

CRISTIANE PIMENTEL HERNANDES MACHADO

Pneumocystis jirovecii

**ESTUDO DA INFECÇÃO ANTES E APÓS A IMPLANTAÇÃO DA TERAPIA
ANTIRETROVIRAL DE ALTA POTÊNCIA (HAART)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do grau de Mestre.

Porto Alegre

2009

CRISTIANE PIMENTEL HERNANDES MACHADO

Pneumocystis jirovecii

**ESTUDO DA INFECÇÃO ANTES E APÓS A IMPLANTAÇÃO DA TERAPIA
ANTIRETROVIRAL DE ALTA POTÊNCIA (HAART)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do grau de Mestre.

Orientador:

Profº. Dr. LUIZ CARLOS SEVERO

Porto Alegre

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Machado, Cristiane Pimentel Hernandes

***Pneumocystis jirovecii* - ESTUDO DA INFECÇÃO ANTES E APÓS A
IMPLANTAÇÃO DA TERAPIA ANTIRETROVIRAL DE ALTA POTÊNCIA (HAART)**

/ Cristiane Pimentel Hernandes Machado. - Porto Alegre, 2009.

XI, 40f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Pneumológicas.

Titulo em inglês: *Pneumocystis jirovecii* - Study of the infection before
and after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART).

1. *Pneumocystis jirovecii*. 2. Pneumonia por *P. jirovecii*. 3. Terapia
antiretroviral de alta potência (HAART)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

Coordenadora do Curso de Pós Graduação: Profª Dra. Marli Maria Knorst

Sê

*Se não puderes ser um pinheiro, no topo de uma colina,
Sê um arbusto no vale mas sê
O melhor arbusto à margem do regato.
Sê um ramo, se não puderes ser uma árvore.
Se não puderes ser um ramo, sê um pouco de relva
E dá alegria a algum caminho.*

*Se não puderes ser uma estrada,
Sê apenas uma senda,
Se não puderes ser o Sol, sê uma estrela.
Não é pelo tamanho que terás êxito ou fracasso...
Mas sê o melhor no que quer que sejas.*

Pablo Neruda

Agradecimentos

Ao professor, Luiz Carlos Severo, pela sua bondade e paciência.

Ao grande amigo, Flávio de Mattos Oliveira, pela sua atenção, disponibilidade e por
toda a ajuda que me concedeu.

Ao meu marido, Carlos Roberto, e à minha filha, Clara, pelo seu amor incondicional.

Aos meus pais, Paulo e Marlene, pelo carinho e incentivo.

Às amigas, Alexandra Flávia Gazzoni, Cecília Bittencourt Severo, Luciana Silva
Guazzeli, Ilva Lúcia Carnetti e Inajara Silveira dos Santos.

Sumário

Agradecimentos	vi
Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de tabelas	x
Lista de abreviaturas e siglas	Xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Histórico	2
1.2 Importância clínica	2
1.3 Fisiopatogenia	3
1.4 Quadro clínico	5
1.4.1 Colonização	5
1.4.2 Infecção	6
2 OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo geral	8
2.2 Objetivo específico	8
3 MATERIAL E MÉTODOS	9
3.1 Material	9
3.2 Delineamento do estudo	9
3.3 População do estudo	9
3.4 Instituição	9
3.5 Aspectos éticos	9
4 RESULTADOS	10
4.1 Casos relevantes	15
4.1.1 Pneumocistose pulmonar	15
4.1.2 Pneumocistose em criança	16
4.1.3 Pneumocistose extrapulmonar	16
5.DISCUSSÃO	18
5.1 Pneumonia em crianças	18
5.2 Pneumonia em adultos HIV infectados	19
5.3 Pneumonia em adultos imunoincompetentes não HIV infectados	20
5.4 Pneumocistose extrapulmonar	21
5.5 Infecções concomitantes	21
5.6 Diagnóstico	22
5.6.1 Histopatológico	22
5.7 Tratamento	24
5.8 Profilaxia	26
5.9 Prognóstico	27
6 CONCLUSÃO	28
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
8 ANEXOS	37
8.1 Anexo I – Quadro – Pneumocistose: nóttula histórica	37
8.2 Anexo II - Declaração referente a aspectos de Ética Médica	38
8.3 Anexo III – Instrumento para colheita de dados	39

Resumo

Estudo retrospectivo de 80 casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), diagnosticados no Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar – Porto Alegre (RS), de agosto de 1984 à janeiro de 2006. Dos 80 pacientes, 23 (36,3%) já tinham diagnóstico de Aids; 40 (50%) tiveram diagnóstico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) concomitantemente com o diagnóstico de PCP. O fator predisponente mais encontrado foi a linfopenia associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), com mediana da dosagem de CD4⁺ 36,5 células/mm³. Os achados clínicos mais frequentes foram tosse (81,3%), febre e dispnéia (76,3%). Na radiologia de tórax 92,5% apresentavam infiltrado pulmonar intersticial. Os diagnósticos foram feitos por fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar em 67,5%. Apenas 11,6% dos pacientes com Aids faziam uso de terapia antiretroviral; e apenas 6,3% de todos os pacientes do estudo faziam profilaxia para pneumocistose. O tratamento da PCP constituiu de sulfametoxazol-trimetoprim (SMX+TMP) em 92,3%. A maior incidência de PCP foi entre pacientes infectados pelo HIV (86,3%). Os pacientes apresentaram uma mortalidade de 34,3%, e 74,1% naqueles que necessitaram de ventilação mecânica. Complicações ocorreram em 40% dos casos, aumentando os dias de internação e de outras medicações com aumento de custo do tratamento.

Abstract

The present study is based on a retrospective research of 80 cases with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), diagnosed at the Mycology Laboratory - Santa Casa Complexo Hospitalar Porto Alegre (RS), from August 1984 to January 2006. Out of those 80 patients, 23 (36.3%) had diagnosis of AIDS, 40 (50%) were diagnosed with infection by human immunodeficiency virus (HIV) concomitantly with PCP diagnosis. The most common predisposing factor was lymphopenia associated with AIDS, with a median dose of CD4 + 36.5 cells/mm³. The clinical manifestations most frequent were cough (81.3%), fever and dyspnea (76.3%). Chest x-ray findings had interstitial pulmonary infiltrates in 92.5%. The diagnoses were made by bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in 67.5% samples. Only 11.6% of patients with AIDS received antiretroviral therapy, and only 6.3% of all patients received prophylaxis for PCP. The treatment for PCP was trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP + SMX) in 92.3% of patients. The highest incidence of PCP was among HIV-infected patients (86.3%). The mortality rate were 34.3% and 74.1% in those who required mechanical ventilation. Complications occurred in 40% of cases, increasing days of hospitalization and other medications, which increased the cost of treatment.

Lista de tabelas

TABELA 1	Fatores predisponentes associados à infecção por <i>P. jirovecii</i>	10
TABELA 2	Achados clínicos associados à infecção por <i>P. jirovecii</i>	11
TABELA 3:	Características epidemiológicas/laboratoriais de pacientes com infecção por <i>P. jirovecii</i>	12
TABELA 4:	Material para diagnóstico da pneumocistose	14
TABELA 5:	Tratamento instituído nos pacientes e necessidade de terapia adjuvante	15

Listas de abreviaturas e siglas

Aids - Síndrome da imunodeficiência adquirida

BHI – Ágar infuso de cérebro e coração

DHL – Desidrogenase Láctica

GMS – Coloração pela prata (Gomori-Grocott)

HAART - Terapia Antiretroviral de Alta Potência

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

LBA- Lavado broncoalveolar

PCP- Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

PCR – Reação em Cadeia de Polimerase

SMX+TMP – Sulfametoxazol + Trimetoprim

TARV – Terapia Antiretroviral

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

O *Pneumocystis* foi originalmente relatado por Carlos Chagas em 1909, encontrado em pulmões de cobaias, sendo confundido com uma forma morfológica do *Trypanosoma cruzi*. Pouco depois, o casal Delanoë, analisando pulmões de ratos enviados para Paris pelos pesquisadores Carinii e Maciel, encontrou o microrganismo também em espécies provenientes de animais sem tripanossomíase, e estabeleceram que o mesmo constituía uma espécie distinta, então denominada *Pneumocystis carinii* (18, 30).

Do momento do seu descobrimento até meados da década de 1980, o *Pneumocystis* era amplamente conhecido como sendo um protozoário. Essas opiniões eram baseadas em vários critérios: 1) forte similaridade entre a morfologia microbiana e a patologia no hospedeiro; 2) ausência de algumas características fenotípicas características de fungo; 3) presença de estruturas morfológicas sugestivas de protozoários; 4) inefetividade de drogas antifúngicas; 5) resposta a drogas comumente utilizadas no tratamento de infecções por protozoários (24, 83). A hipótese de protozoário permaneceu predominando até 1988, quando a análise da sequência de DNA demonstrou que o *Pneumocystis* é um fungo, pertencente à classe dos Ascomicetos, embora estranho, deficiente de ergosterol e não sendo cultivável (26, 83).

Logo após a classificação apropriada do *Pneumocystis* ter sido estabelecida, dados adicionais do estudo do DNA mostraram que os *Pneumocystis* entre os mamíferos são muito diferentes. A partir de 1999, o organismo que causa infecção em humanos passou a ser chamado *Pneumocystis jirovecii*, em homenagem ao parasitologista tcheco Otto Jirovec, que descreveu o microrganismo em humanos (83).

1.2 IMPORTÂNCIA CLÍNICA

O *Pneumocystis*, fungo ubíquo na natureza, causa pneumonia grave em indivíduos com o sistema imunológico comprometido pela infecção por HIV, por transplantes, doenças malignas, doenças do tecido conjuntivo, e pelo tratamento destas (53). Ao longo da última década, o risco de PCP em pacientes com câncer tem aumentado com a introdução de regimes de tratamentos mais intensivos e novos agentes anticâncer e imunomoduladores (7, 88).

O *Pneumocystis* também infecta uma ampla variedade de mamíferos e causa pneumonia naqueles que são imunossuprimidos ou imunodeficientes (53).

Em pacientes imunocomprometidos não portadores do HIV, o risco de pneumonia por *P. jirovecii* situa-se em torno de 5-15%, dependendo da natureza e da duração da imunossupressão (29). Os pacientes de maior risco são aqueles que se encontram nos primeiros seis meses após transplante de órgãos; que estão recebendo curso prolongado de corticoterapia; com neutropenia prolongada; com doença do enxerto versus hospedeiro; ou com agudização de doenças auto-imunes.

Embora já se tivesse conhecimento de que o *P. jirovecii* causava pneumonia no paciente imunodeprimido, este problema somente assumiu proporções preocupantes na década de 1980, com o surgimento da pandemia da Aids. Na época, cerca de 70 a 85% dos pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) desenvolviam pneumocistose, e esta correspondia à principal infecção oportunista encontrada nesses pacientes (17, 37, 77). A taxa de mortalidade era de 20 a 40% em pessoas com imunossupressão profunda. Aproximadamente, 90% dos casos ocorreram em pacientes com contagens de linfócitos CD4+ menores que 200 células/mm³, o que caracteriza a pneumocistose como doença definidora de Aids (2, 17, 22).

Com o desenvolvimento e uso do HAART para o tratamento da infecção por HIV, ocorrido a partir de 1996, muitos pacientes obtiveram melhora da sua imunidade. Esta melhora imunológica levou a uma queda na mortalidade e na

incidência de infecções oportunistas nos pacientes com Aids, incluindo a pneumocistose (55).

Apesar da mortalidade por pneumonia por *Pneumocystis* estar diminuindo nos últimos 15 anos, ela ainda permanece alta, em torno de 15 a 20% (1, 4).

A alta prevalência de pneumocistose é encontrada ainda também em pacientes que não respondem a terapia antiretroviral, não aderem aos regimes de tratamento e/ou profilaxia, ou desconhecem o seu diagnóstico de HIV. Segue alta também em países com grande número de pacientes infectados por HIV que não têm acesso ao tratamento antiretroviral efetivo (5, 21).

1.3 FISIOPATOGENIA

Originalmente, o *Pneumocystis* era conhecido como adquirido na infância e persistia nos pulmões do adulto em fase latente. Imunossupressão causada por transplante ou infecção pelo HIV, por exemplo, permitiriam que o organismo se propagasse e causasse pneumonia. O achado de anticorpos anti-*Pneumocystis* na maioria das crianças saudáveis e a forte associação da doença com imunossupressão suporta a hipótese da latência (8, 53). Em um estudo, com 233 crianças espanholas, a soroprevalência encontrada foi de 73% (70). Outra série, mostrou crianças saudáveis que não tinham anticorpos anti-*Pneumocystis* detectáveis do nascimento ao terceiro mês de vida e se tornaram anticorpos positivo aos sete meses de vida (55, 67). Esta hipótese tem sido desafiada por estudos mostrando a ausência de *Pneumocystis* nos pulmões de indivíduos saudáveis e por estudos que mostram que o *Pneumocystis* é frequentemente adquirido e eliminado pelo sistema imunológico de humanos imunocompetentes (54). A partir daí, surgiu a hipótese da infecção recente, que é sustentada pelo fato de alguns indivíduos imunossuprimidos pelo HIV, carreadores assintomáticos de *Pneumocystis*,

apresentarem mudanças no genótipo do organismo. Além disso, pacientes com pneumonias recorrentes têm apresentado genótipos diferentes de *Pneumocystis* em cada episódio (44).

A infecção pulmonar é iniciada pelo ataque dos propágulos fúngicos aos pneumócitos tipo I nos alvéolos, causando necrose celular, ruptura das membranas alveolares, infiltrado mononuclear e edema alveolar (69). O estudo de Castro *et al.* analisou 29 materiais de necrópsia de pacientes com Aids e diagnóstico de pneumocistose e encontrou aumento de septo alveolar com infiltrado inflamatório constituído predominantemente por linfócitos e macrófagos. Também foi visto hiperplasia de pneumócitos tipo II e necrose de pneumócitos tipo I. Os espaços alveolares estavam cobertos por ascos de *P. jirovecii* (13).

O espectro de apresentações clínicas e radiológicas é o reflexo da resposta do hospedeiro, determinada pelos níveis de imunidade celular e, em menor extensão, de imunidade humoral (69, 82).

A resposta inflamatória no trato respiratório inferior de pacientes com Aids está muito diminuída quando comparada com a resposta inflamatória em pacientes imunossuprimidos sem AIDS, o que concorda com o fato de que pacientes com Aids apresentem uma carga de *Pneumocystis* no tecido pulmonar muito maior que os outros pacientes imunocomprometidos (48, 88).

O período de incubação do fungo varia de 3 a 12 semanas (19). A fonte de infecção e o reservatório em humanos ainda não estão bem estabelecidos. Estudos em animais e em humanos demonstraram a transmissão aérea do *Pneumocystis*, após exposição a uma fonte ambiental ou após exposição a outra pessoa contaminada (55, 73, 87). Vários estudos tem detectado o *P. jirovecii* em amostras ambientais, como ar, solo e água (12, 55).

A transmissão de pessoa a pessoa tem sido reportada desde os primeiros surtos de pneumocistose em unidades de oncologia e transplantes. O estudo de

Singer *et al.*, mostrou uma série de 11 pacientes com doenças malignas diversas que apresentaram pneumonia por *Pneumocystis* durante internação hospitalar (55, 80).

Porcentagens de CD4+ menores que 14% são fatores de alto risco para pneumonia por *Pneumocystis* em pacientes HIV infectados, além disso episódios prévios de pneumocistose pulmonar, candidose oral, pneumonia bacteriana recorrente, perda de peso e alta carga viral plasmática de HIV também o são (17).

A infecção não confere imunidade protetora, e a recorrência ocorre em 50% dos casos tratados, sendo a maioria após um ano da primo-infecção (76).

1.4 QUADRO CLÍNICO

1.4.1 COLONIZAÇÃO

Pneumocystis pode estar presente no trato respiratório sem a presença de pneumonia. O significado clínico da colonização pelo *Pneumocystis* ainda não é totalmente conhecido, mas pode ser importante por diversas razões. Indivíduos colonizados com o *Pneumocystis* podem estar sob risco de desenvolver pneumonia ou podem transmitir o fungo a outras pessoas. Em indivíduos recebendo longo tempo de profilaxia anti-*Pneumocystis*, a colonização pode levar à seleção de mutações que podem estar associadas à resistência antimicrobiana.

Além disso, a presença do *Pneumocystis* nos pulmões, mesmo em baixos níveis, pode estimular uma resposta inflamatória, levando a dano pulmonar e pode desempenhar um papel na progressão de doenças pulmonares, tais como a doença pulmonar obstrutiva crônica (57). Ainda, na infância, pode estar associada com condições como bronquiolite e morte súbita (70).

A colonização pelo *Pneumocystis* ocorre claramente na população de HIV infectados, ao contrário do que tem sido reportado na população imunocompetente (26). Em um estudo com pacientes HIV-infectados hospitalizados com pneumonia por *P. jirovecii*, análises de amostras de escarro induzido e LBA por reação em cadeia de polimerase (PCR) mostraram que 69% dos indivíduos estavam colonizados por *Pneumocystis* (38).

1.4.2 INFECÇÃO

A infecção humana pelo *P. jirovecii* pode ser dividida em 3 grupos, de acordo com o tipo de hospedeiro: pneumonia intersticial plasmocitária de crianças prematuras e mal-nutridas (episódica), pneumonia intersticial em adultos HIV-negativos (esporádica) e pneumonia associada à Aids (30).

A pneumocistose em crianças ocorre em prematuros, debilitados, entre dois e seis meses de idade. Inicia-se com tosse, taquipnéia e desconforto respiratório, além de febre baixa ou ausente. Nos casos graves, pode estar presente candidose oral e estertores crepitantes à ausculta pulmonar. A radiografia de tórax mostra, na maioria dos casos, infiltrado pulmonar intersticial difuso, associado ou não a áreas de consolidação (76).

Os adultos não infectados por HIV, com algum tipo de imunodeficiência, apresentam curso clínico agudo, diferente dos pacientes com Aids, cujas manifestações são subagudas. Os sinais e sintomas são semelhantes nos dois grupos, incluindo dispnéia progressiva, tosse não-produtiva e febre baixa. O exame físico revela taquipnéia, taquicardia e ausculta pulmonar normal. O achado radiográfico típico é o infiltrado intersticial peri-hilar bilateral, que vai se tornando difuso com a progressão da doença (88).

A doença é grave e, se não tratada adequadamente, leva à morte. Entre os pacientes com Aids, a taxa de mortalidade é de 10-20% durante a infecção inicial. Entre os pacientes não infectados por HIV, esta taxa é de 30-60%, dependendo da causa da imunossupressão (88).

O comprometimento extrapulmonar é raro e ocorre mais frequentemente em pacientes com Aids que não fazem uso da quimioprofilaxia. Pode atingir praticamente todos os órgãos, incluindo fígado, baço, linfonodos, medula óssea, tireóide, adrenal e olho.

Ter oportunidade de desenvolver um projeto na área de micologia é uma forma de avaliar os dados colhidos durante 22 anos na Santa Casa Complexo-Hospitalar, com o objetivo de entender melhor a evolução da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar clinicamente os casos de PCP diagnosticados no Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar as condições de imunossupressão associadas aos casos de PCP;

Definir o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes estudados;

Relacionar os casos estudados com o uso do HAART e de profilaxia anti-*Pneumocystis*.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO E PERÍODO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo de 80 casos de PCP, diagnosticados Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar, de agosto de 1984 até janeiro de 2006, e prospectivo de janeiro de 2006 a janeiro de 2008 (ANEXO I).

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Todos os casos consecutivos de PCP diagnosticados Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar no período de 1984 a 2008.

3.3 INSTITUIÇÃO

É um complexo hospitalar de atendimento terciário composto por 7 hospitais, que ao todo somam mais de 1.216 leitos, 129 dos quais são de terapia intensiva. Ocorrem na Instituição 47.958 internações e 670.181 consultas ambulatoriais por ano. É uma Instituição com 206 anos de existência, servindo como hospital-escola à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Cerca de 60% dos leitos do hospital são destinados a pacientes do Sistema Único de Saúde, e 40 % a pacientes particulares ou conveniados.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa, sendo aprovado pelo mesmo (protocolo nº 1282/06 e parecer nº 197/06). Será garantido o anonimato dos pacientes incluídos na pesquisa. No ANEXO II, consta declaração referente aos aspectos éticos, enviados ao Comitê.

4 RESULTADOS

Dos 80 pacientes estudados, todos com diagnóstico de pneumocistose feito no Laboratório de Micologia, Santa Casa-Complexo Hospitalar, 73 (91,3%) permaneceram internados neste hospital a fim de realizar o tratamento. Os demais receberam tratamento e acompanhamento ambulatorial ou perderam o vínculo com a instituição após o diagnóstico. A amostra era composta por 55 (68,8%) pacientes do sexo masculino, e a média de idade dos pacientes do estudo era 36,8 anos (DP±13,8).

A infecção pelo HIV estava presente em 69 (86,3%) pacientes, sendo que 29 (36,3%) pacientes já tinham diagnóstico prévio de Aids e 40 (50,0%) tiveram diagnóstico de infecção pelo HIV concomitantemente com o diagnóstico de pneumocistose. Transmissão materno-fetal foi a forma de contaminação de 4 pacientes.

O fator predisponente mais encontrado foi a linfopenia associada à Aids (TABELA 1), sendo a mediana da dosagem de CD4⁺ 36,5 células/mm³. O paciente que estava em vigência de quimioterapia, tinha diagnóstico oncológico de neuroblastoma. Em relação aos transplantes, os 2 pacientes estudados tinham sido submetidos à transplante de fígado, um realizado há menos de 6 meses e o outro há mais de 1 ano, e ambos faziam uso de corticoterapia.

TABELA 1: Fatores predisponentes associados à infecção por *P. jirovecii*

Fatores predisponentes	n (%)
Aids	5 (6,25%)
Aids, linfopenia	58 (72,5%)
Aids, linfopenia, uso de drogas injetáveis	5 (6,25%)
Aids, linfopenia, doença reumatológica, corticoterapia	1 (1,25%)
Neoplasia, quimioterapia, neutropenia	1 (1,25%)
Transplante, linfopenia, corticoterapia	2 (2,5%)
Outra imunodeficiência não-Aids	2 (2,5%)
Sem fator predisponente identificado	6 (7,5%)

Entre os achados clínicos, tosse (81,3%), febre e dispnéia (76,3%) foram os mais citados (TABELA 2). A média da temperatura axilar foi de 38,9 °C (DP±0,8), e a mediana de tempo de febre foi de 15 dias (7 a 30).

TABELA 2: Achados clínicos associados à infecção por *P. jirovecii*

Achados clínicos	n (%)
Tosse	65 (81,3)
Febre	61 (76,3)
Dispnéia	61 (76,3)
Emagrecimento	47 (58,8)
Hipoxemia	38 (47,5)
Taquipnéia	35 (43,8)
Taquicardia	32 (40,0)
Presença de escarro	31 (38,8)
Candidose oral	28 (35,0)
Fadiga/prostração	21 (26,3)
Anorexia	19 (23,8)
Dor torácica	18 (22,5)
Sudorese noturna	16 (20,0)
Cianose	7 (8,8)

Também foi feita a dosagem de desidrogenase láctica (DHL), cujos valores normais foram considerados entre 150 e 333 U/l, e a mediana encontrada nos pacientes do estudo foi de 658 U/l (394 a 1176).

Dos 80 pacientes, somente 66 tinham realizado radiografia de tórax, sendo que 61 pacientes (92,5%) apresentavam infiltrado pulmonar intersticial; Apenas 12 tinham tomografia computadorizada de tórax, e destes, 10 (83,4%) apresentavam infiltrado pulmonar intersticial ao exame (TABELA 3).

TABELA 3: Características epidemiológicas/laboratoriais de pacientes por *P. jirovecii*

Paciente; idade; sexo	Infecção por HIV	CD4+ (cél/mm ³)	Achados radiográficos	PO ₂ (mmHg)	DHL (U/l)
1; NI; M	NI	NI	NI	NI	NI
2; NI; M	Sim	NI	NI	NI	NI
3; 0,17; F	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral e consolidações	NI	3660
4; 0,17; M	Sim*	43	Infiltrado pulmonar difuso bilateral e consolidações	55	1744
5; 0,33; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso	NI	708
6; 0,33; M	Sim	178	Consolidações	NI	1487
7; 8; M	Não	NI	NI	NI	NI
8; 16; F	Sim	Zero	Infiltrado pulmonar difuso	56	1986
9; 22; M	Não**	39	Infiltrado pulmonar difuso	NI	NI
10; 24; F	Sim	NI	NI	21	721
11; 24; M	Sim	80	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	380
12; 24; M	Sim	15	Infiltrado pulmonar localizado e consolidações	58,9	679
13; 25; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso	66	506
14; 26; M	Não	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	52	383
15; 26; M	Não	837	Infiltrado pulmonar difuso bilateral e consolidações	NI	790
16; 27; F	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral e consolidações	30	1191
17; 27; M	Sim*	4	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	461
18; 28; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	NI
19; 28; M	Sim	68	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	53	974
20; 29; M	Sim	12	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	469
21; 29; M	Sim	40	NI	64	671
22; 30; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso	69	NI
23; 30; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	NI
24; 30; F	Sim*	NI	Infiltrado pulmonar difuso	NI	663
25; 30; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar localizado	NI	1035
26; 30; M	Sim*	4	NI	46	931
27; 31; F	Sim	131	Infiltrado pulmonar difuso bilateral e consolidações	54	NI
28; 32; M	Sim**	48	Infiltrado pulmonar localizado e consolidações	NI	253
29; 33; F	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso	63	414
30; 33; F	Sim*	NI	Infiltrado pulmonar difuso	45	1895
31; 34; M	Sim	45	NI	NI	NI
32; 34; M	NI	NI	Infiltrado pulmonar localizado	NI	NI
33; 35; M	Sim*	49	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	658
34; 35; M	Sim	NI	Consolidações	NI	NI
35; 35; M	Sim*	NI	Infiltrado pulmonar difuso	NI	294
36; 36; F	Sim*	15	NI	60	1176
37; 37; M	Sim*	70	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	141
38; 37; F	Sim	25	NI	65	342
39; 38; F	Sim***	5	Infiltrado pulmonar difuso bilateral e consolidações	NI	583
40; 38; M	Sim***	1	Infiltrado pulmonar localizado	55,4	NI

M, masculino; F, feminino; *, candidose oral associada; NI, não informado; **, profilaxia anti-*P. jirovecii* com sulfametoxazol + trimetoprim; ***, profilaxia anti-*P. jirovecii* com pentamidina.

TABELA 3: continuação

Paciente; idade; sexo	Infecção por HIV	CD4+ (cél/mm ³)	Achados radiográficos	PO ₂ (mmHg)	DHL (U/l)
41; 38; M	Sim	8	NI	NI	NI
42; 38; M	Sim***	NI	Infiltrado pulmonar localizado	NI	1512
43; 39; M	Sim*	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	48	NI
44; 39; F	Sim*	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	57,6	921
45; 40; F	Sim*	6	Infiltrado pulmonar difuso	NI	854
46; 40; M	Sim	257	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	252
47; 40; M	Sim	56	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	55,2	380
48; 41; F	Sim	17	Infiltrado pulmonar difuso	NI	1269
49; 41; M	Sim*	NI	NI	63	527
50; 41; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral e consolidações	56,7	1400
51; 41; F	NI	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	NI
52; 41; F	Sim*	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	NI
53; 41; M	Sim	31	Infiltrado pulmonar difuso	NI	1275
54; 41; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso	NI	368
55; 42; F	Sim*	30	Infiltrado pulmonar difuso bilateral e pneumotórax	67	1278
56; 42; M	Sim*	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	43	390
57; 43; M	Sim*	NI	Infiltrado pulmonar difuso	55,7	2414
58; 43; M	Sim*	NI	Infiltrado pulmonar difuso	NI	236
59; 44; F	Sim*	153	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	59,7	340
60; 44; F	Sim	42	Consolidações	57,8	776
61; 45; M	Sim*	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	53	531
62; 45; F	Sim*	6	NI	NI	1323
63; 46; M	NI	NI	Infiltrado pulmonar localizado e consolidações	NI	NI
64; 47; F	Não	NI	NI	NI	NI
65; 47; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	65	397
66; 47; F	Sim*	38	Infiltrado pulmonar difuso	52,3	633
67; 47; M	Sim	15	Infiltrado pulmonar difuso bilateral e consolidações	40	NI
68; 48; F	Sim*	10	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	53	394
69; 48; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	55	912
70; 48; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	62	544
71; 52; M	NI	NI	Consolidações	NI	NI
72; 52; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	60,7	477
73; 52; M	Sim	45	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	43	1533
74; 55; F	Sim	12	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	NI	952
75; 55; M	Sim*	41	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	53,8	551
76; 57; M	Sim*	10	Infiltrado pulmonar difuso	NI	361
77; 60; F	Não	NI	Consolidações	NI	500
78; 62; M	Sim*	51	NI	NI	130
79; 63; M	Sim	35	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	64	NI
80; 68; M	Sim	NI	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	45,3	459

M, masculino; F, feminino; *, candidose oral associada; NI, não informado; **, profilaxia anti-*P. jirovecii* com sulfametoxazol + trimetoprim; ***, profilaxia anti-*P. jirovecii* com pentamidina.

O diagnóstico de pneumocistose foi estabelecido em 54 pacientes (67,5%) por fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar. Nos casos em que o diagnóstico foi feito por biópsia e exame histopatológico, os materiais examinados foram pulmão, humor vítreo e coleção intra-abdominal. (TABELA 4)

TABELA 4: Material para diagnóstico da pneumocistose

Método	n (%)
Aspirado traqueal	2 (2,5)
Lavado broncoalveolar	54 (67,5)
Biópsia	11 (13,75)
Escarro e lavado broncolveolar	1 (1,25)
Lavado broncoalveolar e biópsia	12 (15,0)

Apenas 8 pacientes (11,6%) com Aids faziam uso de terapia antiretroviral, com uma mediana de tempo de tratamento de 2 meses (1 a 7,5). Apenas 5 pacientes (6,3%) faziam profilaxia para pneumocistose, sendo SMX + TMP a droga mais utilizada, e a mediana de tempo de profilaxia foi de 2 semanas (1 a 12).

Dos 73 pacientes do estudo, que permaneceram internados na Santa Casa, apenas 65 (89,1%) receberam tratamento adequado para pneumocistose, sendo que 60 (92,3%) receberam SMX + TMP como terapia. A média de tempo de tratamento foi de 16,3 dias (DP±6,3).

A terapia adjuvante com corticóide foi realizada em 47 pacientes, sendo que 30 (63,8%) pacientes receberam prednisona. A mediana de tempo de uso de corticóide foi de 14 dias (9 a 20).

A internação em unidade de terapia intensiva foi necessária para 30 (41,1%) pacientes, destes, 27 (37,0%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva (TABELA 5). A mediana de tempo de uso da ventilação mecânica foi de 9 dias (4 a 14,5). Além disso, outros 22 (30,2%) pacientes necessitaram de aporte de oxigênio. O tempo de internação hospitalar teve uma mediana de 20 dias (13 a 29).

TABELA 5: Tratamento instituído nos pacientes e necessidade de terapia adjuvante

Tratamentos	N (%)
Sulfametoxazol + Trimetoprim	60 (75,0)
Tratamentos adjuvantes	
Corticosteróides	47 (58,75)
Ventilação mecânica	27 (33,75)

A taxa geral de óbitos foi de 34,3%, e nos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica foi de 74,1%.

Entre as principais complicações estavam citadas a insuficiência respiratória, em 27 pacientes (37,0%), e a sepse, em 14 pacientes (19,2%).

Alguns pacientes tinham infecções concomitantes, quatro com diagnóstico de criptococose e dois com histoplasmose.

4.1 CASOS RELEVANTES

4.1.1 Pneumocistose pulmonar

E.A.S., homem, 39 anos, branco, solteiro, homossexual, etilista, previamente hígido, com tosse seca iniciada 2 meses antes da internação hospitalar. Um mês antes da internação, houve piora da tosse que se tornou produtiva. Passou a apresentar febre intermitente, sudorese noturna, anorexia, emagrecimento e diarreia. Quinze dias antes da internação, apresentava dispnéia e prostração. A radiografia de tórax mostrava moderado infiltrado difuso bilateral com adenopatias no hilo do pulmão esquerdo. Com o agravamento do quadro respiratório e a ausência de resposta a vários antibióticos, o paciente foi internado. Encontrava-se debilitado, com sinais de sofrimento respiratório, cianótico e febril. A orofaringe apresentava candidose, e a ausculta pulmonar apresentava estertores crepitantes nos 2/3 inferiores de ambos os pulmões. A radiografia de tórax comparativa mostrava a progressão do infiltrado pulmonar difuso e bilateral, misto alveolar e intersticial. À

gasometria arterial, a PO₂ era de 48 mmHg com oxigênio suplementar. O paciente passou a receber SMX + TMP e hidrocortisona. Foi submetido à biópsia pulmonar a céu aberto com retirada de segmento inferior da língua. O fragmento pulmonar corado pela prata (GMS) evidenciou elementos característicos de *P. jirovecii*. Os achados histopatológicos também evidenciaram pneumonia por *P. jirovecii*. Apesar das medidas adotadas, inclusive ventilação mecânica, o paciente evoluiu com insuficiência respiratória grave e foi a óbito no dia 28 de agosto de 1984. Os achados da necropsia de pulmão novamente encontraram microrganismos com características de *P. jirovecii* (33).

4.1.2 Pneumocistose em criança

E.S.S., sexo masculino, 2 meses de idade, filho de mãe infectada por HIV, com pré-natal desconhecido, internou por apresentar dispnéia e sibilância há 4 dias. No momento da internação, apresentava-se febril, com disfunção respiratória e desnutrição, além de diarreia, vômitos e candidose oral. A radiografia de tórax mostrava infiltrado intersticial e consolidações bilaterais. Dentre os exames laboratoriais, apresentava contagem de linfócitos CD4+ de 43 células/mm³, nível plasmático de HIV RNA de 845 063 cópias/ml, DHL de 1744 U/l e PO₂ de 55 mmHg à gasometria arterial, com suplemento de oxigênio. Paciente usou zidovudina no primeiro mês de vida e não estava fazendo uso de profilaxia anti-*Pneumocystis*. Iniciou uso de SMX + TMP pela suspeita de pneumocistose, além de hidrocortisona e vários antibióticos para infecções bacterianas possivelmente associadas. Para investigação diagnóstica foi realizada fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar. O material examinado evidenciou elementos fúngicos característicos de *P. jirovecii*. Apesar de todas as medidas, inclusive ventilação mecânica, o paciente evoluiu com sepse grave e foi a óbito em 15 de agosto de 2003. Não foi realizada necropsia.

4.1.3 Pneumocistose extrapulmonar

P.R.A.O., homem, 38 anos, enfermeiro, homossexual, com diagnóstico de Aids há 5 anos, em uso irregular de zidovudina, lamivudina e lopinavir/ritonavir e

com baixa adesão ao tratamento, iniciou com lesão escura na íris do olho esquerdo. Foi submetido à biópsia aspirativa da lesão, e a análise microscópica mostrou *P. jirovecii* no humor aquoso pela coloração de GMS. Ele recebeu SMX + TMP endovenoso por 21 dias. Após 5 dias de tratamento, o paciente foi submetido à excisão da lesão, e o material foi cultivado em BHI, isolando-se *Histoplasma capsulatum* após 7 dias. Foi tratado com anfotericina B intracameral, 3 aplicações, uma aplicação a cada 5 dias. No seguimento, o paciente não apresentava lesão de íris ou alterações oculares após 4 meses. Sua contagem de linfócitos CD4+ era 8 células/mm³ quando o diagnóstico de pneumocistose extrapulmonar foi realizado, e seu nível plasmático de HIV RNA era 346.868 cópias/ml. A lesão ocular por *P. jirovecii* e *H.capsulatum* estava tipicamente localizada na coróide.

5 DISCUSSÃO

5.1 PNEUMONIA EM CRIANÇAS

A apresentação da pneumonia por *Pneumocystis* na criança tem apresentação clínica e radiológica variada. Há crianças que evoluem para a morte em poucos dias, mostrando importante hipoxemia e evolução radiológica rápida, de infiltrado granular para-hilar a extensas opacificações bilaterais. Inversamente, há aqueles com apresentação insidiosa, leve hipoxemia e lenta recuperação. Estes pacientes apresentam persistente infiltrado intersticial bilateral (69).

A pneumonia por *Pneumocystis* ocorre quase que exclusivamente em imunocomprometidos. É a principal causa de morte entre crianças infectadas por HIV na África (16). Das 5 crianças incluídas neste estudo, 4 eram infectadas por HIV.

A maior incidência de pneumocistose em crianças infectadas por HIV ocorre nos primeiros anos de vida, com pico entre 3 e 6 meses de vida (16, 79). Das crianças, 4 tinham menos de 1 ano de idade.

Dados do CDC Pediatric Spectrum of Disease Project indica um declínio nas taxas de pneumocistose (casos por 1000 crianças HIV-infectadas) de 25 em 1994 para 6 em 2001 (23). Dados semelhantes do Perinatal Aids Collaborative Transmission Study mostram uma queda de 95,0% nos casos de pneumocistose (casos por 100 crianças/ano) de 5,8 (era pré-HAART) para 0,3 (era HAART).(85) Ainda, a incidência de pneumocistose (casos por 100 crianças/ano) era de 1,3 durante a era pré-HAART (1981-1988) e menor que 0,5 durante a era HAART (2001-2004) (34).

Os principais achados clínicos de pneumonia por *P. jirovecii* entre crianças infectadas por HIV são febre, taquipnéia, dispnéia e tosse. O início pode ser abrupto ou insidioso, com sinais inespecíficos, como pouca tosse, anorexia, diarreia e perda de peso. Alguns pacientes podem não apresentar febre, mas quase todos têm

taquipnéia. O exame físico, às vezes, apresenta estertores crepitantes bilaterais, com evidência de desconforto respiratório e hipoxemia (16).

Em crianças HIV infectadas com pneumonia, quatro variáveis clínicas são independentemente associadas com pneumocistose: idade menor de 6 meses, frequência respiratória maior de 59 movimentos respiratórios por minuto, saturação arterial de hemoglobina menor ou igual a 92,0% e ausência de vômitos (27).

5.2 PNEUMONIA EM ADULTOS HIV INFECTADOS

Doença de início geralmente insidioso, com sintomas que podem durar semanas a meses antes do paciente necessitar de hospitalização. Inicia com dispnéia progressiva, febre, tosse não produtiva e desconforto torácico que vai piorando ao longo das semanas. Pneumonia fulminante, como é observado em pacientes sem infecção por HIV, é menos comum (17, 45).

Na doença leve, o exame físico pulmonar é geralmente normal, porém, taquipnéia, taquicardia e estertores crepitantes difusos podem ser observados (17, 73).

Candidose oral é a coinfeção mais comum. Febre está presente na maioria dos casos e pode ser o sintoma predominante em alguns pacientes (17).

Hipoxemia, a principal anormalidade laboratorial, pode se apresentar de forma leve a grave (81).

DHL sérico está aumentado em pacientes com Aids e pneumonia por *P. jirovecii*, e este teste é frequentemente utilizado como ferramenta diagnóstica e prognóstica (54, 55). Apesar da DHL sérica estar comumente aumentada, acima de 500 mg/dl, na pneumonia por *Pneumocystis*, é um exame inespecífico (17).

A radiografia de tórax tipicamente mostra um infiltrado intersticial, simétrico, difuso, bilateral (17, 63). Entretanto, pacientes no início da doença pulmonar podem apresentar radiografia de tórax normal (61). Podem ocorrer também apresentações atípicas, como nódulos, bolhas, cistos, doença assimétrica, localizada nos lobos superiores e pneumotórax. Pneumotórax em paciente com infecção por HIV deve levantar a suspeita de pneumocistose (17, 52, 74). A tomografia computadorizada de alta resolução mostra o infiltrado com padrão de “vidro fosco” (36).

5.3 PNEUMONIA EM ADULTOS IMUNOINCOMPETENTES NÃO HIV INFECTADOS

Receptores de transplante renal parecem estar sob alto risco de adquirir infecção por *Pneumocystis*, tanto sintomática quanto assintomática (73). O risco de desenvolver pneumonia para pacientes após transplante renal que não estão recebendo profilaxia é de, aproximadamente, 5,0% (19).

No presente estudo, apenas 13,7% dos pacientes acometidos por pneumocistose não eram infectados por HIV.

PCP é tipicamente mais aguda e grave em pacientes sem Aids do que com Aids, geralmente levando à insuficiência respiratória, com a necessidade de ventilação mecânica (7). PCP tem uma taxa de mortalidade de 35,0 a 55,0% em pacientes sem Aids, comparada com 10,0 a 20,0% em pacientes com a doença. Taxas de mortalidade de mais de 60,0 a 75,0% têm sido reportadas em pacientes sem Aids que requerem ventilação mecânica (63, 69).

A doença neste grupo de pacientes basicamente se apresenta com febre, dispnéia e tosse, de início subagudo e grave que evolui, geralmente, para insuficiência respiratória aguda (7). A gasometria arterial apresenta, na maioria dos casos, hipoxemia ($PaO_2 < 70$ mmHg). O infiltrado intersticial bilateral é a apresentação radiográfica pulmonar mais comum. Em um estudo francês retrospectivo, este foi encontrado em 89,0% dos pacientes estudados (7). Este dado

é semelhante ao encontrado no presente estudo, em que 92,5% dos pacientes apresentavam infiltrado intersticial à radiografia de tórax.

5.4 PNEUMOCISTOSE EXTRAPULMONAR

Doença extrapulmonar é rara, mas pode ocorrer em qualquer órgão, principalmente ouvidos, olhos, tireóide, baço, trato gastrointestinal, peritônio, fígado e pâncreas. Tem sido associada ao uso de pentamidina inalatória como profilaxia (17). Pneumocistose extrapulmonar é encontrada em menos de 2,5% de adultos e crianças infectadas por HIV (20, 60). Neste estudo, em 2 pacientes foi diagnosticada pneumocistose extrapulmonar, uma no olho, em lesão de íris, e outra em líquido peritoneal.

5.5 INFECÇÕES CONCOMITANTES

A coinfeção pulmonar por outros agentes é um achado não muito raro entre os pacientes com pneumocistose. Num estudo com pacientes imunocompetentes não infectados por HIV, a coinfeção foi diagnosticada em 8 pacientes, sendo 2 pacientes com infecção viral (herpes vírus e citomegalovírus), 2 pacientes com pneumonia bacteriana, 2 pacientes com tuberculose e 2 pacientes com aspergilose (7). No presente estudo as infecções fúngicas concomitantes encontradas foram criptococose e histoplasmose.

Orlovic *et al.* identificaram 39 pacientes com Aids e coinfeção por *Mycobacterium tuberculosis* e *P jirovecii*. Nestes, tosse, perda de peso, sudorese noturna, dispnéia e febre foram as queixas mais comuns. Entre as alterações radiográficas, as mais frequentes foram infiltrado intersticial bilateral e padrão retículo-nodular no pulmão (62).

Aproximadamente, 13,0 a 18,0% dos pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* têm outra causa concomitante para a disfunção pulmonar (por exemplo, tuberculose, sarcoma de Kaposi ou pneumonia bacteriana) (3).

Organismos como citomegalovirus, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, herpes simples, *Candida*, *M. avium intracellulare* e bactérias têm sido identificados ou cultivados em tecidos pulmonares de pacientes com pneumocistose (62, 65).

5.6 DIAGNÓSTICO

Devido à impossibilidade do isolamento em cultivo, o diagnóstico etiológico definitivo de pneumocistose depende da identificação da forma tecidual característica do fungo no material clínico, utilizando-se colorações especiais.

A qualidade do material clínico é de fundamental importância para a acurácia do diagnóstico. A fibrobroncoscopia com retirada do lavado broncoalveolar tem sensibilidade de mais de 90,0%, é considerado o procedimento de escolha para o diagnóstico (21, 92).

A técnica de escarro induzido, simples e não invasiva, também tem sido utilizada, apesar da ampla variação na acurácia, de 25 a 90%. Esta ampla variação pode estar relacionada a fatores das populações estudadas ou fatores relacionados à execução do teste e técnicas de coloração (21).

A biópsia pulmonar guiada por fibrobroncoscopia ou a céu aberto são procedimentos invasivos, utilizados quando não se consegue o diagnóstico por outros métodos.

Nas crianças, o aspirado nasogástrico, se positivo, tem valor diagnóstico. O *P. jirovecii* foi encontrado em 48,6% de crianças infectadas por HIV com doença respiratória, e cujo aspirado gástrico foi obtido em três amostras (84).

O *P. jirovecii* persiste no tecido pulmonar (no LBA ou no tecido de biópsia) por dias ou semanas, na maioria dos pacientes, mesmo após tratamento eficaz (37, 62, 78).

5.6.1 HISTOPATOLÓGICO

Ascospores e ascospores podem ser detectados por Wright-Giemsa modificado (Diff-Quik), Gram-Weigert ou coloração de Papanicolau. Ascospores também podem ser corados com GMS, cresil violeta, azul de toluidina ou calcoflúor.

As técnicas de rotina da citopatologia (Giemsa e Papanicolau) identificam o material floculento alveolar, fruto da descamação dos pneumócitos lesados pelo fungo, considerado como marca registrada da infecção.

O GMS é o método mais amplamente utilizado, por ser específico e sensível. Pelo contato com ácido crômico, grupos oxidrila adjacentes a complexos polissacarídicos da parede celular do *P. jirovecii*, assim como de outros fungos, são oxidados a aldeído que é reduzido por um complexo alcalino, o nitrato de prata metenamina, corando-o em marrom. A técnica da prata metenamina é considerada padrão-ouro para fungos (76, 88).

Na técnica de azul de toluidina, com sensibilidade de 93,0% e especificidade de 80,0%, o material orgânico é tratado de maneira que o fundo fique claro, devido à ação do reagente sulfato, tirando, assim, as interferências e com maior vantagem, por ser de fácil execução e realização em tempo menor. Nesta coloração as paredes do fungo coram-se em lavanda, contra um fundo azul (76).

As técnicas que utilizam anticorpos monoclonais (Merifluor, Fluoroslide e Genetic System) são altamente sensíveis e específicas por associar a microscopia e a imunologia. As vantagens da técnica de anticorpos monoclonais são a facilidade de detectar as duas formas do fungo (ascos e ascospores) e a maior possibilidade de detecção do *P. jirovecii* em pacientes HIV-negativos, com menor número de

elementos fúngicos no material clínico (31). Também pode ser usada no escarro induzido, diminuindo a necessidade de fibrobroncoscopia. As desvantagens são o alto custo, necessidade de microscopia com fluorescência e tempo para realização do exame (15). No estudo de Fraser *et al.*, a técnica de anticorpos monoclonais utilizada no LBA teve uma sensibilidade de 95,0% para a detecção de *P. jirovecii* (31).

A amplificação do DNA do *P. jirovecii*, utilizando-se iniciadores (primers) específicos (PCR) tem aumentado a sensibilidade e especificidade diagnósticas da pneumocistose comparado com as técnicas de colorações de rotina. O alto custo e o tempo para a realização da técnica (24 a 30 horas) são fatores limitantes.

Até o presente, o PCR não substituiu os métodos de microbiologia clínica na detecção do *P. jirovecii*, quer no lavado broncoalveolar ou no escarro induzido. A relevância clínica do resultado positivo permanece em investigação, especialmente devido à presença de falsos positivos (76).

A alta sensibilidade das técnicas de PCR tem permitido a detecção de níveis muito baixos de *Pneumocystis*, mostrando que o fungo se encontra nos pulmões de indivíduos assintomáticos com imunossupressão leve ou mesmo imunocompetentes. Este fato leva a pensar que este achado represente colonização pelo *Pneumocystis* (47, 53, 88).

5.7 TRATAMENTO

Sulfametoxazol-trimetoprim é o tratamento de escolha. Múltiplos ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que SMX+TMP é tão efetivo quanto pentamidina endovenosa para o tratamento da pneumocistose, e mais efetivo que outros regimes de tratamento. Doença leve a moderada pode ser tratada ambulatorialmente com SMX-TMP via oral (17, 71).

Regimes alternativos de tratamento incluem dapsona associada à trimetoprim, primaquina associada à clindamicina, atovaquona e pentamidina endovenosa, nenhum com eficácia superior à combinação SMX+TMP (17).

A partir de 1990, se tornou rotina o uso de corticosteróides como terapia adjuvante na pneumocistose (6, 32, 59). Pacientes com doença moderada a grave, definida por PO_2 em ar ambiente menor que 70 mmHg ou gradiente arterial-alveolar de O_2 maior que 35 mmHg, devem receber terapia adjuvante com corticosteróides dentro das primeiras 72h de início da terapia anti-*Pneumocystis* (6, 10, 17, 59). A terapia com corticosteróides rapidamente aumenta a oxigenação e reduz a mortalidade em 40,0% (6, 32, 59).

No estudo de Pareja *et al*, a terapia adjuvante com corticóides foi associada à menor duração da ventilação mecânica, da oxigenoterapia e da permanência em UTI, mas não foi associada ao aumento da sobrevida (65).

A duração do tratamento recomendado para pneumocistose é de 21 dias. A resposta à terapia depende do agente utilizado, número de episódios prévios de pneumocistose, gravidade da doença, grau de imunodeficiência e tempo de início da terapia (45).

A droga de escolha para o tratamento da pneumocistose em crianças também é SMX+TMP. A terapia adjuvante com corticosteróides também está indicada nesta população (11, 16).

Tanto as indicações de tratamento quanto de profilaxia para mulheres grávidas seguem as mesmas indicações e orientações das não grávidas. Porém, deve-se evitar os medicamentos que causam danos fetais (17).

5.8 PROFILAXIA

Indivíduos infectados pelo HIV representam um grupo de muito alto risco, com mais de 75,0% deles podendo desenvolver pneumocistose na ausência de quimioprofilaxia (28, 50, 88). Na ausência de quimioprofilaxia, 3,4 a 43,0% dos pacientes transplantados e 2,6 a 43,0% dos que recebem quimioterapia para neoplasias podem desenvolver pneumocistose (39, 40, 756).

Adolescentes e adultos infectados por HIV, incluindo mulheres grávidas e aqueles em uso de HAART, devem receber quimioprofilaxia anti-*Pneumocystis* se sua contagem de linfócitos CD4+ for menor que 200 células/mm³ ou tiverem história de candidose orofaríngea (15, 17, 43, 66).

Crianças infectadas por HIV maiores de 6 anos com contagem de linfócitos CD4+ menor que 200 células/mm³ ou menor que 15%, crianças de 1 a 5 anos com CD4+ menor que 500 células/mm³ ou menor que 15% e todas as crianças infectadas por HIV menores de 12 meses, independentemente de contagem de CD4+, devem receber quimioprofilaxia (14). Crianças nascidas de mães infectadas devem iniciar a profilaxia com 4 a 6 meses de idade (16).

Nos pacientes imunocomprometidos sem infecção por HIV, o uso apropriado de quimioprofilaxia não está bem estabelecido, assim como também não está se todos os pacientes reconhecidos como de risco para pneumocistose deveriam recebê-la (50).

Sulfametoxazol-trimetoprim é o agente profilático recomendado. O regime preferencial é de um comprimido de 400-80mg duas vezes ao dia. Este medicamento confere proteção cruzada contra toxoplasmose e infecções respiratórias bacterianas comuns (6, 15, 17). Regimes profiláticos alternativos incluem dapsona, dapsona associada a pirimetamina e ácido fólico, pentamidina inalatória (administrada com nebulizador respigard II) e atovaquona (6, 17).

A profilaxia primária anti-*Pneumocystis* pode ser descontinuada em adultos e adolescentes que responderam a HAART com aumento na contagem de linfócitos CD4+ para mais de 200 células/mm³ por mais de 3 meses (17, 35, 49).

A profilaxia secundária deve ser iniciada imediatamente após o término do tratamento e mantida até a completa recuperação imunológica (14).

5.9 PROGNÓSTICO

Segundo o estudo de Benfield *et al.*, a idade, o início da terapia anti-*Pneumocystis*, o uso de profilaxia anti-*Pneumocystis* e a presença de citomegalovirus no LBA são marcadores de pacientes com prognóstico grave. Também mostrou os autores que os clássicos fatores prognósticos, PaO₂ e DHL sérico, não têm mais valores prognósticos quando se usa terapia adjuvante com corticosteróides. Entretanto, estes marcadores continuam sendo úteis para identificar pacientes sob risco de progredir para insuficiência respiratória, logo, identificando os pacientes que devem receber corticosteróides (4).

Sobrevida maior que 50,0% em pacientes que necessitam de ventilação mecânica tem sido reportada nos últimos anos (25, 56).

6 CONCLUSÃO

Este trabalho foi uma revisão clínica e epidemiológica dos casos de pneumocistose diagnosticados no Laboratório de Micologia, Santa Casa – Complexo Hospitalar no período de 1984 a 2008. Foram identificadas as condições de imunossupressão dos pacientes do estudo, sendo a Aids a principal condição registrada.

Os pacientes, em sua maioria, eram adultos jovens, com distribuição praticamente igual entre os sexos. Quase todos os pacientes que tinham a Aids como causa da imunossupressão, desconheciam o seu diagnóstico e, portanto, não faziam uso do HAART e não realizavam profilaxia para pneumocistose.

A pneumocistose, apesar de estar apresentando queda na sua incidência nos últimos anos, é uma doença ainda grave se não tratada de forma rápida e adequada, com mortalidade de 34,3%. Esta taxa se torna maior ainda quando há necessidade de ventilação mecânica, (74,1%). Os pacientes evoluíram para complicações em torno de 40,0% dos casos (insuficiência respiratória e sepse), o que aumentou o número de dias de internação hospitalar e de medicações utilizadas, conseqüentemente aumentando o custo do tratamento.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZOULAY E, *et al.* AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia in the era of adjunctive steroids: implication of BAL neutrophilia. **Am J Respir Crit Care Med** 1999;160:493-9.
2. BARRY SM, JOHNSON MA. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a review of current issues in diagnosis and management. **HIV Med**, 2001;2:123-32.
3. BAUGHMAN RP, *et al.* The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. **Am J Med** 1994; 97:515-22.
4. BENFIELD TL, *et al.* Prognostic Markers of Short-term Mortality in AIDS-Associated *Pneumocystis carinii* Pneumonia. **CHEST** 2001;119: 844-51.
5. BENITO N, *et al.* Pulmonary infiltrates in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era in Spain. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2001;27:35-43.
6. BOZZETTE SA, *et al.* A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med** 1995;332:693-9.
7. BOLLÉE G, *et al.* Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. **CHEST** 2007;132:1305-10.
8. BOUDES P. Practical utility of lactate dehydrogenase in the diagnosis of HIV-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. **Arch Intern Med** 1991;151:198.
9. BOZZETTE SA, *et al.* A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med** 1990;323:1451-7.
10. BRIEL M, *et al.* Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. **Cochrane Database Syst Rev** 2006;3:CD006150.
11. BYE MR, CAIRNS-BAZARIAN AM, EWIG JM. Markedly reduced mortality associated with corticosteroid therapy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children with acquired immunodeficiency syndrome. **Arch Pediatr Adolesc Med** 1994;148:638-41.
12. CASANOVA-CARDIEL L, *et al.* Presence of *Pneumocystis carinii* DNA in pond water. **J Eukaryot Microbiol** 1997;44: 28.

13. CASTRO LM, *et al.* Immunohistochemical study of the cellular immune response in human *Pneumocystis carinii* pneumonia. **J Bras Patol Med Lab** 2006;42: 1-4.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with human immunodeficiency virus. **MMWR** 1991;40(No. RR-2).
15. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. **MMWR** 1989;38:1-9.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. **MMWR** 58:45-50, 2009.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **MMWR** 2009;58(No. RR-#):6-10.
18. CHAGAS C. Nova tripanossomiase humana. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1909;1:159-218.
19. CHAVE JP, *et al.* Transmission of *Pneumocystis carinii* from AIDS patients to other immunosuppressed patients: a cluster of *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant recipients. **AIDS** 1991;5:927-32.
20. CHEN A, ZAIDI AK, MUELLER BU, *et al.* *Pneumocystis carinii* presenting as a mediastinal mass in a child with acquired immunodeficiency syndrome. **Pediatr Infect Dis J** 1999;18:827-31.
21. CRUCIANI P, *et al.* Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. **Eur Respir J** 2002;20:982-9.
22. CRUM NF, *et al.* Comparison of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 2006;41:194-200.
23. DANKNER WM, *et al.* Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. **Pediatr Infect Dis J** 2001;20:40-8.
24. DELANOE P, DELANOE M. Sur les rapports des kystes de Carinii Du poumon des rats avec le trypanosoma Lewisii. **CR Acad Sci (Paris)** 1912;155:658-60.

25. DWORKIN MS, HANSON DL, NAVIN TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, in the United States. **J Infect Dis** 2001;183:1409-12.
26. EDMAN JC, *et al.* Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. **Nature** 1988;334:519-22.
27. FATTI GL, ZAR HJ, SWINGIER GH. Clinical indicators of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) in South African children infected with the human immunodeficiency virus. **Int J Infect Dis** 2006;10:282-5.
28. FAUCI AS, *et al.* NIH Conference: acquired immunodeficiency syndrome; epidemiologic, clinical, immunologic, and therapeutic considerations. **Ann Intern Med** 1984;100:92-106.
29. FISHMAN JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. **Clin Infect Dis**, 2001;33:1397-405.
30. FOCACCIA R, DUARTE MIS. Pneumocistose In: **Tratado de Infectologia** VERONESI R, FOCACCIA R (Eds). São Paulo, Ed. Atheneu, 3^a ed, 2005;1427-1441.
31. FRASER JL, *et al.* Diagnostic Yield of Bronchoalveolar Lavage and Bronchoscopic Lung Biopsy for Detection of *Pneumocystis carinii*. **Mayo Clin Proc** 1996;71: 1025-9.
32. GAGNON S, *et al.* Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med** 1990;323:1444-50.
33. GODOY PRF, *et al.* Pneumonia por *Pneumocystis carinii* em homem homossexual. Relato de um caso e apresentação da rotina diagnóstica para infecção oportunista. **R AMRIGS** 1985;29:246-50.
34. GONA P, *et al.* Incidence of opportunistic and other infections in HIV infected children in the HAART era. **JAMA** 2006;296:292-300.
35. GREEN H, *et al.* A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis for opportunistic infections after effective antiretroviral therapy. **HIV Med** 2004;5:278-83.
36. GRUDEN JF, *et al.* High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. **Am J Roentgenol** 1997;169:967-75.
37. HOPEWELL PC. *Pneumocystis carinii* pneumonia: diagnosis. **J Infect Dis** 1988;57:1115-1119.

38. HUANG L, *et al.* *Pneumocystis* colonization in HIV infected patients. **J Eukaryot Microbiol** 2003;50:616-7.
39. HUGHES WT, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonitis in children with malignancies. **J Pediatr** 1973;82:404-15.
40. HUGHES WT, *et al.* Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. **Cancer** 1975;36:2004-9.
41. JAIN MK, *et al.* Changes in mortality related to human immunodeficiency virus infection: comparative analysis of inpatient deaths in 1995 and in 1999-2000. **Clin Infect Dis**, 2003;36:1030-8.
41. KAGAWA FT, *et al.* Serum lactate dehydrogenase activity in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. **Chest** 1988;94:1031-3.
43. KAPLAN JE, *et al.* Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. **J Infect Dis** 1998;178:1126-32.
44. KEELY SP, *et al.* Genetic variation among *Pneumocystis carinii* hominis isolates in recurrent pneumocystosis. **J Infect Dis** 1995;172:595-8.
45. KOVACS JA, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. **Ann Intern Med** 1984;100:663-71.
46. KOVACS JA, *et al.* New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. **JAMA**, 2001;286:2450-60.
47. LEIGH TR, *et al.* DNA amplification by the polymerase chain reaction to detect sub-clinical *Pneumocystis carinii* colonization in HIV-positive and HIV-negative male homosexuals with and without respiratory symptoms. **Respir Med** 1993;87:525-9.
48. LIMPER AH, *et al.* Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. **Am Rev Respir Dis** 1989;140: 1204-9.
49. LOPEZ BERNALDO DE QUIROS JC, *et al.* A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. **N Engl J Med** 2001;344:159-67.
50. MANSARAMANI NG, *et al.* Peripheral blood CD4+ T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. **Chest**, 2000;118:712-20.

51. MASUR H, KAPLAN JE, HOLMES KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002: Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. **Ann Intern Med** 2002;137:435-78.
52. METERSKY ML, *et al.* AIDS-related spontaneous pneumothorax: risk factors and treatment. **Chest** 1995;108:946-51.
53. MILLER R, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* infection. **Thorax**, 2004;59:731-33.
54. MILLER RF, *et al.* *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis DNA in immunocompetent health care workers in contact with patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. **J Clin Microbiol** 2001;39:3877-82.
55. MORRIS A, BEARD CB, HUANG L. Update on the epidemiology and transmission of *Pneumocystis carinii*. **Micr Infect**, 2002;4:95-103.
56. MORRIS A, WACHTER RM, *et al.* Improved survival with highly active therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. **AIDS** 2003;17:73-80.
57. MORRIS A, *et al.* Epidemiology and clinical significance of *Pneumocystis* colonization. **J Infect Dis** 2008;197:10-7.
58. NESHEIM SR, *et al.* Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. **Pediatrics** 2007;120:100-9.
59. NIELSEN TL, *et al.* Adjunctive corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: a randomized European multicenter open label study. **J AIDS** 1992;5:726-31.
60. NG VI, YAJKO DM, HADLEY WK. Extrapulmonary pneumocystosis. **Clin Microbiol Rev** 1997;10:401-18.
61. OPRAVIL M, *et al.* Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1994;7:39-45.
62. ORLOVIC D, *et al.* Dual Pulmonary Infection with *Mycobacterium tuberculosis* and *Pneumocystis carinii* in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. **Clin Infect Dis** 2001;32: 289-94.
63. PAGANO L, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. **Br J Haematol** 2002;117:379-86.

64. PAREJA JG, *et al.* Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. **CHEST** 1998;113:1215-24.
65. PETERS SG, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia: review of 53 cases. **Am J Med** 1987;82: 73-8.
66. PHAIR J, *et al.* The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. **N Engl J Med** 1990;322:161-5.
67. PIFER LL, *et al.* *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. **Pediatrics** 1978;61:35-41.
68. PITCHER RD, *et al.* Radiographic features of paediatric pneumocystis pneumonia- a historical perspective. **Clin Radiol** 2008;63:666-72.
69. PULVIRENTI J, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era. **AIDS Patient Care STDS** 2003;17:261-5.
70. RESPALDIZA N, *et al.* High seroprevalence of *Pneumocystis* infection in Spanish children. **Clin Microbiol Infect** 1999;29:1489-93.
71. SAFRIN S, *et al.* Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. **Ann Intern Med** 1996;124:792-802.
72. SCHMOLDT S, *et al.* Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. **J Clin Microbiol** 2008;46:966-71.
73. SELWYN PA, *et al.* Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. **AIDS** 1998;12:885-93.
74. SEPKOWITZ KA, *et al.* Pneumothorax in AIDS. **Ann Intern Med** 1991;114:455-9.
75. SEPKOWITZ KA, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome: more patients, same risk. **Arch Intern Med** 1995;155:1125-8.
76. SEVERO LC, *et al.* Pneumocistose. In.: Sidrim JJC, Rodcha MFG (Eds.). **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., 2004;283-289.

77. SEVERO, CB *et al.* *Pneumocystis jirovecii*. In : De Carli, G (Ed). **Parasitologia clínica. Seleção e uso de métodos e técnicas de laboratório para o diagnóstico.** São Paulo, Atheneu, 2007;701-708.
78. SHELHAMMER JH, *et al.* Persistence of *Pneumocystis carinii* in lung tissue of acquired immunodeficiency syndrome patients treated for *Pneumocystis* pneumonia. **Am Rev Respir Dis** 1984;130:1161-5.
79. SIMONDS RJ, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia among US children with perinatally acquired HIV infection. **JAMA** 270:470-3, 1993.
80. SINGER C, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia: a cluster of eleven cases. **Ann Intern Med** 1975;82: 772-7.
81. SMITH DE, *et al.* Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. **Lancet** 1988;2:1049-51.
82. STEELE C, *et al.* Immunity against the opportunistic fungal pathogen *Pneumocystis*. **Med Mycol** 2005;43:1-19.
83. STRINGER JR *et al.* A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. **Emerg Infect Dis**, 2002;8:891-6.
84. SURVE TY, RATHOD AD. Role of nasogastric aspirate in HIV-positive children presenting with respiratory symptoms. **J Trop Pediatr** 2006;52:451-3.
85. THOMAS Jr, CF, LIMPER AH. *Pneumocystis* pneumonia. **N Engl J Med**, 2004;350:2487-98.
86. THOMAS CF, *et al.* Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis* pneumonia. **Nat Rev Microbiol** 2007;5:298-308.
87. TORRE D, SPERANZA F, MARTEGANI R. Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. **HIV Med**, 2005;6:66-78.
88. TURNER D, *et al.* Induced sputum for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV patients: new data, new issues. **Eur Respir J** 2003;21: 204-8.
89. VARGAS SL, *et al.* Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants. **Clin Infect Dis**, 2001;32:855-61.
90. WAKEFIELD AE, *et al.* Limited asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in human immunodeficiency virus- infected patients. **J Infec Dis**, 2003;187:901-8.

91. WALZER PD. *Pneumocystis carinii*. In: MANDELL GL, et al eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed 2000; pp. 2781-95.
92. WAZIR JF, ANSARI NA. *Pneumocystis carinii* infection: update and review. **Arch Pathol Lab Med**, 2004;128:1023-27.

8 ANEXOS

8.1 Anexo I – Quadro – Pneumocistose: nótula histórica

1909	Chagas: cobaias infectados com <i>Trypanossoma cruzi</i>
1910	Carinii: ratos infectados com <i>T. lewisi</i>
1912	P. & Mme. Delanoë: ratos normais, <i>P. Carinii</i> n. g. et sp.
1920	Europa: epidemia de pneumonia intersticial plasmocelular
1951	- Vanek & Jirovec: <i>P. Carinii</i> na pneumonia intersticial plasmocelular
1958	Ivady & Paldy: pentamidina
1973	NIH <i>Pneumocystis</i> sympos.: Nat. Canc. Inst. Monogr. 46 (1976)
1973-96	Hughes: trimetoprim-sulfametoxazol
1980	Bartlett, Queener & Smith: clindamicina-primaquina
1981	Gottlieb <i>et al.</i> : pneumocistose em homossexuais, Los Angeles
1987	Livro de Valter Hughes: <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonite
1988	Edman: seqüência do 16-S-RNA: sugerido afinidade fúngica
1989	Stringer: seqüência de sRNA e cDNA: sugerido afinidade fúngica
1994	Kaneshiro & Ellis: metabólitos do esteroi; falta de ergosterol
1994	Wakefield & Bartlett: encontro de DNA de <i>Pneumocystis</i> no ar
1994	Livro de Peter Walzer: <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia
1999	Projeto genoma: www.uky.edu/projects/Pneumocystis
1999	<i>Pneumocystis jirovecii</i> Frenkel

Fonte: SEVERO LC, SANCHES EMC, TEIXEIRA, PJZ. Pneumocistose In: Parasitologia Geral. Programa do Livro Universitário. Estacio Ensino Superior. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 584, 2008.

8.2 Anexo II - Declaração referente a aspectos de Ética Médica

O presente estudo é exclusivamente epidemiológico, não envolvendo a realização de qualquer intervenção terapêutica. Todas as informações clínico-epidemiológicas necessárias para o estudo serão obtidas através de revisão de prontuários, não havendo qualquer contato direto entre investigadores com os pacientes. A pesquisa tem interesse puramente científico.

As informações referentes aos pacientes serão mantidas em completo sigilo; os autores firmam compromisso com a confidencialidade, garantido o sigilo quanto à identificação dos pacientes incluídos no estudo.

O projeto será enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa. Certificamos que o estudo observará todos os padrões éticos estabelecidos pela Instituição.

Sem mais, colocamo-nos à disposição para qualquer informação adicional.

Cristiane Pimentel Hernandes Machado

Residente de 3º Ano de Infectologia da FFFCMPA

Curso de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profº Dr. Luiz Carlos Severo

Micologista e Pneumologista, Doutor em Medicina

Professor Associado (Nível 2), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Pesquisador 1C do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

8.3 Anexo III - Instrumento para colheita de dados

Dados de identificação

Nome:	Hospital:	Registro:	Nº caso:
Data internação:	Idade:	Sexo: () M	() F
Data do diagnóstico:			

Condições predisponentes

Aids	() Sim () Não () Não informado	Tempo de diagn:
Drogas injetáveis	() Sim () Não () Não informado	
Corticoterapia	() Sim () Não () Não informado	
Radioterapia	() Sim () Não () Não informado	
Neutropenia	() Sim () Não () Não informado	
Linfopenia (CD4+)	() Sim () Não () Não informado	Valor:
Parto prematuro	() Sim () Não () Não informado	
Desnutrição	() Sim () Não () Não informado	
Imunodef. Congênita	() Sim () Não () Não informado	Qual:
Doença reumat.	() Sim () Não () Não informado	Qual:
Doença hemat.	() Sim () Não () Não informado	Qual:
Síndrome nefrótica	() Sim () Não () Não informado	
Cushing	() Sim () Não () Não informado	
Neoplasia	() Sim () Não () Não informado	Qual:
Transplante	() Sim () Não () Não informado	Qual: Tempo:
Outros:	Qual:...	

Dados clínicos

Motivo internação:	
Unidade internação	() Clínica () Cirúrgica () UTI () Pediatria () Ambulatório () Outra

Avaliação clínica

Febre	() Sim () Não () Não informado	Máx	°C	Nº dias:
Tosse	() Sim () Não () Não informado			
Escarro	() Sim () Não () Não informado			
Dispnéia	() Sim () Não () Não informado			
Taquipnéia	() Sim () Não () Não informado			
Taquicardia	() Sim () Não () Não informado			
Radiografia	() Sim () Não () Não informado	Achados:		
Tomografia	() Sim () Não () Não informado	Achados		
LDH	() Sim () Não () Não informado	Valor:		
Hipoxemia	() Sim () Não () Não informado	PO2		
Outras alterações				

Diagnóstico

Escarro	() Sim () Não () Não informado	Resultado:
LBA	() Sim () Não () Não informado	Resultado:
Biópsia	() Sim () Não () Não informado	Resultado:
Outro material	Qual	

Terapia antiretroviral

Esquemas já usados	1º	de / / a / /
	2º	de / / a / /
	3º	de / / a / /
	4º	de / / a / /
	5º	de / / a / /

Uso de profilaxia

SMX+TMP	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado
Dapsona	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado
Pirimetamina	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado
Ácido Fólnico	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado
Pentamidina	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado
Atovaquona	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado
Tempo de uso:			

Tratamento antifúngico

SMX+TMP	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado
Primaquina+Clindamicina	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado
Atovaquona	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado
Pentamidina	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado
Tempo:			

Adjuvantes

Corticóide	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado	Qual:
Ventilação mecânica	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não informado	Tempo:
				Tempo:

Evolução

<input type="checkbox"/> Alta hospitalar	Data:	Duração internação:
<input type="checkbox"/> Óbito	Data:	
<input type="checkbox"/> Complicações	Qual(is):	