



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Raquel Poupada Belo

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre e do Dr. João Dias e Monografia intitulada “Infeções oportunistas do trato respiratório em doentes portadores do VIH” sob orientação do Professor Doutor Tiago Ventura Lourenço Lima, referentes à unidade curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Raquel Poupada Belo

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre e do Dr. João Dias e Monografia intitulada “Infeções oportunistas do trato respiratório em doentes portadores do VIH” sob orientação do Professor Doutor Tiago Ventura Lourenço Lima, referentes à unidade curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Declaração

Eu, Raquel Poupada Belo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018301393, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções oportunistas do trato respiratório em doentes portadores do VIH” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 1 de setembro 2023.

Raquel Poupada Belo

(Raquel Poupada Belo)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Tiago Lima pela incansável disponibilidade, simpatia e acompanhamento que demonstrou ao longo da orientação desta monografia.

À Dra. Cláudia Silvestre, bem como a toda a equipa da Farmácia de Celas, por todos os ensinamentos prestados e valores transmitidos de um farmacêutico comunitário.

Ao Dr. João Dias e à restante equipa da Adjustt, por me proporcionarem a oportunidade de aprender novos conhecimentos da área de consultoria e gestão de farmácias.

Aos meus pais, pelo apoio constante, amor, e por me proporcionarem a oportunidade de seguir este caminho académico. Obrigada por lutarem que o meu presente e futuro seja sempre o melhor possível. Sem vocês o meu percurso não seria possível.

À minha irmã, por todos os conselhos e palavras nos momentos que mais precisei. Obrigada pelo apoio incondicional em todas as fases deste percurso.

À minha família, por sempre me incentivaram a ser melhor.

Aos meus amigos, os da vida e os que Coimbra me trouxe, pelo companheirismo, cumplicidade, apoio, pelas memórias e experiências únicas.

Ao Nuno, pelo amor, apoio emocional, e por sempre acreditares em mim.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo percurso académico que me proporcionou.

A Coimbra, que terá sempre um lugar especial no meu coração.

Obrigada!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Análise SWOT	9
2.1 Pontos Fortes.....	9
2.1.1 Equipa.....	9
2.1.2 Variedade de Serviços.....	10
2.1.3 Aconselhamento Farmacêutico.....	10
2.1.4 Dinamização constante da Farmácia.....	11
2.2 Pontos Fracos	11
2.2.1 Nomes comerciais de medicamentos.....	11
2.2.2 Área veterinária.....	11
2.3 Oportunidades.....	12
2.3.1 Formações.....	12
2.3.2 Heterogeneidade de utentes	12
2.4 Ameaças	13
2.4.1 Medicamentos esgotados	13
3. Casos Práticos	13
Caso 1 – Infecção gastrointestinal	13
Caso 2 – Lesão na mucosa bucal.....	14
Caso 3 – Candidíase vaginal	15
Caso 4 – Infecção respiratória.....	15
Caso 5 – Reação alérgica	16
4. Conclusão	17
5. Bibliografia.....	18

Parte II – Relatório de Estágio em Consultoria e Gestão de Farmácias

Lista de Abreviaturas	20
1. Introdução	21
2. Glintt Business Solutions Lda.	21
3. Análise SWOT	22
3.1 Pontos Fortes.....	22
3.1.1 Equipa.....	22
3.1.2 Trabalho em campo	22
3.2 Pontos Fracos	23
3.2.1 Duração do estágio.....	23
3.2.2 Estágio observacional.....	24
3.3 Oportunidades.....	24

3.3.1 Contacto com uma nova área.....	24
3.3.2 Conhecimento da Filosofia <i>Kaizen</i>	25
3.4 Ameaças	25
3.4.1 Resistência à mudança dos colaboradores	25
4. Conclusão	26
5. Bibliografia.....	26

Parte III – Monografia "Infeções oportunistas do trato respiratório em doentes portadores do VIH"

Lista de Abreviaturas	28
Resumo	30
Abstract	31
1. Introdução	32
2. Vírus da imunodeficiência Humana	33
2.1 Epidemiologia	33
2.2 Classificação.....	33
2.3 Morfologia.....	33
2.4 Genoma	34
2.5 Replicação viral	34
2.6 Transmissão.....	35
2.7 Infeção por VIH	36
2.8 Terapêutica Antirretroviral	37
2.9 Infeções oportunistas	37
3. Tuberculose.....	38
3.1 Epidemiologia	38
3.2 Infeção.....	38
3.3 Interação entre VIH e Tuberculose.....	40
3.4 Tratamento.....	41
3.4.1 Tuberculose Ativa	41
3.4.1.1 Tratamento de primeira linha.....	42
3.4.1.2 Tratamento de segunda linha.....	42
3.4.1.3 Tratamento de terceira linha.....	43
3.4.2 Tuberculose Latente.....	43
3.4.3 Efeitos Adversos.....	44
3.5 Prevenção.....	45
4. Pneumonia	46
4.1 Pneumonia adquirida na comunidade de etiologia bacteriana	46
4.1.1 Epidemiologia	46
4.1.2 Infeção.....	47
4.1.3 Interação entre VIH e PAC de etiologia bacteriana.....	47
4.1.4 Tratamento	48

4.1.4.1 Tratamento em regime ambulatorio.....	49
4.1.4.2 Tratamento em regime de internamento	50
4.1.4.3 Interação com a Terapêutica Antirretroviral.....	51
4.1.4.4 Efeitos Adversos	51
4.1.5 Prevenção.....	52
4.2 Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	52
4.2.1 Epidemiologia	52
4.2.2 Infecção.....	53
4.2.3 Interação entre VIH e PCP	54
4.2.4 Tratamento	54
4.2.4.1 Tratamento PCP leve a moderada	55
4.2.4.2 Tratamento PCP moderada a severa.....	56
4.2.4.3 Interação com a Terapêutica Antirretroviral.....	56
4.2.4.4 Efeitos adversos	57
4.2.5 Prevenção.....	58
5. Intervenção Farmacêutica	59
6. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	60
7. Bibliografia	61
8. Anexos.....	68

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Sob orientação da Dra. Cláudia Silvestre



farmáciadecelas

Lista de Abreviaturas

COVID-19: Doença provocada pelo vírus SARS-CoV-2

MAPA: Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PA: Pressão Arterial

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

PNV: Plano Nacional de Vacinação

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

1. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) tem como objetivos a preparação académica de conhecimento, que habilita todos os seus estudantes às funções do ato farmacêutico. Ao longo de quatro anos e meio são desenvolvidas valências a nível teórico que proporcionam uma formação polivalente e de excelência. No culminar do curso é nos dada a oportunidade de exercer a atividade profissional sob a forma de estágio curricular. A farmácia comunitária mostra-nos a importância e versatilidade das funções da profissão farmacêutica na sociedade e, o farmacêutico comunitário, pela sua proximidade com os utentes, exerce um compromisso ativo na saúde da população. Este apresenta um papel importante em diversas áreas que ultrapassam a simples dispensa de medicamentos, como a educação e promoção de saúde, a gestão da terapêutica, a identificação de utentes em risco, o aconselhamento devidamente suportado e a prestação de diversos cuidados de saúde.

Exerci o meu estágio curricular na Farmácia de Celas, que se situa em Coselhas, Coimbra, sob orientação da Dra. Cláudia Silvestre, e com a contribuição da Dra. Catarina Moreira, Dra. Rita Teixeira, Cristina Melo e Isabel Marques, durante um período de quatro meses (janeiro - abril). Foi-me proporcionado um estágio de carácter progressivo onde tive a oportunidade de contactar com várias funções na farmácia. Desde a gestão do *backoffice*, gestão e organização do espaço, a intervenção nas redes sociais, até ao balcão de atendimento. Devido à localização estratégica da Farmácia de Celas, pude intervir num aconselhamento farmacêutico em diversas situações clínicas, no qual toda a equipa me transmitiu os verdadeiros valores de um farmacêutico comunitário.

Na elaboração deste relatório farei uma análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (SWOT) de forma a avaliar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que surgiram no decorrer do meu estágio.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Equipa

A equipa da Farmácia de Celas distingue-se pelo seu espírito de entreajuda, dinâmica, profissionalismo e dedicação à profissão, fazendo com que a transição da componente teórica para a prática se tenha alcançado da forma mais correta possível. A equipa está bem estruturada, havendo funções pré-estabelecidas encaradas com a máxima qualidade e

responsabilidade. O meu estágio foi executado por etapas, começando no *backoffice* até chegar ao atendimento, tendo sido sempre suportada pela equipa que mostrou total disponibilidade para esclarecer quaisquer dúvidas na realização de cada tarefa atribuída. De salientar, na fase de atendimento ao público, esse apoio foi particularmente importante, tendo sido partilhados, de forma útil e prática, valores necessários para um aconselhamento de excelência, contribuindo para a minha autonomia e confiança no balcão.

2.1.2 Variedade de Serviços

A Farmácia de Celas engloba um vasto conjunto de serviços de promoção da saúde e de bem-estar dos utentes. Tornando-se assim um espaço dinâmico e, reconhecido pelos seus clientes, como um local de assistência à saúde. Estes serviços incluem a preparação de manipulados, preparação individualizada da medicação (PIM), entrega ao domicílio, determinação de parâmetros bioquímicos, consultas de nutrição, administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), espaço animal, realização de testes COVID-19 e, ainda, ecografias emocionais 4D, fotodepilação, massagens terapêuticas - serviços prestados por especialistas da área. Mais recentemente incluíram o serviço de Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) de 48h, que possibilita obter medições da pressão arterial (PA) no decorrer da rotina habitual do utente, e durante o sono. O MAPA permite a avaliação mais correta e rigorosa da PA comparando com uma medição isolada, proporcionando assim um diagnóstico real e escolha do plano terapêutica mais adequado. Durante o meu estágio tive a oportunidade de contactar com alguns destes serviços, o que me fez perceber e experienciar a versatilidade do farmacêutico comunitário.

2.1.3 Aconselhamento Farmacêutico

Uma das prioridades e maiores missões da Farmácia de Celas é o aconselhamento farmacêutico de excelência. Desde o início do meu estágio foi-me transmitido a necessidade de garantir o total esclarecimento do utente acerca da sua medicação, privilegiando a relação de confiança entre farmacêutico e utente. Ao proporcionar um atendimento de qualidade é fundamental um bom enquadramento na situação que nos surge ao balcão, bem como a transmissão de conhecimento sobre o uso racional e responsável do medicamento. A nossa função enquanto profissionais de saúde é assegurar um tratamento de qualidade, efetividade e segurança, considerando sempre o bem-estar do utente. São estes valores que me foram, não só transmitidos como mostrados, por todos os elementos da equipa, e que levo como exemplo para a minha prática profissional futura.

2.1.4 Dinamização constante da Farmácia

A farmácia para além de ser um espaço de prestação de serviços e dispensa de medicação, é um espaço de venda. A organização adequada do mesmo contribui para a maior rentabilidade e para uma resposta mais rápida às necessidades dos seus clientes. A Farmácia de Celas aposta muito na dinamização do seu espaço, com o objetivo de implementar estratégias de venda tanto de novos produtos, como também daqueles que têm com baixa rotatividade. Assim, o layout da farmácia, ações de marketing e publicidade estão sempre em constante adaptação face ao mercado. A aderência da farmácia ao cartão saúde contribui muito para estimulação de vendas e fidelização dos clientes. No decorrer do meu estágio participei em várias estratégias de *marketing*, campanhas, desenvolvimento de conteúdo digital nas redes sociais da farmácia, semanas temáticas, sessões de aconselhamento de marcas específicas e reorganização do espaço. Deste modo, consegui obter conhecimento sobre a gestão e organização de uma farmácia, estratégias de *marketing* comercial, bem como a elucidação de procedimentos de vendas cruzadas.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Nomes comerciais de medicamentos

O mercado farmacêutico atualmente é muito vasto, havendo variedade de produtos com nomes comerciais distintos, pelo que me deparei com a dificuldade de associar o princípio ativo com o nome comercial do mesmo. Senti maioritariamente esse obstáculo quando iniciei o atendimento ao público, situação onde o utente comum associa quase sempre o nome comercial à medicação que faz, sendo desafiador, numa primeira instância, ter a perceção da substância ativa em questão. Estes momentos faziam com que a insegurança durante o aconselhamento fosse maior. No entanto, com o passar do tempo, foi possível superar esta adversidade com a familiarização dos medicamentos, tendo sido fulcral a passagem pela gestão do *backoffice*, nomeadamente a receção de encomendas.

2.2.2 Área veterinária

Quando confrontada com a realidade da farmácia comunitária, reconheci a falta de confiança e dificuldade no aconselhamento na área de veterinária. No plano de estudos de MICF apenas temos uma unidade curricular neste campo, no último semestre teórico de curso, onde são incluídas outras sete unidades curriculares, podendo haver dificuldade em reter conhecimento importante nesta área. A componente teórica fica aquém das situações

que se vivenciam no dia-a-dia da farmácia comunitária, podendo haver uma melhoria nesta unidade curricular no sentido de ser mais direcionada para o aconselhamento farmacêutico. Esta lacuna foi atenuada com a ajuda de toda a equipa e com a realização de um manual de aconselhamento de veterinária que consegui elaborar durante o estágio.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Formações

Ao longo do estágio surgiu a oportunidade de ingressar em várias formações que englobaram áreas diferenciadas. Estas formações são efetuadas com delegados de saúde representativos de marcas, com o objetivo de promover novas linhas de produtos, reforçar as características de um dado medicamento e, também, facultar-nos dicas durante o aconselhamento. Na vertente da dermocosmética, destaco a formação do grupo L'oreal, englobando as marcas Vichy®, La Roche-Posay®, CeraVe® e SkinCeuticals®, onde pude obter conhecimento sobre diferentes situações clínicas, como acne, envelhecimento, rosácea, hiperpigmentação, etc. Destaco também a formação da PharmaNord e os seus suplementos alimentares Bioactivo®, que tornou claro o peso significativo que o aconselhamento farmacêutico tem nesta área. Participei também noutras formações onde foram tratadas temáticas de intervenção nas infeções vaginais, infeções gastrointestinais e nutrição. Senti que foi uma oportunidade de alargar o meu conhecimento acerca das marcas existentes na farmácia, fomentando o sentimento de segurança em futuros aconselhamentos.

2.3.2 Heterogeneidade de utentes

A Farmácia de Celas apresenta-se num local de convergência de diferentes hospitais, recebendo diariamente utentes de fora de Coimbra, bem como os seus utentes habituais. Devido a esta localização estratégica acabei por contactar com dois tipos diferentes de atendimento. Por um lado, a farmácia possui os seus utentes fidelizados, da comunidade onde está inserida, existindo maioritariamente um acompanhamento farmacêutico da terapêutica. Por outro lado, temos os utentes de passagem, com situações clínicas muito díspares, abrindo a possibilidade de um aconselhamento diversificado. Esta heterogeneidade acabou por ser uma oportunidade de desenvolvimento, uma vez que não só aumentei como adquiri novo conhecimento em variadas vertentes de atuação enquanto farmacêutica.

2.4 Ameaças

2.4.1 Medicamentos esgotados

No final do ano de 2022 e no princípio deste ano as farmácias portuguesas passaram por um período de escassez em relação a alguns medicamentos. As limitações de fabrico nos laboratórios, e os picos de procura para determinadas substâncias ativas levaram a um esgotamento de medicação. Durante todo o meu estágio presenciei esta carência, principalmente nas marcas: Ozempic®, Ovestin®, Inderal®, Rivotril®, entre outras.¹ Estando estes medicamentos associados a terapêuticas contra a hipertensão e diabetes, muitas pessoas foram obrigadas a procurar junto do seu médico alternativas no mercado, como medicamentos genéricos ou até mesmo outra substância ativa. Consegui sentir a frustração e a preocupação dos utentes perante esta situação, pois trata-se de medicação crónica e, sem ela, o seu estado de saúde poderia agravar. Nós, como profissionais de saúde, tentamos sempre procurar soluções para este tipo de constrangimentos, no entanto esta situação é imprevisível e está fora do nosso alcance. Como forma de controlo, criaram-se listas de espera designadas para medicamentos esgotados, para haver uma melhor gestão no momento de retoma de *stock*.

3. Casos Práticos

3.1 Caso I – Infecção gastrointestinal

Um utente do sexo masculino, com cerca de 30 anos, desloca-se à farmácia e refere que na noite anterior apresentou episódios de diarreia e cólicas muito fortes, acredita que tenha sido originado por alimentos contaminados, ou seja de origem infecciosa. Procurava um aconselhamento farmacêutico para o alívio desta sintomatologia. Primeiramente questionei o utente de quantas dejeções teve no período que referiu, bem como a existência de febre, sangue, muco ou pus nas fezes. O utente referiu que teve cerca de 4 dejeções, não obteve febre e a presença de sangue, muco ou pus era negativa. Neste seguimento conclui que se tratava de uma diarreia de carácter agudo, onde fiz um aconselhamento baseado no tratamento sintomático. Para as cólicas recomendei Butilescopolamina Conforpam® 10mg, cerca de 1 a 2 comprimidos revestidos 3 a 5 vezes por dia. A ação espasmolítica que exerce sobre a musculatura lisa do trato gastrointestinal, leva ao alívio de espasmos desta natureza. Reforcei que este medicamento não deve ser tomado de forma contínua, não ultrapassando 3 dias². Para a diarreia aguda indiquei o dispositivo médico LenoDiar Adult®, 2 cápsulas 2 a 3 vezes por dia, em função da gravidade do distúrbio gastrointestinal. Na sua composição possui

Actitan-P (complexo molecular de taninos) e polifenóis, que atuam na redução das descargas de diarreia, uniformizam a consistência das fezes e ajudam no equilíbrio da função intestinal. O Actitan atua através de três mecanismos de ação. Por um lado, possui uma ação protetora, criada pela fração tanínica que gera um filme com um efeito barreira contra microrganismos, nomeadamente complexa e neutraliza as proteínas virais, bacterianas e inflamatórias. Por outro lado, tem uma ação antioxidante que neutraliza a irritação da mucosa. E ainda possui uma ação eubiótica que favorece o bem-estar da flora bacteriana³. Para o reequilíbrio da flora intestinal e reposição de eletrólitos, aconselhei o simbiótico Atyflor Hydra+[®]. A posologia recomendada é 1 saqueta por dia dissolvida em 200ml de água, durante ou depois da refeição. Possui um conjunto de bactérias probióticas, prebióticos e sais de reidratação oral, com o objetivo de prevenir a desidratação causada pela perda de fluídos na diarreia, bem como restabelecer a microbiota intestinal⁴. Nas indicações não farmacológicas reforcei a importância da ingestão de líquidos, cerca de 3L por dia, iniciar a alimentação com pequenas quantidades de alimentos adstringentes (ex: sopa, puré de cenoura, peixe cozido), evitar bebidas alcoólicas bem como o café, e por fim lavar bem as mãos antes e depois de ir à casa de banho e antes das refeições. Se a diarreia se prolongar por mais de 3 dias o utente deve ser encaminhado ao médico.

3.2 Caso 2 – Lesão na mucosa bucal

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 25 anos, dirige-se à farmácia com uma lesão na mucosa bucal no interior dos lábios, apresenta a zona central branco-amarelada circundada por um perímetro inflamado de cor vermelha. A utente informa que tem duração de 1 semana, queixa-se que lhe dói muito a escovar os dentes ou qualquer outro movimento com os lábios, procura algo que lhe alivie e trate a lesão. Depois de uma primeira avaliação da situação aconselhei o gel Bexident Aftas[®], composto por ácido hialurónico, aplicando 3 a 4 vezes por dia diretamente sobre a lesão⁵. Este produto vai criar uma película que alivia a dor logo na primeira aplicação, para além disso protege contra agentes externos, hidrata o tecido danificado e acelera a cicatrização. Relembrei a utente para não ingerir líquidos ou alimentos até 30 minutos após aplicação. Para evitar o desenvolvimento de uma infeção bucal, indiquei o gel Perio-Aid Intensive Care[®], composto por 0,12% clorexidina, um antisséptico capaz de inibir a proliferação bacteriana. Este gel tem a particularidade de poder ser usado como pasta de dentes ou aplicado diretamente na área afetada⁶. Nas medidas não farmacológicas, expliquei a importância de manter uma higiene oral adequada para evitar o desenvolvimento de infeções.

Utilização de uma escova de dentes de tamanho adequado e macia, de modo que a limpeza seja menos traumática. E ainda a utilização colutórios para completar a rotina de limpeza dental. Nos próximos dias referi o cuidado de evitar alimentos muito quentes e condimentados.

3.3 Caso 3 – Candidíase vaginal

Uma utente de sexo feminino, de 20 e poucos anos, desloca-se à farmácia com suspeita de uma infeção vaginal, mas não sabe ao certo qual o tipo, procura aconselhamento farmacêutico. Para tentar perceber a etiologia da infeção questionei a utente sobre o corrimento, nomeadamente a cor, se tinha odor, o aspeto, a presença ou não de prurido e a duração da sintomatologia. A utente referiu que o seu corrimento era de cor branca e espesso, não tinha cheiro, causava-lhe prurido e desconforto, o começo dos sintomas foi súbito e recente. Concluí então que se tratava de uma infeção vaginal de caráter fúngico, ou seja, uma candidíase vaginal. Para o tratamento antifúngico aconselhei Ginocanesten® creme vaginal com aplicador, contem na sua formulação 1% de clotrimazol (1g de creme possui 10mg de clotrimazol) que, internamente, vai tratar a candidíase, e aplicando externamente acalma os sintomas associados ⁷. Indiquei que o creme vaginal deveria ser aplicado profundamente e ao deitar, numa posição deitada, durante 6 dias consecutivos. Reforcei que nas situações de infeção vaginal é muito importante realizar uma higiene íntima adequada com produtos que respeitem o ph ácido da vagina. Neste sentido aconselhei utilização de um gel de limpeza íntimo Lactacyd Suavizante® a ph 3,5 constituído por ácido láctico, extratos de margaridas azuis e aloe vera , possui um efeito calmante na mucosa irritada e, ao mesmo tempo, restabelece o equilíbrio natural da zona íntima ⁸. A utente questionou ainda se deveria ter algum cuidado com as relações sexuais. Referi que durante o período de tratamento não é recomendado pois a região afetada está bastante sensível e inflamada, sendo desconfortável, para além disso, pode comprometer a eficácia do tratamento. Reforcei ainda que a candidíase vaginal não é considerada uma doença sexualmente transmissível.

3.4 Caso 4 – Infeção respiratória

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia referindo que estava muito constipada. Questionei qual a sua sintomatologia bem com a duração da mesma. Disse que se encontrava congestionada, com dor de garganta e dificuldade ao engolir, tosse com expetoração e dores de cabeça, sintomas que prevaleciam há 3 dias. Não tinha

febre nem dores musculares. Questionei também se possuía algum problema de saúde e se já tinha tomado algum medicamento previamente, respondeu negativamente. Para a congestão nasal, tosse produtiva e dores de cabeça recomendei o Antigrippine Trieffect Tosse[®] em saquetas para solução oral. É constituído por 500mg de paracetamol - um analgésico que alivia a dor de cabeça e dor de garganta também; 10mg de cloridrato de fenilefrina - um agonista dos recetores alfa-adrenérgicos do trato respiratório, consegue induzir a vasoconstrição e redução da inflamação da mucosa, indicado para a congestão nasal; 200mg de guaifenesina - um expetorante que fluidifica as secreções, tornando-as menos viscosas e mais facilmente expelíveis, para a tosse produtiva. Relativamente à posologia, indiquei 1 saqueta a cada 4 a 6 horas, conforme necessário, até um máximo de 4 saquetas por dia ⁹. O conteúdo da saqueta deve ser dissolvido em 250ml de água morna, o facto de ter esta forma farmacêutica obriga a utente a ingerir líquidos, muito importante nas constipações. Para a dor de garganta aconselhei as pastilhas Strepfen[®] Mel e Limão, possui 8,75mg de flurbiprofeno, substância ativa com propriedades anti-inflamatórias e analgésicas que atua diretamente na boca e orofaringe. Aconselhei a administração de uma pastilha de 4 em 4 horas, evitando a ingestão de líquidos e alimentos nos 20 minutos posteriores, com o intuito de ter o melhor efeito local ¹⁰. Relativamente à limpeza da mucosa nasal reforcei a importância do uso de água do mar, pelo que aconselhei uma hipertónica que atua de forma descongestionante. Por último, para o reforço do sistema imunitário, recomendei um suplemento alimentar composto com vitamina C 1000mg, em comprimidos efervescentes de toma diária única, de preferência de manhã. Nas medidas não farmacológicas destaquei a relevância a ingestão regular de líquidos nem muito quentes, nem muito frios, ter uma alimentação variada e equilibrada, e um descanso adequado.

3.5 Caso 5 – Reação Alérgica

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, deslocou-se à farmácia pedindo aconselhamento farmacêutico relativamente à reação alérgica na pele que apresentava. A utente continha pequenas borbulhas vermelhas, já inflamadas, que percorriam o tronco, braços e rosto. Causava-lhe desconforto e muito prurido, sintomas que prevaleciam há 3 dias. Primeiramente questionei se era alérgica a algum alimento, algum animal, se tomava medicação nova, se esteve exposta a algum alérgeno e se alguma vez tinha ocorrido a mesma situação. A utente referiu que não tinha feito nada de diferente na sua rotina normal, e que desconhecia a etiologia da reação alérgica. Numa abordagem mais focada em acalmar a pele, aconselhei o gel Alerpik[®], composto por Calamina, Aloé Vera e D-Pantenol. Esta formulação vai acalmar a

irritação na pele, possui propriedade antibacterianas e antifúngicas que evitam o desenvolvimento de infeções, e ainda possui um efeito hidratante, anti-inflamatório e cicatrizante. Indiquei a aplicação nas zonas afetadas 3 a 4 vezes por dia. Em associação aconselhei um anti-histamínico oral Cetirizina 10mg, 1 comprimido revestido uma vez por dia, com o intuito de aliviar o sintoma de prurido desencadeado da reação alérgica¹¹. Nas medidas não farmacológicas reforcei o facto de evitar coçar a zona infetada para impedir possíveis lesões, aplicar compressas de água fria para ajudar na redução da inflamação e do prurido, mudar a roupa da cama, usar roupas que evitem a irritação da pele como por exemplo roupas de algodão. Comuniquei ainda se após 2-3 dias os sintomas não melhorarem, para a utente de dirigir ao médico.

4. Conclusão

Os quatro meses na Farmácia de Celas permitiram-me concluir o impacto que a profissão farmacêutica tem na sociedade, sendo este de extrema importância e responsabilidade.

Esta experiência foi muito enriquecedora, tanto a nível profissional como pessoal. O estágio deu-me a possibilidade de solidificar conhecimento teórico que obtive ao longo do curso, e ainda adquirir outras competências também importantes do ponto de vista pessoal como o espírito e trabalho de equipa, a resiliência e a empatia.

Quero agradecer à Farmácia de Celas, e a toda a equipa, Dra. Cláudia Silvestre, Dra. Catarina Moreira, Dra. Rita Teixeira, Dra. Raquel Calvo, Cristina Melo, Isabel Marques e Hugo Vale, pela disponibilidade e simpatia com que me acolheram, e por todos os ensinamentos partilhados.

Acabo este estágio curricular com o sentimento de missão cumprida, com uma bagagem de experiências e aprendizagens que vão, com toda a certeza, ajudar no meu crescimento profissional. Estes meses vieram elucidar que o farmacêutico consegue fazer a diferença na vida dos utentes, o que é extramente lisonjeador.

Proximidade, aconselhamento, confiança, humanidade, profissionalismo e educação em saúde são as palavras que, para mim, representam o farmacêutico comunitário e tudo o que uma farmácia simboliza.

5. Bibliografia

1. SARAMAGO, João; LINO, Rita - **Farmácias do País com centenas de medicamentos esgotados**. 14 nov. 2022. [Consultado a 18 abril 2023]. Disponível em <https://www.cmjornal.pt/sociedade/detalhe/farmacias-do-pais-com-centenas-de-medicamentos-esgotados>
2. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Butilescopolamina Conforpam 10 mg** [Consultado a 4 abril 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
3. ABOCA - **LenoDiar Adultos** [Consultado 4 abril 2023]. Disponível em: <https://www.lenodiar.it/lenodiar-aboca/lenodiar-adulti/>
4. GRUPO ITALFARMACO PORTUGAL - **Atyflor** [Consultado 4 abril 2023]. Disponível em: <https://www.atyflor.pt/>
5. ISDIN - **Bexident AFTAS Gel** [Consultado 18 abril 2023]. Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/bexident/aftas-gel>
6. FAES FARMA PORTUGAL - **PERIO AID Intensive Care Gel Dentífrico** [Consultado 18 abril 2023]. Disponível em: <https://faesfarma.pt/produtos/perio-aid/perio-aid-intensive-care-gel-dentifrico/>
7. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Gino-Canesten 10 mg/g creme vaginal** [Consultado 18 abril 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. Lactacyd - **Lactacyd Suavizante** [Consultado 18 abril 2023]. Disponível em: <https://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-pharma-suavizante/>
9. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Antigrippine Trieffect Tosse, 500 mg + 200mg + 10 mg, Pó para solução oral** [Consultado 18 abril 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Strepten Laranja sem açúcar 8,75 mg pastilhas** [Consultado 18 abril 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
11. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Cetirizina Bluepharma 10 mg comprimidos revestidos por película** [Consultado 18 abril 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

PARTE II

Relatório de Estágio em Consultoria e Gestão de Farmácias

Sob orientação do Dr. João Dias



Lista de Abreviaturas

ANF: Associação Nacional de Farmácias

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

KPI: *Key Performance Indicators*

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PAD: Plano de Avaliação de Desempenho

PDCA: *Plan, Do, Check, Act*

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

1. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) oferece um amplo plano curricular que abrange diferentes intervenções farmacêuticas em áreas polivalentes. A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona aos alunos do 5º ano a oportunidade de realizarem um estágio curricular em outras áreas profissionais, para além do obrigatório em farmácia comunitária. Para o meu segundo estágio, optei por ingressar na empresa de consultoria e gestão de farmácias Glintt Business Solutions Lda., no departamento Business Consulting - Adjustt. Durante um período de três meses, de Maio a Julho, participei num estágio curricular de carácter progressivo. Inicialmente recebi a formação necessária nas várias secções de trabalho englobado na consultoria, de forma a preparar-me para o trabalho de campo que se seguia. Com o intuito de experienciar na prática o trabalho, e ter um papel mais ativo, acompanhei os consultores da equipa de Coimbra e Leiria nas visitas às várias farmácias clientes.

O seguinte relatório vai ser estruturado por uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), de forma a avaliar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que identifiquei no decorrer do meu estágio.

2. Glintt Business Solutions Lda.

Em 2012 as farmácias enfrentaram uma crise em que mais de 20% das mesmas foram alvo de processos de insolvência e de falência. Com intuito de garantir a sua sustentabilidade, a Associação Nacional de Farmácias (ANF) desenvolveu um projeto piloto de consultoria e gestão de farmácias em março de 2014. A sua atividade começou em 2016, em parceria com o instituto *kaizen*, como um serviço disponível para as farmácias associado à Glintt. A necessidade de criação de uma marca que representasse uma consultoria especializada, com foco no negócio das farmácias, fez com que, em 2018, nascesse a Adjustt. Através da identificação de ineficiências e oportunidades de melhoria, é elaborado um plano de ação, a fim de construir um trabalho conjunto com as farmácias. Pretende obter uma visão completa do negócio da farmácia, pela interação nas várias áreas, desde a conceção de novos espaços, equipamentos, *software*, assistência técnica e apoio estratégico do negócio ¹.

A sua visão é centralizada em quatro pilares: eficiência operacional, gestão económica e financeira, gestão de recursos humanos e, gestão comercial e de *marketing*. A eficiência operacional tem como foco procurar os melhores métodos operacionais de atendimento,

gestão de stocks e análise de indicadores. O objetivo da gestão económico-financeira é o planeamento e controlo orçamental, análise de rácios e tesouraria. A gestão de recursos humanos tem como intuito a definição de funções, objetivos, avaliação de desempenho, plano de formação e satisfação dos colaboradores. Por fim, a gestão comercial e marketing trata de gerir compras, categorias de produtos, postos de venda, clientes e, ainda, a dinamização da ferramenta saúde. A filosofia *kaizen* acaba por ser a “cola” entre estes quatro pilares, onde é constantemente aplicada para proporcionar melhorias consistentes no quotidiano da farmácia. Esta metodologia é, também, contínua no trabalho do consultor.

3. Análise SWOT

3.1 3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Equipa

A equipa da Adjustt marcou o meu estágio pela sua simpatia, dinâmica, abordagem de trabalho organizada e um ótimo espírito de equipa e colaboração. Durante estes três meses senti que houve um cuidado acrescido no acolhimento das estagiárias da FFUC, principalmente pelo orientador de estágio *Senior Manager* João Dias, que sempre se mostrou disponível para qualquer dúvida e demonstrou a devida preocupação em ter um plano para cada semana de estágio. Nas visitas às farmácias acompanhei um consultor da equipa de Coimbra e Leiria, tendo a oportunidade de estar com vários elementos no meu dia a dia. Senti que fui integrada no trabalho de campo, havendo em todas as situações, uma explicação e enquadramento de cada função que estava a ser realizada, o que enriqueceu a minha experiência. Todos os consultores têm um trabalho de qualidade e de responsabilidade e exercem as suas funções com um objetivo comum: a melhoria contínua da farmácia.

3.1.2 Trabalho em campo

De um modo mais prático, consegui estar presente num dia normal de um consultor, observando as tarefas realizadas. O serviço da Adjustt realiza-se através de visitas às farmácias clientes, que dependendo do plano, poderá ser mensal ou bimensal. Durante as visitas foram abordados, de forma mais pronunciada, temas específicos de consultoria que considero um ponto positivo no meu estágio.

Ao nível da eficiência operacional foi abordado e avaliado, através da ajuda das ferramentas desenvolvidas pela Glintt, como o *sifarma.gest*, os valores de crédito a clientes, as devoluções por regularizar, o peso das reservas no inventário global da farmácia e a

percentagem dos erros do *stock*. A partir destes valores conseguimos ter uma visão dos pontos críticos e das oportunidades de melhoria.

No que diz respeito à gestão económico-financeira, pude obter uma compreensão detalhada do negócio por meio da plataforma *sifarma.gest*. Esta ferramenta permite obter uma visão 360° do desempenho do negócio da farmácia através do acesso a dados necessários para uma gestão eficiente. A sua funcionalidade possibilita a realização de variadas análises que auxiliam a tomada de decisões.

Na gestão dos recursos humanos, presenciei o desenvolvimento do plano de avaliação de desempenho (PAD) que tem como intuito identificar pontos críticos, ou *key performance indicators* (KPI), para a avaliação do desempenho dos colaboradores da farmácia. Nesta atividade faz-se um alinhamento estratégico da farmácia, estabelecendo metas para apreciação. Alguns exemplos de KPI's são a percentagem do número de atendimentos com o utente identificado, a percentagem do valor de margem bruta, a quota dos genéricos, o saldo do cartão de fidelização saúda, entre outros.

No âmbito da gestão comercial e marketing, foram realizadas atualizações nos protocolos sazonais de aconselhamento em várias áreas de intervenção farmacêutica. Estas atualizações envolveram a seleção de produtos com maior volume de *stock* na farmácia ou produtos que não são estimulados de maneira recorrente no aconselhamento dos colaboradores, e que, consoante a necessidade do utente, podem ser uma oportunidade de venda.

O *assessment* ou avaliação tem como objetivo posicionar a farmácia num segmento de maturidade, de acordo com as boas práticas de gestão implementadas. Na prática, há uma validação da boa execução dos quatro pilares acima mencionados, bem como uma avaliação da contínua implementação da filosofia *kaizen*. Com base nesta abordagem, é possível desenvolver um plano de ação personalizado, que leve em consideração as necessidades, expectativas e recursos disponíveis.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Duração do estágio

Tendo em conta os limites estipulados para a realização dos estágios curriculares, e a respetiva apresentação dos relatórios e monografias, é compreensível que o período disponível para a realização do estágio seja restrito. No entanto, no término dos três meses desta experiência, percebi que havia ainda mais conhecimentos a serem adquiridos. A Adjustt possui um vasto número de serviços e intervenções que são realizadas na farmácia que,

durante a prática, não conseguiram ser abordadas. Também a nível de trabalho teórico, foram efetuadas várias formações que não foram consolidadas no trabalho de campo.

3.2.2 Estágio observacional

Durante o estágio, a minha participação prática consistiu essencialmente em acompanhar os consultores nas visitas a farmácias, sendo que eles eram os responsáveis pela execução de todas as tarefas. Como estagiária, as minhas funções acabavam por ser de carácter observacional e de auxílio nas tarefas do consultor. Embora a minha atuação tenha sido limitada, compreendo as motivações deste método de estágio, uma vez que o trabalho dos consultores requer muita responsabilidade e os temas abordados durante as visitas a farmácias são, por vezes, mais sensíveis, o que cria uma barreira clara para o estagiário. Contudo, foi-nos proposto, no final do estágio, fazer uma ficha de projeto com o objetivo de propor um tema inovador para implementar numa farmácia fictícia. Neste projeto consegui autonomamente analisar pontos críticos e sugerir várias atividades para estimular esse projeto. No mesmo contexto, também tive a oportunidade de produzir um quadro *kaizen*, projeto este baseado em dados de uma farmácia real. Todavia, registo este ponto fraco pois acredito que teria alcançado um maior desenvolvimento profissional se tivesse a oportunidade de realizar estas atividades no terreno em conjunto com os consultores.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Contacto com uma nova área

Muito do trabalho efetuado na Adjustt é de gestão, seja ela de recursos humanos, como comercial e económico. Trata-se de uma área que não é muito desenvolvida durante o curso de MICF, e foi, sem dúvida, uma oportunidade de explorar novos conhecimentos.

Adquiri uma visão alargada do negócio da farmácia comunitária, assim como outras *soft skills* que me vão ser úteis no futuro, como a comunicação, resiliência, resolução de problemas e organização. Valorizei igualmente as ferramentas de trabalho que desenvolvi durante este período, principalmente a utilização do excel, que acaba por ser uma peça essencial no trabalho do consultor. Em geral, fiquei com uma visão mais crítica sobre a área de desenvolvimento de negócio e de melhoria contínua.

3.3.2 Conhecimento da Filosofia Kaizen

Kaizen significa melhoria contínua em japonês, trata-se de uma filosofia que se aplica em vários setores, incluindo farmácias, com o intuito de inserir melhorias consistentes no cotidiano. Nas farmácias, o objetivo é melhorar a rentabilidade, evoluir a capacidade de resposta e valor ao cliente, reduzir o tempo de desperdício da atividade operacional e implementar uma cultura de melhoria contínua. Na prática, esta filosofia aplica-se no *backoffice* pela arrumação e limpeza do espaço, bem como na revisão dos processos de atendimento, provisionamento e recepção de encomendas, melhorando assim a eficiência do fluxo. Existem quatro níveis de *kaizen* diário aplicados na realidade de uma farmácia: o nível 1 retrata a organização dos colaboradores estabelecendo o hábito de reuniões de equipa ou reuniões *kaizen*, aqui é abordado o planeamento da semana ou do mês, ações que têm de ser esclarecidas entre todos os colaboradores, revisão de indicadores de avaliação, entre outros. Há sempre um suporte visual em forma de quadro de *kaizen*, onde são expostos a missão da farmácia, a identificação da equipa, os indicadores que estão a ser avaliados, as campanhas em vigor nesse mês, sugestões de melhoria, o PDCA (*plan, do, check e act*), entre outros. O nível 2 está relacionado com a organização do espaço de trabalho, com a finalidade de aumentar a eficiência no dia-a-dia. O nível 3 tem como intuito a normalização do trabalho, havendo assim uma maior autonomia das equipas. O nível 4 é referente ao resultado da melhoria dos processos. Com a oportunidade de presenciar esta metodologia em ação, verifiquei que impacta positivamente a rotina de uma farmácia comunitária.

3.4 Ameaças

3.4.1 Resistência à mudança dos colaboradores

Em certas situações presenciei alguma resistência por parte dos colaboradores da farmácia aos métodos de comportamento instituído pela Adjustt. Isto acontece principalmente em colaboradores mais velhos, que possuem a mesma rotina de trabalho há vários anos, e por isso mostram alguma relutância em colaborar com uma nova abordagem. No entanto, os consultores da Adjustt estão preparados para este obstáculo, conseguindo contornar a situação através da comunicação e da exemplificação de que estes novos métodos de trabalho são capazes de melhorar a eficiência da farmácia e, conseqüentemente, a sua rentabilidade. Apesar de ter aprendido como lidar com a intransigência em relação à mudança, considero esta uma ameaça externa no período do meu estágio.

4. Conclusão

A FFUC é uma instituição que se destaca das demais que lecionam o curso de MICF ao proporcionar aos seus alunos a oportunidade de contactarem com áreas profissionais diferenciadas, em contexto de estágio curricular. A formação académica deste curso é muito abrangente, havendo conhecimentos teóricos que se aplicam em diversas áreas da profissão farmacêutica. Esta chance de contactar com realidades distintas do ramo farmacêutico abre portas e possibilidades aos estudantes no mercado de trabalho.

Durante o estágio curricular realizado na Glintt Business Solutions Lda., nomeadamente no departamento Adjustt, tive a oportunidade de me envolver num setor que me despertava curiosidade, permitindo-me adquirir novos conhecimentos e desenvolver habilidades profissionais e pessoais. Esta oportunidade de contactar com o mundo empresarial, especificamente na consultoria e gestão de farmácias comunitárias, foi extremamente enriquecedor e elucidante, tendo criado uma visão mais clara e objetiva daquilo que é a melhoria contínua, a inovação esperada neste setor e de tudo o que acontece por detrás do negócio das farmácias.

Quero agradecer a toda a equipa Adjustt e ao orientador de estágio, *Senior Manager* João Dias, por toda a disponibilidade, simpatia e conhecimentos transmitidos no decorrer destes três meses. Foi, sem dúvida, uma experiência importante para o delineamento do meu projeto futuro.

5. Bibliografia

1. GLINTT – **Mercado Pharma** [Consultado 17 julho 2023]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/mercados/Pharma/Paginas/Home.aspx>

PARTE III

Monografia

“Infeções oportunistas do trato respiratório em doentes portadores do VIH”

Sob orientação do Professor Doutor Tiago Lima

Lista de Abreviaturas

- (+)ssRNA:** RNA de cadeia simples com polaridade positiva
- ALT:** Alanina aminotransferase
- AST:** Aspartato aminotransferase
- b.i.d:** *bis in die*/duas vezes ao dia
- BAAR:** Bacilo álcool-ácido resistente
- BCG:** *Bacillus Calmette-Guérin*
- CCR5:** CC - recetor da quimiocina tipo 5
- CD4:** Grupo de diferenciação 4
- CPI:** Complexo de pré-integração
- CXCR4:** CXC - recetor da quimiocina tipo 4
- CYP1A2:** Citocromo 1A2
- CYP2B6:** Citocromo 2B6
- CYP2D6:** Citocromo 2D6
- CYP3A4:** Citocromo 3A4
- dsDNA:** DNA de cadeia dupla
- ECDC:** Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças
- Env:** Gene *envelope*
- Gag:** Gene *group specific antigen*
- GALT:** Tecido linfoide associado ao intestino
- Hib:** *Haemophilus influenza* tipo b
- HRZE:** Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol
- IGRA:** Teste *Interferon- γ Release Assays*
- IN:** Integrase
- INNTRs:** Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa
- INTRs:** Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
- IO:** Infecções oportunistas
- IPs:** Inibidores da protease
- ITIs:** Inibidores da transferência de cadeia da integrase
- IV:** Via intravenosa
- PAC:** Pneumonia adquirida na comunidade
- PaO₂:** Pressão parcial de oxigénio
- PCP:** Pneumonia *Pneumocystis*

Pn13: Vacina conjugada pneumocócica de 13 serotipos
Pn23: Vacina polissacárida pneumocócica de 23 serotipos
PNV: Plano Nacional de Vacinação
Pol: Gene *polymerase*
PR: Protease
PSI/IGP: *Pneumonia Severity Index* / Índice de Gravidade da Pneumonia
PT: Prova cutânea de Tuberculina
RH: Rifampicina + Isoniazida
RI: Resposta imunológica
RNaseH: Ribonuclease H
SI: Sistema imunitário
SIDA: Síndrome da imunodeficiência adquirida
SIRI: Síndrome inflamatória de reconstituição imune
SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprima
SNC: Sistema Nervoso Central
T CD4⁺: Linfócito T CD4 ativado
t.i.d: *ter in die*/três vezes ao dia
TARV: Terapêutica antirretroviral
TB: Tuberculose
Th: Linfócito T *helper*
TR: Transcriptase reversa
VIH: Vírus da imunodeficiência humana
VIH-1: Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
VIH-2: Vírus da imunodeficiência humana tipo 2

Resumo

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) atinge as células do grupo de diferenciação 4 (CD4) do sistema imunitário (SI) humano. Como resultado, os indivíduos infectados atingem um estado de imunodeficiência, que acaba por aumentar o risco da existência de coinfeções por patógenos que, normalmente, são controlados por uma resposta imunitária (RI) eficiente. Sem tratamento eficaz, a infecção viral progride até se atingir a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), caracterizada pelo surgimento de infecções oportunistas (IO). Com a introdução da terapêutica antirretroviral (TARV), a restauração do SI é estabelecida, verificando-se assim uma redução da incidência de IO. No entanto, estas continuam a ser uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade no doente com VIH. Os órgãos do sistema respiratório, nomeadamente os pulmões, são um dos mais atingidos pelas IO, estando, portanto, os doentes com VIH mais suscetíveis a infecções do trato respiratório como a tuberculose (TB) causada por *Mycobacterium tuberculosis*, a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) bacteriana causada por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, e a pneumonia *Pneumocystis* (PCP) causada por *Pneumocystis jirovecii*.

Neste trabalho serão revistos conteúdos sobre a etiologia destas IO, as formas de interação com o VIH e os diferentes tipos de tratamento disponíveis quando existem estas coinfeções. Por outro lado, serão, também, revistos os efeitos adversos e interações associados aos diferentes regimes terapêuticos, bem como métodos de prevenção e intervenção farmacêutica no doente com VIH e IO.

Palavras-chave: Infecção oportunista, Pneumonia adquirida na comunidade bacteriana, Pneumonia *Pneumocystis*, Síndrome da imunodeficiência adquirida, Tuberculose, Vírus da Imunodeficiência humana.

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) infection affects cells of the cluster of differentiation 4 (CD4) of the human immune system (IS). As a result, infected individuals reach a state of immunodeficiency, which ultimately increases the risk of co-infections with pathogens that are normally controlled by an efficient immune response (IR). Without effective treatment, the viral infection progresses to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), characterized by the emergence of opportunistic infections (OI). With the introduction of antiretroviral therapy (ART), restoration of the IS is established, leading to a reduction in the incidence of OI. However, these infections remain among the most common causes of morbidity and mortality in HIV patients. Organs of the respiratory system, particularly the lungs, are highly susceptible to OI. Therefore, HIV-infected patients are more prone to respiratory tract infections such as tuberculosis (TB) caused by *Mycobacterium tuberculosis*, community-acquired bacterial pneumonia (CAP) caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, and *Pneumocystis pneumonia* (PCP) caused by *pneumocystis jirovecii*.

This work will review content regarding the etiology of these OIs, their interactions with HIV, and the different types of treatment available when these coinfections are present. Additionally, adverse effects and interactions associated with different therapeutic regimens will also be reviewed, as well as methods of prevention and pharmaceutical intervention in HIV-infected patients with OI.

Keywords: Opportunistic infection, Community-acquired bacterial pneumonia, Pneumonia *Pneumocystis*, Acquired immunodeficiency syndrome, Tuberculosis, Human Immunodeficiency Virus.

I. Introdução

Quatro décadas após a sua descoberta, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), foi e continua a ser um dos problemas de saúde global mais importantes e impactantes do século XX e XXI. O VIH compromete as células do sistema imunitário (SI) diminuindo o seu funcionamento normal, afetando, conseqüentemente, a resposta imunitária (RI). A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) trata-se da última fase da infecção por VIH, e é caracterizada por manifestações clínicas graves, sendo algumas delas conhecidas como doenças definidoras da SIDA, onde se incluem as infecções oportunistas (IO). Com a introdução da terapêutica antirretroviral (TARV) em países desenvolvidos, entre os anos de 1996 e 1997, verificou-se uma diminuição da incidência de IO, a melhoria da qualidade e esperança de vida destes doentes ¹. No entanto, o acesso ao tratamento não ocorreu de uniformemente em todo o mundo, verificando-se, atualmente, o acesso a esta terapêutica em apenas 28,7 milhões dos 38 milhões de doentes infetados ².

Desde os primeiros relatos de VIH/SIDA, o trato respiratório tem representado o local mais atingido pela infecção e pelas comorbilidades que acarreta. No período inicial da epidemia, o pulmão foi afetado em cerca de 90% dos casos, e na era pós TARV esta percentagem reduziu para os 70%. Ademais, as infecções do trato respiratório inferior são 25 vezes mais predominantes em doentes com VIH, quando comparado com indivíduos não infetados, constituindo a principal causa de hospitalizações ¹. A tuberculose (TB) por *Mycobacterium tuberculosis*, a pneumonia adquirida em comunidade (PAC) de etiologia bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, e a pneumonia *Pneumocystis* (PCP) por *Pneumocystis jirovecii* são as IO do trato respiratório mais frequentes associados aos doentes infetados com VIH ^{1:3}.

A presente revisão tem como objetivo estudar os mecanismos fisiopatológicos inerentes às IO, analisar a interação das mesmas com o VIH, tendo em consideração os diferentes tipos de tratamento disponíveis e os potenciais efeitos adversos. Adicionalmente, serão explorados métodos de prevenção e a intervenção farmacêutica em contexto de coinfeção VIH e IO.

2. Vírus da imunodeficiência Humana

2.1 Epidemiologia

No início da década de 1980, o mundo foi confrontado com um novo vírus que, rapidamente, se disseminou e se tornou numa epidemia global. Nesta época, surgiram nos Estados Unidos, os primeiros casos identificados de SIDA ⁴. Atualmente, a infeção por VIH pode ser evitada e controlada. Apesar disso, segundo os últimos dados epidemiológicos mundiais, no final de 2022, cerca de 39 milhões de indivíduos vivem com esta infeção, dos quais aproximadamente 1.3 milhões correspondem a novos diagnósticos, e cerca de 630 000 morreram de causas relacionadas com o VIH ⁵. De acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC), em 2021, 106 508 infeções por VIH foram diagnosticadas em 46 dos 53 países da Europa ⁶. Portugal destaca-se pelas suas elevadas taxas de novos casos de infeção por VIH, com cerca de 1 803, entre os anos 2020 e 2021. Desde 1983 até 2021 foram diagnosticados cerca de 64 257 novos casos de VIH em Portugal, de entre os quais 23 399 evoluíram para SIDA ⁷.

2.2 Classificação

Do ponto de vista taxonómico, o VIH insere-se na família *Retroviridae*, na sub-família *Orthoretrovirinae*, e no género *Lentivirus* ⁸. Existem dois tipos de VIH, o tipo 1 e o tipo 2 - ambos partilham algumas semelhanças, ao nível dos mecanismos de replicação, modos de transmissão e manifestações clínicas. No entanto, também existem diferenças entre eles, nomeadamente, a nível geográfico. Deste modo, verifica-se que o VIH-1 está presente em todo o mundo, responsável pela epidemia global manifestada nos humanos, ao passo que o VIH-2 é, maioritariamente, encontrado na região mais ocidental de África. Finalmente, a nível genómico, verifica-se que os dois tipos de VIH são significativamente diferentes ⁹. Por ser mais prevalente e frequente, nesta revisão apenas será abordado o VIH-1.

2.3 Morfologia

O VIH-1 possui uma forma esférica com um diâmetro de aproximadamente 100 -120 nm. Trata-se de um vírus envelopado, que, estruturalmente, é constituído por proteínas, nomeadamente, a proteína de superfície ou gp120 e a proteína transmembranar ou gp41, encontrando-se fisicamente unidas, fazendo parte do envelope viral, tal como esquematizado na figura 1. O vírus possui também a proteína da matriz p17 e a proteína da cápside p24, em forma de cone truncado. No interior da cápside encontramos o genoma viral que consiste em

duas moléculas de RNA de cadeia simples com polaridade positiva ((+) ssRNA). As proteínas da nucleocápside ou p7, são responsáveis pela estabilização das moléculas de RNA. Dentro da cápside encontram-se, ainda, três enzimas necessárias para o desenvolvimento do ciclo infeccioso do vírus, a protease (PR), a transcriptase reversa (TR) e a integrase (IN). Com um papel igualmente importante, existem ainda, proteínas com funções reguladoras e acessórias na morfologia do VIH-I ¹⁰.

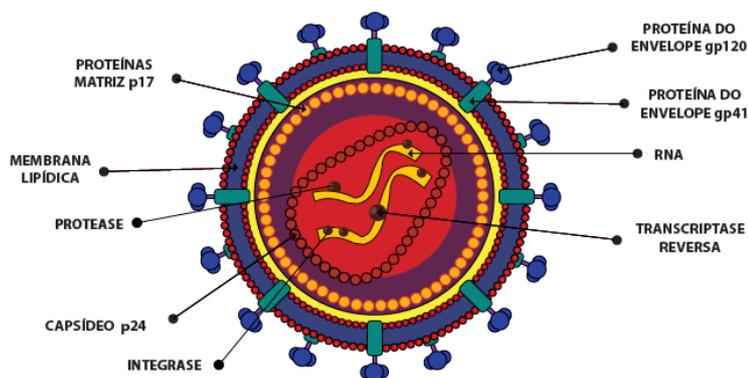


Figura I: Representação esquemática da partícula madura do VIH-I.¹¹

2.4 Genoma

O VIH é composto por três genes principais – “*group specific antigen*” (*gag*), “*polymerase*” (*pol*) e “*envelope*” (*env*) que codificam 16 proteínas virais que desempenham papéis essenciais no ciclo de vida do vírus. Estas englobam as proteínas estruturais, proteínas do envelope e ainda enzimas virais, como mencionado anteriormente. Os restantes genes, onde se incluem os genes *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr/vpx* e *vpu* codificam proteínas reguladoras e acessórias, verificando-se que o gene *vpu* é exclusivamente expresso no VIH-I. O gene *gag* codifica as proteínas estruturais da matriz, cápside e nucleocápside, e ainda parte da protease. O gene *pol* codifica as enzimas TR, IN e parte da PR e, finalmente, o gene *env* codifica as proteínas do envelope ¹⁰.

2.5 Replicação viral

Como todos os vírus, o VIH tem como objetivo replicar-se para garantir a sua sobrevivência no organismo do hospedeiro, neste caso o ser humano. O seu principal alvo são as células do SI, mais concretamente aquelas que possuam na sua membrana o recetor CD4 e co-recetores CC- recetor da quimiocina tipo 5 (CCR5) ou o CXC- recetor da quimiocina tipo 4 (CXCR4) ¹². O CCR5 está presente em macrófagos e monócitos, células dendríticas, e linfócitos T CD4 ativados (T CD4⁺), enquanto o CXCR4 é expresso

constitutivamente em linfócitos. O alvo mais frequente são, portanto, os linfócitos T CD4⁺ ¹³. A replicação viral subdivide-se em três etapas de igual importância – Adsorção e Penetração, Replicação do genoma viral e a Montagem e Maturação viral ¹⁰.

Na primeira etapa, verifica-se a ligação da proteína de superfície gp120 do vírus ao recetor CD4. Esta ligação vai induzir uma alteração conformacional na gp120, que ao estar ligada à proteína transmembranar gp41, passa a expor locais de ligação dos co-recetores (CCR5 e CXCR4), servindo de âncoras para a entrada do vírus. Seguidamente, o peptídeo de fusão presente na gp41 é exposto havendo, assim, a fusão do envelope viral com a membrana celular ¹⁰. A nucleocápside entra na célula hospedeira, é descapsidada por ação das enzimas, e o material genético viral é exposto à maquinaria da célula hospedeira ¹⁴. Uma vez que o VIH possui um genoma de (+) ssRNA, por ação da TR, verifica-se a sua transcrição em DNA de cadeia dupla (dsDNA). Assim, a enzima TR assume dois papéis distintos durante este processo, ou seja, é capaz de se comportar como DNA polimerase, responsável pela síntese de DNA, e como Ribonuclease H (RNase H), que degrada o RNA ¹⁵. No citoplasma da célula hospedeira o dsDNA associa-se a outras proteínas formando o complexo de pré-integração (CPI), que migra, posteriormente, para o núcleo da célula e, por ação da integrase viral, o CPI é integrado no genoma da célula hospedeira formando o provírus. Seguidamente, ocorre a transcrição do genoma viral e a sua tradução em poliproteínas, as quais necessitam de ser clivadas para darem origem às proteínas virais ¹⁰. As proteínas virais derivadas do gene *env*, *gag*, *pol*, *vif*, *nef* e *vpr* migram para a membrana celular iniciando-se, assim, a montagem do vírus, sendo de seguida libertado o vírus imaturo por exocitose. A maturação viral ocorre, fora de célula, quando há a clivagem de outras poliproteínas em proteínas virais, obtendo-se um vírus maduro e infeccioso ¹⁴.

2.6 Transmissão

O VIH está presente nos fluidos corporais, tais como o sangue, sémen, fluídos vaginais e leite materno. As suas principais vias de transmissão incluem, portanto, a via sexual (vaginal, oral e/ou anal), aquando da prática de relações sexuais desprotegidas; a via sanguínea, quando se verifica a partilha de agulhas ou seringas, como acontece no caso de toxicodependentes ou no caso de exposição a sangue contaminado após picada acidental; e a via materno-fetal, durante a gravidez, parto ou através da amamentação ¹⁶. Uma vez que o risco de transmissão do vírus está diretamente relacionado com a concentração do vírus nos fluidos corporais, verifica-se, na fase aguda da infeção um maior risco transmissão e disseminação do vírus ^{13; 17}.

2.7 Infecção por VIH

A infecção pelo VIH é definida como crónica ou persistente pelo facto de o hospedeiro infetado ser incapaz de eliminar o agente infeccioso. Deste modo, é considerada uma infecção biologicamente complexa para o ser humano, apresentando-se sequencialmente por três fases – fase inicial ou primária, fase assintomática ou de latência clínica e fase sintomática ¹².

Numa fase inicial ou primária, após a transmissão do VIH, ocorre uma intensa replicação viral seguida da disseminação para os tecidos linfoides, nomeadamente para os nódulos linfáticos. O curso da infecção vai depender do estado dos linfócitos T CD4 ou T *helper* (Th). Deste modo, se o mesmo estiver inativo o CPI encontra-se latente, o que dificulta a montagem do vírus, e este acaba por perder a sua atividade viral. Se o linfócito T CD4 estiver ativado, através do genoma viral, o vírus consegue gerar descendência dando origem a uma infecção produtiva, que se dissemina para tecidos linfoides secundários, nomeadamente o tecido linfoide associado ao intestino (GALT) ¹⁸. O trato gastrointestinal é muito afetado na fase inicial da infecção viral, no qual se encontram cerca de 30% dos linfócitos T CD4⁺ e de memória ¹⁹. O pico de virémia é atingido por volta dos 21-28 dias de infecção, após a disseminação do vírus pelo organismo do hospedeiro, caracterizando-se pela diminuição acentuada do número de células T CD4⁺ e pela ausência de RI. O quadro clínico apresenta-se de forma semelhante ao da gripe, com o doente a apresentar sintomas agudos caracterizados por febre, mialgias, vómitos, diarreia, cefaleias, faringite, linfadenopatias, entre outros ¹².

Na fase assintomática ou de latência clínica verifica-se a recuperação clínica do doente, havendo uma diminuição significativa da virémia, em consequência do desenvolvimento da RI. Começam a produzir-se anticorpos contra o vírus (seroconversão) que persistem toda a vida. Verifica-se também, nesta fase um aumento das células T CD4⁺, apesar de não se atingirem os níveis antes da infecção. Esta fase é caracterizada pela ausência de sintomas ou sinais de infecção que podem prolongar-se por 8-12 anos, no entanto não existe latência virológica nem imunológica. O VIH continua a replicar-se nos compartimentos do organismo, especialmente nos reservatórios linfáticos, havendo uma lenta e progressiva destruição das células T CD4⁺, o que conjugado com o enfraquecimento do SI, aumenta o risco de ocorrência de uma IO ¹².

Na fase sintomática da infecção, na ausência de tratamento e, depois de 8-10 anos em período assintomático, o SI encontra-se debilitado com uma contagem de células T CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³. Assim, chega a última fase da infecção por VIH na qual é desenvolvida a SIDA, caracterizada pelo desenvolvimento de IO graves que podem levar à morte do doente. São exemplos destas infeções a tuberculose causada por *Mycobacterium*

tuberculosis, a pneumonia por causada por *Pneumocystis jirovecii* e *Streptococcus pneumoniae*, entre outros ²⁰.

2.8 Terapêutica Antirretroviral

A TARV tem como intuito suprimir a replicação viral, obter cargas virais indetetáveis durante grandes períodos temporais, restaurar a função imunitária, reduzir a sua capacidade de transmissão do vírus e preservar o estado de saúde, a autonomia e qualidade de vida do doente. As opções de tratamento para o VIH vão depender da situação individual e da carga viral presente. Posto isto, existem diferentes categorias de medicamentos antirretrovirais com diferentes alvos terapêuticos, nos quais se incluem os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTRs); inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs); inibidores da protease (IPs); inibidores de fusão; antagonistas do co-recetor CCR5; inibidores da transferência de cadeia da integrase (ITIs); e inibidores pós-fixação.

Devido ao desenvolvimento de resistência que se verifica em regime de monoterapia, é recomendada a combinação tripla que consiste no tratamento com INTRs duplos com um INNTR, um ITI ou um IP. Este regime não cura a infeção VIH, mas mantém a carga viral num nível indetetável ²¹.

A TARV em combinação com fármacos para tratamento ou profilaxia de IO está associada a uma elevada probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas, logo a seleção do tratamento individual e o acompanhamento farmacêutico são fulcrais nestas situações ²¹.

2.9 Infeções oportunistas

Uma infeção oportunista manifesta-se, principalmente, em indivíduos com o SI comprometido. Este tipo de infeção pode ser causado por vírus, bactérias, fungos ou parasitas, patógenos estes que se aproveitam da escassez de células imunitárias para se reproduzir e causar uma infeção. Como referido anteriormente, sabemos que o VIH provoca a destruição contínua de células imunitárias, assim, doentes portadores desta infeção passam a ter particular predisposição para o desenvolvimento de uma IO ²².

As IO constituem a principal causa de hospitalização e morte em doentes com VIH, no entanto, depois da introdução da TARV, em meados da década de 1990, houve uma extensa redução da morbidade e mortalidade. Ainda assim, e devido a diversos fatores, verifica-se

uma percentagem considerável de IO relacionadas com VIH, principalmente em países subdesenvolvidos ²². De acordo com revisão sistemática e meta-análise de B-Lajoie M *et al.*, em países de baixo a médio rendimento, as IO mais comuns nas crianças infetadas com VIH são tuberculose (30%), pneumonia bacteriana (25%), com valores de prevalência semelhantes antes e depois da introdução da TARV ²³. Num estudo efetuado no Irão, segundo Marjani.M *et al.*, a etiologia das complicações respiratórias de doentes com VIH mais frequentes são a tuberculose (64,8%) e pneumocystis jirovecii (13,2%) ²⁴. No sudeste da Nigéria, segundo o estudo de O Iroezindu M *et al.*, realizado com dados de doentes adultos com acesso à TARV, as IO mais prevalentes foram a candidíase (38,2%) e tuberculose (34,2%) ²⁵.

Embora a TARV tenha provado ser eficaz na prevenção e progressão da infeção VIH, e na resistência a IO, quando tomada corretamente, estes dados indicam que a ocorrência de IO em doentes com VIH não é negligenciável. Fatores como a adesão à terapêutica, estado nutricional, local de residência, idade, contagem dos linfócitos T CD4⁺, e terapêutica profilática estão associados ao desenvolvimento, ou não, de uma IO ²².

Nas secções seguintes deste trabalho vão ser abordadas as IO do trato respiratório mais frequentes em doentes com VIH, nomeadamente a tuberculose e as pneumonias de carácter bacteriano e fúngico.

3. Tuberculose

3.1 Epidemiologia

Analisando os dados epidemiológicos existentes verifica-se uma estreita relação entre a TB e o VIH, confirmando-se que a TB constitui uma das principais causas de morte em doentes com VIH, tendo sido responsável por cerca de 30% desses óbitos, em 2019 ²⁶. De acordo com o relatório “*Global tuberculosis report 2020*”, estima-se que os indivíduos com VIH possuam 18 vezes mais hipóteses de desenvolverem TB ativa. Ademais, em 2021, 6,7% dos indivíduos infetados com TB eram, também, coinfetados pelo VIH, verificando-se mais casos deste tipo nos países da região africana ²⁷.

3.2 Infeção

Mycobacterium tuberculosis, é um bacilo aeróbio obrigatório, intracelular facultativo e de crescimento lento. É o agente etiológico causador da tuberculose, uma doença infecciosa, identificado por Robert Koch em 1882 ²⁸. É classificado como um bacilo álcool-ácido resistente

(BAAR) devido ao facto da sua parede celular apresentar um rico conteúdo lipídico. Trata-se de uma estrutura única e altamente resistente, constituída pelo peptidoglicano, que estabelece ligações covalentes com o arabinogalactano, o qual, por sua vez, está interligado com os ácidos micólicos, proporcionando, assim, uma barreira lipídica que tem um papel fundamental na sobrevivência da bactéria em ambientes hostis, incluindo a resistência aos mecanismos de defesa do hospedeiro e a antibióticos ²⁹.

A infeção primária por *M. tuberculosis* inicia-se através da inalação do bacilo infeccioso. Este pode ser transmitido por pequenas gotículas geradas pela tosse, espirro, fala ou canto de um indivíduo infetado. Após a inalação, a maioria destas gotículas infecciosas deposita-se nas vias aéreas superiores, onde existem células caliciformes secretoras de muco que constituem a primeira barreira de defesa física do SI, ficando, deste modo os bacilos aprisionados. Porém, alguns destes bacilos conseguem, eventualmente, atingir os alvéolos pulmonares, onde são rapidamente circundados por macrófagos alveolares, que fagocitam a micobactéria ³⁰. Tal como representado na figura 2, se esta defesa imunitária não for suficiente, *M. tuberculosis* consegue invadir o tecido intersticial pulmonar ou pelos macrófagos alveolares infetados, que migram para o parênquima pulmonar, ou pelo bacilo que infeta diretamente o epitélio alveolar. Subsequentemente, as células dendríticas ou os monócitos inflamatórios transportam o bacilo para gânglios linfáticos pulmonares com o intuito de ativarem as células T. Tal evento leva ao recrutamento de células T e células B para o parênquima pulmonar, formando-se assim um granuloma ³¹. No granuloma é gerado um microambiente necrótico que vai limitar a replicação e disseminação do bacilo, estabelecendo-se latência, ou seja, TB latente.

Os doentes podem permanecer neste estado durante toda a vida ou até que algo venha interferir com a integridade deste granuloma. Assim, a TB ativa ocorre quando existe uma desintegração estrutural do granuloma que culmina com a disseminação pulmonar do bacilo. Esta poderá derivar de uma infeção primária de TB ou de reativação da TB latente. A TB extrapulmonar pode, eventualmente, ocorrer quando há a existência de cavitações que facilitam a disseminação dos bacilos por todo o organismo ³⁰.

As manifestações clínicas da TB pulmonar são principalmente, tosse produtiva, perda ponderal, febre, diarreia e sudorese noturna, ao passo que a TB latente é assintomática. Finalmente, os sintomas da TB extrapulmonar vão depender do órgão afetado ³².

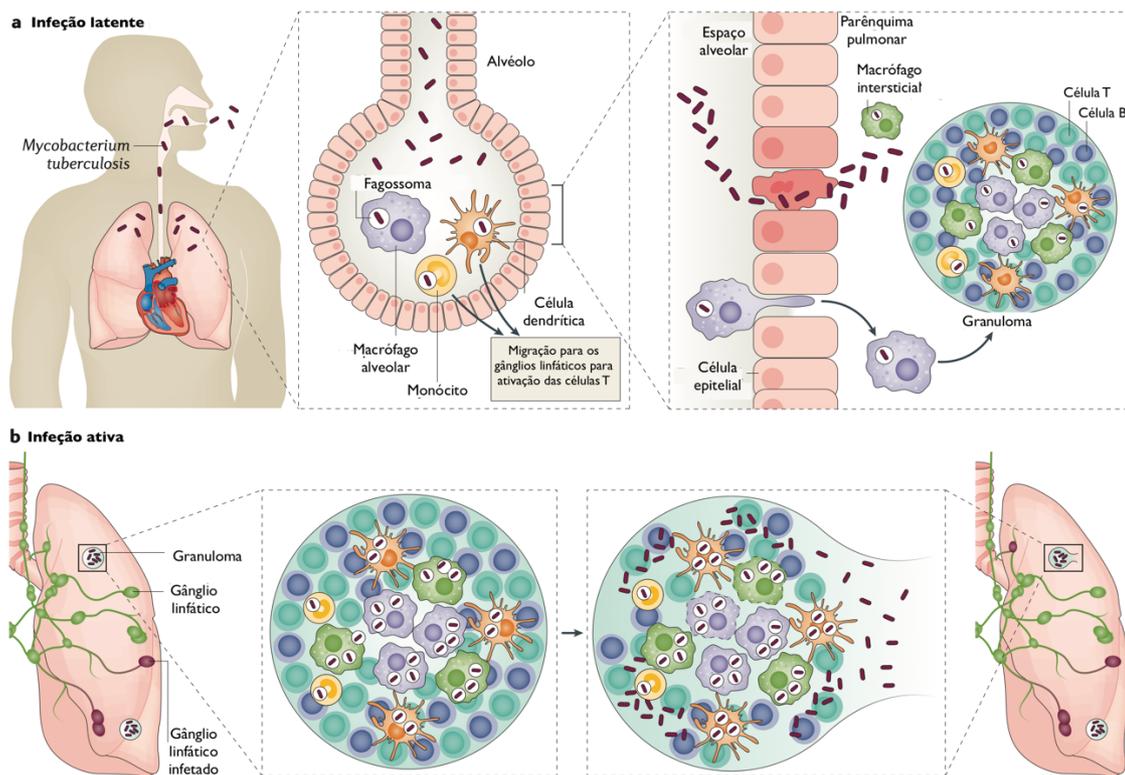


Figura 2: Representação esquemática da infecção por *M. tuberculosis*. Adaptado de ³¹.

3.3 Interação entre VIH e Tuberculose

Está comprovado que a infecção por VIH altera o curso da infecção por *M. tuberculosis*, aumentando, conseqüentemente, o risco de se desenvolver uma TB ativa. A principal alteração causada pelo vírus VIH é a depleção acentuada das células T CD4⁺, responsável por uma RI pouco eficaz ³³. Quando um indivíduo é exposto a *M. tuberculosis* inicia-se a formação do granuloma, no entanto este processo é ineficaz, e como tal, este torna-se incapaz de conter ou eliminar os bacilos, verificando-se a sua desagregação, estabelecendo-se posteriormente, uma TB ativa ³⁰. Posto isto, e de uma forma simplificada, a progressão da TB é diretamente influenciada pelo estado imunitário do doente com VIH, verificando-se que quanto menor a contagem de células T CD4⁺, mais atípico e severo se torna o quadro clínico do doente com TB. Por outro lado, o facto de haver TB ativa vai influenciar os níveis de replicação, propagação e diversidade genética do VIH-I, ficando estes aumentados. Assim, o estabelecimento desta coinfeção fornece vantagens para ambos os patógenos, pois potenciam-se simultaneamente ³³.

3.4 Tratamento

A abordagem farmacológica, neste contexto, tem como objetivo uma terapêutica segura e eficaz para a TB concomitantemente com a TARV, melhorando assim a sobrevivência e qualidade de vida do doente ³⁴.

O tratamento da coinfeção VIH-TB assenta em três pressupostos. Primeiro, o tratamento da TB deve ser prioritário face ao tratamento para o VIH. Segundo, a TARV não deve ser interrompida nos doentes sob tratamento para o VIH, sendo, no entanto necessário proceder a algumas alterações nos esquemas terapêuticos da TB e VIH, de forma a minimizar o risco de toxicidade e potenciais interações. Finalmente, nos doentes que não estejam sob a TARV, deve ser avaliado o intervalo de tempo para o início da mesma, tendo em conta a contagem dos linfócitos T CD4⁺ ³⁵. Deste modo, num doente com contagem de linfócitos T CD4⁺ < 50 células /mm³ a TARV deve ser iniciada 2 semanas após o início da terapêutica antibacilar, ao passo que quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ > 50 células/mm³ a TARV pode ser instituída após 8 semanas de terapêutica antibacilar ³⁵.

No que respeita ao regime terapêutico, é recomendado que o doente infetado com VIH tenha o mesmo tipo de tratamento antibacilar que um indivíduo sem VIH. Inicialmente, na fase intensiva, com duração de 2 meses, verifica-se a administração diária de quatro fármacos, nomeadamente isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol (HRZE). Seguidamente, temos a fase de continuação, que assenta no tratamento diário durante 4 meses com rifampicina e isoniazida (RH). A fase intensiva tem como objetivo a redução rápida da carga bacteriana, ao passo que a fase de continuação, tem como intuito eliminar os bacilos de *M. tuberculosis* que se replicam de modo mais lento. Esta combinação de vários fármacos tuberculostáticos assume particular importância no combate à emergência de resistências ³⁴. A nível de dosagens temos a isoniazida a 5 mg/kg/dia (dose máxima: 300mg), a rifampicina a 10mg/kg/dia (dose máxima: 600mg), alternativamente a rifabutina a 5mg/kg/dia (dose máxima: 300mg), a pirazinamida a 25mg/kg/dia (dose máxima: 2000mg), e finalmente, o etambutol a 20mg/kg/dia (dose máxima: 2000mg) ³⁵.

3.4.1 Tuberculose Ativa

O início da TARV durante o tratamento da TB constitui um verdadeiro desafio na prática clínica, por várias razões. Em primeiro lugar, a existência de interações medicamentosas entre agentes antituberculosos e antirretrovirais, que dificultam o

planeamento de um regime de tratamento eficaz e seguro. Em segundo lugar, ao restaurar o sistema imunológico, a TARV pode desencadear a síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), uma condição na qual a resposta inflamatória do hospedeiro a uma infeção, neste caso, infeção por *M. tuberculosis*, é mais intensa que o normal e piora a condição clínica do doente ³¹.

3.4.1.1 Tratamento de primeira linha

O tratamento de primeira linha em doentes com VIH consiste na administração de um INNTR, como o efavirenz ou nevirapina, em associação com INTR duplos. No caso de TB é associada a terapêutica antibacilar HRZE, tal como verificado na tabela do anexo I ³⁴.

Um das principais vias de metabolização do efavirenz é o citocromo 2B6 (CYP2B6). A rifampicina, incluída na terapêutica antibacilar, mostrou ser um potente indutor deste citocromo, o que resulta numa redução da concentração plasmática do fármaco antirretroviral, quando administrados concomitantemente ³⁴. Deste modo, é necessário um ajuste na terapêutica, nomeadamente na dose de antirretroviral a administrar. De acordo com um estudo de Manosuthi W *et al.*, foram comparados os níveis plasmáticos de efavirenz entre dois grupos em que a ambos era administrada a mesma dose de rifampicina e uma dose de 800mg/dia de efavirenz num grupo e 600mg/dia no outro. Concluiu-se que a dose de efavirenz 600mg/dia é suficiente para os doentes infetados com VIH a receber rifampicina (com peso corporal de aproximadamente 50kg) ³⁶.

A administração de 300mg duas vezes ao dia (b.i.d) de nevirapina tornou-se uma alternativa aceitável para doentes que não toleram o efavirenz, pois consegue superar as interações entre fármacos ³⁴. A associação de rifampicina e nevirapina é mais comum em países com poucos recursos, uma vez que é mais barata e disponível ³⁷.

3.4.1.2 Tratamento de segunda linha

Quando se verifica a falha da terapêutica baseada em INNTR surge a necessidade de se iniciar o tratamento de segunda linha, que consiste na associação de IPs e INTR duplos. Simultaneamente, verifica-se a administração de fármacos tuberculostáticos, semelhantes aos mencionados no tratamento de primeira linha (HRZE), mas a rifampicina é, agora, substituída pela rifabutina, tal como sumarizado na tabela do anexo 2 ³⁴.

A rifampicina é um forte indutor do citocromo 3A4 (CYP3A4), pelo que tem efeitos em várias vias metabólicas, e interage especialmente com os IPs, reduzindo a sua concentração

plasmática. Posto isto, em alternativa, é usada a rifabutina por ser um indutor menos potente da CYP3A4, não interferindo com as concentrações séricas dos IPs de modo tão significativo. No entanto, quando associada aos antirretrovirais IP, verifica-se um aumento da concentração plasmática de rifabutina, estando inerente, um aumento do risco de toxicidade, logo, é essencial o ajuste de dose deste fármaco ³⁷. Num estudo de Naiker S *et al.* doses de 150 mg de rifabutina administradas 3 vezes por semana, foram comparadas com a administração de 150mg/dia, concluindo-se que a administração de rifabutina na dose de 150mg/dia é mais segura e eficaz uma vez que é atingida a concentração plasmática mínima adequada para o tratamento da TB ³⁸.

A maioria dos doentes recebe uma associação de dois IP, em que geralmente um deles é o ritonavir, que possui propriedades inibidoras da CYP3A4, uma das principais vias de metabolização dos IPs. Esta propriedade permite que se atinjam concentrações plasmáticas superiores de outros antirretrovirais IP administrados concomitantemente, permitindo um regime terapêutico mais tolerável, sendo, por isso, designado por “*Boosted PIs*” ³⁷.

3.4.1.3 Tratamento de terceira linha

O tratamento de terceira linha consiste na associação de um ITI, como o raltegravir ou o dolutegravir com INTR duplos. O tratamento antibacilar consiste no esquema HRZE com rifampicina ou rifabutina, tal como descrito na tabela do anexo 3 ³⁵.

Contudo, a rifampicina é um potente indutor da UDP-glicurosiltransferase IAI, que constitui a principal via de metabolização do raltegravir e do dolutegravir, o que leva a uma diminuição das suas concentrações plasmáticas e por consequência as doses de ITI administradas terão de ser ajustadas. Assim, se for usada a rifampicina, a dose de raltegravir deverá ser aumentada de 400 mg b.i.d para 800 mg b.i.d, e a dose de dolutegravir aumentada de 50mg/dia para 50mg b.i.d. No caso do antibacilar administrado ser a rifabutina, a dose de raltegravir e dolutegravir administrada, não necessita de ajuste, sendo, portanto, administradas doses de 400mg b.i.d e 50mg/dia, respetivamente ^{35:37}.

3.4.2 Tuberculose Latente

O tratamento da TB latente, também designado por quimioprofilaxia, em pessoas infetadas com VIH deverá ser iniciado tendo em conta alguns critérios essenciais. Assim, é necessário um resultado positivo no teste *Interferon- γ Release Assays* (IGRA) ou uma Prova

cutânea de Tuberculina (PT) com uma induração superior a 5mm; ou história prévia de TB sem tratamento completo; ou história de contacto recente com caso de TB, independentemente dos resultados dos testes de rastreio ³⁹.

Face ao anteriormente exposto e tal como mostrado na tabela do anexo 4, a abordagem terapêutica da TB latente assenta, preferencialmente, num regime com a administração de isoniazida a 300mg/dia (5 mg/kg), durante 9 meses. A administração simultânea de piridoxina a 25mg/dia deve ser assegurada com intuito de evitar a neuropatia periférica, um efeito adverso. Alternativamente, a administração de rifampicina, 600mg/dia (10mg/kg), durante 4 meses pode ser ponderada se houver intolerância ou toxicidade à isoniazida. A associação de isoniazida com rifampicina (diariamente) ou isoniazida com rifapentina (semanal), durante 3 meses, pode, também, representar uma alternativa eficaz e segura nos casos em que se verifique má adesão à terapêutica. Regimes contendo rifampicina e rifapentina devem ser prescritos com cuidado em indivíduos com VIH a fazer TARV, pelo facto de existirem potenciais interações medicamentosas. Estes esquemas terapêuticos em específico não devem ser administrados a doentes em tratamento com IPs ou certos INNTR (por exemplo a nevirapina) ³⁹.

3.4.3 Efeitos Adversos

A administração de antibacilares está associada à ocorrência de efeitos adversos, pelo que é necessário o devido acompanhamento do doente, de modo a identificá-los o mais prontamente possível. Os doentes com VIH são, regra geral, mais suscetíveis à ocorrência de efeitos adversos, como tal, perante a sua identificação deve-se avaliar a sua gravidade, confirmar a dose dos fármacos administrada, e, se necessário, proceder à suspensão dos antibacilares responsáveis por tais efeitos ³⁵.

O efeito adverso mais frequente da isoniazida é a neuropatia periférica e com o intuito de reduzir os efeitos centrais e periféricos deste fármaco no sistema nervoso central (SNC) é recomendada a associação com 25mg/dia de piridoxina. Além disso, foi também identificado que a mesma pode levar à hepatotoxicidade, por isso, é necessário ter em consideração o agravamento da função hepática. Neste sentido, são alvos de avaliação contínua alguns parâmetros bioquímicos, nomeadamente a aspartato aminotransferase (AST), a alanina aminotransferase (ALT) e a bilirrubina total ³⁷.

A rifampicina, por sua vez, está associada a efeitos adversos gastrointestinais como dor abdominal, náuseas e vômitos, contudo, é possível evitar a sua ocorrência através da alteração

da hora de administração do antibacilar ou da ingestão de alimentos antes da sua toma, e se necessário, podem introduzir-se antieméticos ou inibidores da bomba de prótons. Além disso, a rifampicina tem, também, associada o risco de ocorrência de hepatotoxicidade, erupções cutâneas e alterações hematológicas e renais ^{35; 40}.

No que respeita à pirazinamida os efeitos adversos mais comuns são artralgias, perturbações gastrointestinais, hepatotoxicidade e hiperuricemia e, no caso do etambutol há possibilidade de ocorrência de casos de nevrite ótica, especialmente quando a terapêutica em questão consiste na sua administração prolongada e em doses elevadas, cujos primeiros sintomas são o daltonismo, que pode evoluir para hipovisão e, mais raramente, cegueira ^{35; 40}.

3.5 Prevenção

A vacinação é a melhor estratégia na prevenção de doenças infecciosas. A vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), trata-se de uma vacina viva atenuada derivada de *Mycobacterium bovis*, usada pela primeira vez em 1921, e até aos dias de hoje, é utilizada como método de prevenção contra a TB ⁴¹. A sua administração é feita através de uma injeção intradérmica nos recém-nascidos. Em 2016, foi retirada no Plano Nacional de Vacinação (PNV), sendo, atualmente, apenas reservada a determinados grupos de risco ⁴². No entanto, a vacina BCG é contraindicada em adultos e crianças que estejam infetados com VIH, uma vez que a probabilidade de se desenvolver a doença BCG disseminada em indivíduos imunocomprometidos é elevada.

Outras medidas de prevenção foram implementadas de modo a ultrapassar este obstáculo, isto é, os novos casos de diagnóstico de VIH são submetidos à PT e/ou teste IGRA com a finalidade de se efetuar um controlo de exposição, ou não da *M. tuberculosis*. Caso se verifique a ocorrência de um teste positivo, semelhante ao que acontece nos casos de TB latente, é feita uma administração profilática de isoniazida associada à piridoxina, durante 9 meses ^{43; 39}.

4. Pneumonia

A pneumonia trata-se de uma infeção, onde ocorre a inflamação do parênquima pulmonar, em que os alvéolos e bronquíolos respiratórios ficam preenchidos de líquido inflamatório ou material purulento. Resultando daí a incapacidade de realização de trocas gasosas e a redução da elasticidade pulmonar, provocando dificuldade respiratória, frequentemente associada a outros sintomas como, tosse com expectoração, febre, calafrios⁴⁴.

A pneumonia é, tal como referido anteriormente, uma das IO mais comuns em doentes infetados com VIH. Tal deve-se, essencialmente, ao facto de os doentes com VIH terem a sua resposta imune inata comprometida, particularmente devido à perda das células T CD4⁺, o que acaba por constituir um fator importante na patogénese destas infeções pulmonares oportunistas. Do ponto de vista etiológico, o espectro deste tipo de IO é bastante amplo, uma vez que inclui pneumonias bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virais e parasitárias³.

4.1 Pneumonia adquirida na comunidade de etiologia bacteriana

4.1.1 Epidemiologia

A PAC de etiologia bacteriana é uma causa comum de morbilidade associada ao VIH, tendo maior incidência em países desenvolvidos, nomeadamente em países da Europa Ocidental e Estados Unidos. Em 1993, a pneumonia bacteriana recorrente foi reconhecida como uma doença definidora de SIDA, isto é, uma doença cujo diagnóstico é efetuado mais que uma vez num período de 12 meses. Atualmente, a PAC bacteriana continua a ser um importante e não negligenciável problema clínico no doente infetado com VIH, embora se tenha observado uma redução acentuada de casos após a introdução da TARV. De um modo geral, um doente com VIH, possui um risco 10 vezes superior de desenvolver pneumonia bacteriana quando comparado com um indivíduo não infetado⁴⁵.

Os agentes etiológicos responsáveis por PAC bacteriana mais comuns são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Em cerca de 20% dos casos generalizados de PAC bacteriana e em cerca de 40% dos casos onde é feito o diagnóstico microbiológico, verifica-se a presença de *S. pneumoniae* como agente etiológico da infeção. Não obstante, cerca de 10%-15% dos casos de PAC bacteriana em doentes com VIH avançado, tem como agente etiológico *H. influenzae*⁴⁶. Assim, e uma vez que estes constituem os dois agentes etiológicos bacterianos mais

frequentemente responsáveis pela PAC, o foco desta secção deste trabalho de revisão incidirá sobre estes dois patógenos.

4.1.2 Infeção

S. pneumoniae, também chamado de pneumococo, é um diplococo de Gram-positivo, aeróbio e encapsulado que coloniza a superfície da mucosa nasofaríngea nos humanos. A sua transmissão ocorre de pessoa para pessoa através da inalação de secreções respiratórias infetadas. Por meio de microaspiração, o pneumococo invade o parênquima pulmonar ao nível alveolar e aí se propaga, estabelecendo-se assim uma infeção pulmonar - pneumonia. Nas vias aéreas estão presentes células fagocíticas do SI, nomeadamente os macrófagos alveolares e neutrófilos, que controlam a infeção através do reconhecimento do antígeno extracelular de *S. pneumoniae* com posterior internalização e morte do agente infeccioso ^{47; 48}.

H. influenzae é um cocobacilo de Gram-negativo, anaeróbio facultativo, encapsulado, ou não, que coloniza principalmente a nasofaringe e garganta, presente apenas em humanos. Com base no tipo de cápsula são conhecidos vários subtipos de *H. influenzae*, de “a” a “f”, sendo *H. influenzae* de tipo b (Hib) a forma mais comum. O Hib é um dos agentes etiológicos responsáveis por infeções do trato respiratório inferior que surge mais frequentemente, sendo o seu modo de transmissão e mecanismo infeccioso semelhante a *S. pneumoniae* ⁴⁹.

Os principais sinais e sintomas da pneumonia causada por estes dois agentes são semelhantes quer em indivíduos infetados com VIH, quer em indivíduos não infetados, manifestando-se através de tosse produtiva, febre, calafrios e dor torácica, em conjunto com consolidações no pulmão (em que se verifica a substituição do ar alveolar por exsudato inflamatório) ⁴⁶.

4.1.3 Interação entre VIH e PAC de etiologia bacteriana

A infeção por VIH representa um fator de risco para o desenvolvimento de uma PAC de etiologia bacteriana, principalmente, devido ao facto da RI nos doentes portadores do VIH estar comprometida. Portanto, a redução do número de células T CD4⁺ está associada ao risco aumentado deste tipo de IO, nomeadamente quando a sua contagem é menor que 200 células/mm³ ⁴⁶. Além das anormalidades na RI adaptativa, também existe uma disfunção da resposta imune inata. Os macrófagos alveolares podem, também, sofrer disfunção aquando da infeção por VIH, levando, conseqüentemente a anormalidades na ativação, ligação, fagocitose

e apresentação de antigénios. Funções estas que assumem particular importância no controlo de uma infeção bacteriana e, se estiverem comprometidas, aumentam a probabilidade de desenvolvimento de um quadro de pneumonia ⁵⁰.

4.1.4 Tratamento

O tratamento e monitorização das IO pulmonares em combinação com a TARV deve ser estabelecido tendo em consideração as normas elaboradas pelas agências de saúde. Assim, é recomendado que os doentes infetados com VIH, cuja TARV não tenha sido iniciado, apenas a iniciem 2 semanas após o começo do tratamento contra a IO. Em contrapartida, nos doentes sob TARV, a mesma deve continuar iniciando-se, em associação, a terapêutica contra a IO ¹.

Regra geral, o tratamento da PAC bacteriana é semelhante em doentes infetados e não infetados com o VIH. A terapêutica deverá ser iniciada quando existe suspeita de infeção sendo, portanto, iniciado um tratamento de forma empírica, tendo em consideração a região geográfica, os patógenos mais prevalentes nessa região, a presença de patógenos multirresistentes, o grau de imunossupressão do doente e o uso ou não da TARV. Os padrões e diretrizes locais de resistências a medicamentos assumem aqui neste contexto particular importância, uma vez que determinam o sucesso do tratamento da IO. A abordagem terapêutica é fundada em características clínicas e radiológicas atuais e em diagnósticos não invasivos (exemplo: hemoculturas), no entanto, quando não se verifica uma resposta à terapêutica inicial, o doente deverá ser sujeito a uma avaliação diagnóstica envolvendo técnicas invasivas (exemplo: broncoscopia)^{45; 46}.

Clinicamente, existe uma grande variedade de critérios na avaliação do doente com PAC. Neste sentido foram criados instrumentos de predição do risco de morte nesta população. Entre eles, o *Pneumonia Severity Index* (PSI) ou Índice de Gravidade da Pneumonia (IGP). Este índice baseia-se na atribuição de pontos tendo em conta dados demográficos, coexistência de comorbilidades, exames físicos, sinais vitais e dados laboratoriais, com intuito de determinar o risco de mortalidade e morbidade inerente a um doente com PAC. Ao nível terapêutico, este índice é importante na distinção de doentes que podem ser tratados em regime de ambulatório daqueles que terão de ser, necessariamente, admitidos e tratados em regime hospitalar. No entanto, estas diretrizes não incluem diretamente doentes VIH. Mesmo assim, o IGP, e outros scores de prognóstico, são utilizados neste grupo de doentes imunocomprometidos, sempre conjuntamente com a devida avaliação clínica. Deste modo, a combinação da contagem de células T CD4⁺ com a pontuação obtida aplicando o IGP constitui uma importante estratégia de apoio à decisão, nomeadamente na distinção dos doentes que

devem ser tratados em regime de internamento ou não, assim como qual o tratamento a adotar ^{50; 51}.

4.1.4.1 Tratamento em regime ambulatorio

Considerando a pontuação obtida aplicando o IGP, os doentes com um baixo a moderado risco de morbidade e mortalidade, são tratados em regime de ambulatorio ⁵². Estes doentes são, também, conhecidos como *outpatients* e regime terapêutico a que são sujeitos encontra-se resumido nas tabelas dos anexos 5 e 6.

A terapêutica antimicrobiana recomendada em doentes adultos sem comorbilidades, com VIH controlado, e sem fatores de risco para patógenos resistentes a antibióticos, consiste na administração de um beta-lactâmico em regime de monoterapia, nomeadamente a amoxicilina, na dose de 1g três vezes ao dia (t.i.d). Alternativamente, pode ser instituído, também, em regime de monoterapia um macrolido, como a azitromicina na dose de 500mg no primeiro dia e depois 250mg/dia, ou a claritromicina na dose de 500mg t.i.d ou em forma de libertação prolongada na dose de 1000mg/dia. O tratamento com macrólidos apenas diz respeito a áreas geográficas onde a percentagem de resistência pneumocócica a macrólidos é menor que 25%. Em regiões onde está documentada uma elevada percentagem de resistência pneumocócica a macrólidos, a administração em regime de monoterapia deste grupo de antibióticos não é recomendada. Neste sentido, quando existe contra-indicação para o uso de macrólidos, a terapêutica alternativa deve basear-se no uso de tetraciclina, como a doxiciclina na dose de 100mg b.i.d ^{50; 52; 53}.

Por outro lado, o tratamento recomendado em adultos com comorbilidades para além do VIH, como patologias cardíacas, pulmonares, hepáticas ou renais, diabetes mellitus, alcoolismo, entre outros, assenta na combinação de um beta-lactâmico com um macrolido (azitromicina ou claritromicina) ou no regime de monoterapia com uma fluoroquinolona respiratória, como a levofloxacina na dose de 750mg/dia, ou moxifloxacina na dose de 400mg/dia, ou, ainda, a gemifloxacina na dose de 320mg/dia, em substituição do beta-lactâmico, em caso de alergia à penicilina. Alternativamente, pode ainda administrar-se a combinação de um beta-lactâmico com a doxiciclina (quando existe contra-indicação para o uso de macrólidos ou fluoroquinolonas). O beta-lactâmico de primeira linha, nestas situações, é a amoxicilina/ácido clavulânico, na dose de 500mg/125mg t.i.d ou 875mg/125mg b.i.d ou, ainda, 2000mg/125mg b.i.d. As cefalosporinas, são usadas como beta-lactâmicos de segunda linha,

nomeadamente a cefpodoxima administrada na dose de 200mg b.i.d, ou a cefuroxima administrada na dose de 500mg b.i.d ^{50; 52; 53}.

4.1.4.2 Tratamento em regime de internamento

Com base na pontuação obtida aplicando o IGP, os doentes que apresentem um risco elevado de morbilidade e mortalidade, são sujeitos a tratamento em regime de internamento ⁵². Nestes doentes, também designados de *inpatients*, o tratamento é realizado consoante a gravidade da PAC bacteriana e encontra-se caracterizado nas tabelas dos anexos 7 e 8.

Deste modo, no caso de a PAC bacteriana não severa, nos doentes internados com VIH deve ser administrada a combinação de um beta-lactâmico por via intravenosa (IV), ampicilina/sulbactam, na dose de 1,5-3g a cada 6h, ou cefotaxima, na dose de 1-2g a cada 8h, ou ceftarolina, na dose de 600mg a cada 12h, com um macrólido, como a azitromicina na dose de 500mg/dia ou a claritromicina na dose de 500mg b.i.d. O regime de monoterapia com fluoroquinolonas respiratórias, é reservado a doentes com alergia à penicilina. No entanto, no caso de haver contra-indicação para o uso de macrólidos ou fluoroquinolonas, a terapêutica alternativa deverá assentar na combinação de um beta-lactâmico IV com a doxiciclina. ^{50; 52; 53}.

No caso de PAC severa, a instituição de um regime terapêutico empírico não deve basear-se num regime de monoterapia. Nestes casos, verifica-se a associação de um dos beta-lactâmicos IV, mencionados anteriormente, com um macrólido. Alternativamente, pode, ainda, associar-se um beta-lactâmico IV com uma fluoroquinolona respiratória, nomeadamente a levofloxacina, na dose de 750mg/dia, ou a moxifloxacina, na dose de 400mg/dia. Finalmente, em doentes alérgicos às penicilinas, verifica-se a administração da combinação do aztreonamo IV, um beta-lactâmico pertencente ao subgrupo monobactâmicos, com uma fluoroquinolona respiratória ^{50; 52; 53}.

Em ambas as situações (quer no tratamento em regime de ambulatório, quer em internamento), a duração do tratamento tem um período de, aproximadamente, 5 a 7 dias, no entanto, no caso de PAC severa, é necessário um prolongamento na duração da terapêutica antimicrobiana. Geralmente, após 48 a 72h do início do tratamento antimicrobiano apropriado, o doente fica clinicamente mais estável, observando-se uma redução do estado febril e uma melhoria dos sintomas respiratórios. Esta estabilização do doente acontece, por norma, mais cedo e com melhores resultados quando o doente com VIH é tratado com TARV ⁵⁰.

4.1.4.3 Interação com a Terapêutica Antirretroviral

Tal como mencionado anteriormente, a antibioterapia é o tratamento base da PAC bacteriana. O recurso a antibióticos em doentes que recebem TARV pode levar à ocorrência de interações medicamentosas que devem ser identificadas, evitadas e/ou controladas. Enquanto a maioria das classes de antibióticos não possuem interações significativas com a TARV, a classe dos macrólidos, onde se incluem a claritromicina e a azitromicina, constituem o grupo de antibióticos com maior potencial de interação com a TARV⁵⁴. Desta forma, como a claritromicina é maioritariamente metabolizada pela CYP3A4, quando coadministrada com medicamentos antirretrovirais, como é caso do IP ritonavir, que conseguem inibir o mesmo citocromo, a concentração plasmática da claritromicina tende a aumentar. Por outro lado, estes dois macrólidos estão associados ao prolongamento do intervalo QT, neste sentido, deve ser evitado o seu uso em doentes com doença cardíaca ou a sua associação com antirretrovirais com o mesmo efeito documentado, como é caso da rilpivirina, um INNTR. Importa ainda realçar que a claritromicina é caracterizada por interagir com todas as classes de medicamentos antirretrovirais, por isso, a seleção da azitromicina, que possui um menor espectro de interações medicamentosas, assume-se como a opção preferível e mais segura⁵⁵.

4.1.4.4 Efeitos Adversos

Os beta-lactâmicos, macrólidos, fluoroquinolonas e tetraciclina, utilizados no tratamento da PAC bacteriana são geralmente bem tolerados e seguros, porém, podem ocorrer efeitos adversos durante a sua administração, especialmente em populações mais suscetíveis. Assim, deve ser feita uma avaliação do risco de desenvolvimento de toxicidade relacionada com a administração destes antibióticos⁵⁶.

Os beta-lactâmicos apresentam como efeito adverso mais frequente a ocorrência de reações alérgicas, caracterizadas pela combinação de prurido, rubor, urticária, entre outros e, a ocorrência de distúrbios gastrointestinais, nomeadamente, disbiose que pode desencadear diarreia e candidíase vaginal. Relativamente aos macrólidos, o seu uso está comumente associado à ocorrência de distúrbios gastrointestinais, onde se incluem sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Por outro lado, o uso de macrólidos está, também, associado a toxicidade cardíaca manifestada através do prolongamento do intervalo QT, o que pode potenciar a ocorrência de arritmias cardíaca. À semelhança dos macrólidos, as fluoroquinolonas também estão associadas a distúrbios gastrointestinais, bem como a modificações cardiovasculares, como hipotensão e taquicardia após administração IV e, prolongamento do intervalo QT. São também efeitos adversos distúrbios musculoesqueléticos

como tendinites e artropatia. Finalmente, a administração de tetraciclinas está associada a problemas gastrointestinais e reações de fotossensibilidade, sendo recomendada a limitação da exposição solar durante o período de tratamento ⁵⁶.

4.1.5 Prevenção

Apesar de constituírem dois dos patógenos mais comuns na comunidade, existem medidas e precauções gerais para prevenir infeções por *S. pneumoniae* e *H. influenza* que devem ser enfatizadas, especialmente em doentes com VIH. São exemplos a higienização das mãos, abstenção do contacto próximo com pessoas portadoras de infeções respiratórias, entre outros ⁵⁵. No entanto, a estratégia mais eficaz para garantir a diminuição da incidência de PAC bacteriana em doentes com VIH é a vacinação. Assim, em Portugal, é recomendada a administração da vacina contra *S. pneumoniae* a todos os infetados com VIH, de preferência com uma contagem de linfócitos T CD4⁺ ≥ 200 células/mm³. As vacinas disponíveis são, a vacina conjugada pneumocócica de 13 serotipos (Pn13) e a vacina polissacárida pneumocócica de 23 serotipos (Pn23). Relativamente ao esquema de vacinação, verifica-se a administração inicial da Pn13, e, posteriormente a administração da Pn23 num período mínimo de 8 semanas e máximo de 6-12 meses após a administração da Pn13. A administração de uma dose de reforço da Pn23 deverá ocorrer passados 5 anos ⁵⁷. A vacinação contra *H. influenza* não é rotineiramente recomendado em indivíduos com VIH sem outros fatores de risco associados. As vacinas contra *S. pneumoniae*, podem ser adquiridas e administradas em farmácias comunitárias, são sujeitas a comparticipação mediante a apresentação de prescrição médica.

⁵⁰.

4.2 Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

4.2.1 Epidemiologia

Na década de 1980, altura em que se verificou um aumento exponencial de casos de VIH, a PCP era uma das doenças definidoras da SIDA mais prevalente a nível mundial, tornando-se, rapidamente, um grave problema de saúde pública. Na década de 1990, com a introdução da profilaxia e com o início precoce da TARV, a incidência de PCP relacionada com a SIDA foi diminuindo. No entanto, atualmente, esta pneumonia de etiologia fúngica continua com elevadas taxas de incidência, principalmente, em países subdesenvolvidos, de tal modo que em 2022, foi a doença definidora de SIDA mais frequente, sendo referida em 33% dos casos, em ambos os sexos ⁷. Tal facto deve-se, sobretudo, aos diagnósticos tardios de

infecção por VIH, falta de acesso ou falta de adesão à TARV, que são o reflexo da falta de recursos verificada nestes países³.

4.2.2 Infecção

Pneumocystis jirovecii é o agente etiológico responsável por uma infecção oportunista designada por pneumocistose. Embora tenha sido classificado como um protozoário durante vários anos, trata-se de um fungo oportunista, extracelular, com elevado tropismo para o epitélio alveolar do pulmão. Assim, a sua taxonomia foi alterada na década de 1980, sendo a designação *P. jirovecii* referente à espécie que infeta o humano⁵⁰.

Apresenta três formas morfológicas, nomeadamente o trofozoíto que corresponde à forma vegetativa do microrganismo, o pré-quisto que constitui um estado intermédio de desenvolvimento, e por fim, o quisto, que corresponde à sua forma de resistência. O ciclo de vida deste microrganismo não é, ainda, completamente conhecido, no entanto, sabe-se que o mesmo encontra-se dividido em dois momentos: uma fase de reprodução sexuada e uma fase de reprodução assexuada. Ademais, acredita-se que a sua transmissão ocorra por via aérea, através da inalação de quistos, fazendo com que esta seja considerada a forma infetante mais provável de aquisição da infecção. Uma vez inalado, o quisto infeccioso maduro sofre uma ruptura libertando oito esporos existentes no seu interior, que evoluem para trofozoítos haploides. Como representado na figura 4, por meio de reprodução assexuada, o trofozoíto haploide sofre divisão binária, por mitose, dando origem a dois trofozoítos haploides. Estes trofozoítos, por reprodução sexuada, conjugam-se dando origem a um zigoto, o qual, por sua vez, sofre divisões meióticas e mitóticas evoluindo para um pré-quisto com oito núcleos haploides. O pré-quisto continua o seu desenvolvimento e forma o quisto maduro com oito esporos, a forma alongada dos mesmos leva ao rompimento do quisto, libertando o conteúdo no seu interior que, posteriormente, dará início a um novo ciclo. Ou seja, os esporos libertados tornam-se em formas vegetativas, os trofozoítos haploides, que por sua vez, podem-se submeter à reprodução sexuada ou assexuada.⁵⁸ Os seres humanos são frequentemente infetados com PCP enquanto bebés, pelo facto deste microrganismo ser ubíquo. Acredita-se que a infecção permaneça num estado latente por vários anos, sendo que a PCP aguda ocorre devido a uma posterior reativação desta infecção latente⁵⁹.

Clinicamente, a PCP manifesta-se geralmente através da ocorrência de febre, falta de ar associada a tosse não produtiva e dispneia. Estes sintomas podem desenvolver-se ao longo de várias semanas, sendo que em doentes com VIH/SIDA o seu aparecimento é mais demorado⁵⁹.

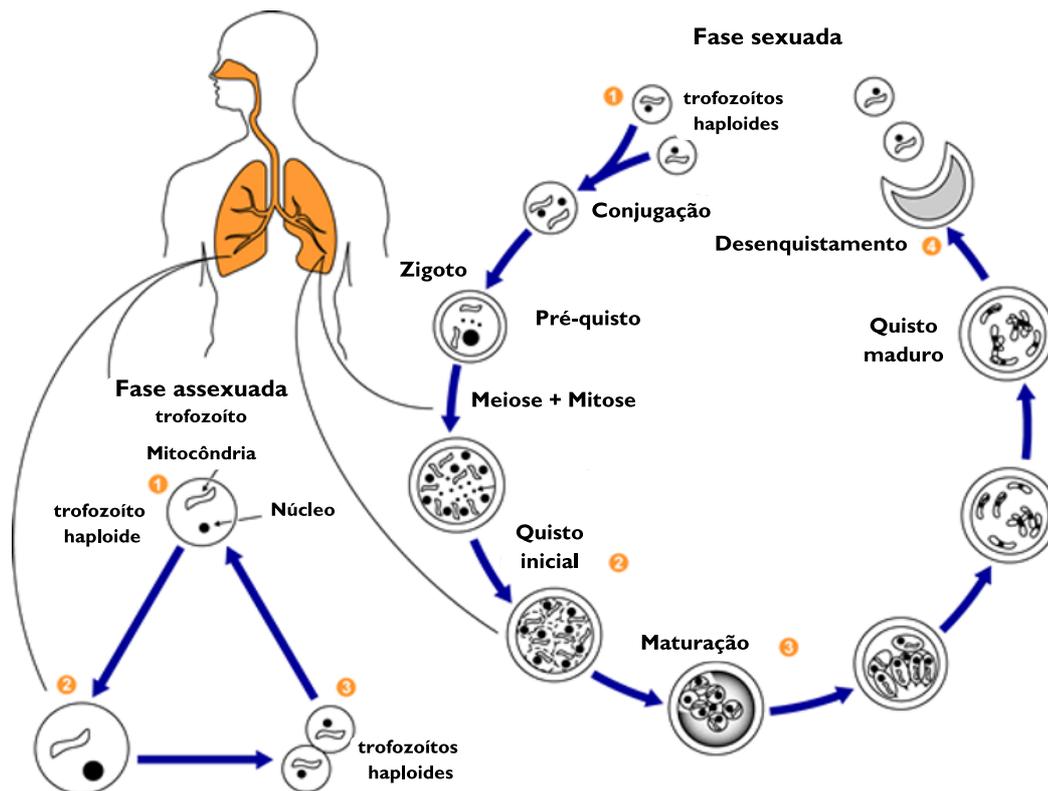


Figura 3: Representação esquemática do ciclo de vida da PCP. Adaptado de ⁶⁰.

4.2.3 Interação entre VIH e PCP

A infecção por VIH altera o curso da infecção por *P. jirovecii*. A contagem reduzida de células T CD4⁺ é o melhor fator preditivo para avaliação do risco de desenvolver PCP. Assim, quanto menor for o número de células T CD4⁺, maior será o risco de desenvolvimento de PCP. Logo, uma contagem de células T CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³ constitui um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de PCP. Num indivíduo imunocompetente a infecção é, devidamente, controlada pelo SI, no entanto, no caso de indivíduos imunocomprometidos, como é o caso do doente com VIH, cuja RI é ineficaz verifica-se a ocorrência de danos ao nível alveolar originando um quadro de insuficiência respiratória global ⁵⁹.

4.2.4 Tratamento

Os doentes com suspeita clínica de PCP devem iniciar o tratamento empírico com a maior brevidade possível. Todavia, o diagnóstico, através de técnicas não invasivas como radiografias ao tórax e hemoculturas não são precisas no caso de PCP, uma vez que *P. jirovecii* possui a particularidade de não crescer em meios de cultura *in vitro* ⁵⁹. Neste sentido, os

métodos de diagnóstico utilizados envolvem a visualização microscópica do microrganismo, sendo, por vezes, necessário o recurso a técnicas de diagnóstico invasivas como a lavagem broncoalveolar, com o intuito de obter uma amostra respiratória que contenha trofozoítos ou quistos de *P. jirovecii*. Posteriormente, para a visualização ao microscópico, são utilizadas técnicas de imunofluorescência direta, onde é usado um anticorpo específico para o antígeno *P. jirovecii*, marcado diretamente com um fluorocromo ^{59; 61}. Podem, ainda, ser utilizadas amostras de expetoração induzida, no entanto, este método apresenta menor sensibilidade diagnóstica ⁶¹.

O retardamento do início do tratamento para uma avaliação diagnóstica mais precisa deve ser evitado, uma vez que os quistos conseguem persistir por vários dias no material respiratório, mesmo sob o tratamento. A TARV deve ser iniciada 2 semanas após o início do tratamento da PCP, à semelhança do que foi descrito anteriormente para os casos de PAC ⁶¹.

Os esquemas terapêuticos adotados no tratamento da PCP encontram-se resumidos nas tabelas dos anexos 9 e 10, e envolvem a administração de diferentes fármacos, com diferentes mecanismos de ação durante 21 dias ⁶¹.

4.2.4.1 Tratamento PCP leve a moderada

Numa PCP leve a moderada a abordagem farmacológica consiste na administração de fármacos considerados de primeira linha, nomeadamente a combinação de antibióticos sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP), na dose de 15-20mg/kg/dia de TMP e 75-100 mg/kg/dia de SMX, por via oral, a cada 6h, tendo em consideração a necessidade de ajuste de acordo com a função renal do doente ^{50; 61}.

Alternativamente, pode ser administrada a associação dapsona/TMP nas doses 100mg + 15mg/kg/dia divididas em 3 doses diárias; a associação de clindamicina/primaquina nas doses 450mg a cada 6h ou 600mg a cada 8h + 30mg. E por fim, a atovaquona que deve ser administrada juntamente com alimentos na dose de 750mg t.i.d. Tal, deve-se ao facto desta ser uma molécula altamente lipofílica, em que a sua concentração plasmática está dependente do consumo de gordura, neste sentido é recomendado a ingestão da atovaquona com uma refeição rica em lípidos de forma a obter uma maior biodisponibilidade do fármaco ^{50; 61}.

4.2.4.2 Tratamento PCP moderada a severa

O tratamento de primeira linha da PCP moderada a severa envolve a administração da combinação SMX/TMP, por via IV, a cada 6-8h, podendo posteriormente instituir-se a administração por via oral após melhoria clínica. Alternativamente, poderão ser administrados outros fármacos, nomeadamente a pentamidina numa dose de 4mg/kg IV infundida por 60 minutos, 1 vez por dia, ou a associação clindamicina/primaquina, em que a clindamicina é administrada por via IV em casos mais graves, em doses de 600mg a cada 6h ou 900mg a cada 8h, e a primaquina por via oral na dose de 30mg/dia^{50; 61}.

Aos doentes com PCP moderada a severa deve ser, também, feita a administração de corticosteroides até 72h após o início do tratamento, nos casos em que pressão parcial de oxigénio (PaO_2) < 70mmHg em ar ambiente ou gradiente alvéolo-capilar de O_2 > 35mmHg. Tal, deve-se ao facto de a pneumonia estar associada a uma intensa resposta inflamatória que leva a uma deterioração respiratória, que poderá ser atenuada com a corticoterapia. No caso de doentes com VIH, a corticoterapia deve, também, ser iniciada pois aumenta as possibilidades de sobrevivência dos doentes. Assim, a prednisona é administrada por via oral, em esquemas temporais distintos, ou seja, do dia 1 ao dia 5 devem ser usadas doses de 40mg b.i.d, do dia 6 ao 10, 40mg/dia e, finalmente, do dia 11 ao dia 21 devem ser administradas 20mg/dia⁵⁰.

4.2.4.3 Interação com a Terapêutica Antirretroviral

À semelhança do que acontece no tratamento da PAC, também a terapêutica contra *P. jirovecii* em doentes que recebem TARV, pode estar associada a interações medicamentosas, que devem ser identificadas, evitadas e/ou controladas. Relativamente à combinação SMX/TMP, não estão documentadas interações significativas com a TARV, no entanto, o mesmo não se aplica aos fármacos usados alternativamente. A dapsona é um substrato da CYP3A4, o mesmo citocromo que é responsável pela metabolização dos IP saquinovir/ritonavir. Neste sentido, a utilização destes IP concomitantemente com a dapsona é contraindicada, pelo facto de se verificar um risco acrescido de prolongamento do intervalo QT e o desenvolvimento de arritmias⁵⁴.

Por outro lado, a primaquina é substrato do citocromo 2D6 (CYP2D6) e CYP3A4, e inibe, ainda, a citocromo 1A2 (CYP1A2). Fármacos antirretrovirais que utilizam a CYP1A2 como via de metabolização poderão atingir uma maior concentração plasmática quando

administrados concomitantemente com a primaquina, e conseqüentemente, aumentam o risco de prolongamento do intervalo QT ⁵⁴.

A clindamicina é, também, um substrato da CYP3A4, que quando coadministrada com a TARV constituída por fármacos indutores da CYP3A4 (por exemplo o INNTR, etravirina) ou inibidores da CYP3A4 (por exemplo o IP, ritonavir), pode levar alterações nas concentrações plasmáticas da clindamicina e causar efeitos imprevisíveis no tratamento da PCP ⁵⁴.

No que respeita, à atovaquona, esta atinge menores concentrações plasmáticas (70-75%), quando coadministrada com os IPs lopinavir/ritonavir e atazanavir/ritonavir, e o INNTR efavirenz, uma vez que estes antirretrovirais apresentam efeitos indutores nas enzimas de glucuronidação, resultando na rápida eliminação da atovaquona, pelo que a sua associação deve ser evitada ⁵⁴.

Finalmente, como a administração de pentamidina IV, por si só, está associada ao prolongamento do intervalo QT, há que haver um cuidado acrescido na seleção dos fármacos que compõe a TARV, de forma a evitar antirretrovirais com o mesmo efeito⁵⁴.

4.2.4.4 Efeitos adversos

A terapêutica de primeira linha contra a PCP está, frequentemente, associada à ocorrência de efeitos adversos, havendo cerca de 50 a 80% dos infetados a sofrerem reações adversas poucos dias após o início do tratamento. Deste modo, é de extrema importância a monitorização da terapêutica, identificando possíveis efeitos tóxicos o mais rapidamente possível com o objetivo de suspender ou proceder à alteração do tratamento, em caso de necessidade. Assim, erupção cutânea maculopapular, que pode ser extensa e associada a febre, constitui o efeito adverso mais frequentemente associado à administração da combinação SMX/TMP, sendo por isso, geralmente necessário o recurso a anti-histamínicos e antipiréticos. Embora com menor frequência, podem surgir outras reações adversas como leucopenia, trombocitopenia, azotemia, hepatite e hipercalemia ⁵⁹.

A administração de fármacos que não de primeira linha está, também, por vezes, associada a os efeitos adversos, nomeadamente erupção cutânea e febre associadas à administração de dapsona; azotemia, pancreatite, hipoglicémia ou hiperglicemia, leucopenia associada à pentamidina; anemia, erupção cutânea, febre e diarreia em relação à clindamicina e primaquina; e náuseas, diarreia, erupção cutânea e hepatotoxicidade associada à administração de atovaquona ⁵⁰.

4.2.5 Prevenção

A PCP pode ser prevenida através do início precoce e adesão à TARV, no entanto, tal implica o diagnóstico, também ele precoce do VIH. Cuidados adicionais de prevenção são necessários, nomeadamente cuidados básicos, como o distanciamento de indivíduos infetados, pelo facto da transmissão de *P. jirovecii* ocorrer por via aérea, e a devida higienização das mãos.

Doentes com VIH que estão sob TARV e com contagem de células T CD4⁺ < 200 células/mm³, devem começar a profilaxia primária. Esta baseia-se na terapêutica de primeira linha de SMX/TMP, nas doses 400/800mg /dia ou 800/160mg 3 vezes por semana. Nos doentes que não toleram a combinação SMX/TMP existem regimes profiláticos alternativos, que incluem monoterapia com dapsona, ou a associação de dapsona/pirimetamina/ácido folínico, ou a pentamidina em aerossol, ou ainda a monoterapia de atovaquona. A profilaxia primária pode terminar quando os doentes começam a responder à TARV e a contagem de células T CD4⁺ têm valores > 200 células/mm³ ou entre 100-200 células/mm³, há mais de 3 meses^{50; 62}. Finalmente, verifica-se, ainda, a existência de um regime de profilaxia secundária que deve ser iniciado imediatamente após a conclusão da terapêutica contra a PCP, e é mantida até ocorrer a reconstituição imune, com auxílio da TARV. Apresenta o mesmo tipo de fármacos e esquemas terapêuticos, bem como parâmetros equivalentes que determinam o término da administração da terapêutica profilática⁵⁰.

Atualmente, não existem vacinas disponíveis para administração, nem em ensaios clínicos para a prevenção da PCP devido a vários obstáculos que retardaram o seu desenvolvimento. O uso de vacinas com o agente infeccioso inativado, não é, neste caso em específico uma opção viável, devido à dificuldade de cultivar *Pneumocystis* spp. *in vitro* e ao facto de a sua gama de hospedeiros ser muito específica⁶³. Ainda assim, vários candidatos a vacinas mostraram-se promissores em modelos pré-clínicos, nomeadamente a proteína antigénica p55, com 55 kDA, presente na parede celular de *P. jirovecii*, e que consegue estimular uma resposta imune no hospedeiro⁶⁴. Trata-se de uma proteína derivada de um antígeno de *Pneumocystis* de rato, com mais de 80% de homologia com variantes humanas. Através de estudos em animais, onde foi feita a imunização com p55, verificou-se a diminuição de *Pneumocystis* no hospedeiro e a redução da inflamação, no entanto, apenas se verificou uma proteção parcial contra a PCP⁶³. O potencial de aplicação de outros antígenos no desenvolvimento de vacinas tem sido estudado, nomeadamente com os antígenos gpA (a principal glicoproteína de superfície de *P. jirovecii*), PcaI (*Pneumocystis* cross-reactive antigen I), Kexin (uma serino-protease), SPD I (uma proteína de superfície), verificando-se, para todas estas vacinas apenas uma proteção parcial contra a PCP⁶³.

No geral, o desenvolvimento de vacinas tem sofrido avanços promissores nos últimos anos, embora ainda existam dificuldades para avançar de estudos pré-clínicos para ensaios clínicos em humanos ⁶³.

5. Intervenção Farmacêutica

Os farmacêuticos são profissionais de saúde especialistas do medicamento, sendo o seu conhecimento utilizado na prestação de cuidados de saúde seguros e eficazes centrados no doente. A gestão clínica do VIH/SIDA exige uma monitorização acrescida, de forma a garantir a correta adesão à terapêutica, o controlo de metas da carga viral e a verificação da inexistência de complicações, relacionadas com a doença ou com o tratamento. O farmacêutico possui, portanto, qualificações para participar nas várias etapas de monitorização do tratamento contra o VIH²¹.

Nas IO, a complexidade dos regimes profiláticos e regimes de tratamento requerem uma abordagem interdisciplinar, onde o farmacêutico deverá estar inserido, tal que acontece, por vezes, em ambiente hospitalar.

O farmacêutico pode, numa primeira fase, intervir na recomendação do início da profilaxia de uma IO. Por outro lado, quando se verifica a confirmação de um diagnóstico, o farmacêutico pode contribuir, também, para o delineamento do melhor plano terapêutico. O farmacêutico possui o conhecimento sobre possíveis interações entre a TARV e os fármacos anti-infecciosos usados no tratamento das IO, conseguindo, deste modo, auxiliar outros profissionais de saúde com tais informações, assim como alertar para possíveis erros na medicação. Como agente de saúde, o farmacêutico consegue, através de programas de educação e promoção para a saúde, melhorar a adesão à terapêutica, com vista ao correto cumprimento do plano terapêutico, evitando, deste modo, a emergência e disseminação de resistências aos antimicrobianos. O mesmo, deve estar, ainda, envolvido no processo de reconciliação terapêutica durante a admissão e a alta dos doentes que são hospitalizados, promovendo assim a educação do doente perante um novo regime terapêutico e auxílio na sua transição para um tratamento em regime de ambulatório ⁶⁵.

A intervenção farmacêutica possui, então, um papel fundamental nas várias etapas de prestação de cuidados num indivíduo com VIH e com IO, sendo um profissional essencial para que seja alcançado o sucesso terapêutico, e a evolução clínica favorável do doente.

6. Conclusão e Perspetivas futuras

O VIH-1 é de um retrovírus que afeta milhões de pessoas a nível mundial. Hoje em dia, apesar que não haver um método terapêutico que leve à cura desta infeção, o VIH pode ser controlado com a implementação da TARV. No entanto, o desconhecimento da infeção por VIH, a falta de acesso à TARV ou a falta de acompanhamento e monitorização da mesma, levam ao seu abandono ou à não adesão em certos grupos populacionais. Uma vez que infeção por VIH tem como alvo as células do SI, nomeadamente aquelas que possuem o recetor CD4, sem o devido tratamento, a infeção pode progredir para um estado de imunodeficiência, ou seja, é desenvolvida a SIDA. As IO surgem nesta fase da doença, aproveitando-se do facto de a RI ser ineficaz, para se reproduzirem e causarem uma infeção.

Uma vez que se verifica uma grande incidência na ocorrência IO durante a infeção por VIH, torna-se necessário, um melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos inerentes à infeção por estes microrganismos, os mecanismos de transmissão, as interações que possuem com o VIH, e os métodos de diagnóstico com um maior grau de sensibilidade e especificidade. A escolha do regime terapêutico apropriado deve ter em conta a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas entre a TARV e os fármacos usados no tratamento das IO, tal como a ocorrência efeitos adversos, os quais devem ser minimizados. O farmacêutico assume aqui um papel importante no acompanhamento e monitorização destes doentes.

A educação da população sobre a forma de transmissão destes patógenos, a instituição de campanhas de vacinação, o estabelecimento de normas para o início de tratamento profilático, e ainda, o reforço de rastreios para o VIH, de modo que se consiga iniciar a TARV precocemente, constituem medidas eficazes na prevenção destas IO.

Por fim, importa ainda referir que no passado mês de julho de 2023 foi aprovado, por parte do governo português, um decreto-lei que permite a dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia comunitária. Os medicamentos que constituem a TARV estão incluídos neste serviço de proximidade, facilitando o acesso do doente à sua medicação num local mais próximo da sua residência, assegurando a equidade, eficácia e segurança durante este circuito. Tal serviço, traduzir-se-á numa maior adesão à terapêutica, e consequentemente, é expectável que se atinjam, melhores resultados clínicos, prevenindo-se e controlando-se indiretamente prevenção ocorrência de IO ⁶⁶.

7. Bibliografia

1. BENITO, N. *et al.* - Pulmonary infections in HIV-infected patients: An update in the 21st century. **European Respiratory Journal**. ISSN 09031936. 39:3 (2012) 730–745. doi: 10.1183/09031936.00200210.
2. THE JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS) - **Global HIV & AIDS statistics - Fact sheet** .2022. [Consultado 29 março 2023]. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
3. HUANG, Laurence; CROTHERS, Kristina - HIV-associated opportunistic pneumonias. **Respirology**. ISSN 13237799. 14:4 (2009) 474–485. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01534.x.
4. BARRÉ-SINOUSSE, Françoise; ROSS, Anna Laura; DELFRAISSY, Jean François - Past, present and future: 30 years of HIV research. **Nature Reviews Microbiology**. ISSN 17401526. 11:12 (2013) 877–883. doi: 10.1038/nrmicro3132.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Global HIV Programme**. 2021. [Consultado 9 março 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>
6. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL; WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE - HIV/AIDS surveillance in Europe. **European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe**. Copenhaga. ISSN 2363-3085. 2022). doi: 10.2900/818446.
7. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE - **Infeção por VIH em Portugal - 2022**. Lisboa: [s.n.]
8. INTERNACIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES - **Current ICTV Taxonomy Release | ICTV**. 2021. [Consultado 9 março 2023]. Disponível em: <https://ictv.global/taxonomy>
9. NYAMWEYA, Samuel *et al.* - Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. **Reviews in Medical Virology**. ISSN 10529276. 23:4 (2013) 221–240. doi: 10.1002/rmv.1739.
10. LI, Guangdi; CLERCQ, Erik DE - HIV Genome-Wide Protein Associations: a Review of 30 Years of Research. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. ISSN 1092-2172. 80:3 (2016) 679–731. doi: 10.1128/mnbr.00065-15.

11. FLÁVIA NACIF P. COELHO PIRES, Ana *et al.* - Diagnóstico do HIV. **Ministério da Saúde; Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais; Universidade Federal de Santa Catarina.** (2014).
12. LORETO, Sónia; AZEVEDO-PEREIRA, José M. - A infecção por HIV – importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. **Acta Farmacêutica Portuguesa.** ISSN 2182-3340. 1:2 (2012) 5–17.
13. MANAVI, Kaveh - A review on infection with human immunodeficiency virus. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.** ISSN 15216934. 20:6 (2006) 923–940. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.06.002.
14. SIERRA, Saleta; KUPFER, Bernd; KAISER, Rolf - Basics of the virology of HIV-1 and its replication. **Journal of Clinical Virology.** ISSN 13866532. 34:4 (2005) 233–244. doi: 10.1016/j.jcv.2005.09.004.
15. HU, Wei Shau; HUGHES, Stephen H. - HIV-1 reverse transcription. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.** ISSN 21571422. 2:10 (2012). doi: 10.1101/cshperspect.a006882.
16. DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE (DGS) - **Vírus da imunodeficiência humana (VIH)** [Consultado 15 março 2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infeciosas/vih/>
17. ROCHA, Miguel *et al.* - **Rastreio da infeção pelo VIH e riscos de transmissão sexual** [Em linha]. Lisboa: [s.n.] Disponível em: www.i-base.infowww.gatportugal.org
18. MOGENSEN, Trine H. *et al.* - Innate immune recognition and activation during HIV infection. **Retrovirology.** ISSN 17424690. 7:54 (2010). doi: 10.1186/1742-4690-7-54.
19. JOHNSON, R. Paul - How HIV Guts the Immune System. **The New England Journal of Medicine.** 358:21 (2018) 2287-2289. doi: 10.1056/NEJMcibr0802134
20. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - **AIDS and Opportunistic Infections** [Consultado 22 março 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html>
21. VIEGAS, Ruben *et al.* - **HIV prevention, screening and management A handbook for pharmacists** [Em linha]. Haia: [s.n.] Disponível em: www.fip.org
22. WOLDEGEORGIS, Beshada Zerfu *et al.* - Prevalence and determinants of opportunistic infections among HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy in Ethiopia: A systematic

- review and meta-analysis. **Frontiers in Medicine**. ISSN 2296858X. 10:1087086 (2023). doi: 10.3389/fmed.2023.1087086.
23. B-LAJOIE, Marie Renée *et al.* - Incidence and Prevalence of Opportunistic and Other Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy among HIV-infected Children in Low- and Middle-income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**. ISSN 15376591. 62:12 (2016) 1586–1594. doi: 10.1093/cid/ciw139.
24. MARJANI, Majid *et al.* - Etiology of Respiratory Complications among Iranian HIV Infected Patients. **Tanaffos**. ISSN 1735-0344. 18:2 (2019) 96–103.
25. O IROEZINDU, Michael *et al.* - Prevalence and Risk Factors for Opportunistic Infections in HIV Patients Receiving Antiretroviral Therapy in a Resource-Limited Setting in Nigeria. **Journal of AIDS & Clinical Research**. 01: S3 (2013). doi: 10.4172/2155-6113.s3-002.
26. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Global HIV Programme - Tuberculosis & HIV**. 2020. [Consultado 26 abril 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/tuberculosis-hiv>
27. GENEVA: WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Global Tuberculosis report** Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>.
28. KOCH, Anastasia; MIZRAHI, Valerie - *Mycobacterium tuberculosis*. **Trends in Microbiology**. ISSN 18784380. 26:6 (2018) 555–556. doi: 10.1016/j.tim.2018.02.012.
29. LEE, Robin E. B. *et al.* - Rapid structural characterization of the arabinogalactan and lipoarabinomannan in live mycobacterial cells using 2D and 3D HR-MAS NMR: Structural changes in the arabinan due to ethambutol treatment and gene mutation are observed. **Glycobiology**. ISSN 09596658. 15:2 (2005) 139–151. doi: 10.1093/glycob/cwh150.
30. KNECHEL, Nancy A. - Tuberculosis: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. **Critical Care Nurse**. ISSN 02795442. 29:2 (2009) 34–43. doi: 10.4037/ccn2009968.
31. PAI, Madhukar *et al.* - Tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**. ISSN 2056676X. 2:16076 (2016). doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
32. KWAN, Candice; ERNST, J. D. - HIV and tuberculosis: A deadly human syndemic. **Clinical Microbiology Reviews**. ISSN 08938512. 24:2 (2011) 351–376. doi: 10.1128/CMR.00042-10.
33. BELL, Lucy C. K.; NOURSADEGHI, Mahdad - Pathogenesis of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection. **Nature Reviews Microbiology**. ISSN 17401534. 16:2 (2018) 80–90. doi: 10.1038/nrmicro.2017.128.

34. MANOSUTHI, Weerawat; WIBOONCHUTIKUL, Surasak; SUNGKANUPARPH, Somnuek - Integrated therapy for HIV and tuberculosis. **AIDS Research and Therapy**. ISSN 17426405. 13:1 (2016). doi: 10.1186/s12981-016-0106-y.
35. PROGRAMA NACIONAL PARA A TUBERCULOSE - **MANUAL DE TUBERCULOSE E MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS**. Lisboa: [s.n.] Disponível em: www.dgs.pt ISBN 9789726753087.
36. MANOSUTHI, Weerawat *et al.* - Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. **AIDS**. ISSN 0269-9370. 19:14 (2005) 1481–1486.
37. POZNIAK, A. L. *et al.* - British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection. **HIV Medicine**. ISSN 14642662. 12:9 (2011) 517–524. doi: 10.1111/j.1468-1293.2011.00954.x.
38. NAIKER, Suhashni *et al.* - Randomized pharmacokinetic evaluation of different rifabutin doses in African HIV- infected tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy. **BMC Pharmacology and Toxicology**. ISSN 20506511. 15:1 (2014). doi: 10.1186/2050-6511-15-61.
39. DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE - Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 Versão 1.0. **Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA**. (2016).
40. BLUMBERG, Henry M. *et al.* - American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**. ISSN 1073449X. 167:4 (2003) 603–662. doi: 10.1164/rccm.167.4.603.
41. FOSTER, Mitchell *et al.* - BCG-induced protection against Mycobacterium tuberculosis infection: Evidence, mechanisms, and implications for next-generation vaccines. **Immunological Reviews**. ISSN 160065X. 301:1 (2021) 122–144. doi: 10.1111/imr.12965.
42. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE (DGS) - Programa Nacional de Vacinação 2020. Portugal. (2020).
43. NUTTALL, James J. C.; ELEY, Brian S. - BCG Vaccination in HIV-Infected Children. **Tuberculosis Research and Treatment**. ISSN 2090-150X. 2011:2011) 1–6. doi: 10.1155/2011/712736.

44. NATIONAL HEART, Lung and Blood Institute (NHLBI) - **Pneumonia - What Is Pneumonia?** 24 mar. 2022. [Consultado 1 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/pneumonia>
45. ZIFODYA, Jerry S.; CROTHERS, Kristina - Treating bacterial pneumonia in people living with HIV. **Expert Review of Respiratory Medicine**. ISSN 17476356. 13:8 (2019) 771–786. doi: 10.1080/17476348.2019.1634546.
46. FELDMAN, Charles; ANDERSON, Ronald - HIV-Associated Bacterial Pneumonia. **Clinics in Chest Medicine**. ISSN 02725231. 34:2 (2013) 205–216. doi: 10.1016/j.ccm.2013.01.006.
47. DOMON, Hisanori; TERAOKA, Yutaka - The Role of Neutrophils and Neutrophil Elastase in Pneumococcal Pneumonia. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. ISSN 22352988. 11:615959 (2021). doi: 10.3389/fcimb.2021.615959.
48. NYAZIKA, Tinashe K. et al. - Intracellular survival of *Streptococcus pneumoniae* in human alveolar macrophages is augmented with HIV infection. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 13:992659 (2022). doi: 10.3389/fimmu.2022.992659.
49. KHATTAK, Zoia E.; ANJUM, Fatima - **Haemophilus influenzae Infection**. StatPearls Publishing. 27 abr. 2023. [Consultado 26 junho 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562176/>
50. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; AND THE HIV MEDICINE ASSOCIATION OF THE INFECTIOUS DISEASE SOCIETY OF AMERICA - **Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV**. Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/>
51. OSUNA, Alina et al. - Pneumonia adquirida na comunidade e Pneumonia Severity Index 20 (PSI-20):um estudo de 262 doentes. **Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**. 13:3 (2006).
52. OLSON, Gregory; DAVIS, Andrew M. - Diagnosis and Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. ISSN 15383598. 323:9 (2020) 885–886. doi: 10.1001/jama.2019.21118.
53. METLAY, Joshua P. et al. - Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. ISSN 15354970. 200:7 (2019) E45–E67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

54. CHASTAIN, Daniel B.; FRANCO-PAREDES, Carlos; STOVER, Kayla R. - Addressing Antiretroviral Therapy-Associated Drug-Drug Interactions in Patients Requiring Treatment for Opportunistic Infections in Low-Income and Resource-Limited Settings. **Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 15524604. 57:11 (2017) 1387–1399. doi: 10.1002/jcph.978.
55. CILLÓNIZ, Catia *et al.* - Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**. ISSN 17448336. 16:7 (2018) 579–588. doi: 10.1080/14787210.2018.1495560.
56. BASTIDA, Carla; SOY, Dolors; TORRES, Antoni - The safety of antimicrobials for the treatment of community-acquired pneumonia. **Expert Opinion on Drug Safety**. ISSN 1744764X. 19:5 (2020) 577–587. doi: 10.1080/14740338.2020.1750594.
57. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). N.º 011/2015. (15-06-23)
58. KRAJICEK, Bryan J.; THOMAS, Charles F.; LIMPER, Andrew H. - *Pneumocystis* Pneumonia: Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. **Clinics in Chest Medicine**. ISSN 02725231. 30:2 (2009) 265–278. doi: 10.1016/j.ccm.2009.02.005.
59. SIEGEL, Marc; MASUR, Henry; KOVACS, Joseph - *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus Infection. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**. ISSN 10989048. 37:2 (2016) 243–256. doi: 10.1055/s-0036-1579556.
60. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) – ***Pneumocystis***. 30 dez. 2017. [Consultado 7 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/pneumocystis/index.html>
61. SALZER, Helmut J. F. *et al.* - Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. **Respiration**. ISSN 14230356. 96:1 (2018) 52–65. doi: 10.1159/000487713.
62. CILLÓNIZ, Catia *et al.* - *Pneumocystis* pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**. ISSN 17448336. 17:10 (2019) 787–801. doi: 10.1080/14787210.2019.1671823.
63. GINGERICH, Aaron D.; NORRIS, Karen A.; MOUSA, Jarrod J. - *Pneumocystis* pneumonia: Immunity, vaccines and treatments. **Pathogens**. ISSN 20760817. 10:2 (2021) 1–15. doi: 10.3390/pathogens10020236.
64. THEUS, S.A. *et al.* - Cellular Responses to a 55-Kilodalton Recombinant *Pneumocystis carinii* Antigen. **Infection and Immunity**. 62:8 (1994) 3479–3484.

65. AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS(ASHP) - ASHP Guidelines on Pharmacist Involvement in HIV Care. **American Journal of Health-System Pharmacy**. 73:468 (2016) 426–449.

66. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Governo aprovou diploma que regula dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade**. 14 jul. 2023. [Consultado 8 agosto 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/governo-aprovou-diploma-que-regula-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-em-proximidade/>

8. Anexos

Anexo 1: Tratamento de primeira linha VIH - TB

TARV	Terapêutica antibacilar	Comentários
efavirenz ou nevirapina(INNTR) + INTR duplos (ex: TDF/FTC ⁽¹⁾ ou ABC/3TC ⁽²⁾)	HRZE ⁽³⁾	<ul style="list-style-type: none">• efavirenz 600mg/dia;• nevirapina 300mg b.i.d quando há intolerância ao efavirenz.

Legenda: (1) tenofovir/entricitabina; (2) abacavir/lamivudina; (3) isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol

Anexo 2: Tratamento de segunda linha VIH – TB

TARV	Terapêutica antibacilar	Comentários
IP/r ⁽³⁾ + INTR duplos (ex: TDF/FTC ⁽¹⁾ ou ABC/3TC ⁽²⁾)	H+rifabutina+Z+E ⁽⁴⁾	<ul style="list-style-type: none">• Ajustar a dose de rifabutina para 150mg/dia.

Legenda: (1) tenofovir/entricitabina; (2) abacavir/lamivudina; (3) Inibidores da protease associados ao ritonavir; (4) isoniazida + rifabutina + pirazinamida + etambutol

Anexo 3: Tratamento de terceira linha VIH – TB

TARV	Terapêutica antibacilar	Comentários
raltegravir ou dolutegravir(ITI) + INTR duplos (ex: TDF/FTC ⁽¹⁾ ou ABC/3TC ⁽²⁾)	HRZE ⁽³⁾ Ou H+Rifabutina+Z+E ⁽⁴⁾	<ul style="list-style-type: none">• Utilização de rifampicina: raltegravir 800mg b.i.d e dolutegravir 50mg b.i.d;• Utilização de rifabutina: raltegravir 400mg b.i.d e dolutegravir 50mg/dia.

Legenda: (1) tenofovir/entricitabina; (2) abacavir/lamivudina; (3) isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol; (4) isoniazida + rifabutina + pirazinamida + etambutol

Anexo 4: Tratamento TB latente

	Regime terapêutico	Dose máxima	Comentários
Regime terapêutico preferencial:	isoniazida/9 meses + piridoxina	300mg/dia + 25mg/dia	<ul style="list-style-type: none"> Risco de toxicidade neurológica - necessidade de associar piridoxina.
Regimes terapêuticos alternativos:	rifampicina/4 meses	600mg/dia	<ul style="list-style-type: none"> Recomendado na toxicidade/intolerância ou resistência à isoniazida. Não recomendado a infetados com VIH que tomam TARV que interfere com a rifampicina.
	isoniazida + rifampicina/3 meses	300mg/dia + 600mg/dia	<ul style="list-style-type: none"> Não recomendado a infetados com VIH que tomam IP ou certos INNTR.
	isoniazida + rifapentina/3 meses	900mg/semana + 900mg/ semana	

Anexo 5: Tratamento em regime ambulatorio PAC bacteriana – VIH sem comorbilidades

	IGP/PSI risco baixo-moderado e VIH sem comorbilidades	
	Regime terapêutico	Dosagem
Regime terapêutico preferencial:	Monoterapia beta-lactâmico (amoxicilina)	1g t.i.d (via oral)
	Monoterapia macrólido (azitromicina ou claritromicina)	azitromicina: 500mg no primeiro dia e depois 250mg/dia (via oral); claritromicina: 500mg t.i.d ou em forma de libertação prolongada 1000mg/dia (via oral)
Regimes terapêuticos alternativos:	Monoterapia tetraciclina (doxiciclina)	100mg b.i.d (via oral)

Anexo 6: Tratamento em ambulatorio PAC bacteriana – VIH com comorbilidades

	IGP/PSI risco baixo-moderado e VIH com comorbilidades	
	Regime terapêutico	Dosagem
Regime terapêutico preferencial:	beta-lactâmico + macrólido (azitromicina ou claritromicina) <ul style="list-style-type: none"> beta-lactâmicos de 1º escolha: amoxicilina/ácido clavulânico beta-lactâmicos de 2º escolha: cefalosporinas (cefpodoxima ou cefuroxima) 	<ul style="list-style-type: none"> 500mg/125mg t.i.d ou 875mg/125mg b.i.d ou 2000mg/125mg b.i.d (via oral) Cefpodoxima: 200mg b.i.d ou Cefuroxima: 500mg b.i.d (via oral)
	Monoterapia de fluoroquinolonas respiratórias (levofloxacina, moxifloxacina ou gemifloxacina)	levofloxacina: 750mg/dia moxifloxacina: 400 mg/dia gemifloxacina: 320mg/dia (via oral)
Regimes terapêuticos alternativos:	beta-lactâmico + tetraciclina (doxiciclina)	doxiciclina: 100mg b.i.d (via oral)

Anexo 7: Tratamento em internamento PAC bacteriana não severa

	IGP/PSI risco elevado e PAC não severa	
	Regime terapêutico	Dosagem
Regime terapêutico preferencial:	beta-lactâmico IV (ampicilina/sulbactam, cefotaxima ou ceftarolina) + macrólido (azitromicina ou claritromicina)	ampicilina/sulbactam: 1,5-3g a cada 6h cefotaxima: 1-2g a cada 8h ceftarolina: 600mg a cada 12h (IV) + azitromicina: 500mg/dia claritromicina: 500mg b.i.d (via oral)
	Monoterapia de fluoroquinolonas respiratórias (levofloxacina, moxifloxacina ou gemifloxacina)	levofloxacina: 750mg/dia moxifloxacina: 400 mg/dia gemifloxacina: 320mg/dia (via oral)
Regimes terapêuticos alternativos:	beta-lactâmico IV + tetraciclina (doxiciclina)	doxiciclina: 100mg b.i.d (via oral)

Anexo 8: Tratamento em internamento PAC bacteriana severa

	IGP/PSI risco elevado e PAC severa	
	Regime terapêutico	Dosagem
Regime terapêutico preferencial:	beta-lactâmico IV (ampicilina/sulbactam, cefotaxima ou ceftarolina) + macrólido (azitromicina)	ampicilina/sulbactam: 1,5-3g a cada 6h cefotaxima: 1-2g a cada 8h ceftarolina: 600mg a cada 12h (IV) + azitromicina: 500mg/dia (via oral)
	beta-lactâmico IV (ampicilina/sulbactam, cefotaxima ou ceftarolina) + fluoroquinolonas respiratórias (levofloxacina ou moxifloxacina)	ampicilina/sulbactam: 1,5-3g a cada 6h cefotaxima: 1-2g a cada 8h ceftarolina: 600mg a cada 12h (IV) + levofloxacina: 750mg/dia moxifloxacina: 400mg/dia (via oral)
Regimes terapêuticos alternativos:	monobactâmico IV (aztreonamo) + fluoroquinolona respiratória (levofloxacina ou moxifloxacina)	aztreonamo: 2g a cada 8h (IV) + levofloxacina: 750mg/dia moxifloxacina: 400mg/dia (via oral)

Anexo 9: Tratamento VIH-PCP leve-moderada

	Regime terapêutico	Dosagem
Regime terapêutico preferencial:	sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP)	15-20mg/kg/dia TMP e 75-100 mg/kg/dia SMX, em doses igualmente divididas a cada 6h (via oral)
Regimes terapêuticos alternativos:	dapsona + TMP	100mg + 15mg/kg/dia, 3 doses divididas igualmente (via oral)
	clindamicina + primaquina	450mg a cada 6h ou 600mg a cada 8h + 30mg (via oral)
	atovaquona	750mg t.i.d com comida (via oral)

Anexo 10: Tratamento VIH-PCP moderada-grave

	Regime terapêutico	Dosagem
Regime terapêutico preferencial:	sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP)	15-20mg/kg/dia TMP e 75-100 mg/kg/dia SMX, a cada 6-8h (IV)
Regimes terapêuticos alternativos:	pentamidina	4mg/kg infundida 1 vez por dia por ≥ 60 minutos (IV)
	clindamicina + primaquina	600mg a cada 6h ou 900mg a cada 8h (IV) + 30mg/dia (via oral)
Regime terapêutico adjunto de corticosteroides:	prednisolona	dia 1-5: 40mg b.i.d; dia 6-10: 40mg/dia; dia 11-21: 20mg/dia (via oral)