

PNEUMOCISTOSE: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS

PNEUMOCYSTOSIS: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS

Braian Rodrigues Campos ¹

Luiza Lima Oliveira ^{1a}

Nuno da Cunha Melo Cangussu ¹

Paula Moreira Navarro Rocha ²

Roberto Navarro Rocha Filho ¹

Rodrigo de Barros Freitas ³

Juliana Alves Resende ⁴

¹ *Discente da Fagoc*

² *Discente da UNIG - Itaperuna*

³ *Pós-doutorando em Biologia Celular e Imunologia - UFV*

⁴ *Docente do Departamento de Farmácia e Nutrição - UFES - Campus Alegre*

^a *luiza_oliveira_13@hotmail.com*

RESUMO

Introdução: A pneumocistose, doença de caráter oportunista, continua sendo um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. A ausência de conhecimentos epidemiológicos básicos sobre *Pneumocystis* dificulta a aplicação de métodos de prevenção e controles eficazes. Esta revisão teve como objetivo realizar uma atualização sobre os aspectos da pneumocistose para a adequada condução dos pacientes e antecipação da terapia antifúngica apropriada. **Métodos:** Realizou-se uma busca na literatura científica disponível nas bases de dados NCBI – PubMed, Scielo, Periódicos Capes e Science Direct. **Resultados:** Diante do apresentado, as manifestações clínicas da pneumocistose são bastante diferentes entre pacientes com e sem infecções por HIV. Como é uma doença de difícil diagnóstico clínico, técnicas recentes de diagnósticos (PCR e pesquisa



de β – glucano) estão sendo desenvolvidas. Embora o uso de sulfametoxazol-trimetoprim demonstra ser benéfica em várias situações, é necessário cuidado, principalmente com imunocomprometidos, devido aos vários efeitos colaterais associados ao uso. **Conclusão:** Esses dados sugerem a necessidade de atualização frequente pelos profissionais de saúde no intuito de conhecer as inovações e contribuir para diagnóstico rápido e eficiente do paciente.

Palavras-chave: *Pneumocystis jiroveci*. Epidemiologia. Profilaxia. Diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: *Pneumocystis*, an opportunistic disease, remains a public health problem in Brazil and worldwide. The lack of basic epidemiological knowledge about *Pneumocystis* makes it difficult to apply prevention methods and effective controls. This review aimed to update the aspects of pneumocystosis for the proper management of patients and the anticipation of appropriate antifungal therapy. **Methods:** A search was made in the scientific literature available in the NCBI databases - PubMed, Scielo, Capes and Science Direct journals. **Results:** The clinical manifestations of pneumocystosis are quite different between patients with and without HIV infections. As it is a disease of difficult clinical diagnosis, recent diagnostic techniques (PCR and β - glucan research) are being developed. Although the use of trimethoprim-sulfamethoxazole proves to be

beneficial in several situations, care is needed, especially with immunocompromised patients, due to the various side effects associated with the use. **Conclusion:** These data suggest the need for frequent updating by health professionals in order to learn about innovations and contribute to the patient's rapid and efficient diagnosis.

Keywords: Pneumocystis jiroveci. Epidemiology. Prophylaxis. Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A pneumocistose é uma infecção oportunista causada pelo *Pneumocystis jiroveci*. Trata-se de uma doença rara em indivíduos imunocompetentes, mas é capaz de desenvolver infecção pulmonar grave em pacientes com imunossupressão, como transplantados, em uso de corticosteroides e antineoplásicos e, principalmente, indivíduos com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)^{1,2}.

O agente etiológico *Pneumocystis* foi descrito por Carlos Chagas em 1909 e inicialmente foi classificado como um protozoário³. Inúmeras características suportavam essa classificação, como a presença de aspectos morfológicos típicos de protozoário, a ausência de algumas características fenotípicas dos fungos, a eficácia de drogas geralmente usadas para tratar protozoários e a ineficácia de drogas antifúngicas contra o microrganismo⁴. Contudo, atualmente, *Pneumocystis* é classificado como fungo (classe Ascomycota e família Pneumocystidacea) devido à estrutura similar da parede celular (composta por β -1,3-glucana) e por técnicas de biologia molecular^{5,6,7}.

A pneumocistose desenvolve manifestações clínicas variadas, dependendo do estado imunológico do hospedeiro. Na maioria dos casos, pacientes imunocompetentes apresentam-se assintomáticos. Entretanto, os imunossuprimidos são sintomáticos com diversificados quadros clínicos, como tosse seca, febre e dispneia. Observa-se também na literatura que pacientes apresentam taquipneia,

taquicardia e achados de ausculta normais², podendo desenvolver sintomas abruptos, ou com evolução insidiosa^{8,9}.

A partir da instalação da infecção por *Pneumocystis* podem ocorrer lesão do pneumócito I, o que corrobora para o aumento da permeabilidade alvéolo-capilar. Essa alteração reduz a eficiência da troca gasosa, devido à presença do edema intersticial e do exsudato que ocupa o espaço alveolar. Esse quadro pode levar à hipoxemia e à insuficiência respiratória progressiva^{1,2}.

Assim, dado o problema clínico que *Pneumocystis* apresenta, esta revisão tem como objetivo apresentar aspectos que poderão corroborar para a adequada condução dos pacientes com pneumocistose, uma vez que a realização de um diagnóstico precoce é fundamental para melhorar o prognóstico e a antecipação da terapia antifúngica apropriada.

MÉTODOS

Realizou-se uma busca na literatura científica disponível nas bases de dados NCBI – PubMed, Scielo, Periódicos Capes e Science Direct, no período de 05 de junho a 25 de agosto de 2019, contemplando estudos publicados entre 2006 e 2019, escritos nos idiomas português e inglês. Foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema, utilizando os descritores: “*Pneumocystis*”, “*Pneumocystis jiroveci*”, “pneumonia por *Pneumocystis*”, “infecções por *Pneumocystis*” e “*Pneumocystis* infections”. Foram consultados também livros e publicações em órgãos internacionais e nacionais. A busca foi ampliada à lista de referências dos artigos selecionados para leitura. O tempo para análise dos artigos foi de três meses, e foram escolhidos os mais relevantes em relação ao tema.

RESULTADOS

Epidemiologia

O fungo que causa a pneumocistose é um agente patogênico oportunista, unicelular, cosmopolita e com alta estabilidade no meio ambiente. Além disso, apresenta facilidade de transmissão com especificidade para o homem. Pelas suas características biológicas e seu tropismo pelo pulmão, *P. jirovecii* causa infecção por via aerógena, em etapa precoce da vida, e pode seguir de forma assintomática¹⁰.

Nos últimos anos, têm sido ampliadas e intensificadas as pesquisas sobre esse microrganismo infeccioso em virtude da alta incidência em pacientes infectados pelo vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS). Além disso, *P. jirovecii* também tem sido observado em doentes não infectados por HIV, com graus moderados de imunodeficiência, como pacientes em terapêutica imunossupressora para tumores, transplante de órgãos e doenças autoimunes¹¹.

Os primeiros casos de pneumocistose humana no Brasil foram relatados na década de 60. Atualmente, vários questionamentos continuam sem resposta definitiva, por exemplo, capacidade de cultivo do microrganismo, transmissão pessoa a pessoa e nicho ecológico¹².

Atualmente, a infecção humana por *P. jirovecii* pode ser categorizada em dois grupos de populações de HIV positivos e HIV negativos. Em países em desenvolvimento, a pneumocistose é mais comum em indivíduos com SIDA/AIDS, especialmente com baixa contagem de células T auxiliares (CD4 < 200 células/ μ l). Dentre a população de pacientes com pneumocistose HIV negativos, podemos apontar casos esporádicos de pneumonia em adultos imunocomprometidos e crianças portadoras de neoplasia malignas e receptoras de transplantes de órgãos¹. Além da infecção por HIV, outras condições, inclusive auto-imunes, estão associadas à emergência dessa patologia, como: doenças hematológicas, artrite reumatoide, imunodeficiência combinada grave, síndrome Hiper-IgM, doença inflamatória intestinal, distúrbios vasculares do colágeno, dentre outras. Com isso, podemos observar que a terapia imunossupressora, sem dúvida, contribui para o risco de desenvolvimento da pneumonia

por *P. jirovecii*¹.

A gravidade da pneumonia necessitava de ventilação mecânica em um número elevado de doentes, internados em unidades de cuidados intensivos. Em alguns centros, o índice de mortalidade por essa doença nos indivíduos que faziam uso da ventilação mecânica ultrapassava os 80%. Na década de 90, as investigações realizadas na área da AIDS deram enfoque à problemática da pneumocistose, a infecção oportunista que mais acometia os infectados pelo vírus do HIV. Os resultados desses estudos contribuíram para melhorar os métodos de diagnóstico, de profilaxia e de tratamento¹³.

A epidemiologia tem demonstrado resultados devido à descoberta de técnicas diagnósticas mais modernas em materiais biológicos obtidos por métodos menos invasivos como, escarro e lavados orais. No passado, as amostras somente eram coletadas para análise por meio de procedimentos invasivos, como autópsia e biópsia pulmonar¹⁴. A pneumocistose é causa significativa de morbidade e de mortalidade, ocorrendo majoritariamente em doentes que não possuem acesso ou que não recorrem a cuidados de saúde, a maioria, desconhecendo a infecção por HIV e, também, em doentes que, apesar do acesso aos cuidados de saúde, não participam dos programas de prevenção/acompanhamento da doença¹⁵.

A epidemiologia nos países em desenvolvimento apresenta dados inconsistentes, uma vez que geralmente encontra-se subnotificada e/ou subdiagnosticada; dessa forma, não condiz com a situação real em que a população vive, embora alguns estudos apontem dados para estes países^{16,17,21}. Entre 1988 e 2000, no Brasil, foram relatados 40.882 casos de pneumocistose em pacientes portadores de AIDS, obtendo-se uma prevalência de 21,4%. Com o uso da terapia antirretroviral desde 1996, houve diminuição significativa na incidência dessa enfermidade e de outras infecções oportunistas nos pacientes com AIDS, uma vez que contribuiu para a detenção na progressão da imunodeficiência, restauração da função imune associada à profilaxia primária e secundária¹⁷. Um exemplo dessa diminuição foi

um estudo realizado em 18 cidades brasileiras, em que, no total de 2.821 casos de paciente HIV-positivos, 14% foram diagnósticos com infecção por *Pneumocystis*²¹. Nos países da América Central, o número de pacientes infectados encontra-se entre os 24 e 29%^{16,17}. Na Venezuela, a pneumocistose foi encontrada em 36,6% dos pacientes infectados pelo HIV com sintomas respiratórios tratados entre 2001 e 2006¹⁸.

Já nos países desenvolvidos, o uso da quimioprofilaxia e a terapia antirretroviral contribuíram para diminuição na incidência dessa doença. A percentagem de casos dessa doença nos Estados Unidos diminuiu de 53% em 1989, para 42% em 1992 dentre os pacientes portadores de AIDS¹¹.

As diferenças geográficas podem interferir na prevalência da pneumonia pelo *P. jiroveci*, devido às variedades de virulência dos genótipos do fungo. A dispersão global do *Pneumocystis* demonstrou que o organismo não possui tropismo regional, já que é encontrado em regiões litorâneas, climas áridos e florestas úmidas e em todas as estações do ano¹⁴. A desigualdade no acesso à saúde corrobora para o diagnóstico tardio da doença, acarretando na prevalência desta enfermidade em algumas regiões do Mundo¹⁹.

Diagnóstico Clínico

Tanto em pacientes HIV-positivos como HIV-negativos, o diagnóstico clínico da pneumocistose não é específico e os sinais clínicos são comuns a outros quadros patológicos. Tipicamente, os pacientes HIV-negativos terão uma apresentação mais aguda ou fulminante com dispneia substancial, febre e calafrios¹.

Em pacientes infectados pelo HIV, o quadro clínico do doente com pneumocistose inclui febre baixa, tosse não produtiva ou minimamente produtiva, dispneia e mal-estar, que não são específicos para a doença. Os sintomas podem ser sutis no início, mas progressivos e podem estar presentes por várias semanas antes do diagnóstico, e até 7% dos pacientes podem ser assintomáticos. A ausculta pulmonar é muitas

vezes normal, mas, quando anormal, crepitação inspiratória é o achado mais comum²⁵. Na radiografia, demonstra-se uma pneumonia intersticial bilateral, podendo variar em função do grau de imunossupressão e a presença de outras infecções concomitantes¹⁵.

As manifestações extrapulmonares da infecção por *Pneumocystis* não são comuns, porém podem acontecer com pacientes extremamente imunocomprometidos²⁵.

Diagnóstico Laboratorial

Considerando o indefinido aspecto clínico da pneumocistose, o diagnóstico final deve ser estabelecido através de exames laboratoriais. Devido ao fato de o *P. jiroveci* ser um microrganismo fastidioso, o diagnóstico etiológico definitivo ainda depende da identificação morfológica por colorações convencionais²³.

O diagnóstico laboratorial dessa enfermidade consiste no exame microscópico da amostra clínica para identificar alguns dos estágios do *Pneumocystis*. A positividade desses exames varia segundo o tipo de amostra examinada que pode ser o lavado broncoalveolar (LBA), a escovação brônquica, o escarro induzido e a biópsia pulmonar transbrônquica ou aberta. O lavado broncoalveolar (LBA) tem sido útil no diagnóstico de diversas infecções pulmonares, principalmente quando se trata de pacientes imunocomprometidos. Realiza-se o LBA em crianças após dois meses de idade, enquanto o lavado gástrico é frequentemente utilizado para identificação de outras patologias como a tuberculose, por ser um procedimento rápido, é eficaz para confirmação do diagnóstico¹⁴.

A maioria dos pacientes portadores de pneumocistose não produz expectoração espontaneamente, com isso, dificulta a abordagem inicial não invasiva²⁰.

Nesse caso, pode ser realizada uma técnica de coleta denominada escarro induzido. Esse procedimento de coleta possui baixo custo e apresenta escasso índice de complicações, sendo a maioria delas transitória e sem gravidade⁵.

O diagnóstico também pode ser obtido

através de técnicas invasivas, como a biópsia transbrônquica ou brônquica, a biópsia a céu aberto e, por último, a autópsia. Essas técnicas apresentam alta sensibilidade para a detecção do *Pneumocystis*; porém, apresentam como desvantagem a necessidade da anestesia geral e o risco devido ao procedimento cirúrgico¹⁴, sendo escolhida apenas para pacientes que permanecem sem o diagnóstico laboratorial¹².

Colorações convencionais

O diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis* sp. pode ser realizado pela observação direta do microrganismo (células leveduriformes e ascos) nas amostras clínicas coletadas, após colorações específicas ou imunofluorescência indireta que é o padrão ouro. As colorações empregadas podem ser Wright-Giemsa modificado (Diff-Quik), Gram-Weigert ou coloração Hematoxilina-Eosina¹⁴.

Ao comparar a coloração de Diff-Quik com a Grocott, percebe-se que a primeira é eficaz e vantajosa, por ser um processo mais rápido e menos oneroso. A técnica de hematoxilina-eosina mostra-se menos eficaz na detecção do *Pneumocystis*. A coloração pela prata metenamina (Grocott) é um método muito utilizado, por ser sensível e específico. Considera-se esta técnica padrão-ouro para fungos, por isso é necessário ter muita atenção na identificação de grupos característicos de *Pneumocystis* spp. para diferenciá-los, por exemplo, das formas de *Candida* spp. (presença de gemulação) e *Histoplasma capsulatum*. A coloração de Gram, apesar de não ser específica, permite a observação das duas formas do microrganismo (ascos e células leveduriformes), se assemelhando ao Giemsa¹⁴.

Métodos sorológicos e moleculares

O diagnóstico laboratorial da pneumocistose também pode ser realizado por métodos citoquímicos de coloração, imunofluorescência indireta com anticorpos monoclonais e reação de polimerização em

cadeia (PCR). No entanto, esses métodos dependem da qualidade da amostra, quantidade do microrganismo e de técnica realizada com qualidade e profissionais treinados²⁴.

Inúmeros marcadores sorológicos estão sendo estudados, a fim de se obter o diagnóstico da infecção. O β – glucano (BG), um relevante componente da parede dos *P. jirovecii*, é considerado um importante marcador. Muitos estudos mostram uma boa correlação entre os níveis de BG no soro e a gravidade da doença, manifestando também potencial para especificar uma infecção por *P. jirovecii* e outras infecções fúngicas, típicas em doentes imunocomprometidos^{24,25}.

Recentemente, a reação de polimerase em cadeia (PCR) foi utilizada para amplificar o DNA específico de *P. jirovecii*, utilizando algumas amostras do aparelho respiratório humano para a detecção do fungo. No entanto, vale ressaltar que a técnica de PCR não permite a distinção entre infecção e colonização. Este dado é importante, pois a detecção da presença do material genético do fungo nem sempre significa infecção, e estudos já demonstraram que pacientes soronegativos para HIV, com vários graus de imunodeficiência, e indivíduos saudáveis podem ser portadores assintomáticos de *P. jirovecii*. O método de PCR em tempo real também pode ser aplicado na detecção do DNA de *Pneumocystis*. Além de grande sensibilidade e especificidade, apresenta a vantagem da análise quantitativa, o que auxilia na diferenciação entre uma colonização e infecção. No entanto, possui alto custo para o diagnóstico e pouco tem sido utilizado^{26,33}.

As amostras utilizadas são lavado broncoalveolar ou a retirada de um fragmento do tecido pulmonar. Apesar de não ser um procedimento invasivo, o lavado broncoalveolar possui uma menor sensibilidade em comparação ao método invasivo, ou seja, tecido pulmonar. A PCR tem se apresentado mais sensível do que os métodos de coloração, obtendo uma alta sensibilidade e especificidade^{26,27}.

As técnicas que empregam anticorpos monoclonais de imunofluorescência são bastante sensíveis e específicas. No entanto, requerem

profissionais treinados e experientes na diferenciação do *P. jirovecii* e desconsideração de artefatos. Os benefícios da técnica de anticorpos monoclonais consistem na identificação das duas formas do fungo (ascos e ascósporos) e na maior probabilidade de detecção do *P. jirovecii* em pacientes HIV-negativos com menor número de elementos fúngicos no material clínico²⁷.

Diagnóstico diferencial

A pneumocistose pode apresentar, como diagnóstico diferencial, doenças tais como: tuberculose pulmonar, criptococose, toxoplasmose, infecção por citomegalovírus, infecção por influenza, sarcoma de Kaposi²⁸.

Na histopatologia, o exsudato alveolar pode simular proteinose alveolar. Em esfregaço e cortes corados pela prata os elementos fúngicos teciduais do *P. jirovecii* devem ser diferenciados de outros fungos, especialmente *Histoplasma capsulatum* e *Candida glabrata*¹².

Tratamento

O tratamento da pneumocistose é geralmente prescrito empiricamente, com base na hipótese diagnóstica (achados clínicos e radiológicos), uma vez que o atraso do tratamento aumenta a necessidade de ventilação mecânica e a mortalidade. Além disso, o início do tratamento não deve ser adiado por procedimentos diagnósticos, uma vez que *P. jirovecii* permanece detectável nas secreções brônquicas por muitos dias após o início do tratamento sistêmico²².

Para a decisão sobre a duração prevista do tratamento e a via de administração da droga escolhida, geralmente os pacientes podem ser classificados pela presença ou não do HIV. Essa diferenciação da gravidade da pneumocistose não é especificamente abordada em estudos clínicos. No entanto, a prática clínica sugere que a maioria dos doentes não infectados com HIV apresenta uma doença grave no momento do diagnóstico^{1, 22}. Na Tabela 1 é possível observar os principais fármacos com ação anti- *P. jirovecii* e seus alvos metabólicos.

A ausência de ergosterol na parede do fungo faz com que não seja responsivo aos antifúngicos comuns. O tratamento de escolha é a associação sulfametoxazol-trimetoprim, pelo seu perfil farmacológico e menor custo, ação rápida com resposta clínica observada entre o terceiro e quarto dia após o início do tratamento, além de apresentar efeitos colaterais reduzidos¹². Contudo, a incidência de reações adversas a essa associação farmacológica, tais como erupções cutâneas, febre e anormalidades de testes de função hepática são mais comuns em casos associados ao HIV comparado com casos não associados ao HIV. Além disso, pacientes transplantados (ex: rins, fígado) são mais propensos a desenvolver nefrotoxicidade com o tratamento de primeira linha. Portanto, em tais casos, a associação de segunda linha é recomendada³⁴.

A associação sulfametoxazol-trimetoprim tem apresentação oral e parental. O tratamento prossegue por 14 dias nos pacientes não infectados por HIV e 21 dias nos infectados. A sulfa permanece como droga de escolha, apesar de existirem relatos de resistência a ela. Acredita-se, no entanto, que o risco de resistência entre os pacientes portadores de HIV seja inferior, graças ao uso de esquemas anti-retrovirais^{14,22,29}.

A segunda droga de escolha é a pentamidina, preferencialmente administrada por via endovenosa, pois a via intramuscular provoca abscesso e a via oral, diminuição da absorção intestinal. Embora a pentamidina seja aproximadamente tão eficaz quanto a sulfametoxazol-trimetoprim, a incidência de eventos adversos, tais como nefrotoxicidade e disglucemia, é ainda mais elevada em comparação com a sulfa¹⁴.

Assim como a pentamidina, a clindamicina e primaquina também é uma associação de fármaco de segunda linha¹². Regimes alternativos de tratamento incluem dapsona associada à trimetoprim, primaquina associada à clindamicina, atovaquona e pentamidina endovenosa, nenhum com eficácia superior à combinação sulfametoxazol-trimetoprim^{5,14}.

A partir de 1990, tornou-se rotina o uso de corticosteroides como terapia adjuvante na

pneumocistose. Pacientes com doença moderada a grave, definida por PO₂ em ar ambiente menor que 70 mmHg ou gradiente arterial-alveolar de O₂ maior que 35 mmHg, devem receber terapia adjuvante com corticosteroides dentro das primeiras 72 horas de início da terapia anti-Pneumocystis. A terapia com corticosteroides rapidamente aumenta a oxigenação e reduz a mortalidade em 40,0%³⁰. Porém, deve-se levar em consideração que a dose e a duração ótimas dessa combinação ainda não foram totalmente determinadas⁵.

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. A droga de escolha para o tratamento desta enfermidade em crianças também é sulfametoxazol-trimetoprim. A terapia adjuvante com corticosteroides também está indicada nessa população³¹. Tanto as indicações de tratamento quanto as de profilaxia para mulheres grávidas seguem as mesmas indicações e orientações para as não grávidas. Porém, devem-se evitar os medicamentos que causam danos fetais^{14,31}.

Profilaxia e Controle

Apesar do tratamento intensivo, a mortalidade por pneumocistose ainda é elevada. Dessa forma, regimes de profilaxia, principalmente para pacientes imunocomprometidos, como doenças hematológicas, com tumores sólidos e transplantados, são recomendados. A quimioprofilaxia tem sido efetiva na prevenção em pacientes em risco, diminuindo a incidência da doença e aumentando a sobrevida dos pacientes. O agente profilático recomendado é sulfametoxazol-trimetoprim com posologia de um comprimido de 400-800mg respectivamente duas vezes ao dia. Regimes profiláticos alternativos incluem dapsona, dapsona associada a pirimetamina e ácido folínico, como também a pentamidina inalatória administrada com nebulizador e atovaquona. É importante destacar que, para pacientes imunocomprometidos com outras doenças subjacentes, a indicação e a

dose de sulfametoxazol-trimetoprim devem ser cuidadosamente consideradas, levando em consideração a hepatotoxicidade, a depressão da medula óssea e outros efeitos secundários que possam ocorrer pelo uso dessa droga^{5,14,22}.

Com o advento do efeito da Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART), que propiciou aos pacientes com AIDS/SIDA a recuperação da função imune, quando o CD4 permanecer maior que 200-uL por mais de 3 meses, a quimioprofilaxia pode ser interrompida. A imunidade humoral contra P. jiroveci não é protetora. A proteção depende da imunidade celular, tornando incerto o benefício da vacina, devido ao fato de acometer pacientes imunocomprometidos¹².

Recomenda-se também que os pacientes imunocomprometidos que não apresentam pneumocistose não tenham contato com os portadores pneumocistose, uma vez que foi detectado DNA do P.jiroveci no ar exalado por pacientes com a doença¹².

CONCLUSÃO

A pneumocistose é uma doença de difícil diagnóstico clínico, uma vez que não é específico e os sinais clínicos são comuns a outros quadros patológicos. Assim, como os pacientes imunossuprimidos podem ter uma grande variedade de complicações pulmonares com apresentações atípicas, um diagnóstico confiável requer uma combinação de exames clínicos, radiológicos e resultados confiáveis. Apesar dos recentes avanços nas ferramentas diagnósticas, ainda há uma série de questões relacionadas ao diagnóstico da pneumocistose. Dessa forma, os critérios diagnósticos devem ser estabelecidos baseados numa combinação dos exames laboratoriais para a detecção e mensuração do microrganismo. O tratamento consiste na associação sulfametoxazol-trimetoprim, que são fármacos de primeira escolha. Além desses, foram utilizados, como terapia adjuvante na pneumocistose, os corticosteroides. As medidas profiláticas em crianças expostas consistem na

associação sulfametoxazol-trimetoprim a partir de 6 semanas de idade até completar 1 ano, exceto se a hipótese de infecção pelo HIV for afastada durante o período.

REFERÊNCIAS

1. Eddens T, Kolls JK. Pathological and protective immunity to *Pneumocystis* infection. *Semin Immunopathol.* 2015; 37(2): 153–62.
2. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia.* *N Engl J Med.* 2004; 350: 2487–98.
3. Deitze R, Moussallem TM. Infecção por *Pneumocystis carinii.* In: Lopes AC. *Tratado de Clínica Médica.* São Paulo: Roca, 2006; 4700p.
4. Tomio D, Silva RM. *Pneumocistose.* *Arq Catarin Med.* 2005; 34(4): 85–91.
5. Tasaka S, Tokuda H. *Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies.* *J Infect Chemother.* 2012; 18: 793–806.
6. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from Humans. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8: 891–96.
7. Jarboui MA, Sellami A, Sellami H, Cheikhrouhou F, Makni F, Ben Arab N, et al. Molecular diagnosis of *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in immunocompromised patients. *Mycoses.* 2010; 53(4): 329–33.
8. Norberg AN, Reis CHM, Queiroz MMC, Ribeiro PC, Pile E, Carvalho RW. *Pneumonia por Pneumocystis jirovecii (PPC) em pacientes com SIDA atendidos em hospitais da Baixada Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil.* *Colomb Med.* 2009; 40(2): 213–17.
9. Sandubete EC, Armas-Rodríguez Y, Paz VC. *Pneumocystis carinii: cien años de historia.* *Rev Cubana Med Trop.* 2011; 63: 97–116.
10. Calderón EJ, Gutiérrez-Rivero S, Durand-Joly I, De-Cas E. *Pneumocystis infection in humans: diagnosis and treatment.* *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8: 683–701.
11. Esteves F, Antunes F, Matos O. *Pneumocystis e pneumocistose: o agente patogénico e a doença.* *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas.* 2014; 10(1): 16–22.
12. Sidrim JJC, Rocha MFG. *Micologia médica à luz de autores contemporâneos.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012; 388p.
13. Dohn MN, Baughman RP, Vigdorth EM, Frame DL. Equal survival rates for first, second, and third episodes of *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med.* 1992; 152: 2465–70.
14. Tasaka S, Tokuda H. Recent advances in the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in HIV-infected adults. *Exp Opin Med Diagnost.* 2013; 7(1): 86–97.
15. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, Edwards SG, Grant AD, Miller RF. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in HIV-infected patients: 1985–2006. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 625–33.
16. Calderón EJ, Armas Y, Panizo MM, Wissmann G. *Pneumocystis jirovecii pneumonia in Latin America. A public health problem?* *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11(6): 565–70.
17. De Armas Rodríguez Y, Wissmann G, Müller AL, Pederiva MA, Brum MC, Brackmann RL, et al. *Pneumocystis jirovecii pneumonia in developing countries.* *Parasite.* 2011; 18(3): 219–28.
18. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS.* 2003; 17: 1675–82.
19. Matos O. *Pneumocystis jirovecii pneumonia in Africa: impact and implications of highly sensitive diagnostic technologies.* *North Am J Med Sci.* 2012; 4: 486–87.
20. Silva RM, Bazzo ML, Borges AA. Induced sputum versus bronchoalveolar lavage in the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in human immunodeficiency virus-positive patients. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(6): 549–53.
21. Carneiro ÉM, Maneira RZ, Rocha E. *Ventilação mecânica não-invasiva em paciente com provável pneumonia por Pneumocystis jirovecii.* *Relato de Caso. Rev Bras Ter Intensiva.* 2008; 20(2): 210–12.
22. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P. *ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients.* *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(9): 2405–13.
23. Huang L, Morris A, Limper AH. An official ATS workshop summary: recent advances and future directions in *Pneumocystis pneumonia (PCP).* *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 655–64.
24. Krajcicek BJ, Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment.* *Clin Chest Med.* 2009; 30(2): 265–78.
25. Finkelman MA. *Pneumocystis jirovecii infection: Cell*

wall (1-3)-B-D-glucan biology and diagnostic utility. Crit Rev Microbiol. 2010; 36: 271-81.

26. Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, Bele N, Schlemmer B, Menotti J. Polymerase chain reaction for diagnosing Pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. Chest. 2009; 135(3): 655-61.

27. McTaggart LR, Wengenack N, Richardson SE. Validation of the MycAssay pneumocystis kit for detection of Pneumocystis jirovecii in bronchoalveolar lavage specimens by comparison to a laboratory standard of direct immunofluorescence microscopy, Real-Time PCR, or conventional PCR. J Clin Microbiol. 2012; 50(6): 1856-59.

28. Paul E Sax, MD. Clinical presentation and diagnosis of pneumocystis pulmonary infection in HIV-infected patients. Aug/2019.

29. Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. Ther Adv Respir Dis. 2011; 5: 41-59.

30. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC, Briel M. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2(4): 1-39.

31. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV infected children. MMWR Recomm Rep. 2009; 58: 1-166.

Quadro 1: Principais fármacos com ação anti-P. jirovecii, alvos metabólicos da ação antimicrobiana, evidências de suspeita de resistência e critérios de utilização terapêutica e profilática na pneumocistose.

Fármaco	Alvo molecular	Suspeita de resistência	Tipo de pneumocistose	Terapêutica	Profilaxia
TMP-SMZ	DHPS/DHFR	Mutações no gene DHPS	Ligeira a severa	Primeira linha	Primeira linha
Pentamidina	tRNA	Suspeita de resistência clínica	Ligeira a severa	Segunda linha	Raro
Primaquina-Clindamicina	Síntese proteica e cadeia respiratória	Sem evidências	Ligeira a moderada	Segunda linha	Sem aplicação
Atovaquona	Citocromo b	Mutações no local de ligação da co-enzima Q	Ligeira a moderada	Alternativa de segunda linha	Alternativa de segunda linha
Dapsona-TMP	DHPS/DHFR	Mutações no gene DHPS	Ligeira a moderada	Alternativa de segunda linha	Alternativa de segunda linha

Legenda: TMP (trimetoprim); SMZ (sulfametoxazol); DHPS (dihidropteroatosintetase); DHFR (dihidrolatosintetase); tRNA (ácido ribonucleico transportador).