 25 °C.

- DISTRIBUIÇÃO**

### Avaliação de Distribuição de medicamentos

Medicamento	Filgrastim 30 M.U.I./0,5 ml (10)	Venetoclax 100mg (11)	Lanreotida 120mg/488mg (12)
Grupo farmacoterapêutico	4.2 Factores estimulantes da hematopoiese	16.1.9 Outros citotóxicos	8.1.3 Antagonistas hipofisários
Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter	Seringa pré-cheia com solução límpida e incolor; Conservar no frigorífico (2°C-8°C) e proteger da luz; Prazo de validade: 3 anos	Comprimido amarelo claro, oblongo, biconvexo com 17,2 mm de comprimento e 9,5 mm de largura com V gravado num dos lados e 100 no outro. Prazo de validade: 3 anos Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.	Solução injetável em seringa pré-cheia. Formulação semissólida branca e amarelada. Prazo de validade: 2 anos; Após abertura da bolsa laminada protetora, o medicamento deve ser administrado imediatamente. Conservar no frigorífico (2°C - 8°C), na embalagem de origem.
Indicações aprovadas	Redução da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em doentes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para doenças malignas; Redução da duração da neutropenia em doentes a fazerem terapêutica mieloablativa seguida de transplante da medula óssea, considerados como tendo um risco elevado de neutropenia grave prolongada; Mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CSPP); Doentes com neutropenia congénita grave, cíclica ou idiossincrática com uma contagem absoluta de neutrófilos (ACN) < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L, e com antecedentes de infeções graves ou recorrentes; Tratamento da neutropenia persistente em doentes com infeção avançada pelo VIH	Venetoclax em combinação com rituximab é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma terapêutica prévia. Em monoterapia é indicado para o tratamento da LLC: na presença de deleção 17p ou mutação TP53 em doentes adultos que não são elegíveis para ou com falência à terapêutica com um inibidor da via do receptor das células B, ou na ausência de deleção 17p ou mutação TP53 em doentes adultos com falência à quimioterapia e à terapêutica com um inibidor da via do receptor das células B.	Tratamento prolongado da acromegalia, quando os níveis circulantes de Hormona do Crescimento (GH) e/ou de Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) se mantêm alterados após cirurgia e/ou radioterapia ou em doentes para os quais a cirurgia e/ou radioterapia não é opção; alívio dos sintomas associados à acromegalia; tratamento dos sintomas clínicos associados aos tumores carcinoides; tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos de grau 1 e de um subgrupo de grau 2 do intestino médio, pâncreas ou de origem desconhecida.
Pauta posológica	<u>Quimioterapia citotóxica estabelecida:</u> 0,5 MU/kg/dia até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tiver recuperado para o intervalo de valores normais (= 14-38 dias). <u>Doentes tratados com terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea:</u> dose inicial de 1,0 MU/kg/dia. Assim que o limiar mínimo de neutrófilos tiver sido ultrapassado, a dose deve ser titulada de acordo com a resposta neutrófila: > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 dias consecutivos → diminuir para 0,5 MU; Depois, se a CAN se mantiver > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante mais de 3 dias consecutivos → Descontinuar o tratamento; Se a CAN diminuir para < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante o período de tratamento, a dose deve ser novamente aumentada. <u>Para mobilização de CSPP em doentes submetidos a terapêutica mielossupressora ou mieloablativa seguida de transplante autólogo de CSPP:</u> em monoterapia a dose é de 1,0 MU/kg/dia durante 5 a 7 dias consecutivos; após quimioterapia mielossupressora é de 0,5 MU/kg/dia, até que o limiar mínimo previsto de neutrófilos seja ultrapassado e a contagem de neutrófilos tiver recuperado para o intervalo de valores normais. <u>Para a mobilização de CSPP em doentes normais antes de um transplante alogénico de CSPP:</u> 1,0 MU/kg/dia durante 4 a 5 dias consecutivos. <u>Em doentes com neutropenia crónica grave:</u> Neutropenia congénita → 1,2 MU/kg/dia Neutropenia idiossincrática ou cíclica → 0,5 MU/kg/dia. Até que tenha sido atingida a contagem de neutrófilos de mais de 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L e possa ser mantida neste nível devendo estabelecer-se a dose mínima eficaz para manter este nível. <u>Em doentes com infeção por VIH:</u> Para reversão da neutropenia a dose inicial recomendada é 0,1 MU/kg/dia, com titulação da dose até um máximo de 0,4 MU/kg/dia até uma contagem normal de neutrófilos é atingida e possa ser mantida. Quando tiver sido obtida a reversão da neutropenia, deve estabelecer-se a dose mínima eficaz para manter uma contagem normal de neutrófilos.	A dose inicial é de 20 mg uma vez por dia durante 7 dias. A dose deve ser aumentada gradualmente durante um período de 5 semanas, até atingir a dose diária de 400 mg. A dose recomendada de venetoclax em combinação com rituximab é de 400 mg uma vez ao dia, até à progressão da doença ou até deixar de ser tolerado pelo doente.	<u>Acromegalia:</u> A dose inicial recomendada é de 60 a 120 mg cada 28 dias. A seguir, a dose deve ser individualizada de acordo com a resposta do doente. <u>Tratamento de sintomas associados aos tumores carcinoides:</u> A dose inicial recomendada é de 60 a 120 mg cada 28 dias. A dose deve ser ajustada de acordo com o grau de alívio sintomático obtido. <u>Tratamento de tumores neuroendócrinos:</u> A dose recomendada é de 1 injeção 120 mg cada 28 dias.
Condições especiais de monitorização do seu uso	As contagens de plaquetas devem ser frequentemente monitorizadas, especialmente durante as primeiras semanas de terapêutica. Recomenda-se que a contagem de neutrófilos seja determinada diariamente durante os primeiros 2 a 3 dias de administração; depois disso, avaliada pelo menos duas vezes por semana durante as primeiras duas semanas e uma vez por semana ou uma vez em semanas alternadas, durante a terapêutica de manutenção.	Antes de iniciar venetoclax, deve realizar-se uma avaliação da carga tumoral, incluindo avaliação radiográfica, a todos os doentes. Para todos os doentes, as análises bioquímicas ao sangue (potássio, ácido úrico, fósforo, cálcio e creatinina) devem ser realizadas antes da dose inicial, para avaliar a função renal e corrigir alterações pré-existentes. As análises bioquímicas ao sangue devem voltar a ser realizadas antes de cada aumento de dose subsequente, durante a fase de titulação. Nos doentes em risco de SLT, as análises bioquímicas ao sangue devem ser monitorizadas 6 a 8 horas e 24 horas após a primeira dose de venetoclax.	Monitorização prolongada dos sintomas e dos níveis de GH e de IGF1. Monitorização da motilidade da vesícula biliar e formação de cálculos biliares periodicamente. A glicemia deve ser monitorizada quando se inicia o tratamento com lanreotida, ou quando a dose é alterada e qualquer tratamento antidiabético deve ser ajustado em conformidade.
Reações adversas mais frequentes	Pirexia, dor musculoesquelética, anemia, vómitos e náuseas, trombocitopenia, cefaleias, diarreia, alopecia, fadiga, inflamação das mucosas, pirexia	Pneumonia, infeção do trato respiratório superior, neutropenia, anemia, linfopenia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, diarreia, vómitos, náuseas, obstipação, fadiga	Distúrbios gastrointestinais (diarreia, dor abdominal, fezes moles), colestase, reações no local da injeção (dor, nódulo, induração)
Interações mais frequentes	Filgrastim + 5-fluorouracilo: gravidade da neutropenia pode ser exacerbada; Lítio pode potenciar o efeito do filgrastim.	A utilização concomitante de venetoclax com inibidores fortes do CYP3A (itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) aumenta a C <sub>max</sub> e a AUC, sendo contraindicada devido ao risco aumentado de SLT. A utilização concomitante de venetoclax com inibidores da gp-P e BCRP (nifampicina) aumenta a C <sub>max</sub> e a AUC. Deve ser evitada a utilização concomitante de venetoclax com indutores do CYP3A (carbamazepina, fenitoína, rifampicina), que reduza C <sub>max</sub> e a AUC. Não é recomendada a coadministração de sequestrantes dos ácidos biliares com venetoclax, uma vez que pode reduzir a absorção.	Pode reduzir a absorção intestinal de ciclosporina. A administração concomitante de fármacos indutores de bradicardia (por exemplo bloqueadores beta) pode exercer um efeito aditivo sobre a ligeira redução da frequência cardíaca associada à lanreotida.
Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde	Accofil contém sorbitol como excipiente: Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem utilizar este medicamento. A tampa da agulha da seringa pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas. A utilização de filgrastim não é recomendada no período entre as 24 horas anteriores e as 24 horas posteriores à quimioterapia.	Se o doente falhar uma dose de venetoclax nas 8 horas seguintes à hora habitual da toma, o doente deve tomar a dose esquecida o mais rapidamente possível no mesmo dia. Caso tenham passado mais de 8 horas da hora habitual da toma, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve prosseguir o regime posológico habitual no dia seguinte. Se o doente vomitar após a toma de uma dose, não deve ser tomada qualquer dose adicional nesse dia. A próxima dose prescrita deve ser tomada à hora habitual no dia seguinte. Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros com água, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Os comprimidos devem ser tomados com uma refeição a fim de evitar o risco de falta de eficácia. Os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou partidos antes de engolir. Durante a fase de titulação da dose, venetoclax deve ser tomado de manhã, para facilitar a monitorização laboratorial. Produtos que contenham toranja, laranjas de Sevilha e carambola devem ser evitados durante o tratamento com venetoclax.	É administrada por injeção subcutânea profunda no quadrante externo superior da nádega ou na parte superior externa da coxa. Independentemente do local de injeção, a pele não deve ser dobrada e a agulha deve ser inserida completamente, de forma perpendicular à pele. O local de injeção deve ser alternado entre os lados direito e esquerdo.
Tipo de distribuição a que está sujeito	Ambulatório (frigorífico)	Ambulatório	Ambulatório (frigorífico)

Grupo Farmacoterapêutico	16.3. Imunomoduladores <sup>(13,14)</sup>	16.2.2.3. Inibidores da aromatase <sup>(14,16)</sup>	1.3.1.3. Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa <sup>(15,16)</sup>
Quantos medicamentos fazem parte deste grupo no teu hospital? Cita alguns princípios ativos.	Ciclosporina, etanercept, sirolimus, tacrolimus, mefenolato de mofetil, everolimus, ácido micofenólico, acetato de glatirâmero, adalimumab	3: Anastrozol, exemestano, letrozol	Abacavir, abacavir + lamivudina, adefovir, emtricitabina, emtricitabina + tenofovir, entecavir, lamivudina, tenofovir, emtricitabina + rilpivirina + tenofovir, emtricitabina + tenofovir
Qual a principal indicação para que é usado no teu hospital?	Alterar a resposta imunitária do doente: suprimir as reações de rejeição nos doentes sujeitos a transplantes e no tratamento de doenças autoimunes, Artrite reumatoide, esclerose múltipla	Tratamento do cancro da mama avançado em mulheres pós-menopáusicas; tratamento adjuvante de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama invasivo em fase inicial com receptores hormonais positivos	Tratamento da infeção pelo HIV em associação com outros fármacos antirretrovirais; tratamento Hepatite B crónica
Alguns dos medicamentos do grupo estão sujeitos a medidas de maior controlo ou restrição? Quais? E o que propõe essa medida?	Alguns podem precisar de justificação clínica, em que são utilizados fora das indicações do RCM	NA	NA
Quais os medicamentos mais usados do grupo?	Tacrolimus	Anastrozol	Tenofovir
Para esse medicamento mais usado, para quem é que maioritariamente é dispensado?	Transplantados renais, em profilaxia e como tratamento da rejeição	Mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama	Adultos infetados pelo HIV-1; Adultos com Hepatite B crónica
Relativamente a esse medicamento sabes qual o principal efeito adverso? E interação maior? Durante o estágio observas-te alguma?	<b>Efeitos adversos:</b> Risco aumentado para infeções, estados hiperglicémicos, insónia <b>Interações:</b> antifúngicos cetoconazol, fluconazol, itraconazol e variconazol, antibiótico eritromicina, inibidores da protease HIV, inibidores da protease VHC  Não observei	<b>Efeitos adversos:</b> Afrontamentos, fadiga, artralgias <b>Interações:</b> estrogénios, tamoxifeno  Algumas utentes referiram sentir estes efeitos adversos	<b>Efeitos adversos:</b> Distúrbios gastrointestinais ligeiros a moderados <b>Interações:</b> Adefovir, didanosina  Não observei
Qual a alternativa a esse medicamento?	Outro do mesmo grupo	Outro do mesmo grupo	Outro do mesmo grupo
Outras observações	Existem formulações de libertação imediata e prolongada de tacrolimus, que não devem ser trocadas, com risco de rejeição do enxerto ou aumento da incidência de efeitos secundários.	Tratamento longo, normalmente 7 anos	A associação Dolutegravir + Abacavir + Lamivudina (Triumeq) é dos medicamentos mais cedidos para o tratamento da infeção por HIV

- **CUIDADOS FARMACÊUTICOS**

*Cinética dos Antibióticos Administrados em Multidose ou Unidose*

Antibiótico	Mecanismo bactericida	Efeito pós-antibiótico	C <sub>máx</sub> máxima ideal (pico)	C <sub>mín</sub> mínima ideal (vale)
<b>Vancomicina</b> <sup>(17,18)</sup>	Antibiótico glicopeptídico que inibe a síntese da parede celular nas bactérias suscetíveis através da ligação com elevada afinidade para o terminal D-alanilD-alanina de unidades precursoras da parede celular. Adicionalmente, prejudica a permeabilidade da membrana celular bacteriana e a síntese de RNA. Efeito sinérgico com outros antibióticos (aminoglicosídeos e cefalosporinas de 3ª geração)	-	<40mg/l	10-20 mg/L (15-20 mg/L para abranger microorganismos classificados de suscetíveis com MIC ≥1 mg / L)

*Cinética de outros Fármacos e motivo da sua monitorização*

Fármaco	Razão da monitorização	Quando dosear	O que Dosear	Margem Terapêutica
<b>Vancomicina</b> <sup>(17,18)</sup>	A ação bactericida é concentração-tempo dependente (AUC/MIC). Como tal é recomendado a monitorização dos vales para avaliar a eficácia da vancomicina.	30 min antes da administração da dose.	Concentração sérica mínima (vale)	10-20 mg/L (15-20 mg/L para abranger microorganismos classificados de suscetíveis com MIC ≥1 mg / L)
<b>Lítio</b> <sup>(19)</sup>	Margem terapêutica estreita	4-7 dias após o início do tratamento os níveis séricos de lítio devem ser medidos: deve ser feita uma colheita de sangue 12-24 horas após a dose prévia de lítio, antes da toma da próxima dose. Os níveis séricos de lítio devem assim ser monitorizados semanalmente até se obter valores estáveis. Após estabilização pode aumentar-se o intervalo de monitorização, mas não se deverá ultrapassar os 2-3 meses.	Concentração plasmática de lítio	As concentrações plasmáticas de lítio devem ser mantidas dentro de um intervalo de 0,5 a 1,0 mmol/L e não devem ultrapassar 1,5 mmol/L.

*Fármacos sujeitos a Monitorização não Sérica*

Fármaco	Razão da monitorização	Tipo de Atuação	Situações que exigem a monitorização	Indicador usado na monitorização
<b>Insulina aspártico</b> <sup>(20)</sup>	A administração é determinada de acordo com as necessidades do doente. A monitorização da glicemia e o ajuste das doses de insulina são recomendados para a obtenção de um ótimo controlo glicémico.	A insulina de ação rápida regula o metabolismo da glicose ligando-se aos receptores da insulina. A insulina ligada aos receptores diminui a glicemia uma vez que facilita a assimilação celular da glicose nos músculos esqueléticos e tecidos adiposos e uma vez que inibe a libertação de glicose pelo fígado. A insulina inibe a lipólise nos adipócitos, inibe a proteólise e estimula a síntese proteica.	A monitorização é feita para: obtenção de um ótimo controlo glicémico; quando pode ser necessário um ajuste da dose se os doentes aumentarem a atividade física, alterarem a sua dieta habitual ou durante uma doença concomitante; quando os doentes se esqueçam de administrar uma dose à refeição. Normalmente as medições da glicose são feitas: ao acordar antes de comer, antes das refeições, 1 a 2 horas após uma refeição ou antes de dormir.	Glicémia



## Referências Bibliográficas:

1. GLAXOSMITHKLINE. **Resumo das características do medicamento - Benlysta**. Amesterdão: EMA, (2016). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benlysta-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_pt.pdf)
2. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FARMACÊUTICOS HOSPITALARES. **Protocolo de utilização do colírio de SORO AUTÓLOGO**. (2008). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível na Internet: [https://www.apfh.pt/xfiles/sccontentdeployer\\_pt/docs/doc1024.pdf](https://www.apfh.pt/xfiles/sccontentdeployer_pt/docs/doc1024.pdf)
3. GENZYME EUROPE. **Resumo das características do medicamento - Myozyme**. Amesterdão: EMA, (2011). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_pt.pdf)
4. CELGENE EUROPE B.V - **Resumo das características do medicamento - Vidaza**. Amesterdão: EMA, (2013). [Acedido a 20 fevereiro de 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_pt.pdf)
5. ACTAVIS GROUP - **Resumo das características do medicamento - Paclitaxel Actavis 6 mg/ml**. Lisboa: Infarmed, (2010). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=43187&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43187&tipo_doc=rcm)
6. ACCORD HEALTHCARE - **Resumo das características do medicamento - Docetaxel Accord**. Amesterdão: EMA, 2017. [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pt.pdf)
7. GE HEALTHCARE LIMITED - **Resumo das características do medicamento - Myoview**. Lisboa: Infarmed, (2012). [Acedido a 20 de fevereiro de 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=5849&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5849&tipo_doc=rcm)
8. IBA MOLECULAR - **Osteocis - Summary of Product Characteristics**. (2007) [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: <http://barkley.hosts.net.nz/~nsadmin/wp-content/uploads/OSTEOCIS-SPC.pdf>
9. ROTOP PHARMAKA GMBH - **Resumo das características do medicamento - Nanotop**. Lisboa: Infarmed, (2015). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=574660&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=574660&tipo_doc=rcm)
10. ACCORD HEALTHCARE LTD - **Resumo das características do medicamento - Accofil**. Amesterdão: EMA, (2019). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/accofil-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/accofil-epar-product-information_pt.pdf)
11. ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG. LTD - **Resumo das características do medicamento - Venclyxto**. Amesterdão: EMA, (2018). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pt.pdf)
12. IPSEN PORTUGAL - **Resumo das características do medicamento - Somatulina Autogel**. Lisboa: Infarmed, (2018). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=30892&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30892&tipo_doc=rcm)
13. ASTELLAS IRELAND CO. LTD. **Resumo das características do medicamento - Advagraf**. Amesterdão: EMA, (2012). [Acedido a 20 fevereiro de 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_pt.pdf)
14. ACCORD HEALTHCARE LIMITED - **Resumo das características do medicamento - Anastrozol Accord**. Lisboa: Infarmed, (2010) [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=44888&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44888&tipo_doc=rcm)
15. ACCORD HEALTHCARE LIMITED - **Resumo das características do medicamento - Tenofovir Accord**. Lisboa: Infarmed, (2017). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=619744&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=619744&tipo_doc=rcm)
16. INFARMED - **Prontuário Terapêutico on-line**. [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
17. GENERIS FARMACÊUTICA - **Resumo das características do medicamento - Vancomicina Generis**. Lisboa: Infarmed, (2018). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9647&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9647&tipo_doc=rcm)
18. CUNHA, B.A - **Antibiotic essentials**. 9ª edição. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers, 2010. ISBN: 9780763792145
19. ESSENTIAL PHARMA LIMITED - **Resumo das características do medicamento - Priadel**. Lisboa: Infarmed, (2020). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=30076&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30076&tipo_doc=rcm)
20. NOVO NORDISK - **Resumo das características do medicamento - Fiasp**. Amesterdão: EMA, (2017). [Acedido a 20 de fevereiro 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_pt.pdf)

## **PARTE II**

### **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

(Farmácia dos Olivais, Cristina Almiro e Castro  
Unipessoal, Lda.)

Orientado pela Dra. Ana Brandão



**FARMÁCIA  
DOS OLIVAIS**

## **Lista de Abreviaturas**

ANF - Associação Nacional das Farmácias

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

COE - Contraceção Oral de Emergência

DCI - Denominação Comum Internacional

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

HIV - *Human Immunodeficiency Virus* (VIH - vírus da imunodeficiência humana)

IPO - Instituto Português de Oncologia

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento não sujeito a receita médica

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

PUV - Preparações de Uso Veterinário

SWOT - do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

## **1. Introdução**

A farmácia comunitária é uma das principais áreas de atuação do farmacêutico. Devido à sua proximidade com a população, o farmacêutico comunitário encontra-se numa posição privilegiada de interação direta com o utente, sendo da sua responsabilidade assegurar a correta dispensa e informação para uma correta utilização da medicação, o aconselhamento do utente, a identificação de sinais de risco, a administração de medicamentos, a promoção de estilos de vida saudáveis, a determinação de parâmetros e a articulação com os restantes profissionais de saúde com vista ao bem estar do utente (Ordem dos Farmacêuticos, [s.d.]).

O estágio em farmácia comunitária está inserido no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), permitindo aos alunos colocar em prática e aprofundar os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos do curso, tendo por base um primeiro contacto com a atividade profissional nesta área.

O presente relatório tem como objetivo a descrição do meu percurso durante o estágio curricular na Farmácia dos Olivais em Coimbra, orientado pela Dra. Ana Brandão, o qual teve início no dia 11 de abril e término no dia 27 de agosto, completando um total de 648 horas. O relatório está estruturado numa análise SWOT, referindo os pontos fortes e fracos, ameaças e oportunidades do estágio.

## **2. Apresentação da Farmácia**

A Farmácia dos Olivais está situada na Rua Bernardo de Albuquerque na freguesia de Santo António dos Olivais em Coimbra e é propriedade da sociedade Cristina Almiro e Castro – Farmácia Unip. Lda.

A farmácia está aberta todos os dias do ano, e o seu horário de funcionamento decorre entre as 8h30 e as 24h00 de segunda a sexta-feira, entre as 9h00 e as 24h00 ao sábado e entre as 10h30 e as 24h00 aos domingos e feriados. A direção técnica é assegurada pelo Dr. Diogo Dias e a equipa técnica inclui mais seis farmacêuticos, três técnicos de farmácia e uma auxiliar de limpeza (Tabela I).

**Tabela 2** - Equipa técnica da Farmácia dos Olivais

<b>Nome</b>	<b>Categoria Profissional</b>
Dr. Diogo Dias	Diretor Técnico
Dra. Anabela Rocha	Farmacêutica Substituta
Dra. Catarina Silva	Farmacêutica Substituta
Dra. Inês Gonçalves	Farmacêutica Substituta
Dra. Ana Brandão	Farmacêutica Substituta
Dra. Mariana Duarte	Farmacêutica
Dr. Ricardo Parreira	Farmacêutico
Técnico Rafael Manuel	Técnico de Farmácia
Técnica Sara Martins	Técnica de Farmácia
Técnico Pedro Silva	Técnico de Farmácia
Sra. D. Fátima Frias	Auxiliar de Limpeza

A Farmácia dos Olivais é associada da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e está inserida no grupo de compras Mais Farmácia. Esta farmácia participa no Programa de Troca de Seringas que visa a prevenção da infeção por HIV e vírus da Hepatite B e C na população utilizadora de drogas injetáveis, e dispõe do serviço VALORMED que procede à recolha de resíduos de embalagens de medicamentos, vazias ou fora de validade. Os utentes têm ainda à sua disposição vários serviços de saúde: Consulta do Pé Diabético, Nutrição, Preparação Individualizada da Medicação (PIM), administração de injetáveis, medição de parâmetros bioquímicos bem com pressão arterial e peso.

### **3. Análise SWOT**

A análise SWOT tem como objetivo a avaliação dos fatores internos e externos que influenciaram positiva e negativamente o estágio curricular.

Desta forma, a análise SWOT é dividida em quatro categorias: a nível interno são apontados os Pontos Fortes e Pontos Fracos evidenciados ao longo do estágio; a nível externo é feita uma descrição de Oportunidades e Ameaças que influenciaram positiva e negativamente o meu percurso como estagiária (Harrison, 2010).

A Tabela 2 resume a análise dos Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças do meu estágio em farmácia comunitária:

**Tabela 3 – Análise SWOT do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária**

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Planeamento e organização do estágio.</li><li>▪ Preparação de manipulados.</li><li>▪ Serviços farmacêuticos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sazonalidade.</li><li>▪ Veterinária, dispositivos médicos e suplementos.</li><li>▪ Marcas.</li></ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Localização e horário.</li><li>▪ Equipa Técnica.</li><li>▪ Formações internas.</li><li>▪ PIM.</li><li>▪ Grupo de farmácias e de compras.</li><li>▪ Dermocosmética.</li><li>▪ Novo módulo de atendimento Sifarma.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ COVID-19.</li></ul>

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **A. Planeamento e organização do estágio**

A organização do estágio permitiu que a adaptação ao funcionamento e atividades da farmácia tenha sido feita de forma gradual. Deste modo, os primeiros dias de estágio foram passados no “*backoffice*” onde dei início ao procedimento de receção de encomendas e arrumação de medicamentos e outros produtos. Este passo permitiu ambientar-me à localização de cada produto, associar os nomes das marcas aos princípios ativos e aprender a trabalhar com o sistema informático Sifarma 2000®. Após alguns dias, passei a estar mais presente na zona de atendimento ao público, começando por assistir ao atendimento, onde me eram explicados os procedimentos realizados. Tais procedimentos incidiram sobre o tratamento de receitas eletrónicas e manuais, dispensa de psicotrópicos, seleção dos planos de participação, entre outros. Na reta final do estágio, tive a oportunidade de realizar, com alguma autonomia, o atendimento ao público, sempre com a supervisão de um farmacêutico da equipa.

Ao longo do período de estágio fui assistindo e colaborando em várias tarefas distintas como a realização de montras, gestão de psicotrópicos e benzodiazepinas, realização de devoluções e encomendas, reposição de *stocks*, medição de parâmetros bioquímicos e tensão arterial aos utentes, entre outros.

#### **B. Preparação de manipulados**

Apesar do número de manipulados realizados nas farmácias ter vindo a diminuir, a sua preparação continua a ser uma função importante do farmacêutico.

A Farmácia dos Olivais apresenta um laboratório equipado e preparado para a preparação de medicamentos manipulados quando, devido à inexistência de preparações que correspondam às necessidades do utente, e perante uma receita médica válida, seja necessária a sua manipulação. Ao longo dos 4 meses de estágio, tive a oportunidade de assistir e ajudar na realização de 2 manipulados: uma Pomada de Enxofre a 6% e uma Pomada de Dermovate® (Propionato de clobetasol), que teve como objetivo a obtenção de uma concentração do princípio ativo inferior à comercializada. Deste modo, pude colocar em prática os conhecimentos adquiridos durante as unidades curriculares de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, participando na preparação do manipulado em si, no preenchimento da Ficha de Preparação do Manipulado e da Ficha de Registo do Movimento de Matérias Primas, no cálculo do preço, conforme os critérios definidos pela portaria Portaria n.º 769/2004, e na rotulagem do manipulado (INFARMED, [s.d.]).

### **C. Serviços Farmacêuticos**

A lista de serviços farmacêuticos passíveis de serem prestados em farmácias comunitárias vem descrita nas Portarias n.º 1429/2007 e n.º 97/2018 do Diário da República (Ministério da Saúde, 2007, 2018). Como referido anteriormente, na Farmácia dos Olivais, são vários os serviços farmacêuticos que visam a promoção da saúde e bem-estar dos seus utentes. Estes incluem consultas de Nutrição e do Pé Diabético, realizadas por profissionais especializados; administração de injetáveis, realizada por farmacêuticos com formação para tal; Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e medição de parâmetros bioquímicos. Durante o meu estágio tive a possibilidade de contactar com alguns destes serviços, nomeadamente assistir à PIM e realizar medições de Glicémia, Pressão Arterial e Colesterol Total. Relativamente a estes últimos, uma vez que a minha experiência neste campo era pouca, comecei por assistir à sua realização e praticar num farmacêutico da equipa e mais tarde pude realizar a medição destes parâmetros em utentes, sempre com monitorização de um farmacêutico.

Para além dos vários serviços farmacêuticos, a Farmácia dos Olivais também dispõe de programas como o Valormed e Programa de Troca de Seringas sendo que tive oportunidade de observar e participar na realização dos vários procedimentos associados a estes programas.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **A. Sazonalidade**

O meu estágio curricular em farmácia comunitária esteve concentrado nos meses de Verão. Desta forma, a maioria dos utentes que se dirigiam à farmácia procuravam Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) para patologias frequentes nesta estação do ano, como queimaduras solares, picadas de insetos e alergias. Assim sendo, o

contacto com medicamentos para patologias mais comuns noutras alturas do ano, como gripes e constipações, foi reduzido e a experiência adquirida nesta área também foi menor.

Para além disso, uma vez que grande parte da população vai de férias nesta altura do ano e os estudantes deslocados em Coimbra voltam às suas casas, o número de utentes da farmácia nestes meses, particularmente no mês de agosto, foi muito inferior em comparação com outros meses do ano.

### **B. Veterinária, dispositivos médicos e suplementos**

Uma das falhas que senti durante o estágio foi o baixo conhecimento que tinha em produtos veterinários e dispositivos médicos. Apesar do plano de estudos do MICF incluir a unidade curricular obrigatória de Preparações de Uso Veterinário (PUV) e a opcional de Dispositivos Médicos, considero que os conteúdos lecionados não foram suficientes e não estavam direcionados para o atendimento dos casos mais comuns em farmácia comunitária. Desta forma, senti alguma dificuldade no aconselhamento de produtos veterinários e de dispositivos médicos, nomeadamente produtos ortopédicos.

O mesmo se observou em relação aos suplementos. Neste campo, tinha maiores conhecimentos em suplementos à base de plantas, uma vez que foram lecionados durante a unidade curricular de Fitoterapia. No entanto, devido à grande variedade de produtos nesta área, as dificuldades foram notórias. Ainda assim, penso que ao longo do estágio fui melhorando os conhecimentos nestas áreas através do contacto com estes produtos.

### **C. Marcas**

Ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas os conteúdos lecionados em Farmacologia e outras unidades curriculares foram sempre focados nos princípios ativos, sendo que poucas vezes foram referenciados os nomes das marcas comerciais. Desta forma, o meu conhecimento em nomes comerciais foi muito reduzido, o que, a meu ver, afetou negativamente o estágio curricular.

Inicialmente, tive grande dificuldade em associar os nomes das marcas com os princípios ativos correspondentes. Este foi um fator que dificultou o atendimento e comunicação com os utentes, uma vez que muitos deles conhecem os medicamentos que utilizam pelos nomes de marca e não pelo princípio ativo. Outro ponto onde se fez notar esta falha foi na leitura de receitas manuais. Apesar de atualmente a prescrição dos medicamentos ser feita pela Denominação Comum Internacional (DCI), as receitas manuais nem sempre obedecem a esta regra. Juntamente com o facto de muitas das vezes as receitas serem pouco legíveis, a prescrição do nome comercial do medicamento dificultou ainda mais a sua leitura devido ao meu desconhecimento de muitos destes nomes. Apesar de tudo, esta dificuldade foi



melhorando com o tempo, sendo que a entrada das encomendas e arrumação dos medicamentos permitiu melhorar bastante a associação dos princípios ativos às suas marcas comerciais.

### **3.3. Oportunidades**

#### **A. Localização e horário**

A Farmácia dos Olivais fica situada num local privilegiado devido à sua proximidade a várias instituições de saúde, como o Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), o Hospital Pediátrico, a Maternidade Bissaya Barreto e o Instituto Português de Oncologia (IPO), está ainda próxima a instituições de ensino tais como as Faculdades de Medicina, Farmácia e Economia da Universidade de Coimbra, a Escola Superior de Enfermagem de Coimbra, o Instituto Superior Miguel Torga e escolas primárias e secundárias. Desta forma, a população que se dirige à farmácia é bastante heterogénea apresentando características e necessidades diversificadas. Este facto permitiu ter contactado com maior variedade de casos e atendimentos distintos, tornando o meu estágio uma experiência mais enriquecedora.

Para além disso, como já referido anteriormente, o horário de funcionamento da farmácia estende-se até às 24 horas de todos os dias, incluindo domingos e feriados. Assim sendo, tive a oportunidade de estagiar também nesses dias, em diferentes horários, avaliando o funcionamento nesses dias e contactando com uma diversidade de situações e de atendimentos.

#### **B. Equipa Técnica**

A Farmácia dos Olivais é composta por uma equipa técnica bastante jovem, mas também muito competente, dedicada e qualificada, o que me permitiu adquirir os conhecimentos essenciais para um bom desempenho da profissão. Ao longo de todo o período de estágio senti-me sempre bem-vinda e integrada, o que me motivou no desempenho e aprendizagem das várias atividades e funções. Para além disso, toda a equipa se mostrou sempre disponível para responder às minhas dúvidas e ajudar-me sempre que necessário.

Durante o estágio tive a oportunidade de acompanhar cada elemento no desempenho das suas funções específicas, incluindo gestão de *stocks* e de prazos de validade, devoluções, gestão de benzodiazepinas e de psicotrópicos e campanhas de *marketing*, tornando esta experiência bastante completa.

Apesar de cada membro da equipa ser responsável por determinadas funções, o trabalho de equipa esteve sempre presente, tal como a entreatajuda, sendo uma das características essenciais para o funcionamento da farmácia e o atendimento de excelência que a mesma demonstrou.

### **C. Formações internas**

Um dos deveres do farmacêutico é a constante atualização técnica e científica, de forma a desempenhar as suas funções com o maior conhecimento e preparação nas diversas áreas de atuação (Ordem dos Farmacêuticos, [s.d.]). Por conseguinte, a equipa da farmácia participa regularmente em formações externas e internas de modo a aperfeiçoar e estender os seus conhecimentos e melhorar o seu desempenho no atendimento. Durante o período de estágio tive a oportunidade de assistir a algumas destas formações, nomeadamente da marca Tena, da gama de solares da Isdin, da gama de medicamentos Telfast da Sanofi, do sistema Freestyle libre da Abbot e dos pensos da Mölnlycke. A oportunidade de assistir a estas formações foi uma mais-valia para a minha formação uma vez que pude conhecer melhor os vários produtos e as suas características.

Adicionalmente, ao longo do estágio, durante as alturas menos movimentadas, a equipa foi-me apresentando as várias gamas e marcas de cosméticos e outros produtos de venda livre presentes na farmácia, colocando-me alguns casos práticos de forma a pôr em prática os conhecimentos que fui adquirindo e treinar possíveis aconselhamentos a realizar durante o atendimento.

### **D. PIM**

Uma das oportunidades que tive durante o meu estágio na Farmácia dos Olivais foi assistir à Preparação individualizada de medicação (PIM), um dos serviços disponibilizados aos seus utentes. A PIM consiste na organização da medicação sólida oral do utente em caixas dispensadoras constituídas por alvéolos selados correspondentes às diferentes alturas do dia, contribuindo, assim para o aumento da adesão terapêutica por parte do utente (Ordem dos Farmacêuticos, 2018). Para que este procedimento seja possível, é necessário previamente fazer-se um estudo de toda a medicação do utente, verificando quais os medicamentos que são passíveis de ser “desblisterados” e inseridos na PIM.

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de assistir à realização da PIM e foram-me explicados todos os passos e procedimentos necessários e executados, como a dupla verificação do sistema, a rotulagem, e os registos nas fichas correspondentes. A entrega da PIM é agendada com o utente e, durante esta entrega e sempre que necessário, é verificado se existe alguma mudança na sua medicação.

### **E. Grupo de farmácias e de compras**

Para além da Farmácia dos Olivais a sociedade Cristina Almiro e Castro Unipessoal, Lda. é detentora de outras farmácias. Deste modo, tive a oportunidade de aprender vários processos que não são realizados quando o proprietário apenas detém uma farmácia. Pode,

assim, realizar transferências de produtos entre farmácias, verificar *stocks* remotos quando um produto estava em falta na Farmácia dos Olivais, entre outros.

Como referido anteriormente, a farmácia está inserida num grupo de compras, o grupo MaisFarmácia. Assim, pude verificar as várias “regras” associadas a este grupo, incluindo a disposição nos lineares, com utilização de *reglettes* apropriadas, a realização de montras e promoções, bem como verificar quais os produtos com descontos associados ao grupo.

#### **F. Dermocosmética**

A Farmácia dos Olivais dispõe de uma grande variedade de oferta em produtos de dermocosmética. Desta forma, considerei este um ponto positivo do meu estágio uma vez que me deu a oportunidade de contactar com uma grande diversidade de marcas e gamas de produtos nesta área e adquirir um maior conhecimento sobre eles. Nas primeiras semanas do estágio a equipa foi-me apresentando as várias gamas e marcas dos produtos cosméticos e capilares, colocando-me vários casos práticos de forma a estar mais preparada para o aconselhamento aos utentes.

Além disso, a farmácia tem regularmente visitas das consultoras técnicas de cada marca, nas quais existe um aconselhamento especializado e personalizado ao utente de acordo com as suas necessidades. O contacto com estas consultoras permitiu-me adquirir mais conhecimentos sobre as características de cada produto e melhorar o aconselhamento para cada necessidade do utente.

#### **G. Novo módulo de atendimento Sifarma**

Nos últimos dias de estágio na Farmácia dos Olivais, foi feita a instalação do novo módulo de atendimento Sifarma, de forma a substituir gradualmente o programa informático utilizado até ao momento, o Sifarma2000<sup>®</sup>. Desta forma, durante estes poucos dias tive a oportunidade de ter algum contacto com este novo programa, aprender algumas das suas novas funcionalidades, bem como realizar alguns atendimentos nele. Apesar de ter tido pouco contacto com este sistema informático, considerei que foi uma mais-valia, uma vez que já existem várias farmácias a utilizá-lo e em pouco tempo este será o sistema informático maioritariamente utilizado.

### **3.4. Ameaças**

#### **A. COVID-19**

A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória provocada pelo vírus SARS-CoV-2, cujo primeiro surto conhecido ocorreu na cidade de Wuhan, na China, no final do ano de 2019. Devido à sua elevada taxa de transmissão, a doença espalhou-se por todo o mundo, tornando-se numa pandemia (SNS24, 2020; World Health Organization, 2020). O primeiro caso de

COVID-19 em Portugal foi confirmado dia 2 de março e, com o aumento do número de casos, foi declarado Estado de Emergência dia 22 de março. Como tal, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) suspendeu a realização dos estágios curriculares do MICEF. Após 45 dias, no dia 2 de maio, o Estado de Emergência foi levantado passando para Estado de Calamidade, e os locais de estágio puderam ser contactados para recomeço dos estágios (Assembleia da República, 2020).

O meu estágio em farmácia comunitária estava planeado para ter início dia 1 de abril, no entanto, devido à sua suspensão, apenas dia 11 de maio foi possível iniciá-lo. Como consequência, o estágio decorreu maioritariamente durante os meses de verão, característicos por um menor número de utentes a dirigir-se à farmácia. Este número ainda foi mais reduzido, uma vez que existiu um maior receio por parte da população em sair de casa, observando-se uma menor procura por produtos não essenciais, como cosméticos e capilares. Para além disso, foram também implementadas várias medidas de segurança, como utilização obrigatória de máscara e proteções de acrílico, que dificultaram a interação com os utentes e a realização de atividades na farmácia.

#### **4. Casos Práticos**

##### **Caso 1**

Uma senhora dirige-se à farmácia uma vez que apresenta muito prurido nos dedos do pé direito, solicitando um creme com clotrimazol. A senhora queixa-se ainda que já teve muitos problemas com o pé direito, uma vez que já teve de tomar um antibiótico devido a uma picada nesse pé e que colocou ainda uma pomada de hidrocortisona para tentar resolver o problema do prurido. Durante o atendimento foi ainda possível perceber que o prurido já era sentido antes da picada, no entanto este agravou-se depois deste problema. Uma vez que a senhora, tinha calçadas sandálias foi possível observar que existia uma mancha esbranquiçada na zona do prurido, podendo tratar-se de uma micose cutânea. Foi sugerida a utilização de Canesten® solução para pulverização, durante 3 a 4 semanas, com aplicação da pulverização 2 vezes por dia na zona afetada e ainda no calçado utilizado (Bayer Portugal, 2014). A utente foi ainda aconselhada a utilizar calçado aberto e evitar a partilha do calçado com outras pessoas. Após a lavagem da zona afetada, o pé deve ser seco com uma toalha de utilização única e apenas nesta zona. Se o desconforto não passar, dever ser consultado um médico.

##### **Caso 2**

Uma jovem dirige-se à farmácia para pedir a pílula do dia seguinte. Como tal é perguntado há quanto tempo tinha ocorrido a relação de risco e se tomava algum contraceptivo oral, ao qual a utente responde que tinha ocorrido no dia anterior e que apesar de tomar um contraceptivo oral tinha tido alguns esquecimentos o que lhe estava a gerar alguma

preocupação. Coloca-se ainda a questão se tem algum problema de saúde e se toma alguma medicação, ao qual a utente responde negativamente. Assim sendo, é cedida a pílula do dia seguinte Norlevo<sup>®</sup>, com o intuito de evitar uma gravidez não desejada. Durante a cedência é indicado que o princípio ativo da Norlevo<sup>®</sup> (levonogestrel) atua através do bloqueio temporário da ovulação e que alguns dos efeitos secundários incluem cefaleias, náuseas, vômitos, tonturas, tensão mamária e dor abdominal. Se a utente tiver vômitos nas 3 horas seguintes à toma da contraceção oral de emergência (COE), esta deve ser repetida. É ainda referido que pode ocorrer um atraso da menstruação de alguns dias, que deve ser retomada a administração do método contraceetivo oral usualmente utilizado e que deve ser utilizado um método contraceetivo de barreira nos 7 dias seguintes (Laboratoire HRA Pharma, 2014; Ordem dos Farmacêuticos, 2015).

### **Caso 3**

Mãe e filho de 9 anos dirigem-se à farmácia uma vez que a criança apresenta algumas borbulhas em vários locais do corpo. Durante o atendimento foi possível observar estas vesículas e a mãe foi questionada se a criança apresentava mais algum sintoma e qual a duração desde o aparecimento destes sintomas e sinais. A mãe respondeu que o filho apenas se queixava de alguma comichão e que as borbulhas começaram a aparecer há menos de 1 semana. Foi ainda questionado se a criança teve em contacto com algum animal, peça de roupa nova, se utilizou algum creme ou gel de banho diferente do habitual ou se comeu algum alimento não habitual, ao qual a mãe respondeu negativamente. Questionada sobre se já tinha utilizado algum medicamento para tentar resolver o problema, a mãe respondeu que tinha colocado Fenistil<sup>®</sup> em gel.

Foi então aconselhado a utilização do Fenistil<sup>®</sup> em gotas orais, uma vez que as borbulhas estavam espalhadas por vários locais de corpo, numa posologia de 15 a 20 gotas, três vezes por dia, de acordo com a idade da criança (Novartis Consumer Health, 2014). Foi ainda cedido um creme calmante para diminuir o prurido, o Calmiderm. Este é constituído por extrato de camomila, lavanda e calêndula que vão acalmar e proteger a pele, e ainda mentol que proporciona um efeito refrescante, diminuindo o prurido (Tilman, [s.d.]). Desta forma evita-se que a criança coce as zonas afetadas, evitando o aparecimento de uma infeção. Uma vez que não se sabe a origem destes sinais, foi indicada a procura de um médico se não forem notadas melhorias após 3 dias, e/ou se aparecerem sinais e sintomas mais preocupantes.

## **5. Considerações Finais**

O estágio curricular é uma das etapas mais importantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Após quatro anos e meio de formação teórica, o estágio permite fazer uma transição para o mundo profissional, através da aplicação prática e desenvolvimento dos conhecimentos teóricos adquiridos.

O estágio em farmácia comunitária, devido à possibilidade de proximidade com o utente, tornou-se uma experiência bastante enriquecedora a vários níveis. Para além de ter tido a oportunidade de desenvolver e adquirir conhecimentos sobre os vários produtos e medicamentos à disposição da população, permitiu ainda desenvolver maior à vontade com os utentes e aprender a adaptar o atendimento e aconselhamento a cada pessoa, sempre com vista ao seu bem-estar e saúde.

Esta etapa vem, deste modo, consolidar toda a minha formação académica, tendo sido fundamental para o meu crescimento como futura farmacêutica.

## Referência Bibliográficas

ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Estado de emergência COVID-19**. Lisboa: Assembleia da República, (2020). [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível em: <https://www.parlamento.pt/Paginas/covid19.aspx>

BAYER PORTUGAL - **Resumo das características do medicamento Canesten 10 mg/ml solução para pulverização cutânea**. Lisboa: Infarmed, (2014). [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>

HARRISON, Jeffrey P. - **Strategic Planning and SWOT Analysis**. In: Essentials of Strategic Planning in Healthcare. Chicago : Health Administration Press, 2010. ISBN 978-1-56793-348-2. p. 91–97.

INFARMED - **Medicamentos manipulados**. [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>

LABORATOIRE HRA PHARMA - **Resumo das características do medicamento Norlevo**. Lisboa: Infarmed, (2014). [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 1429/2007**. In: Diário da República n.º 211/2007, Série I de 2007-11-02. Diário da República, (2007). [Acedido a 11 de agosto 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/629418>. p. 7993 - 7993

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 97/2018**. In: Diário da República n.º 69/2018, Série I de 2018-04-09. Diário da República, (2018). [Acedido a 11 de agosto 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/115006327>. p. 1556 - 1557

NOVARTIS CONSUMER HEALTH - **Resumo das características do medicamento Fenistil 1 mg/ml gotas orais**. Lisboa: Infarmed, (2014). [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 5 de agosto 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência**. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, (2015). [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_especifica\\_sobre\\_a\\_intervencao\\_farmaceutica\\_na\\_contracecao\\_de\\_emergencia\\_7929677925ab147ce85c39.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf)

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, (2018). [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)

SNS24 - **COVID-19**. (2020). [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/>

TILMAN - Calmiderm. [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível em: <https://www.tilman.be/en/products/calmiderm/>

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Q&A on coronaviruses (COVID-19)**. Geneva: WHO, (2020). [Acedido a 13 de agosto 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses>



# **PARTE III**

## **Monografia**

“POCT no diagnóstico e monitorização  
da infeção por HIV”

Orientado pela Professora Doutora Ana Miguel Matos Silva



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

## Índice de Figuras

Figura 1. Partícula viral de HIV-I.....	54
Figura 2. Esquema das fases clínicas da infecção por HIV.....	56
Figura 3. Exemplos de testes rápidos.....	59
Figura 4. Esquema dos métodos dos testes rápidos.....	60
Figura 5. Sistemas POC para a determinação da carga viral.....	67
Figura 6. Dispositivos POC de contagem de linfócitos T CD4+.....	71
Figura 7. Sistemas POC para o diagnóstico de recém-nascidos.....	76

## Lista de Abreviaturas

ART – *Antiretroviral therapy* (terapia antirretroviral)

ASSURED – *Affordable, Sensitive, Specific, User friendly, Robust and rapid, Equipment-free e Deliverable*

CA – Cápside

CAD – Centro de Aconselhamento e Detecção Precoce da Infecção pelo VIH/SIDA

CCD – *Charge-coupled device*

CTL – *Cytotoxic T cell* (linfócitos T citotóxicos)

DBS – *Dried blood spot*

DNA – *Deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico)

EDTA – *Ethylenediaminetetraacetic acid* (ácido etilendiamino tetra-acético)

ELISA – *Enzyme-linked immunosorbent assay*

EIA – *Enzyme Immunoassay* (ensaio imunoenzimático)

FDA – Food and Drug Administration

HIV – *Human Immunodeficiency Virus* (VIH - vírus da imunodeficiência humana)

IN – Integrase

LED – *Light-emitting diode* (díodo emissor de luz)

LTR – *Long terminal repeat*

NASBA – *Nucleic acid sequence-based amplification*

NAT – *Nucleic Acid Test*

NC – Nucleocápside

MA – Matriz

MAS – *Multiplex allele-specific*

NNRTI – *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (inibidor da transcriptase reversa não nucleósido)

OLA – *Oligonucleotide ligation assay*

PANDA – *Pan-degenerate amplification and adaptation*

PCR – *Polymerase chain reaction*

POC – *Point-of-care*

POCT – *Point-of-care testing*

PR – Protease

RNA – *Ribonucleic acid* (ácido ribonucleico)

RT – *Reverse transcriptase* (transcriptase reversa)

RT-LAMP – *Reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification*

RT-PCR – *Reverse transcription polymerase chain reaction*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SMART – *Simple method to amplify RNA targets*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SU – Glicoproteínas da superfície

TM – Proteínas transmembranares

UNAIDS – *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

WHO – *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde)

## Resumo

Nos últimos anos, vários têm sido os esforços no combate da pandemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Sem a existência de uma cura, as medidas atuais baseiam-se no controlo da doença através do tratamento antirretroviral. Para que este tratamento seja instituído de forma eficaz, é essencial o diagnóstico precoce de todos os infetados, bem como uma contínua monitorização do tratamento.

Mais de metade de todos os infetados por HIV vivem em países Africanos. Nestes países subdesenvolvidos, principalmente em zonas mais remotas, existem grandes falhas nos sistemas de saúde, devido a vários problemas infraestruturais e de escassez de recursos, tornando difícil a realização de procedimentos laboratoriais. Como tal, tem sido dada uma grande importância à criação de testes de diagnóstico e monitorização baratos, rápidos, de fácil utilização e que necessitem de poucos meios, que possam ser utilizados de forma confiável no *point-of-care* (POC), junto da população destas zonas. Nos últimos anos, tem havido um grande desenvolvimento nesta área e vários testes POC para o diagnóstico, determinação carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ já estão a ser utilizados, o que permitiu um aumento do número de pessoas diagnosticadas, monitorizadas e a receber tratamento.

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão dos vários testes POC disponíveis, em desenvolvimento ou em estudo para as diferentes vertentes do diagnóstico e monitorização da infecção por HIV. São referidas as características destas plataformas e as suas falhas, bem como o modo de implementação e utilização.

**Palavras-chave:** *Point-of-care*, Vírus da imunodeficiência humana, Diagnóstico, Monitorização, Carga viral, Contagem de linfócitos T CD4+, Diagnóstico de recém-nascidos, Resistência.

## **Abstract**

In recent years, there were made several efforts to combat the human immunodeficiency virus (HIV) pandemic. Without a cure, the current actions aim to control the disease by using the existing antiretroviral therapy. To achieve an effective treatment, it's essential to early diagnose all infected people, as well as maintain a continuous treatment monitoring.

More than half of all HIV-infected people in the world live in African countries. In these underdeveloped countries, especially in more remote areas, there are major gaps in health systems, due to various infrastructure problems and shortage of resources, making it difficult to perform laboratory procedures. Therefore, a great importance has been given to the creation of inexpensive, fast, easy-to-use diagnostic and monitoring tests that require few resources and can be reliably used at the point-of-care (POC), near the population of these areas. In recent years, there has been a great development in this topic and several POC tests for diagnosis, determination of viral load and CD4+ T cell count are already being used. These have allowed an increase in the number of people diagnosed, monitored and receiving HIV treatment.

This dissertation aims to review the various POC tests available, under development or being studied for the different fields of diagnosis and monitoring of HIV infection. The characteristics of these platforms and their flaws are mentioned, as well as the way of use and implementation.

**Keywords:** Point-of-care, Human immunodeficiency virus, Diagnosis, Monitoring, Viral load, CD4 T-cell count, Infant diagnosis, Drug resistance.

## **I. Introdução**

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é responsável pelo desenvolvimento de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), através da destruição de células do sistema imunológico (linfócitos T CD4+). O primeiro relato deste síndrome ocorreu em 1981 e o vírus foi mais tarde isolado em 1983 (Sepkowitz, 2001; Setty e Hewlett, 2014). Hoje em dia, a dimensão e efeitos da infecção pelo HIV são conhecidos em todo o mundo, sendo considerada uma das maiores pandemias da atualidade (Manoto *et al.*, 2018; Setty e Hewlett, 2014).

Desde o início da pandemia até 2018, cerca de 74,8 milhões de pessoas foram infetadas por HIV e aproximadamente 32 milhões morreram de causas relacionadas com SIDA. Estima-se que em 2018, viviam no mundo 37,9 milhões de pessoas infetadas com HIV e que ocorreram 1,7 milhões novas infeções. As mortes relacionadas com SIDA diminuíram para 770 000 em 2018, ou seja, mais de 56% desde o seu pico em 2004 (UNAIDS, 2019a, 2019b). A evolução decrescente destes números está relacionada com os elevados progressos no diagnóstico, monitorização e tratamento da infecção ao longo dos anos (Manoto *et al.*, 2018).

Em 2014, a UNAIDS criou o projeto 90-90-90, no qual são estabelecidas as metas para 2020 no controlo da infecção por HIV. Estas definem que, até 2020, 90% de todas as pessoas com HIV estarão diagnosticadas, 90% de todas as pessoas diagnosticadas receberão tratamento antirretroviral (ART) e 90% das pessoas a receber tratamento terão supressão viral (UNAIDS, 2014). Em 2018, as estatísticas indicaram que cerca de 79% das pessoas com HIV foram diagnosticadas, 78% destas pessoas tinham acesso à ART e 86% das pessoas a receber ART apresentavam supressão viral (UNAIDS, 2019a). De forma a atingir as metas propostas, é de extrema importância conseguir que todas as pessoas tenham acesso ao diagnóstico e início rápido da ART, bem como ao acompanhamento contínuo, através da monitorização da infecção (Manoto *et al.*, 2018).

Nos últimos anos têm sido desenvolvidas várias tecnologias que permitem fazer o diagnóstico e monitorização da infecção por HIV de forma altamente específica e sensível. A deteção da infecção numa fase inicial é bastante importante, uma vez que permite ao doente iniciar rapidamente a ART, reduzindo os efeitos nefastos associados à infecção e o risco de transmissão (Manoto *et al.*, 2018; Setty e Hewlett, 2014). A monitorização da infecção permite, também avaliar a resposta à terapêutica antirretroviral instituída (Parekh *et al.*, 2019).

Apesar dos avanços desenvolvidos nesta área, a maioria das técnicas de diagnóstico e monitorização são realizadas em laboratórios centralizados, em instrumentos sofisticados que necessitam de pessoal treinado. Consequentemente, muitos dos testes laboratoriais,

considerados *standard* em países desenvolvidos, são caros e inacessíveis para muitos doentes que vivem em zonas rurais de países em desenvolvimento (Drain *et al.*, 2014). Tendo em conta que 54% de todas as pessoas no mundo infetadas por HIV vivem em zonas do leste e sul africanas, que enfrentam sérios desafios de pobreza, fome, deterioração das infraestruturas, instabilidade político-económica e outras doenças debilitantes, torna-se importante o desenvolvimento de instrumentos simples que possam ser utilizados fora do meio laboratorial (Aleku, Adoga e Agwale, 2014; Drain *et al.*, 2014; UNAIDS, 2019b). Desta forma, muita da investigação nesta área tem sido direcionada à criação de testes *point-of-care* (POC) que possam ser utilizados em zonas com limitações nas infraestruturas de saúde, recursos humanos e financiamento, mas sem afetar a qualidade do diagnóstico e acompanhamento terapêutico (Drain e Rousseau, 2017; Manoto *et al.*, 2018).

## 2. Vírus HIV

O HIV é um vírus pertencente ao género *Lentivirus*, da família *Retroviridae*. Atualmente, são conhecidos dois tipos de HIV, tipo 1 (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2). O HIV-1 divide-se ainda nos grupos M, N, O e P, e o grupo M subdivide-se em vários subtipos (King, 1994; Seitz, 2016).

### 2.1. Estrutura

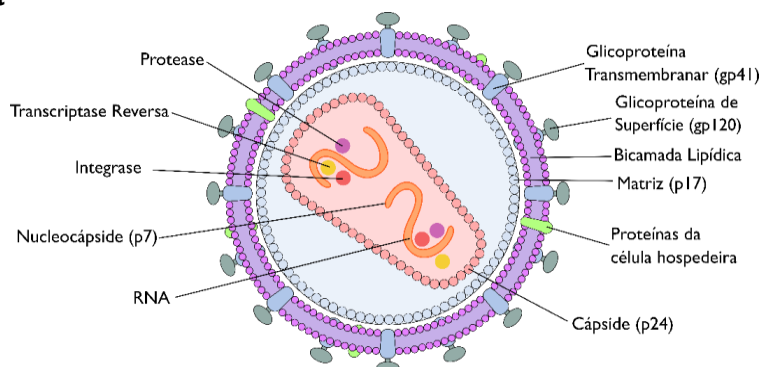


Figura 1. Partícula viral de HIV-1. (Adaptado de (Seitz, 2016; Sierra, Kupfer e Kaiser, 2005).

A partícula de HIV madura (Figura 1) tem uma morfologia esférica com 100 a 120 nm de diâmetro e é constituída, externamente, por uma bicamada lipídica derivada da membrana citoplasmática da célula hospedeira, denominada envelope. Na superfície externa do envelope encontram-se as glicoproteínas da superfície (SU, gp120), ligadas à membrana através de proteínas transmembranares (TM, gp41), e algumas proteínas provenientes da membrana celular da célula hospedeira. A superfície interior do envelope é revestida por proteínas da matriz (MA, p17). No interior do virião encontra-se a cápside viral: um involucro de proteínas da cápside (CA, p24) em forma de cone truncado. A cápside envolve duas moléculas idênticas de RNA viral de cadeia simples, associadas a proteínas da nucleocápside (NC, p7), e ainda três

enzimas: protease (PR), transcriptase reversa (RT) e integrase (IN) (King, 1994; Sierra, Kupfer e Kaiser, 2005; Turner e Summers, 1999).

## **2.2. Fases clínicas da infecção**

Existem três fases clínicas da infecção por HIV - fase aguda (primária), fase de latência clínica (assintomática) e SIDA – que diferem nos sintomas e marcadores biológicos. Deste modo, o diagnóstico da infecção por HIV dependerá da fase em que o doente se encontre e, conseqüentemente, com isso variará a metodologia a ser utilizada (Epstein *et al.*, 1993; Manoto *et al.*, 2018; Parekh *et al.*, 2019).

### **i. Fase aguda**

A fase aguda ocorre, aproximadamente, 3 a 6 semanas após a infecção. Esta fase está, normalmente, associada a sintomas semelhantes à gripe, que desaparecem após algumas semanas. Este período é caracterizado por níveis elevados de virémia (Figura 2) e, conseqüentemente, uma alta taxa de transmissão. Ocorre, igualmente, uma diminuição dos Linfócitos T CD4+ (Figura 2), que mais tarde aumentam aquando do início da resposta imune e declínio da quantidade de vírus no sangue (Epstein *et al.*, 1993; Manoto *et al.*, 2018; Parekh *et al.*, 2019). A resposta imune inicia-se algumas semanas após o início da fase aguda, e os anticorpos antivirais e linfócitos T CD8+ citotóxicos (CTL) atingem níveis que perduram durante a fase assintomática (Figura 2) (King, 1994; Manoto *et al.*, 2018).

### **ii. Fase de latência clínica**

Após a resolução aparente da infecção primária com o declínio do vírus no sangue, inicia-se a fase de latência clínica da infecção. Nesta fase, observa-se uma diminuição progressiva dos linfócitos T CD4+ e aumento lento da virémia (Figura 2). O vírus continua a ser transmissível, mas maior parte dos indivíduos não apresentam sintomas. Esta fase tem uma duração variável de aproximadamente 10 anos, até ao desenvolvimento de SIDA, na ausência de tratamento (Epstein *et al.*, 1993; Manoto *et al.*, 2018; Vergis e Mellors, 2000).

### **iii. SIDA**

Na ausência de tratamento, eventualmente, o número de linfócitos T CD4+ atinge valores muito baixos (< 200 células/mm<sup>3</sup>), levando à perda de função do sistema imunitário e desenvolvimento da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Nesta fase, há maior tendência para o aparecimento de sintomas, infecções oportunistas e neoplasias. Sem tratamento, o desfecho será a morte (Epstein *et al.*, 1993; King, 1994; Manoto *et al.*, 2018).



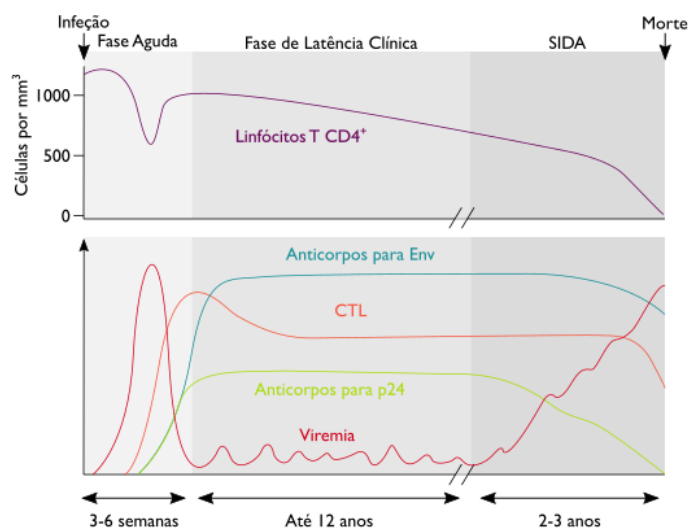


Figura 2. Esquema das fases clínicas da infecção por HIV. (Adaptado de Weiss, 1993).

### 3. Técnicas de diagnóstico e monitorização da infecção por HIV

O diagnóstico da infecção por HIV é realizado por técnicas que podem detetar moléculas do vírus (RNA e antígeno p24) e anticorpos específicos para o vírus. O método de diagnóstico laboratorial mais comum é a deteção serológica, através de ensaios imunoenzimáticos (EIAs), normalmente técnicas de ELISA. Como referido anteriormente, a seroconversão apenas se inicia algumas semanas após a infeção (3-5 semanas). Ao período entre a infeção e a deteção de anticorpos dá-se o nome de período janela. Atualmente existem 5 gerações de EIAs, que têm sido desenvolvidas com o objetivo de diminuir o período janela e melhorar a sua performance (Hurt *et al.*, 2017; Manoto *et al.*, 2018; Parekh *et al.*, 2019; Zhang e Versalovic, 2002). Os ensaios de quarta geração têm um período de janela de apenas 2 semanas, uma vez que para além de detetarem anticorpos IgG e IgM específicos de várias proteínas de HIV-1 e 2, também detetam o antígeno p24. Adicionalmente, após este teste, é feito um ensaio confirmatório de diferenciação entre HIV-1 e 2. Atualmente, já existe uma quinta geração de EIA, que permite fazer a diferenciação entre a deteção de p24 e anticorpos HIV-1 e HIV-2 (Alexander, 2016; Cornett e Kirn, 2013; Parekh *et al.*, 2019). Os avanços tecnológicos permitiram obter testes altamente automatizados e eficientes, cujos resultados podem ser obtidos em menos de 1h e as últimas gerações apresentam uma especificidade de 99,5% e sensibilidade >99,8% (Alexander, 2016; Zulfiqar *et al.*, 2017).

Por vezes, é ainda necessário realizar um ensaio de deteção de ácidos nucleicos de HIV (NAT). Este ensaio também é realizado em recém-nascidos e crianças <18 meses nascidas de mães infetadas com HIV. Nestas crianças, um teste de deteção de anticorpos pode resultar num falso positivo, uma vez que os anticorpos anti-HIV da mãe podem permanecer no sangue da criança até aos 18 meses de idade. (Abdollahi e Saffar, 2016; Alexander, 2016; Zulfiqar *et*

*al.*, 2017). Este tipo de teste consiste na amplificação do genoma do vírus, geralmente por PCR e posterior detecção. Apesar de apresentar elevada especificidade e sensibilidade, este teste é caro e complexo, exigindo equipamento e infra-estruturas adequadas à sua realização (Abdollahi e Saffar, 2016; Cornett e Kirn, 2013).

Após o diagnóstico e início da ART é necessário fazer a monitorização da infecção. A carga viral é um parâmetro muito útil no prognóstico, uma vez que permite detetar o insucesso do regime terapêutico ou falta de adesão ao mesmo. Os ensaios utilizados para a quantificação da carga viral podem ser testes baseados ou não baseados em ácidos nucleicos. Os primeiros são os mais utilizados e baseiam-se na amplificação do genoma viral. Os testes não baseados em ácidos nucleicos determinam a carga viral através da detecção da atividade de enzimas virais (Aleku, Adoga e Agwale, 2014; Manoto *et al.*, 2018). A contagem de linfócitos T CD4+ tem sido utilizada concomitantemente com a carga viral na monitorização da infecção, e é um indicador clínico da função imune e da progressão da doença. No entanto, em 2016 a Organização Mundial de Saúde (WHO) passou a recomendar apenas avaliação da carga viral na monitorização. Não obstante, a contagem de linfócitos T CD4+ continua a ser importante aquando da falha da ART e na avaliação do estado clínico do doente. Este ensaio é realizado através de citometria de fluxo que utiliza anticorpos monoclonais anti-CD4 para fazer a detecção e quantificação daquelas células. Apesar de bastante úteis, ambos os testes são complexos e caros, gerando muitos casos de falta de monitorização e falha no tratamento (Aleku, Adoga e Agwale, 2014; Manoto *et al.*, 2018; Parekh *et al.*, 2019).

Outro teste importante realizado no prognóstico é a avaliação das resistências à ART. O HIV tem uma alta taxa de replicação e a transcrição reversa está sujeita a muitos erros. Consequentemente, a proporção de mutações do genoma viral é bastante alta, promovendo a resistência à ART. Desta forma, é recomendada a realização de ensaios de avaliação de resistência à ART antes do início da terapia e quando existe falha virológica (Günthard *et al.*, 2019; Zhang e Versalovic, 2002). A avaliação pode ter como base ensaios fenotípicos ou genotípicos. Os ensaios genotípicos são os mais utilizados, e identificam mutações de resistência aos fármacos através da sequenciação das regiões da protease, transcriptase reversa ou integrase. Tal como os testes anteriores, devido à sua complexidade e preço, são realizados apenas em laboratórios centralizados (Aleku, Adoga e Agwale, 2014; Günthard *et al.*, 2019; Parekh *et al.*, 2019).

Como supracitado, a maioria dos testes, são complexos e necessitam de condições e conhecimentos laboratoriais para a sua realização. Estas condições muitas vezes não estão disponíveis em zonas remotas com recursos limitados. Assim sendo, é de elevada importância

o desenvolvimento e aprimoramento de testes POC que permitam o acesso a este tipo de acompanhamento por parte dos doentes destas zonas (Aleku, Adoga e Agwale, 2014; Manoto *et al.*, 2018; Parekh *et al.*, 2019).

#### 4. Definição de POCT

As primeiras referências ao *point-of-care testing* (POCT) remontam ao início dos anos 90, aos testes que determinam a concentração da glicose no sangue. Apesar de já existir há décadas, não existe nenhuma definição universal para POCT. No entanto, de uma forma geral, os testes POC são testes *in vitro*, realizados junto da pessoa a ser testada e cujos resultados são obtidos no mesmo dia, no local de prestação de cuidados de saúde, permitindo realizar de imediato as alterações e decisões clínicas necessárias (Gubala *et al.*, 2012; Stevens *et al.*, 2014).

Os critérios ASSURED, delineados pela WHO, definem algumas características orientadoras para os dispositivos POC, principalmente quando utilizados em locais com recursos limitados. Estes testes devem ser economicamente acessíveis (A – *Affordable*), sensíveis (S – *Sensitive*), específicos (S – *Specific*), fáceis de manusear, em poucos passos e com pouca formação (U – *User friendly*), robustos e rápidos (R – *Robust and rapid*), não devem precisar de equipamento (E – *Equipment-free*) e devem permitir o fornecimento de resultados a quem necessita (D – *Deliverable*). No entanto nem sempre é possível cumprir estas orientações (Mazzola e Pérez-Casas, 2015). Os testes POC que atendem a estes critérios são desenvolvidos de forma a poderem ser utilizados por equipas de saúde com pouco treino laboratorial e em locais com instalações laboratoriais escassas. Normalmente, podem funcionar sem eletricidade ou água, em condições não estéreis e requerem pouco ou nenhum processamento das amostras. Desta forma, muitos instrumentos POC são projetados com baterias recarregáveis e unidades/cartuchos descartáveis. Os testes requerem apenas instruções elementares para a sua utilização e os resultados são obtidos em alguns minutos e exibidos de forma clara, de modo a que a sua interpretação também possa ser simples (Gubala *et al.*, 2012; Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Wu e Zaman, 2012). Em relação aos alvos analíticos, no caso do HIV, estes podem incluir células, proteínas ou ácidos nucleicos e as amostras utilizadas podem ser sangue, fluido oral ou urina (Manoto *et al.*, 2018).

A descentralização das tecnologias de diagnóstico através de POCT torna possível o acesso mais amplo e rápido a vários testes, sem pôr em causa a sua credibilidade. Consequentemente, é gerado um aumento do número de pessoas diagnosticadas e da

implementação rápida e adequada da ART, assim como a diminuição dos casos de descontinuação do tratamento pelos doentes (Setty e Hewlett, 2014; Wu e Zaman, 2012).

## 5. POCT no HIV

### 5.1. Testes rápidos de rastreio

A utilização de testes rápidos de diagnóstico POC possibilita o aumento do número de pessoas diagnosticadas e o seu rápido envolvimento no tratamento antirretroviral. Este tipo de testes têm sido utilizado tanto em países em desenvolvimento, com recursos limitados, como também em países desenvolvidos, de forma a aumentar a realização de testes por parte das populações de alto risco (Tan *et al.*, 2016). Em 2002 a FDA aprovou o primeiro teste rápido para o HIV (OraQuick Rapid HIV-1/2 Antibody Test, Figura 3A) e desde então, muitos outros têm sido desenvolvidos e aprovados (Gray *et al.*, 2018). Estes testes geralmente baseiam-se em técnicas de *Flow-through* ou *Lateral-flow* que detetam anticorpos IgG e IgM de HIV-1 e HIV-2 em pequenos volumes de amostras de fluido oral, sangue total, plasma ou soro (Cornett e Kirn, 2013; WHO, 2015a; Wu e Zaman, 2012). Normalmente, os testes são baratos, portáteis e fáceis de utilizar, descartáveis, necessitam de poucos ou nenhuns reagentes ou equipamento, podem ser armazenados à temperatura ambiente e os resultados são obtidos em menos de 30 minutos, tornando-os ideais para locais com poucas infraestruturas (Franco-Paredes, Tellez e Rio, Del, 2006; Kosack *et al.*, 2017; Wu e Zaman, 2012). Existem também vários testes rápidos que, para além de testar a presença de infeção por HIV, podem também testar a presença de anticorpos para a o vírus da hepatite C, B ou *Treponema pallidum* (sífilis) (WHO, 2015a).

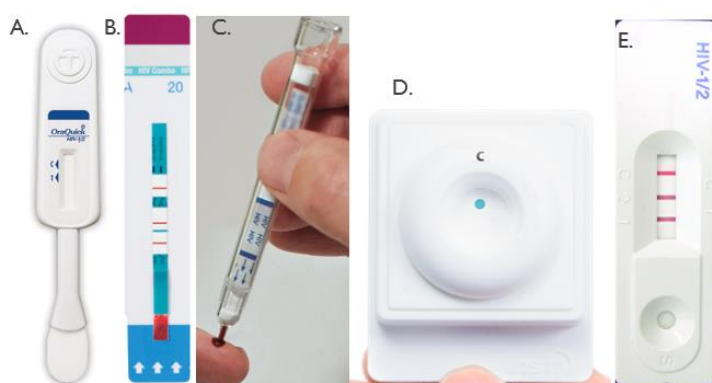


Figura 3. Exemplos de testes rápidos. A- OraQuick Rapid HIV-1/2 Antibody Test; B- Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo; C- Autotest VIH®; D- INSTI® HIV Self Test; E- SD BIOLINE HIV-1/2 3.0. (Obtido de Alere, 2019; Autotest Santé, 2019; Chiu *et al.*, 2011; INSTI, [s.d.]; OraSure Technologies, 2019).

A técnica utilizada baseia-se na “captura” dos anticorpos anti-HIV por antígenos absorvidos nas tiras de *lateral-flow* ou membranas de *flow-through* (Figura 4). Nos dispositivos de *lateral-flow* a amostra é adicionada e flui por a tira através de capilaridade. A deteção é

realizada através de um reagente que tanto pode ser reidratado na tira ou adicionado separadamente ao ensaio. Já no *flow-through* a amostra e reagentes são aplicados sequencialmente na membrana impregnada com os antígenios. Após a adição da amostra, os anticorpos anti-HIV ligam-se aos antígenios presentes numa linha/ponto “teste” da tira/membrana. A linha/ponto de controlo é constituída por anticorpos anti-anticorpos humanos que se ligam inespecificamente a qualquer imunoglobulina presente na amostra. O reagente de deteção é, na maioria das vezes, composto por proteína A conjugada a partículas de ouro coloidal, que se liga com grande afinidade aos anticorpos humanos. A sua ligação aos anticorpos presentes nas linhas/pontos do ensaio e consequente acumulação permite fazer a deteção, uma vez que provoca uma mudança de cor visível. Num resultado reativo tem que se observar a mudança de cor tanto na linha/ponto “teste” como na de controlo. Normalmente, os resultados do *flow-through* são obtidos mais rapidamente que os da *lateral-flow* (Branson, 2015; Hurt et al., 2017; WHO, 2015a).

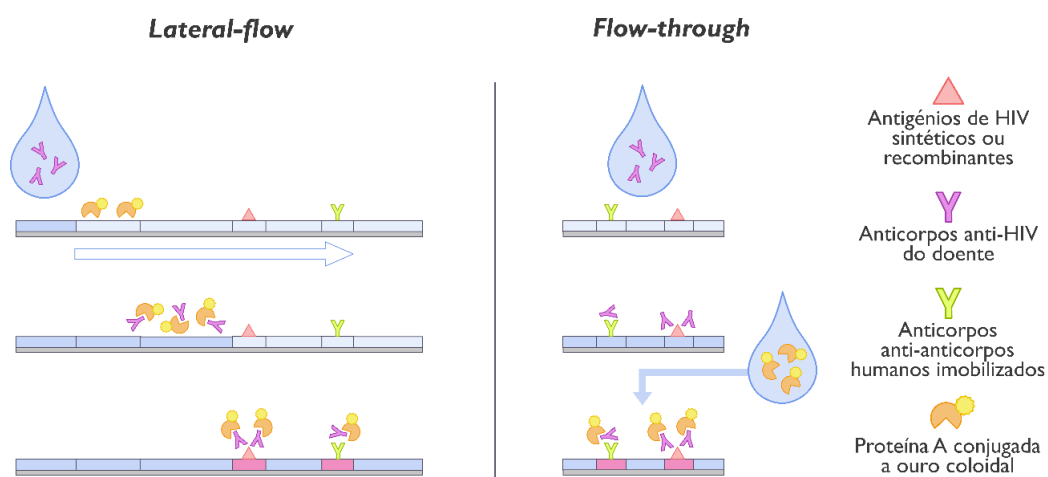


Figura 4. Esquema dos métodos dos testes rápidos: *lateral-flow* e *flow-through*. (Adaptado de Hurt et al., 2017).

A possibilidade de utilizar fluido oral ou sangue capilar, obtido através da punção da ponta de um dedo, elimina a necessidade de realização de punção venosa e manuseamento, armazenamento e processamento da amostra. Desta forma, qualquer profissional de saúde sem experiência laboratorial consegue realizar o teste com elevada facilidade e fiabilidade (Hurt et al., 2017; WHO, 2015a). A utilização de fluido oral permite a recolha da amostra de forma mais segura e não invasiva e pode ainda permitir a realização do diagnóstico em diversas situações em que a recolha de sangue não é possível. Para além disso, também diminui a ansiedade associada à colheita de sangue, aumentando a iniciativa de realização destes testes (Branson, 2015; Fisher et al., 2019; Wu e Zaman, 2012). No entanto, em comparação ao soro, as concentrações de anticorpos no fluido oral são substancialmente mais baixas e aumentam

para níveis detetáveis mais tarde, o que pode originar períodos janela maiores e menor sensibilidade dos testes em relação à utilização de amostras de sangue (Hurt *et al.*, 2017; Luo *et al.*, 2013; Pilcher *et al.*, 2013).

Na generalidade, os testes rápidos de diagnóstico atuais apresentam alta sensibilidade e especificidade, comparáveis aos EIAs de 3ª geração (Chavez *et al.*, 2020; Delaney *et al.*, 2011). No entanto, uma vez que apenas detetam anticorpos, não são capazes de detetar a infeção em doentes em que ainda não ocorreu seroconversão, ou seja, na fase aguda da infeção em que apenas os ácidos nucleicos ou antigénio p24 podem ser detetáveis. Atualmente a deteção da infeção aguda é realizada com base em testes laboratoriais que detetam o antigénio p24 (EIAs de 4ª geração) ou RNA viral (Duong *et al.*, 2014; Gray *et al.*, 2018). O diagnóstico da infeção nesta fase é particularmente importante, visto que é caracterizada por elevadas taxas de transmissão (Wu e Zaman, 2012). De forma a colmatar esta falha, em 2013 a FDA aprovou o primeiro teste rápido de 4ª geração (Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo, Figura 3B) que permite, não só a deteção de anticorpos anti-HIV, como também do antigénio p24, e teoricamente diminuir o período de janela do diagnóstico (Duong *et al.*, 2014; Hurt *et al.*, 2017). Contudo, as avaliações laboratoriais e clínicas deste teste demonstraram uma sensibilidade subótima na deteção do p24 na fase aguda da infeção (Fitzgerald *et al.*, 2017). Mais tarde, a Alere lançou uma nova versão deste teste (Alere HIV-1/2 Ag/Ab Combo) que apesar de mostrar uma sensibilidade superior ao teste anterior, continua a ser inferior aos teste laboratoriais *standard* (Tienen, Van *et al.*, 2018; Wratil *et al.*, 2020).

O diagnóstico incorreto do HIV pode ter graves impactos na saúde e estado psicológico e social do doente. Deste modo, é imprescindível que o diagnóstico do HIV seja feito de forma altamente sensível e específica, e, por isso, todos os testes de diagnóstico são feitos inicialmente com um teste de triagem altamente sensível que depois é confirmado por outro teste, mais sensível e específico (Hurt *et al.*, 2017; Kosack *et al.*, 2017). Em países desenvolvidos e zonas centrais, quando um teste rápido inicial origina um resultado reativo, o doente é encaminhado para um laboratório onde possam ser realizados testes confirmatórios laboratoriais (EIA e teste de diferenciação) (Mazzola e Pérez-Casas, 2015). Em zonas com recursos limitados e sem acesso a instalações laboratoriais, a WHO recomenda um algoritmo sequencial de 2-3 testes rápidos para a realização do diagnóstico: se um primeiro teste é reativo, é realizado um segundo teste rápido; se os dois testes de triagem obtiverem resultados discordantes é realizado um terceiro teste (Hurt *et al.*, 2017; Kosack *et al.*, 2017; Mazzola e Pérez-Casas, 2015). Quando o resultado do teste de triagem for negativo, a WHO

recomenda que, se existir suspeita de uma exposição recente ao vírus, seja realizado um novo teste após 4 a 6 semanas (WHO, 2015b).

### **5.1.1. Testes rápidos em Portugal**

Em Portugal, o diagnóstico precoce da infeção por HIV tem sido uma prioridade do Programa Nacional de Saúde Prioritário para a Infeção VIH, SIDA e Tuberculose. Consequentemente, várias iniciativas de promoção ao acesso de testes rápidos de rastreio da infeção têm sido implementadas, de forma a aumentar o diagnóstico precoce, o início do tratamento e a diminuição da transmissão (Gabinetes do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde e da Secretária de Estado da Saúde, 2018; Programa Nacional para a Infeção VIH e SIDA, 2018). Ao nível dos Cuidados de Saúde Primários, desde 2013 que é possível a realização de testes rápidos em Centros de Saúde, Centros de Aconselhamento e Detecção Precoce do VIH (CAD) e em organizações comunitárias ao abrigo de projetos financiados pelo Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA (Programa Nacional para a Infeção VIH e SIDA, 2014). No entanto, apenas em 2018, no Despacho n.º 2522/2018, publicado no Diário da República, foi autorizada a realização de testes rápidos de rastreio da infeção por HIV em farmácias comunitárias, sem prescrição médica prévia (Gabinetes do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde e da Secretária de Estado da Saúde, 2018; Programa Nacional para a Infeção VIH e SIDA, 2018). Neste contexto, as farmácias comunitárias e laboratórios de análises são considerados fundamentais, dado a sua confiança e proximidade à população e capacidade de atendimento e aconselhamento personalizado, vindo complementar o diagnóstico realizado nos cuidados de saúde primários (Gabinetes do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde e da Secretária de Estado da Saúde, 2018). Segundo a circular normativa conjunta da DGS/ACSS/INFARMED/INSA/SPMS, os testes devem ser realizados por profissionais com formação específica na infeção por HIV, em espaços próprios com isolamento visual e sonoro de forma a assegurar a confidencialidade e privacidade do utente. Deve ser salvaguardado o anonimato do utente, sendo-lhe atribuído um número de identificação que é registado num boletim contendo informação sobre os resultados dos testes realizados e que o doente deve manter em sua posse. O rastreio deve ser acompanhado de aconselhamento pré e pós-teste, que pode incluir as formas de prevenção da infeção, benefícios e informação sobre o teste, o significado dos resultados, o período janela e os tratamentos disponíveis e os seus benefícios. Quando o teste tem um resultado reativo, é desencadeado um processo de referenciação hospitalar, assente na livre escolha e tendo como referência as Redes Nacionais Hospitalares de Referenciação. A referenciação é realizada através do contacto com o Centro de Contacto do SNS 24 (808242424) por parte do utente, ou da farmácia ou laboratório em seu nome,

para inscrição do utente na primeira consulta hospitalar que deve acontecer até 7 dias após o pedido (DGS, 2018; DGS *et al.*, 2018a, 2018b).

Ainda em 2018, foi autorizada a dispensa em farmácias de autotestes de rastreio de HIV validados pela União Europeia e pela WHO. Esta dispensa a cidadãos adultos, é acompanhada pelo fornecimento de informação pertinente, referente ao modo de utilização do dispositivo, medidas a tomar consoante a resultado obtido (reativo, não reativo, indeterminado) e medidas de prevenção da infeção. É ainda assegurada a referenciação adequada para as instituições do SNS das Redes de Referenciação Hospitalar aprovadas. Em outubro de 2019 apenas um dispositivo destinado a autodiagnóstico do HIV constava da Listagem indicativa dos testes rápidos comercializados: o “Autotest VIH®” da AAZ-LMB (Figura 3C) (INFARMED, 2019; Presidência do Conselho de Ministros, 2018).

### **5.1.2. Autotestes de HIV**

Em 2016, a WHO, passou a recomendar a realização de autotestes de HIV de forma expandir e complementar os serviços já existentes de rastreio de HIV e ajudar a atingir as metas 90-90-90 (Drain e Rousseau, 2017; Unitaïd, 2018). A WHO define autoteste de HIV como um processo no qual a pessoa, que pretende saber se está infetada, colhe a sua própria amostra (sangue ou fluido oral), realiza o teste e interpreta o resultado, normalmente num ambiente privado, sozinho ou com alguém em quem confie (WHO, 2016a). A possibilidade de realizar este tipo de testes de forma discreta, confidencial, e conveniente permitiu expandir o acesso do rastreio a pessoas que de outra forma não realizariam o teste, devido à relutância a outras formas de teste existentes, incluindo preocupações com a privacidade, estigma e discriminação (Figuroa *et al.*, 2018; Qin *et al.*, 2018). Na generalidade, o autoteste é bastante aceite em diversos contextos populacionais, permitindo o aumento do diagnóstico, particularmente em populações de alto risco, em que a probabilidade e frequência de procura dos testes é menor que a recomendada. No entanto, o autoteste não fornece um diagnóstico definitivo, sendo apenas um teste de triagem que exige a realização de outros testes confirmatórios, de acordo com a estratégia nacional e caso seja obtido um resultado reativo (Unitaid, 2018; WHO, 2016a).

Apesar do aumento do número de pessoas a fazer o rastreio graças ao autoteste, este está associado a alguns desafios relativos à educação dos utentes sobre o significado dos resultados, importância do tratamento e formas de prevenção (Qin *et al.*, 2018). Desta forma, o profissional que fornece estes testes deve informar o utente sobre a forma de utilização e as suas limitações, referindo que não é fornecido um resultado definitivo e informando sobre o



modo de ação consoante o resultado. Adicionalmente, também é necessário referir que em caso de resultado não-reativo, mas em que o utente tenha estado exposto ao vírus recentemente é necessária a repetição do teste (WHO, 2016a). A acompanhar o teste, devem ser fornecidas instruções de utilização e informações necessárias para um procedimento correto independentemente do nível educacional do utilizador (WHO, 2013).

Após o lançamento das guidelines da WHO em 2016, muitos países têm vindo a adotar e introduzir o autoteste nos seus serviços de rastreio do HIV. Em julho de 2018, existiam 8 autotestes pré-qualificados pela WHO ou aprovados por uma autoridade reguladora. Dois destes testes, utilizam amostras de fluido oral (OraQuick® In-Home HIV Test e OraQuick® HIV Self Test) e seis dos testes utilizam amostras de sangue (atomo HIV Self Test, autotest VIH®, BioSURE HIV Self Test, Exacto® Test HIV, INSTI® HIV Self Test e SURE CHECK® HIV Self Test) (Unitaid, 2018). Vários estudos têm demonstrado que estes autotestes rápidos têm um desempenho confiável, semelhante ao quando utilizados por profissionais de saúde (WHO, 2016a).

## **5.2. POCT na diferenciação de HIV-1 e HIV-2**

O HIV-1 e HIV-2 têm igual forma de transmissão, ciclo de replicação, arranjo básico de genes e consequências clínicas, no entanto, geneticamente apresentam uma homologia inferior a 50%. Na infeção por HIV-2, a progressão para SIDA ocorre de forma mais lenta, o declínio do número de linfócitos T CD4+ é menos rápido e a mortalidade e capacidade de transmissão também é menor. Geograficamente, enquanto que o HIV-1 se distribui mundialmente, a infeção por HIV-2 é principalmente endémica em países da África Ocidental e países com vínculos a esta região, como Portugal (Chang *et al.*, 2017; Farzin *et al.*, 2020; Nyamweya *et al.*, 2013).

Ainda que morfológicamente idênticos, existem diferenças nas proteínas virais e genoma dos dois tipos, logo, são necessárias formas específicas de diagnósticos para cada um (Seitz, 2016). O diagnóstico específico do tipo de HIV é essencial, uma vez que afeta a terapia antirretroviral utilizada e monitorização da infeção. O HIV-2 é resistente aos inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos (NNRTIs) e outros fármacos frequentemente utilizados no tratamento da infeção por HIV-1. Assim sendo, um diagnóstico incorreto da infeção pode levar ao insucesso da terapêutica instituída. Desta forma, a WHO recomenda especificamente a realização de testes de diferenciação do HIV-1 e HIV-2 em locais onde o HIV-2 está presente. No entanto em algumas áreas com recursos limitados, esta diferenciação ainda é um desafio (Chang *et al.*, 2017; Herssens, Beelaert e Franssen, 2014).

Atualmente já existem testes rápidos de rastreio que conseguem fazer a diferenciação dos dois tipos de HIV a partir de amostras de sangue, soro ou plasma: ABON™ HIV 1/2/O Tri-Line Human Immunodeficiency Virus Rapid Test Device, SD BIOLINE HIV-1/2 3.0 (Figura 3E) e First Response® HIV 1-2-O Card test. Nestes testes, as tiras de *lateral-flow* contêm 3 linhas: uma linha controlo, uma linha com antígenos de HIV-1 (gp41, p24) e outra com antígenos de HIV-2 (gp36). A infeção simultânea por HIV-1 e 2 é rara, portanto, a observação deste resultado pode dever-se a uma reatividade cruzada, devido á semelhança das sequências de aminoácidos dos dois tipos do vírus. Desta forma, para determinar o tipo de vírus ou verificar se se trata de uma coinfeção, devem ser realizados testes complementares (WHO, 2015a, 2016b, 2017a, 2019a).

O algoritmo de diagnóstico em países desenvolvidos recomenda a utilização EIA de quarta geração para a triagem inicial, cujo resultado positivo deve ser confirmado por um imunoensaio de diferenciação de anticorpos HIV-1 e HIV-2. O Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay é um teste aprovado para este efeito na Europa e EUA. Este é um teste confirmatório, rápido, imunocromatográfico, de uso único, que utiliza soro, plasma ou sangue total como amostras, e que apresenta linhas individuais para cada antígeno na tira de imunocromatografia: 4 antígenos de HIV-1 (p31, gp160, p24, gp41) e 2 antígenos de HIV-2 (gp36, gp140). A interpretação dos resultados pode ser feita após 30 minutos, visualmente ou através do *software* automatizado do Geenius™ Reader (Keating *et al.*, 2016; WHO, 2017b). O resultado é considerado positivo para HIV-1 quando existe reatividade para pelo menos 2 peptídeos de envelope (gp160 e gp41) ou 1 peptídeo do envelope e a proteína p24 ou o peptídeo da polimerase (p31). Para o diagnóstico do HIV-2 é necessário que o resultado seja reativo para ambos os peptídeos do envelope do HIV-2 (Fernández McPhee *et al.*, 2015). Este ensaio não requer equipamento sofisticado, permite a obtenção do resultado de forma rápida e *point-of-care*, e pode ser utilizado em locais com instalações laboratoriais limitadas ou inexistentes (Herssens, Beelaert e Fransen, 2014; WHO, 2017b).

Quando os resultados obtidos são discordantes, indeterminados ou reativos para ambos os tipos de HIV, recomenda-se a realização de testes adicionais confirmatórios de deteção de ácidos nucleicos (NAT). O teste m-PIMA HIV-1/2 Detect é um teste POC de deteção de ácidos nucleicos que consegue fazer a diferenciação do HIV-1 e HIV-2 em amostras de 25 µl de sangue total ou plasma. Este teste tem o potencial de poder ser implementado em locais com recursos limitados de zonas endémicas de HIV-2 e fazer a confirmação e diferenciação rápida da infeção por HIV em adultos e em recém-nascidos (Chang *et al.*, 2017; Gottlieb, Raugi e Smith, 2018; WHO, 2019b).

### 5.3. POCT na determinação da carga viral

O objetivo da ART é a diminuição da carga viral, ou seja, do número de partículas virais por mililitro de sangue, de forma a controlar a infecção e melhorar a qualidade de vida do doente. Desta forma, a avaliação da carga viral é o método mais eficaz de monitorização da ART (Manoto *et al.*, 2018; UNICEF Supply Division, 2020). A determinação regular da carga viral permite avaliar a adesão ao tratamento, detetar antecipadamente o insucesso da terapia e a presença de resistência aos fármacos e identificar os doentes cujo regime de tratamento deve ser trocado. A WHO recomenda a monitorização da carga viral ao 6º e 12º mês após o início da ART, e, posteriormente, a cada 12 meses. Quando a carga viral quantificada for superior a 1000 cópias/ml, considera-se que existe falha virológica e insucesso da terapêutica instituída e esta deve ser revista e substituída (Nicholas *et al.*, 2019; Parekh *et al.*, 2019).

Como anteriormente referido, os métodos *standard* para a quantificação da carga viral são baseados em técnicas de amplificação que envolvem processos complexos e caros e que normalmente necessitam de fornecimento contínuo de energia, instrumentos de centrifugação, sistemas de refrigeração e outras infraestruturas, que nem sempre estão disponíveis em regiões remotas e com poucos recursos. Habitualmente, nestes locais, as amostras de sangue ou plasma são recolhidas e transportadas para laboratórios centrais, no entanto, o tempo de retorno do resultado pode ser longo (Aleku, Adoga e Agwale, 2014; Nicholas *et al.*, 2019; Parekh *et al.*, 2019). A descentralização destes testes, através do desenvolvimento e implementação de teste POC em zonas rurais é uma peça chave para o alcance da terceira meta estabelecida pela UNAIDS. Até 2019, foram pré-qualificados pela WHO dois testes POC para determinação da carga viral (m-PIMA HIV-1/2 VL e Xpert® HIV-1 Viral Load). A marcação CE foi atribuída a estes dois testes e ainda a outros dois realizados nos dispositivos SAMBA. Adicionalmente, vários outros testes estão a ser desenvolvidos (Figura 5) (Drain *et al.*, 2019; Parekh *et al.*, 2019; UNICEF Supply Division, 2020). Ainda assim, alguns destes testes não podem ser considerados POC, mas *Near-POC*, uma vez que exigem alguns requisitos mínimos, como água corrente, eletricidade, e equipamento para o processamento das amostras (Drain *et al.*, 2019; Parekh *et al.*, 2019).



Figura 5. Sistemas POC para a determinação da carga viral. A.- GeneXpert® platform; B.- mPIMA™ Analizer; C.-SAMBA II; D.- Truelab™ Real Time micro PCR Analyzer; E.-Cobas® Liat™ System; F.- EOSCAPE-HIV™ HIV Rapid RNA Assay system. (Obtido de Abbot, [s.d.]; Dorward, Drain e Garrett, 2018; Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Wave 80 Biosciences, [s.d.]).

i. Xpert® HIV-1 Viral Load Test (Cepheid)

O Xpert® HIV-1 Viral Load é um teste *in vitro* que permite a quantificação da carga viral a partir de amostras de 1 ml de plasma. Este dispositivo é um cartucho que é inserido num sistema automatizado GeneXpert® (Figura 5A) que efetua a quantificação da carga viral através de RT-PCR em tempo real. Estas plataformas podem também realizar testes para outras infeções (tuberculose) a partir de cartuchos semelhantes e estão disponíveis em diferentes configurações de 1, 2, 4 ou 16 módulos. O teste Xpert® HIV-1 Viral Load tem como alvo uma região altamente conservada do LTR e utiliza sondas TaqMan® para a quantificação do RNA alvo de HIV-1 dos subtipos A, B, C, D, F, G, H, J, K, AB, AE, AG do grupo M e grupos N e O. O ensaio pode quantificar a carga viral de HIV-1 num intervalo de 40 a 10<sup>7</sup> cópias/ml, e seu desempenho na avaliação do insucesso da ART (>1000 cópias/ml) é semelhante aos ensaios laboratoriais standard (sensibilidade de 94% e especificidade de 99%). Os resultados são obtidos em 90 minutos, no entanto esta duração não inclui a preparação prévia da amostra. Este teste deve ser considerado *Near-POCT* uma vez que requer a separação prévia dos componentes do sangue através de uma centrifugadora refrigerada. Para além disso, o custo do teste é semelhante aos testes laboratoriais comercializados e o equipamento requer temperaturas inferiores a 30°C e ambientes sem pó. Apesar das plataformas GeneXpert® utilizarem energia da rede elétrica principal, podem ser feitas algumas alterações que permitam a utilização de baterias ou painéis solares. Adicionalmente, a Cepheid tem vindo a desenvolver

uma versão portátil das plataformas GeneXpert<sup>®</sup>, denominada GeneXpert<sup>®</sup> Omni, que utiliza uma bateria como fonte de energia (Brook, 2018; Drain *et al.*, 2019; Mazzola e Pérez-Casas, 2015; WHO, 2017c).

ii. m-PIMA<sup>™</sup> HIV-1/2 VL (Abbot)

O m-PIMA<sup>™</sup> HIV-1/2 VL é um teste *in vitro* que permite a quantificação da carga viral de HIV-1 dos grupos M, N e O e HIV-2 em amostras de plasma. Os cartuchos descartáveis m-PIMA<sup>™</sup> HIV-1/2 VL contêm todos os reagentes necessários e, após a adição de 50 µl de plasma, são inseridos num analisador portátil mPIMA<sup>™</sup> (Figura 5B). Este é um instrumento portátil robusto, totalmente automatizado e alimentado por uma bateria. O ensaio consiste numa tecnologia de “*Competitive Reporter Monitored Amplification*”, em que a amplificação é realizada através de RT-PCR e a quantificação via “*competitive reporter hybridization*”. Este método utiliza um microarray de sondas oligonucleotídicas imobilizadas, às quais se ligam oligonucleótidos repórteres marcados com fluorescência, também complementares às sequências de DNA alvo amplificado. Desta forma, à medida que ocorre a reação de amplificação, os repórteres ligam-se ao DNA amplificado, separando-se das sondas imobilizadas. A intensidade de fluorescência diminui de forma proporcional à formação de novas cadeias de DNA, permitindo a quantificação do RNA viral inicial. O intervalo de quantificação é de 800 a 10<sup>5</sup> cópias/ml e a sensibilidade e especificidade estimadas são de 95,1% e 99,4%, respetivamente. Os resultados são obtidos em, aproximadamente, 1 hora e são exibidos num ecrã do analisador mPIMA<sup>™</sup>. Tal como o teste anterior, antes do início do teste é necessário proceder à centrifugação do sangue para a separação da amostra de plasma. No entanto, a utilização de sangue total está a ser estudada (Bwana *et al.*, 2019; Drain *et al.*, 2019; Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Parekh *et al.*, 2019; WHO, 2019c).

iii. SAMBA II HIV-1 Semi-Q Whole-Blood (Diagnostics for the Real World Ltd)

O teste SAMBA II HIV-1 Semi-Q Whole-Blood é um teste semiquantitativo da carga viral realizado no sistema SAMBA II (Figura 5C), que, ao contrario do teste semiautomático SAMBA I e outros testes POC, permite a utilização de amostras de sangue ao invés de plasma. Este teste é totalmente automático, integrando todos os processos de extração, amplificação e deteção num cartucho fechado, e consegue tolerar altos valores de temperatura e humidade. A etapa de leucodepleção permite remover os glóbulos brancos, eliminando a interferência do RNA intracelular e DNA pró-viral, e conseqüente superquantificação. O teste pode ser realizado em amostras de 100 µl de sangue total, sem ser necessária a centrifugação, indispensável em outros testes. A amplificação tem como alvo a região LTR do genoma do

HIV e tem como base a técnica de “Nucleic acid sequence-based amplification” (NASBA), um método de amplificação isotérmica usado para a amplificação de RNA. O RNA amplificado é detetado numa tira de fluxo lateral através de uma tecnologia patenteada pela Diagnostics for the Real World Ltd.: a sequência alvo é capturada por uma sonda de captura e liga-se ainda a outra sonda conjugada a vários haptenos; a ligação subsequente de moléculas anti-hapteno coradas permite a leitura visual do teste. O teste tem uma duração de 90 minutos, permite a diferenciação de cargas virais superiores ou inferiores a 1000 cópias/ml, e permite detetar os principais subtipos de HIV-1 do grupo M (subtipos A a K) e grupos N e O, com sensibilidade de 96% e especificidade de 99% - 100% (Brook, 2018; Drain *et al.*, 2019; Manoto *et al.*, 2018; Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Parekh *et al.*, 2019).

iv. Truenat™ HIV-1 (Molbio Diagnostics Pvt Ltd)

O Truenat™ HIV-1 é um teste para a quantificação de HIV-1 em amostras de sangue total ou plasma através da técnica de RT-PCR em tempo real utilizando sondas TaqMan®. Este teste necessita de 6 µl de ácidos nucleicos purificados para a realização da amplificação. Estes ácidos nucleicos são extraídos através do Trueprep™ AUTO Universal Cartridge Based Sample Prep Device a partir de 250 µl de sangue total ou 500 µl de plasma pré tratados pelo Trueprep AUTO Universal Sample Pre-treatment pack. Após a mistura dos ácidos nucleicos com os reagentes de PCR liofilizados, são colocados 6 µl desta mistura no Truenat™ HIV-1 chip. Este chip é inserido no Truelab™ Real Time micro PCR Analyzer (Figura 5D) onde é realizada a amplificação e deteção. Este aparelho de análise é leve, portátil, totalmente automatizado, utiliza uma bateria como fonte de energia e reagentes estáveis à temperatura ambiente. Os resultados são obtidos em menos de 60 minutos, incluído todos os passos realizados (exceto separação do plasma). Segundo a Molbio, o teste consegue quantificar HIV-1 do grupo M, N e O num intervalo de 500 a 10<sup>8</sup> cópias/ml (Drain *et al.*, 2019; Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Molbio, 2019).

v. Cobas® Liat™ System (Roche)

O Cobas® Liat™ (Figura 5E) é um teste simples e automatizado que realiza a extração, purificação, transcrição reversa, amplificação e deteção/quantificação de ácidos nucleicos de vários agentes patogénicos. Este instrumento utiliza um tubo teste do tamanho de um lápis que contem todos os reagentes, incluindo um tampão de lise e esferas magnéticas para extração do RNA. Atualmente, este sistema está aprovado para a realização de ensaios de deteção de *Influenza A / B* e *Streptococcus A*, e um ensaio para a quantificação do HIV está em desenvolvimento. O procedimento para a realização do teste é bastante simples, sendo apenas

necessário a introdução de uma amostra de 150 µl de plasma diretamente no tubo cobas® Liat™. O teste permite quantificar HIV-1 do grupo M (subtipos A a H) e O e HIV-2 e os resultados são obtidos em 30-35 minutos com um intervalo de detecção é de 57 a  $1,5 \times 10^6$  cópias/ml. Atualmente, o armazenamento e o transporte de tubos Liat requer refrigeração. (Manoto et al., 2018; Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Parekh et al., 2019).

vi. EOSCAPE-HIV™ HIV Rapid RNA Assay system (Wave 80 Biosciences)

O EOSCAPE-HIV™ HIV Rapid RNA Assay system (Figura 5F) é um teste *in vitro* para a detecção e quantificação do RNA de HIV-1. Este teste pode utilizar amostras de 100 µl de sangue total ou plasma, e permite a quantificação do RNA viral em menos de 50 minutos. O teste é realizado dentro de um cartucho que contém todos os reagentes necessários e que não necessita de refrigeração. O processo é simples, uma vez que todas as etapas são realizadas no interior do aparelho, sendo apenas necessário a aplicação direta da amostra no cartucho e inserção do cartucho no aparelho de análise. Este aparelho é pequeno, portátil, é alimentado a partir da rede elétrica principal ou bateria recarregável com duração de 8h e contém um ecrã onde são apresentados os resultados. O intervalo de quantificação é de 1000 a 50000 cópias/ml (Manoto et al., 2018; Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Wave 80 Biosciences, [s.d.]).

#### **5.4. POCT na contagem de linfócitos T CD4+**

A contagem de linfócitos T CD4+ é um indicador da função imunológica, e permite avaliar a progressão da doença associada à infeção por HIV. Desta forma, durante vários anos, a contagem de linfócitos T CD4+ tem sido essencial na identificação de doentes HIV-positivos elegíveis para o início da ART e na monitorização da resposta a este tratamento (Manoto et al., 2018; Pham et al., 2016). No entanto, em 2016, as *guidelines* da WHO passaram a recomendar o início da ART o mais rápido possível após o diagnóstico, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+, e a avaliação da carga viral como técnica preferencial para a monitorização da infeção (Ford et al., 2017). Não obstante, a contagem de linfócitos T CD4+ continua a ser uma medida importante na determinação do estado de progressão da doença e no controlo do risco de infeções oportunistas. Após o início da ART, a contagem de linfócitos T CD4+ é recomendada todos os 6 meses até estabilidade da ART ou se ocorrer insucesso do tratamento instituído. Em locais onde o tratamento não está disponível para todos os infetados, os doentes com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 350 células/mm<sup>3</sup> devem ter acesso prioritário à ART, devido ao risco elevado de doença e morte. Além disso, nas regiões onde a avaliação da carga viral não é possível, a WHO continua a recomendar a

contagem de linfócitos T CD4+ como forma de monitorização (Ford *et al.*, 2017; Luchters *et al.*, 2019; Parekh *et al.*, 2019).

Como referido anteriormente, a citometria de fluxo é o procedimento *standard* na contagem de linfócitos T CD4+. Contudo, este é um procedimento laboratorial que exige instrumentos eletrónicos, imóveis e caros, tornando-o inacessível em locais remotos com poucos recursos. Por conseguinte, têm sido desenvolvidos vários instrumentos POC (Figura 6) portáteis, baratos e fáceis de utilizar, que têm como base sistemas de citometria de fluxo simplificados ou outras metodologias (Glynn, Kinahan e Ducrée, 2013). Até março de 2020, 2 instrumentos POC para a contagem de linfócitos T CD4+ foram pré-qualificados pela WHO (BD FACSPresto™ e Pima™ Analyser), ambos com marcação CE. Para além destes, também outros testes, incluindo o PointCare NOW™, CyFlow® miniPOC e Visitect CD4, foram certificados através da marcação CE (Manoto *et al.*, 2018; WHO, 2020).



Figura 6. Dispositivos POC de contagem de linfócitos T CD4+: A.- PointCare NOW™; B.- CyFlow® miniPOC ; C.- Pima™ Analyser; D.- BD FACSPresto™; E.- Visitect® CD4; F.- Daktari™ CD4 Counter. (Obtido de Mazzola e Pérez-Casas, 2015; PointCare, [s.d.]).

i. PointCare NOW™ (PointCare Technologies Inc.)

O PointCare NOW™ (Figura 6A) foi o primeiro aparelho POC para a contagem de linfócitos T CD4+ comercializado (2007). Este é um instrumento totalmente automatizado que tem como base a citometria de fluxo e que permite determinar a contagem absoluta e percentagem de linfócitos T CD4+ e outros parâmetros hematológicos a partir de amostras de 40 µl de sangue em apenas 8 minutos. Ao contrário dos aparelhos de citometria de fluxo comuns, o PointCare NOW™ usa um diódo emissor de luz (LED) em vez de um *laser*. As



células passam através do ponto focal do LED e o instrumento deteta a dispersão e bloqueio de luz que estas provocam. A contagem dos linfócitos CD4+ é feita através da marcação destas células por um anticorpo monoclonal, conjugado a partículas de ouro coloidal, que se liga às proteínas CD4 na superfície das células. As partículas de ouro coloidal alteram as características da luz dispersa permitindo a identificação e contagem dos linfócitos T CD4+ marcados (Manoto *et al.*, 2018; Parekh *et al.*, 2019; PointCare, 2010). Este aparelho, não necessita de etapas manuais, é totalmente automatizado e fechado, o que permite evitar o contacto do operador com o sangue. Os reagentes não necessitam de refrigeração e é possível utilizar uma bateria ou energia solar como fonte de energia. No entanto, este instrumento é significativamente mais pesado que outras tecnologias, tornando-o menos portátil. Além disso, apenas é possível avaliar 50 amostras de sangue por dia, o que, aliado à necessidade de obtenção da amostra por punção venosa, limita a sua utilização em locais com menos recursos (PointCare, 2010; Setty e Hewlett, 2014).

ii. CyFlow<sup>®</sup> miniPOC (Sysmex Partec)

O CyFlow<sup>®</sup> miniPOC (Figura 6B) é outro instrumento POC que permite a contagem de linfócitos T CD4+ através de citometria de fluxo, utilizando a mesma tecnologia do citómetro de fluxo laboratorial, CyFlow<sup>®</sup> Counter. Este é um instrumento muito compacto e portátil que permite determinar a contagem absoluta e percentagem de linfócitos T CD4+ a partir de amostras de 20 µl de sangue total em 20 minutos (incluindo a preparação e incubação da amostra). O CyFlow<sup>®</sup> miniPOC pode executar, no máximo, 250 testes por dia e apresenta um intervalo de deteção de 5-5000 células/µl. Os reagentes utilizados apresentam-se na forma de pós liofilizados e não necessitam de refrigeração. O aparelho pode utilizar como fontes de energia a rede elétrica principal, uma bateria de carro ou uma bateria recarregável através de um painel solar dobrável. Após a colheita do sangue, a amostra é preparada e incubada com os reagentes. A preparação, apesar de simples, envolve várias etapas antes da inserção no dispositivo, tornando-se numa desvantagem em relação a outros instrumentos (Glynn, Kinahan e Ducreé, 2013; Manoto *et al.*, 2018; Mazzola e Pérez-Casas, 2015).

iii. Pima<sup>™</sup> Analyser (Abbot)

O Pima<sup>™</sup> Analyser (Figura 6C) foi lançado em 2009 e foi o primeiro instrumento POC de contagem de linfócitos T CD4+ a não ter como base a citometria de fluxo. O Pima é um citómetro de volume-fixo pequeno e portátil que permite a análise de imagens estáticas de forma a gerar uma contagem absoluta de linfócitos T CD4+. Este instrumento é composto por um aparelho de análise e cartuchos teste descartáveis, que contêm os reagentes secos

necessários para a realização do teste. As fontes de energia incluem baterias de longa duração, painéis solares ou energia da rede elétrica principal. O teste pode ser realizado com amostras de 25 µl de sangue venoso ou capilar e o procedimento é bastante simples. A amostra pode ser colhida diretamente no cartucho a partir da incisão feita no dedo do utente, não requerendo qualquer manuseio ou processamento manual do sangue. O resto do processo ocorre dentro do cartucho fechado, minimizando a contaminação. A amostra reage com os reagentes secos no cartucho, incluindo anticorpos anti-CD3 e anti-CD4 marcados com fluorocromos distintos. Estes anticorpos, permitem distinguir os linfócitos T CD4+ das restantes células, uma vez que, enquanto que os linfócitos T-helper expressam ambos os antígenos CD3 e CD4, várias células no sangue apenas expressam um dos antígenos CD4 ou CD3. Após o período de incubação, os LEDs do aparelho excitam os fluoróforos e é feita a deteção das emissões fluorescentes através de uma câmara CCD. O software de análise de imagem deteta e conta os linfócitos T-helper que expressam ambos os antígenos (CD3 e CD4). Os resultados são obtidos em 20 minutos, e podem ser realizados aproximadamente 20 teste por dia (Glynn, Kinahan e Ducreé, 2013; Manoto *et al.*, 2018; Mazzola e Pérez-Casas, 2015).

iv. BD FACSPresto™ (BD Biosciences)

O BD FACSPresto™ (Figura 6D) é outro dispositivo POC baseado na citometria de volume-fixa, que fornece valores de contagem absoluta e percentagem de linfócitos T CD4+ e concentração hemoglobina. Tal como os restantes dispositivos mencionados, pode utilizar baterias ou energia solar como fontes de energia. As amostras incluem sangue capilar ou sangue venoso colhido para um tubo de EDTA, que é introduzido num cartucho descartável contendo os reagentes necessários secos (anticorpos anti-CD4 e anti-CD3 conjugados com fluorocromos). Durante um período de incubação de 18 minutos, os anticorpos ligam-se à superfície dos linfócitos T e monócitos do sangue. A incubação é feita fora do instrumento de análise, o que permite aumentar o número de testes realizados (60 testes em 8 horas). Após a incubação, o cartucho é inserido no instrumento de análise e os resultados são obtidos em 3-4 minutos (Manoto *et al.*, 2018; Mazzola e Pérez-Casas, 2015; WHO, 2016c).

v. Visitect® CD4 (Burnet Institute e Omega Diagnostics Ltd)

O Visitect® CD4 (Figura 6E) é um teste rápido, descartável e semiquantitativo de linfócitos T CD4+. Este teste não determina diretamente a quantidade de células CD4+, mas sim a quantidade de proteínas CD4 associadas aos linfócitos T-helper, a partir de uma amostra de 40 µl de sangue total. O número de antígenos CD4 na superfície dos linfócitos T-helper é

constante, logo é possível correlacionar a quantidade de proteínas CD4 com o número de linfócitos T CD4+. A medição é feita através de uma tira de imunocromatografia, semelhante à dos testes rápidos de rastreio de HIV. A amostra de sangue é aplicada no teste e os monócitos e eritrócitos são retidos no local de aplicação, enquanto que as restantes células, incluindo linfócitos T CD4+, continuam a percorrer a tira. Mais à frente, os linfócitos T CD4+ ligam-se a anticorpos anti-CD4 biotinilados, reidratados a partir da tira. De seguida é adicionado um tampão que provoca a lise celular, libertando o complexo CD4-anticorpo que continua a percorrer a tira. Um segundo anticorpo anti-CD4, fixo na linha “teste”, liga-se à região citoplasmática da proteína CD4, imobilizando-a. Uma nova adição do tampão provoca a libertação de moléculas anti-biotina conjugadas a partículas coloidais de ouro. Estas moléculas ligam-se à biotina do complexo CD4-anticorpo na linha “teste”, a uma proteína biotinilada na linha de referência e à linha controlo, permitindo fazer a deteção através da mudança de cor das linhas. O resultado é obtido após 40 minutos e pode ser interpretado visualmente, através de uma aplicação de telemóvel ou de um aparelho de leitura. O resultado é interpretado através da comparação da intensidade de cor da linha “teste” e linha de referência, que corresponde a uma intensidade de 350 células CD4+/ $\mu\text{l}$ . Se a intensidade da linha “teste” for inferior à linha de referência, o doente tem uma contagem de células CD4+  $\leq 350 \mu\text{l}^{-1}$ , se a intensidade for superior, a contagem é  $>350 \text{ células}/\mu\text{l}$  (Glynn, Kinahan e Ducrée, 2013; Manoto *et al.*, 2018; Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Setty e Hewlett, 2014).

vi. Daktari™ CD4 Counter (Daktari Diagnostics Inc.)

O Daktari™ CD4 Counter (Figura 6F) é um instrumento portátil e robusto que funciona sem lentes ou câmaras, através das técnicas de imunocromatografia microfluída de células e espectroscopia de impedância. O teste consiste num aparelho de leitura e cartuchos descartáveis que contêm todos os reagentes, não requerendo qualquer processamento da amostra. O aparelho é alimentado através de uma bateria recarregável. Após aplicação de uma gota de sangue no cartucho, a amostra flui para uma região que contém anticorpos anti-CD4 imobilizados na superfície do chip. À medida que o sangue flui, os linfócitos T CD4+ são capturadas pelos anticorpos, no entanto, os monócitos, de grande dimensão, estão sujeitos a grandes forças de *shear stress* e não conseguem ser capturados. De seguida, o chip é lavado, deixando apenas as células CD4+ capturadas. Subsequentemente, são libertados dois reagentes que provocam a lise celular e libertação dos componentes celulares. Através da mediação da impedância da solução resultante da libertação dos iões celulares é possível estimar a contagem de linfócitos T CD4+ no volume original. Deste modo, os resultados obtidos por este aparelho não são uma contagem física de células, mas uma estimativa com

base na libertação dos componentes celulares. Este teste tem um duração de 14 minutos (Glynn, Kinahan e Ducrée, 2013; Manoto *et al.*, 2018; Setty e Hewlett, 2014).

### **5.5. POCT no diagnóstico de recém-nascidos**

Estima-se que em 2018, 1,7 milhões de crianças com idade inferior a 15 anos estavam infectadas por HIV. Grande parte destas infecções ocorre através de transmissão vertical, durante a gravidez, parto ou amamentação. A progressão da doença em recém-nascidos é muito rápida e agressiva, levando a elevadas taxas de mortalidade. Vários estudos demonstraram que, sem tratamento, cerca de 50% dos recém-nascidos infectados durante a gravidez ou parto morrem até aos 2 anos de idade. No entanto, através do diagnóstico e tratamento precoce do recém-nascido, a mortalidade e progressão da doença podem ser reduzidas drasticamente (Bianchi *et al.*, 2019; Mwenda *et al.*, 2018; UNAIDS, 2019b). Como referido anteriormente, o uso de testes serológicos não é adequado para o diagnóstico destes recém-nascidos, uma vez que os anticorpos maternos permanecem no sangue do bebé até aos 18 meses de idade. Desta forma, para o diagnóstico precoce de recém-nascidos são usados testes virológicos que detetam componentes do vírus, incluindo RNA viral, DNA viral incorporado nas células hospedeiras ou antígeno p24. Geralmente são utilizados métodos baseados na amplificação de ácidos nucleicos, uma vez que apresentam sensibilidades superiores (Aleku, Adoga e Agwale, 2014; Mazzola e Pérez-Casas, 2015).

As *guidelines* da WHO recomendam o rastreio de todos os recém-nascidos expostos ao HIV entre a 4<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> semana de idade. Adicionalmente, também é possível o rastreio no momento do parto (0 a 2 dias) de forma a identificar as crianças que possam ter tido transmissão *in útero*. No entanto, se for obtido um resultado negativo, é essencial repetir o teste entre a 4<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> semana, devido ao risco de contágio durante o parto ou amamentação. Atualmente existem vários testes laboratoriais sensíveis e específicos que permitem a deteção do vírus em amostras de plasma, sangue ou sangue seco (DBS). Normalmente, em zonas remotas, estas amostras são transportadas para laboratórios centrais, mas o retorno dos resultados pode demorar vários dias (Bianchi *et al.*, 2019; Parekh *et al.*, 2019). A introdução de testes POC perto da comunidade permite aumentar o acesso ao diagnóstico e início imediato da ART. Atualmente, existem 2 testes POC para o diagnóstico de recém-nascidos pré-qualificados pela WHO e com marcação CE (HIV-1/2 Detect e Xpert<sup>®</sup> HIV-1 Qual), outros estão, ainda, em desenvolvimento (Figura 7). Estes testes também podem ser usados na deteção da infeção na fase aguda, e muitos deles utilizam a mesmas plataformas utilizadas na determinação da carga viral (Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Parekh *et al.*, 2019).

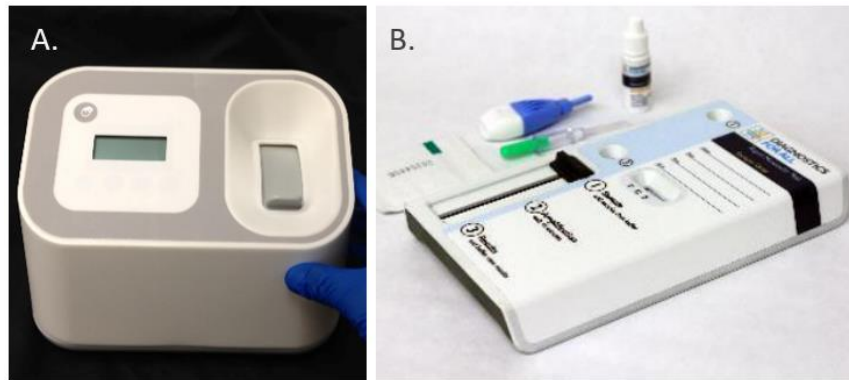


Figura 7. Sistemas POC para o diagnóstico de recém-nascidos. A.- LYNX HIV p24 Antigen Assay; B.-NAAT test kit Diagnostics for All. (Obtido de Mazzola e Pérez-Casas, 2015).

i. Xpert® HIV-I Qual (Cepheid)

O Xpert® HIV-I Qual é um teste de diagnóstico qualitativo que deteta os ácidos nucleicos totais de HIV-I a partir de amostras de sangue total venoso, capilar ou DBS. O teste é realizado no sistema GeneXpert® (Figura 5A), através de um cartucho semelhante ao utilizado na quantificação da carga viral. É possível detetar os subtipos A, B, C, D, F, G, H, A/E, A/B, CRF AG/GH, J, K, do grupo M e grupos N e O através de uma técnica de PCR em tempo real com uma sonda Taqman® para a região LTR. O ensaio necessita de amostras de 100 µl de sangue total ou 12 mm de DBS. As amostras de DBS são previamente incubadas com “reagente amostra” num *Thermomixer* durante 15 minutos a 56°C e rotação 500 rpm. Os resultados são obtidos em 90 minutos e o limite de deteção do teste é de 350 cópias/ml, para amostras de sangue total, e 634 cópias/ml para DBS. O Xpert® HIV-I Qual tem uma especificidade de 100% e sensibilidades de 98,69% para amostras de sangue total de recém-nascido, 99,34% para DBS de recém-nascido e 96% para amostras de adulto (Mazzola e Pérez-Casas, 2015; WHO, 2016d).

ii. m-PIMA HIV-1/2 Detect (Abbot)

O m-PIMA HIV-1/2 Detect é um teste de diagnóstico qualitativo que deteta ácidos nucleicos dos grupos M / N e O de HIV-1 e HIV-2 em amostras de 25 µl de sangue capilar ou venoso ou plasma. O teste é realizado num cartucho idêntico ao m-PIMA™ HIV-1/2 VL que é inserido no mPIMA™ Analyzer (Figura 5B), onde ocorre uma técnica de amplificação e deteção semelhante à utilizada na quantificação da carga viral. Quando é utilizado sangue capilar obtido por punção do dedo ou pé (recém-nascidos), a amostra é colhida diretamente no cartucho. Após a introdução da amostra no cartucho e inserção no analisador, todas as etapas são realizadas automaticamente pelo aparelho. O ensaio tem uma duração de cerca de 60 minutos, o limite de deteção é 1758,68 cópias/ml, a especificidade é de 100% e a sensibilidade

é de 99,33% para amostras de recém-nascidos e 94% para amostras de adulto (Mazzola e Pérez-Casas, 2015; WHO, 2019b).

iii. SAMBA HIV-I Qual Whole-Blood (Diagnostics for the Real World Ltd)

O SAMBA HIV-I Qual Whole-Blood é teste de diagnóstico qualitativo que deteta ácidos nucleicos a partir de amostras de 500 µl de plasma ou 100 µl de sangue total num cartucho fechado. A técnica utilizada é semelhante à referida anteriormente para o teste semiquantitativo, e pode ser realizada tanto no aparelho SAMBA I como SAMBA II (Figura 5C). É possível detetar ácidos nucleicos de HIV-I dos grupos M, N, e O com um limite de deteção de sensivelmente 400 cópias/ml. Os resultados são obtidos em aproximadamente 2 horas, com uma sensibilidade de 95,7–100% e especificidade de 99,2–100% para recém-nascidos (Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Parekh *et al.*, 2019).

iv. LYNX HIV p24 Antigen Assay (Northwestern Global Health Foundation)

O LYNX HIV p24 Antigen Assay (Figura 7A) é um teste baseado na deteção do antigénio p24 numa tira de *lateral-flow* a partir de uma amostra de plasma. O ensaio consiste num processo colorimétrico que utiliza anticorpos monoclonais anti-p24. Para a realização do teste, são necessários 80 µl de sangue capilar retirado do pé do recém-nascido. O sangue é colocado num pequeno dispositivo LYNX Plasma Separator e após 5-10 minutos é obtida a amostra de plasma. Após a adição de uma solução tampão, a amostra é inserida num dispositivo de processamento, onde é exposta a uma etapa de choque térmico, de forma a dissociar o p24 dos imunocomplexos presentes no sangue do doente. De seguida, uma tira de *lateral-flow* é inserida no dispositivo e o resultado é obtido em 30-40 minutos. Assim como nos restantes ensaios de *lateral-flow*, o teste é positivo se ambas a linhas “controlo” e “teste” apresentarem mudança de cor. Em alguns estudos o LYNX HIV p24 Antigen Assay apresentou uma sensibilidade de apenas 70% e especificidade de 100% (Mazzola e Pérez-Casas, 2015; Meggi *et al.*, 2017; Parekh *et al.*, 2019).

v. NAAT test kit da Diagnostics for All

A Diagnostics for All está a desenvolver um dispositivo simples, descartável e de baixo custo que permite a amplificação e deteção de ácidos nucleicos de HIV em amostras de sangue de recém-nascidos com o mínimo manuseamento (Figura 7B). Este dispositivo utiliza uma tecnologia microfluída em papel que, com apenas uma gota de sangue total, pode fornecer o resultado em menos de 1 hora. A amostra de sangue é colocada no papel de reação do dispositivo e este é deslizado para a zona de amplificação, ligando o sistema de aquecimento.

Nesta zona, os ácidos nucleicos são amplificados através de *reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification* (RT-LAMP). Após a amplificação, os produtos obtidos são deslizados para uma 3ª zona do dispositivo onde as novas cópias são detetadas através de um ensaio de *Lateral-flow*, permitindo obter um resultado semelhante a um teste rápido (Connelly, Rolland e Whitesides, 2015; DFA, 2015; Mazzola e Pérez-Casas, 2015).

### **5.6. POCT na determinação da resistência à ART**

Nos últimos anos observou-se uma rápida expansão do acesso à ART, o que permitiu melhorar a saúde da população infetada e diminuir a disseminação do vírus. No entanto, associada a esta expansão, também a prevalência da resistência tem vindo a aumentar em vários países em desenvolvimento. Sem uma correta implementação dos programas de tratamento, e com o aumento da emergência de estirpes resistentes, o número de falhas da terapêutica pode aumentar, limitando as opções de tratamento e obrigando à implementação de regimes de ART mais caros, que nem sempre estão disponíveis. Deste modo, a realização de testes que determinem a resistência aos fármacos pode facilitar a seleção do regime de tratamento ótimo para cada indivíduo, diminuir o insucesso terapêutico e a transmissão de estirpes resistentes (Inzaule *et al.*, 2019; Panpradist *et al.*, 2016; Parekh *et al.*, 2019).

Como referido anteriormente, os testes de avaliação da resistência à ART podem ser fenotípicos ou genotípicos. Os testes baseados na genotipagem são os mais realizados e o método de sequenciação de *Sanger* é, atualmente, a técnica mais amplamente disponível (Günthard *et al.*, 2019; Inzaule *et al.*, 2019). Nos países desenvolvidos, estes testes são normalmente realizados no início da ART e quando existe insucesso da terapêutica. Contudo, em países em desenvolvimento estes testes não são aplicáveis, uma vez que envolvem técnicas laboratoriais caras que estão limitadas a alguns laboratórios centrais (Parekh *et al.*, 2019; Rhee *et al.*, 2015). Desta forma, nestes locais a WHO não recomenda a avaliação individual da resistência à ART, mas sim a realização de programas de vigilância nacionais de forma a avaliar e prevenir as resistências e adaptar os regimes de tratamento (Inzaule *et al.*, 2016, 2019).

A introdução de testes POC para detetar HIV resistentes permitiria complementar a monitorização da carga viral e maximizar a durabilidade e uso racional dos regimes de ART disponíveis. Estes testes seriam principalmente úteis e rentáveis em doentes com insucesso do 2º ou 3º regimes de tratamento, em mulheres grávidas ou a amamentar, de forma a diminuir o risco de transmissão vertical, e em crianças e adolescentes, em que há maior risco de insucesso e menos opções de tratamento (Inzaule *et al.*, 2016, 2019). Atualmente não está disponível nenhum teste POC que permita a avaliação da resistência, no entanto, múltiplos

grupos de investigação têm desenvolvido alguns ensaios simplificados, baseados na deteção de mutações pontuais. Um destes ensaios é o OLA\_Simple kit, que se baseia na técnica de *oligonucleotide ligation assay* (OLA) para detetar mutações mais frequentes, selecionadas pela WHO. Nesta técnica, os ácidos nucleicos são amplificados por PCR e as sondas marcadas ligam-se à região alvo e entre si e são detetadas por um ensaio imunoenzimático. A utilização de reagentes liofilizados e uma tira de fluxo lateral permite reduzir os passos e equipamentos necessários, tornando-o ideal para laboratórios descentralizados. No entanto ainda são necessários alguns equipamentos laboratoriais (micropipetas, termociclador e centrifugadora) para a separação e amplificação dos ácidos nucleicos, e o ensaio pode demorar mais de 3 horas. A próxima geração deste teste irá permitir a separação do RNA do sangue e a realização de um método mais rápido de amplificação dentro de um único tubo, evitando a contaminação cruzada. Outros ensaios em estudo incluem: *Allele-specific PCR*, *Multiplex allele-specific (MAS) assay*, *Pan-degenerate amplification and adaptation (PANDAA)* e *simple method to amplify RNA targets (SMART)* (Duarte et al., 2017, 2018).

O contínuo desenvolvimento e simplificação destes ensaios poderá permitir o surgimento de novos sistemas POC, que possam ser aplicados junto da população, ou a sua integração nos dispositivos POC já existentes para a deteção de ácidos nucleicos. No entanto, a vigilância persistente da emergência de resistências continuará a ser necessária de forma a que novas mutações relevantes possam ser adicionadas a tais ensaios (Duarte et al., 2017; Inzaule et al., 2016).

## **6. Conclusão**

O aumento e disseminação do acesso à ART por todo o globo permitiu um maior controlo da infeção por HIV e diminuição do número de novas infeções e mortes associadas. No entanto, para que estes fármacos possam chegar às pessoas infetadas é necessário que estas sejam diagnosticadas e continuem a ser acompanhadas ao longo do tratamento. O continente Africano é uma das zonas mais infetadas pela pandemia de HIV, e os vários problemas económicos, políticos, sociais e infraestruturais impedem que muitas das tecnologias utilizadas para o diagnóstico e monitorização cheguem a quem necessita.

As tecnologias de diagnóstico e monitorização do HIV têm evoluído ao longo dos anos, permitindo um diagnóstico mais precoce, sensível e específico. No entanto estes testes baseiam-se em técnicas laboratoriais que necessitam de equipamentos e reagentes dispendiosos e sofisticados, pessoal qualificado e instalações adequadas, que, em países em desenvolvimento, só estão disponíveis em laboratórios centrais, não chegando a grande parte



da população infetada. Desta forma, nos últimos anos, várias empresas têm-se focado no desenvolvimento de testes rápidos, baratos e simples que possam ser realizados fora do meio laboratorial, junto da população, no *point-of-care*.

No campo do diagnóstico, atualmente, já existem bastantes testes que permitem a deteção da infeção de forma simples e rápida. A sua implementação permitiu aumentar o número de pessoas diagnosticadas e a iniciar a ART. No entanto, uma limitação destes testes em relação aos testes laboratoriais, é que apenas conseguem detetar, com grande sensibilidade, os anticorpos para o vírus, dificultando o diagnóstico numa fase precoce da infeção. Assim sendo, espera-se que o seu desenvolvimento contínuo venha permitir a deteção do antígeno p24 com maior sensibilidade que a atualmente possível.

Apesar desta dificuldade, é no âmbito dos testes de diagnóstico de recém-nascidos, deteção de linfócitos T CD4+ e determinação da carga viral e resistências onde se encontram os maiores desafios. Com exceção da resistência à ART, já existem alguns testes POC que permitem fazer estas determinações. No entanto, como referido ao longo do texto, muitos deles ainda necessitam de recursos laboratoriais básicos e/ou não obedecem a todos os critérios ASSURED recomendados pela WHO. Apesar disso, os testes POC atualmente disponíveis continuam a ser uma mais-valia no diagnóstico e monitorização da infeção próximo do doente.

O aperfeiçoamento destas tecnologias e criação de novos testes que preencham as lacunas existentes e que obedeçam aos critérios ASSURED poderá permitir uma melhor implementação destes ensaios em zonas remotas e rurais com maiores incidências da infeção. Consequentemente, o aumento do acesso ao tratamento, melhoria dos resultados clínicos e diminuição da transmissão colocará mais perto a possibilidade do fim da pandemia do HIV.

## 7. Referências Bibliográficas

ABBOT - **m-PIMA™ HIV-1/2 VIRAL LOAD TEST**. [Acedido a 23 de março 2020]. Disponível em: <https://www.alere.com/en/home/product-details/m-pima-hiv-1-2-viral-load.html>

ABDOLLAHI, A.; SAFFAR, H. - **The diagnosis of HIV infection in infants and children**. Iranian Journal of Pathology. 11:2 (2016) 89–96

ALEKU, G. A.; ADOGA, M. P.; AGWALE, S. M. - **Hiv point-of-care diagnostics: Meeting the special needs of sub-Saharan Africa**. Journal of Infection in Developing Countries. 8:10 (2014) 1231–1243. doi: 10.3855/jidc.4664

ALERE - **Determine™ HIV-1/2 Ag/Ab Combo**. Scarborough : Alere, (2019.) [Acedido a 23 de março 2020]. Disponível em: <https://ensur.invmed.com/ensur/contentAction.aspx?key=ensur.368934.S2R4E4A3.20170725.7555.4207412>

ALEXANDER, T. S. - **Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution**. Clinical and Vaccine Immunology. 23:4 (2016) 249–253. doi: 10.1128/CVI.00053-16

AUTOTEST SANTÉ - **Autotest VIH®**. (2019). [Acedido a 23 de março 2020] Disponível na Internet: <https://www.autotest-sante.com/pt/autotest-VIH-par-AAZ-139.html>

BIANCHI, F.; COHN, J.; SACKS, E.; BAILEY, R.; LEMAIRE, J. F.; MACHEKANO, R. - **Evaluation of a routine point-of-care intervention for early infant diagnosis of HIV: an observational study in eight African countries**. The Lancet HIV. 6:6 (2019) e373–e381. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30033-5

BRANSON, B. M. - **HIV Testing Updates and Challenges: When Regulatory Caution and Public Health Imperatives Collide**. Current HIV/AIDS Reports. 12:1 (2015) 117–126. doi: 10.1007/s11904-014-0251-7

BROOK, G. - **HIV viral load point-of-care testing: The what, the whys and the wherefores**. Sexually Transmitted Infections. 94:6 (2018) 394–395. doi: 10.1136/sextrans-2018-053688

BWANA, P.; AGENG'O, J.; DANDA, J.; MBUGUA, J.; HANDA, A.; MWAU, M. - **Performance and usability of mPIMA™ HIV 1/2 viral load test in point of care settings in Kenya**. Journal of Clinical Virology. 121 (2019) 104202. doi: 10.1016/j.jcv.2019.104202

CHANG, M.; STEINMETZER, K.; RAUGI, D. N.; SMITH, R. A.; BA, S.; SALL, F.; SEYDI, M.; NIANG, A.; SALL, E. H. I.; CISSE, O.; RÖDEL, K.; COOMBS, R. W.; GOTTLIEB, G. S. - **Detection and differentiation of HIV-2 using the point-of-care Alere q HIV-1/2 Detect nucleic acid test.** *Journal of Clinical Virology.* 97(2017) 22–25. doi: 10.1016/j.jcv.2017.10.013

CHAVEZ, P. R.; BRADLEY, H. M.; WESOLOWSKI, L. G.; VIOLETTE, L. R.; KATZ, D. A.; NIEMANN, L. A.; MCMAHAN, V. M.; MCDOUGAL, S.; CORNELIUS-HUDSON, A. M.; ETHRIDGE, S. F.; STEKLER, J. D.; DELANEY, K. P.- **Performance evaluation of four point-of-care HIV tests using unprocessed specimens.** *Journal of Clinical Virology.* 124 (2020) 104282. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104282

CHIU, Y. C.; ONG, J.; WALKER, S.; KUMALAWATI, J.; GARTINAH, T.; MCPHEE, D. A.; DAX, E. M. - **Photographed Rapid HIV Test Results Pilot Novel Quality Assessment and Training Schemes.** *PLoS ONE.* 6:3 (2011) e18294. doi: 10.1371/journal.pone.0018294.

CONNELLY, J. T.; ROLLAND, J. P.; WHITESIDES, G. M. - **«Paper Machine» for Molecular Diagnostics.** *Analytical Chemistry.* 87:15 (2015) 7595–7601. doi: 10.1021/acs.analchem.5b00411

CORNETT, J. K.; KIRN, T. J. - **Laboratory diagnosis of HIV in adults: A review of current methods.** *Clinical Infectious Diseases.* 57:5 (2013) 712–718. doi: 10.1093/cid/cit281.

DELANEY, K. P.; BRANSON, B. M.; UNIYAL, A.; PHILLIPS, S.; CANDAL, D.; OWEN, S. M.; KERNDT, P. R.- **Evaluation of the performance characteristics of 6 rapid HIV antibody tests.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 52:2 (2011) 257–63. doi: 10.1093/cid/ciq068

DFA - **Nucleic Acid Detection**, (2015). [Acedido a 27 de março 2020]. Disponível na Internet: <http://dfa.org/nucleic-acid-testing>

DGS, ACSS, INFARMED, INSA, SPMS - **Circular Normativa Conjunta DGS/ACSS/INFARMED/INSA/SPMS 30-04-2018**, (2018a.) [Acedido a 14 de março 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2753253/Realização+de+testes+rápidos+%28testes+point+of+care%29+de+rastreio+de+infeções+por+VIH%2C+VHC+e+VHB/5b3a59c9-4be3-4d6d-81bf-9424e8919764>

DGS, ACSS, INFARMED, INSA, SPMS - **Circular Normativa Conjunta DGS/ACSS/INFARMED/INSA/SPMS 24-08-2018**, (2018b). [Acedido a 14 de março 2020]. Disponível em: [http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2018/09/CNC\\_DGS](http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2018/09/CNC_DGS)

DGS - **Realização de testes rápidos (testes point of care) de rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB nas farmácias comunitárias e nos laboratórios de patologia clínica/análise clínicas (Despacho n.º 2522/2018) Manual de Operacionalização.**

Lisboa: DGS, (2018.) [Acedido a 14 de março 2020] Disponível em: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/cnc-24082018-manual-pdf.aspx>

DORWARD, J. DRAIN, P.K.; GARRETT, N. - **Point-of-care viral load testing and differentiated HIV care.** The Lancet HIV. 5:1 (2018) e8–e9. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30211-4

DRAIN, P.I K.; HYLE, E. P.; NOUBARY, F.; FREEDBERG, K. A.; WILSON, D.; BISHAI, W. R.; RODRIGUEZ, W.; BASSETT, I.V. - **Diagnostic point-of-care tests in resource-limited settings.** The Lancet Infectious Diseases. 14:3 (2014) 239–249. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70250-0

DRAIN, P. K.; DORWARD, J.; BENDER, A.; LILLIS, L.; MARINUCCI, F.; SACKS, J.; BERSHTEYN, A.; BOYLE, D. S.; POSNER, J. D.; GARRETT, N. - **Point-of-Care HIV Viral Load Testing: an Essential Tool for a Sustainable Global HIV/AIDS Response.** Clinical microbiology reviews. 32:3 (2019). doi: 10.1128/CMR.00097-18

DRAIN, P. K.; ROUSSEAU, C. - **Point-of-care diagnostics: Extending the laboratory network to reach the last mile.** Current Opinion in HIV and AIDS.12:2 (2017) 175–181. doi: 10.1097/COH.0000000000000351

DUARTE, H. A.; PANPRADIST, N.; BECK, I. A.; LUTZ, B.; LAI, J.; KANTHULA, R. M.; KANTOR, R.; TRIPATHI, A.; SARAVANAN, S.; MACLEOD, I. J.; CHUNG, M. H.; ZHANG, G.; YANG, C.; FRENKEL, L. M.- **Current Status of Point-of-Care Testing for Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance.** Journal of Infectious Diseases. 216 (2017) S824–S828. doi: 10.1093/infdis/jix413

DUARTE, Horacio A.; BECK, I. A.; LEVINE, M.; KIPTINNESS, C.; KINGOO, J. M.; CHOCHAN, B.; SAKR, S. R.; CHUNG, M. H.; FRENKEL, L. M. - **Implementation of a point mutation assay for HIV drug resistance testing in Kenya.** AIDS. 32:16 (2018) 1. doi: 10.1097/QAD.0000000000001934

DUONG, Y. T.; MAVENGERE, Y.; PATEL, H.; MOORE, C.; MANJENGWA, J.; SIBANDZE, D.; RASBERRY, C.; MLAMBO, C.; LI, Z.; EMEL, L.; BOCK, N.; MOORE, J., NKAMBULE, R.; JUSTMAN, J.; REED, J.; BICEGO, G.; ELLENBERGER, D. L.; NKENGASONG, J. N.; PAREKH,

**B. S.- Poor performance of the determine HIV-1/2 Ag/Ab combo fourth-generation rapid test for detection of acute infections in a national household survey in Swaziland.** *Journal of Clinical Microbiology.* 52:10 (2014) 3743–3748. doi: 10.1128/JCM.01989-14

EPSTEIN, F. H.; PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; FAUCI, A. S. - **The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection.** *New England Journal of Medicine.* 328:5 (1993) 327–335. doi: 10.1056/NEJM199302043280508

FARZIN, L.; SHAMSIPUR, M.; SAMANDARI, L.; SHEIBANI, S. - **HIV biosensors for early diagnosis of infection: The intertwine of nanotechnology with sensing strategies.** *Talanta.* 206 (2020). doi: 10.1016/j.talanta.2019.120201

FERNÁNDEZ MCPHEE, C.; ÁLVAREZ, P.; PRIETO, L.; OBIANG, J.; AVEDILLO, P.; VARGAS, A.; ROJO, P.; ABAD, C.; RAMOS, J.T.; HOLGUÍN, A. - **HIV-1 infection using dried blood spots can be confirmed by Bio-Rad Geenius™ HIV 1/2 confirmatory assay.** *Journal of Clinical Virology.* 63 (2015) 66–69. doi: 10.1016/j.jcv.2014.12.018

FIGUEROA, C.; JOHNSON, C.; FORD, N.; SANDS, A.; DALAL, S.; MEURANT, R.; PRAT, I.; HATZOLD, K.; URASSA, W.; BAGGALEY, R. - **Reliability of HIV rapid diagnostic tests for self-testing compared with testing by health-care workers: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet HIV.* 5:6 (2018) e277–e290. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30044-4

FISHER, D. G.; HESS, K. L.; REYNOLDS, G. L.; ALONZO, T. A.; HUCKABAY, L. M.; VAN OTTERLOO, L.; HOSMER, D. W. - **Comparisons of New HIV Rapid Test Kit Performance.** *AIDS and Behavior.* 23:2 (2019) 313–317. doi: 10.1007/s10461-018-2204-4

FITZGERALD, N.; CROSS, M.; O'SHEA, S.; FOX, J. - **Diagnosing acute HIV infection at point of care: A retrospective analysis of the sensitivity and specificity of a fourth-generation point-of-care test for detection of HIV core protein p24.** *Sexually Transmitted Infections.* 93:2 (2017) 100–101. doi: 10.1136/sextrans-2015-052491

FORD, N.; MEINTJES, G.; VITORIA, M.; GREENE, G.; CHILLER, T.- **The evolving role of CD4 cell counts in HIV care.** *Current Opinion in HIV and AIDS.* 12:2 (2017) 123–128. doi: 10.1097/COH.0000000000000348

FRANCO-PAREDES, C.; TELLEZ, I.; RIO, C. - **Rapid HIV testing: A review of the literature and implications for the clinician.** *Current HIV/AIDS Reports.* 3:4 (2006) 169–175. doi: 10.1007/s11904-006-0012-3

GABINETES DO SECRETÁRIO DE ESTADO ADJUNTO E DA SAÚDE E DA SECRETÁRIA DE ESTADO DA SAÚDE - **Despacho n.º 2522/2018**. In: Diário da República, 2.ª série - N.º 50 - 12 de março de 2018. Diário da República, (2018) [Acedido a 14 de março 2020] p. 7394–7396. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/114848892>

GLYNN, M. T.; KINAHAN, D. J.; DUCRÉE, J. - **CD4 counting technologies for HIV therapy monitoring in resource-poor settings-state-of-the-Art and emerging microtechnologies**. Lab on a Chip. 13:14 (2013) 2731–2748. doi: 10.1039/c3lc50213a

GOTTLIEB, G. S.; RAUGI, D. N.; SMITH, R. A. - **90-90-90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2**. The Lancet HIV. 5:7 (2018) e390–e399. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30094-8

GRAY, E. R.; BAIN, R.; VARSANEUX, O.; EELING, R. W.; STEVENS, M. M.; MCKENDRY, R. A. - **P24 revisited: A landscape review of antigen detection for early HIV diagnosis**. AIDS. 32:15 (2018) 2089–2102. doi: 10.1097/QAD.0000000000001982

GUBALA, V.; HARRIS, L. F.; RICCO, A. J.; TAN, M. X.; WILLIAMS, D. E. - **Point of care diagnostics: Status and future**. Analytical Chemistry. 84:2 (2012) 487–515. doi: 10.1021/ac2030199

GÜNTHARD, H. F.; CALVEZ, V.; PAREDES, R.; PILLAY, D.; SHAFER, R. W.; WENSING, A. M.; JACOBSEN, D. M.; RICHMAN, D. D. - **Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel**. Clinical Infectious Diseases. 68:2 (2019) 177–187. doi: 10.1093/cid/ciy463

HERSSENS, N.; BEELAERT, G.; FRANSEN, K. - **Discriminatory capacity between HIV-1 and HIV-2 of the new rapid confirmation assay Geenius**. Journal of Virological Methods. 208 (2014) 11–15. doi: 10.1016/j.jviromet.2014.07.025

HURT, C. B.; NELSON, J.A.E.; HIGHTOW-WEIDMAN, L. B.; MILLER, W. C. - **Selecting an HIV Test: A Narrative Review for Clinicians and Researchers**. Sexually Transmitted Diseases. 44:12 (2017) 739–746. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000719

INFARMED - **Listagem indicativa dos Testes Rápidos (testes point-of-care) comercializados e notificados pelos distribuidores ao INFARMED, I.P.** Lisboa: Infarmed, (2019). [Acedido a 14 de março 2020]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/wp-content/uploads/2019/07/Listagem-dos-Testes-Rápidos.pdf>

INSTI - **INSTI HIV Self Test**. [Acedido a 17 de abril 2020]. Disponível em: <https://insti.com/hiv-self-test/>

INZAULE, S. C.; ONDOA, P.; PETER, T.; MUGYENYI, P. N.; STEVENS, W. S.; DE WIT, T. F.R.; HAMERS, R. L. - **Affordable HIV drug-resistance testing for monitoring of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa.** *The Lancet Infectious Diseases.* 16:11 (2016) e267–e275. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30118-9

INZAULE, S. C.; HAMERS, R. L.; BERTAGNOLIO, S.; SIEDNER, M. J.; DE WIT, T F.R.; GUPTA, R. K.- **Pretreatment HIV drug resistance in low-and middle-income countries.** *Future Virology.* 14:6 (2019) 427–440. doi: 10.2217/fvl-2018-0208

KEATING, S. M.; KASSANJEE, R.;LEBEDEVA, M.; FACENTE, S.N.; MACARTHUR, J. C.; GREBE, E.; MURPHY, G.; WELTE, A.; MARTIN, J.N.; LITTLE, S.; PRICE, M. A.; KALLAS, E. G.; BUSCH, M. P.; PILCHER, C. D.- **Performance of the Bio-Rad Geenius HIV1/2 supplemental assay in detecting "Recent" HIV infection and calculating population incidence.** *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 73:5 (2016) 581-588. doi: 10.1097/QAI.0000000000001146

KING, S. R. - **HIV: Virology and Mechanisms of Disease.** *Annals of Emergency Medicine.* 24:3 (1994) 443–449. doi: 10.1016/S0196-0644(94)70181-4

KOSACK, C. S.; PAGE, A. L.;BEELAERT, G.; BENSON, T.; SAVANE, A.; NG'ANG'A, A.; ANDRE, B.; ZAHINDA, J.P.; SHANKS, L.; FRANSEN, K. - **Towards more accurate HIV testing in sub-Saharan Africa: A multi-site evaluation of HIV RDTs and risk factors for false positives.** *Journal of the International AIDS Society.* 20:1 (2017) 21345. doi: 10.7448/IAS.20.1.21345

LUCHTERS, S; TECHNAU, K.; MOHAMED, Y.; CHERSICH, M. F.; AGIUS, P. A.; PHAM, M. D.; GARCIA, M. L.; FORBES, J.; SHEPHERD, A.; COOVADIA, A.; CROWE, S. M.; ANDERSON, D. A.- **Field performance and diagnostic accuracy of a low-cost instrument-free point-of-care CD4 test (Visitect CD4) performed by different health worker cadres among pregnant women.** *Journal of Clinical Microbiology.* 57:2 (2019). doi: 10.1128/JCM.01277-18

LUO, W.; MASCIOTRA, S.; DELANEY, K. P.; CHARURAT, M.; CROXTON, T.; CONSTANTINE, N.; BLATTNER, W.; WESOLOWSKI, L.; OWEN, S. M. - **Comparison of HIV oral fluid and plasma antibody results during early infection in a longitudinal Nigerian cohort.** *Journal of Clinical Virology.* 58:SUPPL1 (2013) e113–e118. doi: 10.1016/j.jcv.2013.08.017

MANOTO, S. L.; LUGONGOLO, M.; GOVENDER, U.; MTHUNZI-KUFA, P. - **Point of care diagnostics for HIV in resource limited settings: An overview.** *Medicina (Lithuania).*

54:1 (2018). doi: 10.3390/medicina54010003

MAZZOLA, L. T.; PÉREZ-CASAS, C. - **HIV/AIDS Diagnostics Technology Landscape 5<sup>th</sup> edition**. Geneva: UNITAID, (2015). [Acedido a 7 de março 2020]. Disponível em: [http://www.unitaaid.org/assets/UNITAID\\_HIV\\_Nov\\_2015\\_Dx\\_Landscape-1.pdf](http://www.unitaaid.org/assets/UNITAID_HIV_Nov_2015_Dx_Landscape-1.pdf)

MEGGI, B.; BOLLINGER, T.; MABUNDA, N.; VUBIL, A.; TOBAIWA, O.; QUEVEDO, J. I.; LOQUIHA, O.; VOJNOV, L.; PETER, T. F.; JANI, I. V. - **Point-Of-Care p24 Infant Testing for HIV May Increase Patient Identification despite Low Sensitivity**. PLOS ONE. 12:1 (2017) e0169497. doi: 10.1371/journal.pone.0169497

MOLBIO - **HIV-1 Chip-based Real Time PCR test for HIV-1 Virus**. Goa : Molbio, (2019). [Acedido a 24 de março 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>

MWENDA, R.; FONG, Y.; MAGOMBO, T.; SAKA, E.; MIDIANI, D.; MWASE, C.; KANDULU, J.; WANG, M.; THOMAS, R.; SHERMAN, J.; VOJNOV, L. - **Significant Patient Impact Observed Upon Implementation of Point-of-Care Early Infant Diagnosis Technologies in an Observational Study in Malawi**. Clinical Infectious Diseases. 67:5 (2018) 701–707. doi: 10.1093/cid/ciy169

NICHOLAS, S.; POULET, E.; WOLTERS, L.; WAPLING, J.; RAKESH, A.; AMOROS, I.; SZUMILIN, E.; GUEGUEN, M.; SCHRAMM, B. - **Point-of-care viral load monitoring: outcomes from a decentralized HIV programme in Malawi**. Journal of the International AIDS Society. 22:8 (2019). doi: 10.1002/jia2.25387

NYAMWEYA, S.; HEGEDUS, A.; JAYE, A.; ROWLAND-JONES, S.; LANAGAN, K. L.; MACALLAN, D. C.- **Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis**. Reviews in Medical Virology. 23:4 (2013) 221–240. doi: 10.1002/rmv.1739

ORASURE TECHNOLOGIES - **OraQuick ADVANCE® Rapid HIV-1/2 Antibody Test**. Bethlehem: Orasure technologies, (2019). [Acedido a 17 de abril 2020]. Disponível em: <https://www.orasure.com/products-infectious/products-infectious-oraquick-Singapore.asp>

PANPRADIST, N.; BECK, I. A.; CHUNG, M. H.; KIARIE, J. N.; FRENKEL, L. M.; LUTZ, B. R. - **Simplified Paper Format for Detecting HIV Drug Resistance in Clinical Specimens by Oligonucleotide Ligation**. PLOS ONE. 11:1 (2016) e0145962. doi: 10.1371/journal.pone.0145962

PAREKH, B. S.; OU, C. Y.; FONJUNGO, P. N.; KALOU, M. B.; ROTTINGHAUS, E.; PUREN,



A.; ALEXANDER, H.; COX, M. H.; NKENGASONG, J. N. - **Diagnosis of human immunodeficiency virus infection**. *Clinical Microbiology Reviews*. 32:1 (2019) 1–55. doi: 10.1128/CMR.00064-18

PHAM, M. D.; AGIUS, P. A.; ROMERO, L.; MCGLYNN, P.; ANDERSON, D.; CROWE, S. M.; LUCHTERS, S. - **Acceptability and feasibility of point-of-care CD4 testing on HIV continuum of care in low and middle income countries: a systematic review**. *BMC Health Services Research*. 16:1 (2016) 343. doi: 10.1186/s12913-016-1588-y

PILCHER, C. D.; LOUIE, B.; FACENTE, S.; KEATING, S.; HACKETT, J.; VALLARI, A.; HALL, C.; DOWLING, T.; BUSCH, M. P.; KLAUSNER, J. D.; HECHT, F. M.; LISKA, S.; PANDORI, M. W. - **Performance of Rapid Point-of-Care and Laboratory Tests for Acute and Established HIV Infection in San Francisco**. *PLoS ONE*. 8:12 (2013) e80629. doi: 10.1371/journal.pone.0080629

POINTCARE - **PointCare Now**. [Acedido a 21 de março 2020]. Disponível em: <https://www.pointcare.net/index.php/products/pointcare-now>

POINTCARE - **8 minutes to better HIV/AIDS patient care**. Marlborough: PointCare, (2010). [Acedido a 20 de março 2020]. Disponível em: [pointcare.net/docs/pointcare\\_now\\_brochure\\_eng.pdf](http://pointcare.net/docs/pointcare_now_brochure_eng.pdf)

PRESIDÊNCIA DO CONSELHO DE MINISTROS - **Decreto-Lei n.º 79/2018**. In: *Diário da República n.º 198/2018, Série I de 2018-10-15*. *Diário da República*, (2018). [Acedido a 15 de março 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/116673879>. p. 4964–4965

PROGRAMA NACIONAL PARA A INFEÇÃO VIH E SIDA - **Testes rápidos ao VIH realizados nos CSP em 2014**. Lisboa: Direção-geral de saúde, (2014). [Acedido a 15 de março 2020]. Disponível em: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/destaques/testes-rapidos-ao-vih.aspx>

PROGRAMA NACIONAL PARA A INFEÇÃO VIH E SIDA - **Infeção VIH E SIDA - Desafios e Estratégias**. Lisboa: Direção-geral de saúde, (2018.) [Acedido a 14 de março 2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/infecao-vih-e-sida-desafios-e-estrategias-2018.aspx>

QIN, Y.; HAN, L.; BABBITT, A.; WALKER, J. S.; LIU, F.; THIRUMURTHY, H.; TANG, W.; TUCKER, J. D. - **Experiences using and organizing HIV self-testing**. *AIDS*. 32:3 (2018) 371–381. doi: 10.1097/QAD.0000000000001705

RHEE, S.; JORDAN, M. R.; RAIZES, E.; CHUA, A.; PARKIN, N.; KANTOR, R.; VAN ZYL, G.;

- U.; MUKUI, I.; HOSSEINIPOUR, M.C.; FRENKEL, L. M.; NDEMBI, N.; HAMERS, R. L.; RINKE DE WIT, T. F.; WALLIS, C. L.; GUPTA, R. K.; FOKAM, J.; ZEH, C.; SCHAPIRO, J. M.; CARMONA, S.; KATZENSTEIN, D.; TANG, M.; AGHOKENG, A. F.; DE OLIVEIRA, T.; WENSING, A. M. J.; GALLANT, J. E.; WAINBERG, M. A.; RICHMAN, D. D.; FITZGIBBON, J. E.; SCHITO, M.; BERTAGNOLIO, S.; YANG, C.; SHAFER, R. W. - **HIV-1 Drug Resistance Mutations: Potential Applications for Point-of-Care Genotypic Resistance Testing**. PLOS ONE. 10:12 (2015) e0145772. doi: 10.1371/journal.pone.0145772
- SEITZ, R. - **Human Immunodeficiency Virus (HIV)**. Transfusion Medicine and Hemotherapy. 43:3 (2016) 203–222. doi: 10.1159/000445852
- SEPKOWITZ, K. A. - **AIDS - The First 20 Years**. The New England Journal of Medicine Special. 344:23 (2001) 1764–1772
- SETTY, M.; HEWLETT, I. K. - **Point of Care Technologies for HIV**. AIDS Research and Treatment. 2014 (2014) 1–20. doi: 10.1155/2014/497046
- SIERRA, S.; KUPFER, B.; KAISER, R. - **Basics of the virology of HIV-1 and its replication**. Journal of Clinical Virology. 34:4 (2005) 233–244. doi: 10.1016/j.jcv.2005.09.004
- STEVENS, W.; GOUS, N.; FORD, N.; SCOTT, L. E.- **Feasibility of HIV point-of-care tests for resource-limited settings: Challenges and solutions**. BMC Medicine. 12:1 (2014) 1–8. doi: 10.1186/s12916-014-0173-7
- TAN, W. S.; CHOW, E. P. F.; FAIRLEY, C. K.; CHEN, M. Y.; BRADSHAW, C. S.; READ, T. R. H. - **Sensitivity of HIV rapid tests compared with fourth-generation enzyme immunoassays or HIV RNA tests**. AIDS. 30:12 (2016) 1951–1960. doi: 10.1097/QAD.0000000000001134
- TIENEN, C.; RUGEBREGT, S.; SCHERBEIJN, S.; GÖTZ, H.; GEURTSVANKESSEL, C. - **The performance of the Alere HIV combo point-of-care test on stored serum samples; Useful for detection of early HIV-1 infections?** Sexually Transmitted Infections. 94:5 (2018) 331–333. doi: 10.1136/sextrans-2016-052818
- TURNER, B. G.; SUMMERS, M. F. - **Structural Biology of HIV**. Journal of Molecular Biology. 285 (1999) 1–32. doi: 10.1006/jmbi.1998.2354
- UNAIDS - **90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic**. Geneva: UNAIDS, (2014). [Acedido a 16 de janeiro 2020]. Disponível em: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf)
- UNAIDS - **Global HIV Statistics**. Geneva : UNAIDS, (2019a). [Acedido a 20 de janeiro

2020]. Disponível em: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)

UNAIDS - **UNAIDS data 2019** Geneva : UNAIDS, (2019b). [Acedido a 15 de janeiro 2020]. Disponível em: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2019-UNAIDS-data\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf)

UNICEF SUPPLY DIVISION - **HIV Early Infant Diagnosis and Viral Load Point of Care Diagnostics: Market and Supply Update**. New York : UNICEF, (2020). [Acedido a 22 de março 2020]. Disponível em: [https://www.unicef.org/supply/files/HIV\\_EID\\_VL\\_POC\\_Dx\\_Update\\_Market\\_Note.pdf](https://www.unicef.org/supply/files/HIV_EID_VL_POC_Dx_Update_Market_Note.pdf)

UNITAID - **Market and technology landscape: HIV rapid diagnostic tests for self-testing, 4<sup>o</sup> edition**. Geneva: UNITAID, (2018). [Acedido a 16 de março 2020]. Disponível em: <https://unitaid.org/assets/HIVST-landscape-report.pdf>

VERGIS, E. N.; MELLORS, J. W. - **Natural History of HIV-1 Infection**. Infectious Disease Clinics of North America. 14:4 (2000) 809–825. doi: 10.1016/S0891-5520(05)70135-5

WAVE 80 BIOSCIENCES - **HIV/AIDS**. [Acedido a 24 de março 2020]. Disponível em: <http://www.wave80.com/products/>

WEISS, R. - **How does HIV cause AIDS?** Science. 260:5112 (1993) 1273–1279. doi: 10.1126/science.8493571

WHO - **Report on the first International Symposium on Self-testing for HIV : the legal, ethical, gender, human rights and public health implications of HIV self-testing scale-up**. Geneva : WHO, (2013). [Acedido a 16 de março 2020]. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85267/9789241505628\\_eng.pdf;jsessionid=8819AD91BCE55681B74D7160261B3DC1?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85267/9789241505628_eng.pdf;jsessionid=8819AD91BCE55681B74D7160261B3DC1?sequence=1)

WHO - **HIV assays: laboratory performance and other operational characteristics: rapid diagnostic tests. Report 18**. Geneva : WHO, (2015a). [Acedido a 11 de Março 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/publications/15032\\_hiv\\_assay\\_report18.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/15032_hiv_assay_report18.pdf?ua=1). ISBN 978 92 4 150811 7

WHO - **Consolidated Guidelines on HIV testing services**. Geneva : WHO, (2015b). [Acedido a 4 de Março 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv-self-testing-guidelines/en/>. ISBN 9789241508926

WHO - **Guidelines on HIV self-testing and partner notification: supplement to consolidated guidelines on HIV testing services**. Geneva : WHO, (2016<sup>a</sup>). [Acedido a 9

de março 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251655/9789241549868-eng.pdf?sequence=1>. ISBN 978 92 4 154986 8

WHO - **WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Programme Public Report Product: First Response® HIV 1-2-0 Card Test**. Geneva : WHO, (2016b). [Acedido a 17 de março 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-rdts/161220\\_amended\\_final\\_pqpr\\_0018\\_010\\_00\\_v3.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-rdts/161220_amended_final_pqpr_0018_010_00_v3.pdf?ua=1)

WHO - **WHO Prequalification of Diagnostics Programme Public Report Product: BD FACSPresto™ Near-Patient CD4 Counter System**. Geneva : WHO, (2016c). [Acedido a 21 de março 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/cd4/160530\\_amended\\_final\\_public\\_report\\_pqdx\\_0197\\_045\\_00.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/cd4/160530_amended_final_public_report_pqdx_0197_045_00.pdf?ua=1)

WHO - **WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Public Report Product: Xpert® HIV-I Qual**. Geneva : WHO, (2016d). [Acedido a 25 de março 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/160613PQPublicReport\\_0259-0700-00\\_XpertQualHIV\\_v2.pdf](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/160613PQPublicReport_0259-0700-00_XpertQualHIV_v2.pdf)

WHO - **WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Programme Public Report Product: SD BIOLINE HIV-1/2 3.0**. Geneva : WHO, (2017a). [Acedido a 17 de março 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-rdts/170524\\_amended\\_final\\_pr\\_0027\\_012\\_00.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-rdts/170524_amended_final_pr_0027_012_00.pdf?ua=1)

WHO - **WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Programme Public Report Product: Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay**. Geneva : WHO, (2017b). [Acedido a 17 de março 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-rdts/170317\\_final\\_pq\\_report\\_pqdx\\_0181\\_031\\_00\\_v3.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-rdts/170317_final_pq_report_pqdx_0181_031_00_v3.pdf?ua=1)

WHO - **WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Public Report Product: Xpert® HIV-I Viral Load with GeneXpert® Dx, GeneXpert® Infinity- 48, GeneXpert® Infinity-48s and GeneXpert® Infinity-80**. Geneva: WHO, (2017c). [Acedido a 23 de março 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/170720\\_final\\_pq\\_report\\_pqdx\\_0192\\_0193\\_0194\\_0195\\_070-00.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/170720_final_pq_report_pqdx_0192_0193_0194_0195_070-00.pdf?ua=1)

WHO - **WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Programme Public Report Product: ABON HIV 1/2/O Tri-Line Human Immunodeficiency Virus Rapid Test Device**. Geneva: WHO, (2019a). [Acedido a 17 de março 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/190301\\_amended\\_pqpr\\_0141\\_051\\_00\\_v7.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/190301_amended_pqpr_0141_051_00_v7.pdf?ua=1)

WHO - **WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Public Report Product: m-PIMA HIV-1/2 Detect I**. Geneva: WHO, (2019b). [Acedido a 23 de março 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/190730\\_amended\\_pqpr\\_0226\\_032\\_00\\_m\\_pima\\_hiv\\_1\\_2\\_detect.pdf](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/hiv-vrl/190730_amended_pqpr_0226_032_00_m_pima_hiv_1_2_detect.pdf)

WHO - **WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Public Report Product: m-PIMA HIV-1/2 VL**. Geneva : WHO, (2019c). [Acedido a 24 de março 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/pq-list/190408\\_pqdx\\_0359\\_032\\_00\\_pqpr\\_mpima.pdf](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/pq-list/190408_pqdx_0359_032_00_pqpr_mpima.pdf).

WHO - **WHO list of prequalified in vitro diagnostic products**. Geneva : WHO, (2020). [Acedido a 5 de abril 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/200309\\_prequalified\\_product\\_list.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/200309_prequalified_product_list.pdf?ua=1)

WRATIL, P. R.; RABENAU, H. F.; EBERLE, J.; STERN, M.; MÜNCHHOFF, M.; FRIEDRICH, I.; STÜRMER, M.; BERGER, A.; KUTTNER-MAY, S.; MÜNSTERMANN, D.; LUCHT, A.; MEIXENBERGER, K.; BANNERT, N.; KEPLER, O. T. - **Comparative multi-assay evaluation of Determine™ HIV-1/2 Ag/Ab Combo rapid diagnostic tests in acute and chronic HIV infection**. *Medical Microbiology and Immunology*. 209:2 (2020) 139-150. doi: 10.1007/s00430-019-00655-0

WU, G.; ZAMAN, M. H. - **Low-cost tools for diagnosing and monitoring HIV infection in low-resource settings**. *Bulletin of the World Health Organization*. 90:12 (2012) 914–920. doi: 10.2471/BLT.12.102780

ZHANG, M.; VERSALOVIC, J. - **HIV Update - Diagnostic Tests and Markers of Disease Progression and Response to Therapy**. *Pathology Patterns Reviews*. 118:suppl\_1 (2002) S26–S32. doi: 10.1309/LR1B-MHM7-GDWG-TIEU

ZULFIQAR, H. F.; JAVED, A.; SUMBAL; AFROZE, B.; ALI, Q.; AKBAR, K.; NADEEM, T.; RANA, M. A.; NAZAR, Z. A.; NASIR, I. A.; HUSNAIN, T. - **HIV Diagnosis and Treatment through Advanced Technologies**. *Frontiers in Public Health*. 5:32 (2017) 1–16. doi: 10.3389/fpubh.2017.00032