

Fisiopatologia da pneumocistose em pacientes HIV positivo: revisão narrativa

Pathophysiology of pneumocystis in HIV-positive patients: narrative review

Fisiopatología de la neumocistosis en pacientes com VIH: revisión narrativa

Diana Neves Ladeia^{1*}, Jhonson Tizzo Godoy¹, Anna Luiza Batista Quintela³, Anna Paula Lopes Gonçalves², Anna Paula Oliveira Pereira², Carolina Policena Melo², Lívia Henrique de Assis Silveira², Marina França Cotta³, Robinson Negreiros Ferreira Filho⁴ e Adriel Gustavo Lopes¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão narrativa sobre a fisiopatologia da Pneumonia por Pneumocistose (PCP) em pacientes com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), seus aspectos clínicos, diagnósticos, profiláticos e tratamento, com foco particular em sua fisiopatologia. **Revisão bibliográfica:** A PCP é uma doença oportunista causada pelo fungo atípico *Pneumocystis jirovecii*, que atinge principalmente pacientes com HIV. Ela foi responsável por grande parte das mortes em pacientes HIV positivos, mas com a popularização das terapias antirretrovirais sua prevalência nesse grupo reduziu. No entanto, ainda permanece como uma causa importante de morbimortalidade nesses pacientes. Normalmente, a PCP se desenvolve em pacientes que ainda não têm conhecimento de sua soropositividade ou que não aderem à terapia antiretroviral. Ademais, pacientes com contagem de LT CD4 <200cél/mm³ estão mais susceptíveis à infecção. **Considerações finais:** Foi possível melhorar a compreensão sobre o curso da doença e sua fisiopatologia permite o atendimento adequado aos pacientes e o desenvolvimento de melhores métodos diagnósticos, profiláticos e terapêutico.

Palavras-chave: Pneumonia por pneumocystis, HIV, Síndrome de imunodeficiência adquirida.

ABSTRACT

Objective: Do a narrative review about the physiopathology of Pneumocystis pneumonia (PCP) in patients with the human immunodeficiency virus (HIV), its clinical aspects, diagnosis, prophylaxis and treatment, with a particular focus on its physiopathology. **Literature review:** PCP is an opportunistic disease caused by the atypical fungus *Pneumocystis jirovecii* and is most common in patients infected with the HIV. The disease was responsible for the majority of deaths in HIV+ patients, but with the introduction of anti-retroviral therapy the prevalence in HIV+ patients reduced. Yet, it still remains as an important cause of morbimortality in these patients. Normally, PCP develops in patients who are not yet aware of their seropositivity or who do not adhere to antiretroviral therapy. In addition patients with LT CD4 count <200 cells / mm³ are more susceptible to infection. **Final considerations:** It was possible to improving the understanding of the course of the disease and its physiopathology of the disease allows adequate care for patients and the development of better means of diagnosis, prophylaxis and therapeutic.

Key words: Pneumocystis, HIV, Acquired immunodeficiency syndrome.

¹Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC-MG, Betim - MG

*E-mail: diananevesladeia@gmail.com

²Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – FASEH, Vespasiano - MG

³Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – FCCMG, Belo Horizonte - MG

⁴Universidade de Fortaleza – UNIFOR, Fortaleza – CE

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión narrativa sobre la fisiopatología de la neumonía por pneumocistosis (PCP) en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sus aspectos clínicos, diagnósticos, profilácticos y de tratamiento, con especial énfasis en su fisiopatología. **Revisión bibliográfica:** La PCP es una enfermedad oportunista causada por el hongo atípico *Pneumocystis jirovecii*, que afecta principalmente a pacientes con el virus de la VIH. Fue responsable pela mayoría de las muertes en pacientes VIH positivos, pero con la popularización de las terapias antirretrovirales, su prevalencia en este grupo se ha reducido. Sin embargo, sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Normalmente, la Neumonía por Pneumocystis se desarrolla en pacientes que aún no son conscientes de su seropositividad o que no se adhieren a la terapia antirretroviral, además los pacientes con un recuento de CD4 LT <200 células / mm³ son más susceptibles a la infección. **Consideraciones finales:** Fue posible mejorar la comprensión del curso de la enfermedad y su fisiopatología permite una atención adecuada a los pacientes y el desarrollo de mejores métodos de diagnóstico, profilácticos y terapéutico.

Palabras clave: Neumonía por pneumocystis, VIH, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

INTRODUÇÃO

O *Pneumocystis jirovecii* é um fungo atípico que causa pneumonia em humanos imunocomprometidos, particularmente aqueles com deficiência na imunidade celular (KANNE JP, et al., 2012). Foi identificado em 1909 por Carlos Chagas mas, somente em 1912, por Delanoë, foi descrito como um fungo e documentado pela primeira vez na década de 1950 como causador de doença clínica. Sua epidemiologia mudou rapidamente no início da década de 1980, quando uma série de casos de pneumonia foi relatada em homossexuais em São Francisco e na Cidade de Nova Iorque, anunciando, assim, o início da pandemia global do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (SIEGEL M, et al., 2016). Estima-se que, ao final dessa década, 75% dos pacientes que possuíam HIV tipo 1 desenvolveram PCP, os quais tiveram mortalidade em torno de 40% (SALZER HJF, et al., 2018)

O trato respiratório tem sido o local mais afetado pelo HIV e a PCP tornou-se uma manifestação comum de infecção no mundo desenvolvido, frequentemente como manifestação inicial da síndrome da imunodeficiência humana (AIDS) (BENITO N, et al., 2011). A partir dos anos 90, com a difusão das terapias antirretrovirais (TARV) em pacientes HIV+, a incidência de *Pneumocystis* nesta população diminuiu consideravelmente (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010). Entretanto, a pneumocistose ainda é reconhecida como uma das mais importantes infecções oportunistas dos pacientes soropositivos e a principal doença definidora da AIDS, podendo alcançar 37% dos pacientes, com significativa morbimortalidade (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010; DENIS B e LORTHOLARY O, 2013; (MILLER RF, et al., 2013).

Vale ressaltar que, mais de 30 anos após o início da pandemia do HIV, 25-33% dos casos de PCP ocorrem em pacientes que desconhecem ser portadores do vírus. Uma das dificuldades encontradas para diagnóstico e tratamento é devido a sintomatologia ser inespecífica e comum a qualquer paciente imunocomprometido (CALDERÓN EJ, et al, 2010). Diante do exposto e considerando a importância em nível global do HIV e sua relação com o *Pneumocystis*, fica reconhecida a necessidade de entender a PCP nos pacientes soropositivos, assim como os fatores predisponentes a esta associação. O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão narrativa sobre a fisiopatologia da PCP em pacientes HIV+, seus aspectos clínicos, diagnósticos e tratamento.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiopatologia

Fatores de Risco para a infecção em pacientes HIV+

A incidência da pneumocistose reduziu substancialmente desde a ampliação do uso da TARV. Hoje, a maioria dos casos ocorre em pacientes HIV+ ainda não diagnosticados, que ainda não recebem ou aderem

à TARV ou em casos de recuperação imune subótima (CILLÓNIZ C, et al, 2019). Normalmente, a PCP se desenvolve em pacientes HIV+ com menos de 200 linfócitos T CD4 (LTCD4) por mm³, principalmente quando < 100 LTCD4/mm³. Entretanto, 10-15% dos casos ocorrem em pacientes HIV+ com mais de 200 LT/mm³. Dessa forma, apesar do baixo número de LTCD4 ser um importante fator preditor para PCP, também é importante considerar que a carga viral é um risco independente para o desenvolvimento da doença (TASAKA S, et al., 2015). Nos pacientes em uso da TARV, a redução dos níveis de LTCD4 pode ocorrer pela baixa adesão ao tratamento ou por possível resistência à terapia, o que predispõem a riscos maiores de desenvolver a pneumocistose (CILLÓNIZ C, et al, 2019).

Ciclo de Vida e Transmissão

O *Pneumocystis* possui duas formas de vida: trófica e cisto. A forma trófica pode sofrer fissão binária ou conjugação sexual, levando ao surgimento de um cisto, que ao se romper libera novas formas tróficas, que predominam no tecido pulmonar (SIEGEL M, et al., 2016). O fungo parece não possuir um nicho ecológico ou outro reservatório além dos humanos. Dentre os humanos, existe uma alta incidência de transmissores assintomáticos, sugerida por estudos sorológicos utilizando PCR (EL FANE M, et al., 2016).

Em indivíduos HIV+, a colonização chega a 69% (TASAKA S, et al., 2015). Apesar da existência de colonização assintomática, a doença geralmente ocorre em pacientes imunocomprometidos devido à aquisição de uma nova infecção e não pela reativação de uma infecção latente (CILLÓNIZ C, et al, 2019). A transmissão entre humanos provavelmente ocorre por via aerógena (EL FANE M, et al., 2016).

Interação com as Células do Hospedeiro

Uma vez inalado, o *Pneumocystis* tem tropismo pelos pulmões, vivendo quase exclusivamente nos alvéolos pulmonares e aderindo ao epitélio alveolar e às proteínas da matriz extracelular (MEC) (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010). Essa aderência ocorre através da interdigitação de sua membrana celular com a da célula do hospedeiro, sem haver fusão das membranas ou mudanças nas partículas intramembranares, de forma que a estrutura celular alveolar e sua função de barreira não são perturbadas. O *Pneumocystis* mantém sua existência extracelular dentro do alvéolo e provavelmente obtém seus nutrientes dos fluidos alveolares ou outras células (CATHERINOT E, et al., 2010).

Estudos mostraram que a interação com proteínas da MEC, especialmente fibronectina e vitronectina, facilitam a ligação do fungo às células epiteliais (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010; CATHERINOT E, et al., 2010). Essas proteínas recobrem a superfície do *Pneumocystis* facilitando a adesão às células do hospedeiro, provavelmente por interagirem com integrinas cognatas e receptores de ligação à manose (CATHERINOT E, et al., 2010)

Após a adesão, a interação do *Pneumocystis* com as células epiteliais e macrófagos alveolares gera cascatas de resposta celular nas células pulmonares e no fungo, que mediam a reprodução, mudanças na morfologia e proliferação do microrganismo. A adesão ao epitélio também causa supressão do crescimento e da reparação das células epiteliais pulmonares do hospedeiro (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010; CATHERINOT E, et al., 2010).

Fatores de virulência

A parede do fungo é composta principalmente por β -glucano, um polissacarídeo que causa uma resposta inflamatória exagerada no hospedeiro ao interagir com a dectina-1 e levar à liberação do fator de necrose tumoral e outras moléculas imunomoduladoras (SIEGEL M, et al., 2016; CARMONA EM e LIMPER AH, 2010).

O B-glucano e outros antígenos de superfície como a glicoproteína de superfície principal têm importante papel imunogênico ao estimular fortemente a produção de anticorpos, cujo papel protetor e eficácia ainda não foram elucidados (DE CASTRO N, et al., 2012).

Resposta Imune do Hospedeiro

A resposta imune do hospedeiro durante a pneumocistose envolve interações entre LTCD4, Linfócito T CD8 (LTCD8), neutrófilos, macrófagos alveolares e mediadores solúveis (TASAKA S, et al., 2015). Os

macrófagos alveolares são a defesa primária do hospedeiro. Eles atuam no reconhecimento, fagocitose e degradação do fungo, já que podem destruir diretamente as formas trofozoítas e císticas, e na ativação de células da imunidade adaptativa. A captação dos organismos pelos macrófagos ocorre através de receptores de manose que interagem com glicoproteínas na superfície do fungo, posteriormente, o pneumocisto fagocitado é destruído por essas células. Também há participação de IgG e outras opsoninas no processo de captação, além de várias citocinas e quimiocinas liberadas por macrófagos ativados e células epiteliais no processo de eliminação dos organismos (TASAKA S e TOKUDA H, 2012; KELLY MN e SHELLITO JE, 2010).

Em pacientes HIV+, a fagocitose realizada por macrófagos alveolares encontra-se reduzida em até 74%, o que está relacionado a uma redução de 80% dos receptores de manose. Já em pacientes com AIDS, observou-se que a fagocitose e o número de receptores de manose são ainda menores. Isso ocorre devido a PCP induzir o extravasamento de uma forma solúvel dos receptores de manose no fluido extra alveolar desses pacientes (KELLY MN e SHELLITO JE, 2010).

Em um paciente imunocompetente, as espécies reativas de oxigênio (EROS) são as principais ferramentas utilizadas pelos macrófagos para destruir os pneumocistos fagocitados. Entretanto, em pacientes HIV+ com contagem de LTCD4 <200cél/mm³, a produção de peróxido de hidrogênio encontra-se significativamente reduzida, o que é ainda mais pronunciado quando estes pacientes possuem PCP ativa (KELLY MN e SHELLITO JE, 2010).

Os LTCD4 ativam a resposta imune do hospedeiro recrutando e ativando células efetoras, como monócitos e macrófagos, que são responsáveis pela eliminação do fungo do organismo (CATHERINOT E, et al., 2010). Por meio da liberação de INF-gama, os LTCD4 recrutam macrófagos. As células epiteliais e os macrófagos liberam IL-8 para recrutar neutrófilos (TASAKA S e TOKUDA H, 2012). Essas células de defesa contribuirão para a erradicação da infecção, entretanto, também lesam o parênquima pulmonar por meio da liberação de proteases e EROS (TASAKA S, et al., 2015).

Em pacientes imunocompetentes, os LTCD8 atuam junto dos LTCD4 de forma efetiva na resposta contra a PCP. No entanto, sua atuação nos pacientes HIV+ é controversa, alguns estudos afirmam que os LTCD8 não estão relacionados a imunidade contra fungos e podem até acelerar a lesão pulmonar ou prolongar o tempo de infecção. Por outro lado, existem estudos que afirmam que os LTCD8 podem ser protetores contra Pneumocistose. Isso depende de LTCD8 tornarem-se LT citotóxicos 1, que ocorre quando há alta produção endógena de INF-gama (KELLY MN e SHELLITO JE, 2010).

A Pneumocistose grave é caracterizada por uma inflamação neutrofílica pulmonar que pode resultar em lesão alveolar, prejuízo das trocas gasosas e falência respiratória. Estudos realizados com ratos imunodeficientes demonstraram que a PCP é adquirida rapidamente, mas a oxigenação e função pulmonar permanecem intactas até estágios avançados da doença. Em contrapartida, quando houve uma reconstituição do seu sistema imune, os ratos apresentaram uma intensa resposta inflamatória mediada por LT, que resultou na redução da complacência pulmonar e das trocas gasosas (TASAKA S, et al., 2015; CATHERINOT E, et al., 2010).

De forma semelhante, em pacientes HIV+, a iniciação da TARV durante o curso de uma PCP é associada frequentemente à piora do quadro com recidiva dos sintomas e deterioração do status respiratório, caracterizando a síndrome da reconstituição imunológica. Isso ocorre devido a recuperação da função imune e do aumento da resposta inflamatória (TASAKA S e TOKUDA H, 2012).

Manifestação clínica

Os sintomas da PCP são inespecíficos, com início subagudo de dispneia progressiva, febre baixa, tosse improdutiva e mal-estar. Se não for realizado o diagnóstico e tratamento, os sintomas progredem lentamente para dispneia severa, febre alta e hipoxemia acentuada, levando quase sempre à insuficiência respiratória e morte (SIEGEL M, et al., 2016). Até 7% dos pacientes podem ser assintomáticos (TASAKA S e TOKUDA H, 2012; HUANG L, et al., 2011; SHIBATA S e KIKUCHI T, 2019). Pessoas HIV+ com PCP geralmente apresentam um curso e duração dos sintomas mais longo, com duração média de 21-30 dias, comparado a 5-7 dias em pacientes HIV- (SIEGEL M, et al., 2016; BENITO N, et al., 2011). Os pacientes podem apresentar

sinais de comprometimento pulmonar, como taquipneia, taquicardia e cianose (CATHERINOT E, et al., 2010). O exame pulmonar geralmente é normal e, quando anormal, apresenta crepitações inspiratórias na ausculta (EL FANE M, et al., 2016; HUANG L, et al., 2011).

Manifestações extrapulmonares são incomuns, mas em casos raros pode haver rinite, lesões ósseas, tireoidite e pneumocistose no fígado, baço e rim, geralmente em pacientes extremamente imunocomprometidos por conta de AIDS avançada ou por utilizarem pentamidina aerossolizada na profilaxia (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010; EL FANE M, et al., 2016; TASAKA S e TOKUDA H, 2012).

Diagnóstico

Imagem

Os achados radiológicos geralmente são inespecíficos e podem variar desde uma radiografia normal/quase normal (até ¼ dos pacientes), até graus variados de infiltrados pulmonares peri-hilares bilaterais e geralmente simétricos, em forma de borboleta (BENITO N, et al., 2011). Infiltrados lobares, nódulos pulmonares, pneumatoceles, outras alterações císticas e pneumotórax uni ou bilateral em pacientes com AIDS avançada são achados menos comuns (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010; DE CASTRO N, et al., 2012; TASAKA S e TOKUDA H, 2012; HUANG L, et al., 2011; EDDENS T e KOLLS JK). Os cistos costumam ser pequenos, bilaterais e múltiplos, mas cistos de maior tamanho têm correlação com o surgimento de pneumotórax espontâneo (SALZER HJF, et al., 2018).

O padrão principal da tomografia de tórax de alta resolução é de opacidades bilaterais em vidro-fosco, refletindo o acúmulo de fibrina, debris e organismos intra-alveolares. (KANNE JP, et al., 2012; SIEGEL M, et al., 2016; EL FANE M, et al., 2016; TASAKA S e TOKUDA H, 2012; SHIBATA S e KIKUCHI T, 2019). Esse achado não é específico para PCP, mas sua ausência exclui esse diagnóstico (HUANG L, et al., 2011). A distribuição da opacidade em vidro-fosco em pacientes com AIDS e PCP é predominantemente periférica, mas pode ser em mosaico ou difusa. Há uma preferência pelos lobos superiores e, na doença avançada, podem surgir linhas septais com ou sem linhas intralobulares sobrepondo a opacidade em vidro-fosco (padrão chamado de pavimentação em mosaico) ou, mais comumente em pacientes não-HIV, um padrão de consolidação. Menos frequentemente são encontradas lesões reticulares, granulares ou císticas. Em aproximadamente 5% dos pacientes, pode ocorrer inflamação granulomatosa que aparece como nódulos solitários, geralmente naqueles que estão no início da infecção por HIV, com imunodeficiência mais limitada (KANNE JP, et al., 2012).

Pacientes HIV+ podem ter múltiplas pneumonias simultâneas e suas apresentações podem se sobrepor nos exames de imagem. Pequenos nódulos e opacidades com padrão de árvore em brotamento são incomuns e geralmente indicam bronquiolite infecciosa por outro organismo. Em casos raros pode ocorrer fibrose intersticial em paciente com AIDS e PCP crônica (KANNE JP, et al., 2012).

Laboratorial

De modo geral, os métodos de análise molecular têm maior sensibilidade e especificidade que os métodos de coloração, sendo necessários mais estudos para definir valores de corte a serem padronizados devido à dificuldade de distinguir colonização e infecção. Por isso, a correlação com a clínica é sempre necessária (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010; DE CASTRO N, et al., 2012; TASAKA S e TOKUDA H, 2012; SHIBATA S e KIKUCHI T, 2019). A Proteína C Reativa convencional tem 94-100% de sensibilidade e 79-96% de especificidade em pacientes com diagnóstico microscópico positivo.

Em amostras coletadas por escarro induzido há melhor custo-benefício do que em outros métodos que utilizam o LBA (TASAKA S e TOKUDA H, 2012; SHIBATA S e KIKUCHI T, 2019). A OPW-PCR (PCR feita com amostra de lavagem orofaríngea) tem uma sensibilidade de até 88% e especificidade de até 90% para PCP (HUANG L, et al., 2011).

Foi demonstrado que testes de PCR que detectam mRNA do fungo em amostra de LBA possuem sensibilidade de 100% e especificidade de 86%. Em teoria, se o paciente não estiver infectado, o mRNA do fungo tende a se degradar mais rapidamente que o DNA por ser menos estável. Isso faz com que esse teste

tenha maior sensibilidade do que o teste que detecta DNA (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010; TASAKA S e TOKUDA H, 2012).

O β -glucano da parede do fungo também foi investigado como marcador e está elevado em pacientes com PCP. Os valores de sensibilidade e especificidade podem chegar a 100% e 96,4% com corte de 100pg/ml.¹⁶ O valor preditivo negativo dessa dosagem é >98% (DE CASTRO N, et al., 2012). Entretanto esse componente da parede do fungo não é específico do *Pneumocystis*, podendo ser detectado também em outras infecções fúngicas.

Existem duas abordagens diagnósticas para os casos de PCP. A primeira é documentar cada episódio até vários dias após o início do tratamento, fazendo avaliação do escarro induzido quando possível e reservando o LBA para casos em que o escarro é negativo na imunofluorescência. Se a PCR for negativa no escarro induzido, a hipótese de PCP pode ser descartada, devido ao alto valor preditivo negativo desse exame. A segunda consiste em iniciar e manter o tratamento quando a suspeita clínica é forte, enquanto aguarda a confirmação. Essa abordagem deve ser realizada apenas na ausência de meios diagnósticos prontamente disponíveis ou em caso de gravidade clínica que impeça a coleta de amostras (SIEGEL M, et al., 2016; DE CASTRO N, et al., 2012).

Tratamento e prognóstico

A Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) é o tratamento de primeira linha, sendo a terapia oral recomendada para pacientes leves e a terapia intravenosa para pacientes moderados a graves. A dose padrão, adulta e pediátrica para >2 meses, é 15-20 mg/kg/dia de TMP e 75-100 mg/kg/dia de SMX administrada em doses divididas, de 8 em 8 ou 6 em 6 horas por 21 dias (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010; SHIBATA S e KIKUCHI T, 2019). Os efeitos colaterais geralmente aparecem na segunda semana de tratamento e podem incluir leucopenia, erupções cutâneas, hepatite, pancreatite, trombocitopenia, febre, azotemia e hipercalemia (CALDERÓN EJ, et al, 2010; EL FANE M, et al., 2016).

Em pacientes com quadros leves, com A-aDO₂ (cálculo do gradiente de oxigênio alveolar-arterial) <45mmHg ou PaO₂ (pressão parcial de oxigênio) ≥70mmHg, a segunda linha de tratamento em pacientes que não toleram TMP-SMX inclui dapsona + trimetoprima, atovaquona e clindamicina + primaquina. Dapsona + trimetoprima é tão efetivo quanto TMP-SMX, mas menos tóxico. Clindamicina + primaquina também é efetiva, mas a primaquina só pode ser administrada por via oral. A atovaquona se mostrou menos efetiva que TMP-SMX (SHIBATA S e KIKUCHI T, 2019). Para pacientes moderados a graves, com A-aDO₂ ≥35mmHg ou PaO₂ <70mmHg em ar ambiente, o tratamento alternativo inclui pentamidina IV ou clindamicina + primaquina. A pentamidina em forma aerossolizada não é recomendada, exceto quando nenhuma outra droga está disponível ou o caso é muito leve, pois seu uso foi associado com desenvolvimento de doença disseminada (CARMONA EM e LIMPER AH, 2010; SHIBATA S e KIKUCHI T, 2019).

Corticosteróides adjuvantes são recomendados para pacientes moderados a graves (SALZER HJF, et al., 2018; CARMONA EM e LIMPER AH, 2010; CALDERÓN EJ, et al., 2010; HUANG L, et al., 2011; SHIBATA S e KIKUCHI T, 2019; RAJU R, et al., 2012). Tipicamente os pacientes apresentam piora clínica após 2-3 dias de terapia, presumivelmente pela resposta inflamatória maior devido à morte dos fungos (SHIBATA S e KIKUCHI T, 2019).

O corticosteróide deve ser administrado nas primeiras 72 horas de tratamento para agir nessa fase, aliviando os sintomas, diminuindo o dano causado pela inflamação pulmonar e aumentando a taxa de sobrevivência (SALZER HJF, et al., 2018; BENITO N, et al., 2011; SHIBATA S e KIKUCHI T, 2019), sendo que a redução do risco relativo de mortalidade em 1 mês chega a 44% (KANNE JP, et al., 2012). O protocolo usual é prednisona 40mg de 12 em 12 horas por 5 dias, depois 40mg/dia por 5 dias e, em seguida, 20mg/dia por 11 dias (EL FANE M, et al., 2016).

Em caso de hipoxemia grave deve-se associar oxigenoterapia suplementar via cânula nasal ou máscara facial bem ajustada para manter a PaO₂ ≥60 mmHg (8,0 kPa). Se uma concentração de oxigênio inspirado de 60% falhar na manutenção da PaO₂ ≥60 mmHg (8,0 kPa), deve-se considerar o encaminhamento à unidade de terapia intensiva (UTI) para ventilação mecânica (MILLER RF, et al., 2013).

Em casos de progressão da doença após 1-2 semanas de terapia aparentemente adequada deve-se considerar resistência às drogas. Suspeita-se que mutações no gene da dihidrofolato redutase (DHFR), alvo da TMP, e da dihidropteroato sintetase (DHPS), alvo da SMX e dapsona, sejam a causa da resistência. As mutações da DHFR são consideradas incomuns e não é sabido se há relação com aumento de morbimortalidade ou com falha no tratamento da PCP. Mutações da DHPS foram relacionadas ao aumento da mortalidade e do risco de falha no tratamento, entretanto a maioria dos pacientes com essa mutação responderam ao tratamento de primeira linha, porém com tendência a resultados piores se comparados àqueles que não possuem mutação ou àqueles que não utilizavam sulfas no tratamento. Estudos realizados em todos os continentes mostraram associação entre o uso dessa medicação na profilaxia e a presença da mutação (com variação geográfica da frequência de mutações de 3,7 a 81%) (HUANG L, et al., 2011).

Apesar do tratamento, a mortalidade continua alta (KANNE JP, et al., 2012). Uma análise multivariada identificou idade avançada, não realização de quimioprofilaxia, oxigenação pobre na hospitalização, níveis elevados de LDH, baixa hemoglobina e albumina, neutrofilia no LBA, pneumotórax, presença de comorbidade e necessidade de ventilação mecânica como fatores associados ao risco de morte (MILLER RF, et al., 2013; TASAKA S e TOKUDA H, 2012). O prognóstico é avaliado conforme uma ferramenta que analisa repetição de PCP; idade do paciente; falta de conhecimento sobre a sorologia positiva para HIV; hemoglobina e PaO₂ na admissão; presença de comorbidade e sarcoma de Kaposi pulmonar. Essa ferramenta facilita a identificação de pacientes mais graves e com alto risco de morte (SALZER HJF, et al., 2018; TASAKA S e TOKUDA H, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do conhecimento existente sobre a PCP, o *Pneumocystis* continua sendo uma causa importante de pneumonia grave em indivíduos HIV+. A fisiopatologia da PCP encontra-se bem descrita atualmente, entretanto ainda é necessário entender melhor as implicações do imunocomprometimento causado pelo HIV na resposta imune a essa infecção, especialmente o papel dos LTCD8 na inflamação e na lesão pulmonar. Testes laboratoriais com PCR parecem ter alta sensibilidade e especificidade, porém são necessários mais estudos para que possa ser possível distinguir entre colonização e infecção, para padronizar qual o melhor método a ser utilizado e para definir biomarcadores que possam ser utilizados para a detecção da PCP. Apesar do tratamento, a mortalidade desses pacientes continua alta, e tem sido demonstrada a aquisição de resistência contra a medicação, o que pode aumentar a taxa de falha do tratamento e a morbimortalidade. Ainda não há consenso sobre o momento ideal para o início da profilaxia.

REFERÊNCIAS

1. KANNE JP, et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Patients With and Without HIV Infection. *American Journal of Roentgenology*. 2012; 198(6): W555–61.
2. SIEGEL M, et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016; 37(2): 243–56.
3. SALZER HJF, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Respiration*. 2018; 96(1):52–65.
4. BENITO N, et al. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *European Respiratory Journal*. 2011; 39(3): 730–45.
5. CARMONA EM, LIMPER AH. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2010; 5(1): 41–59.
6. DENIS B, LORTHOLARY O. Infections fongiques pulmonaires chez les patients séropositifs pour le VIH. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2013; 30(8): 682–95.
7. MILLER RF, et al. Pneumocystis Pneumonia Associated with Human Immunodeficiency Virus. *Clinics in Chest Medicine*. 2013; 34(2): 229–41.
8. CALDERÓN EJ, et al. Pneumocystisinfection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2010; 8(6): 683–701.

9. CILLÓNIZ C, et al. Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019; 17(10): 787–801.
10. TAsAKA S. Pneumocystis Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus–infected Adults and Adolescents: Current Concepts and Future Directions. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine [Internet]*. 2015; 9s1:CCRPM.S23324.
11. EL FANE M, et al. La pneumocystose au cours de l'infection à VIH. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2016; 72(4): 248–54.
12. CATHERINOT E, et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2010; 24(1): 107–38.
13. DE CASTRO N, et al. Pneumonie à Pneumocystis jirovecii chez les patients infectés par le VIH. *Revue des Maladies Respiratoires [Internet]*. 2012; 29(6): 793–802.
14. TAsAKA S, TOKUDA H. Recent advances in the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected adults. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*. 2012; 7(1): 85–97.
15. KELLY MN, SHELLITO JE. Current understanding of Pneumocystis immunology. *Future Microbiolog*. 2010; 5(1): 43–65.
16. HUANG L, et al. HIV-Associated Pneumocystis Pneumonia. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011; 8(3): 294–300.
17. SHIBATA S, KIKUCHI T. Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients. *Respiratory Investigation*. 2019; 57(3): 213–9.
18. EDDENS T, KOLLS JK. Pathological and protective immunity to Pneumocystis infection. *Seminars in Immunopathology*. 2014; 37(2): 153–62.
19. RAJU R, et al. Lung infections in the HIV-infected adult. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2012; 18(3): 253–8.
20. CAPOCCI S, LIPMAN M. Respiratory infections in HIV-infected adults. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013; 19(3): 238–43.