

BMJ Best Practice

Pneumonia por Pneumocystis jirovecii

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	24
Tratamento	25
Abordagem passo a passo do tratamento	25
Visão geral do tratamento	29
Opções de tratamento	31
Novidades	43
Acompanhamento	44
Recomendações	44
Complicações	44
Prognóstico	46
Diretrizes	48
Diretrizes de tratamento	48
Nível de evidência	49
Referências	51
Imagens	61
Aviso legal	66

Resumo

- ◇ O organismo era conhecido anteriormente como *Pneumocystis carinii*.
- ◇ Ainda é a infecção oportunista mais comum definidora da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).
- ◇ A suspeita de pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) baseia-se nos sinais ou sintomas clínicos da pneumonia em uma pessoa com imunossupressão, especialmente quando decorrente de infecção por HIV.
- ◇ O diagnóstico é feito pela detecção do organismo no escarro induzido ou na lavagem broncoalveolar (LBA).
- ◇ O tratamento de primeira escolha é sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP).
- ◇ A incidência da PPC está diminuindo com o uso de terapia antirretroviral (TAR) combinada e com a profilaxia da PPC.

Definição

A pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) é uma infecção pulmonar causada pelo organismo fúngico *Pneumocystis jirovecii* (antes conhecido como *Pneumocystis carinii*). Geralmente, ela causa doença clínica em pacientes gravemente imunocomprometidos, como pacientes positivos para vírus da imunodeficiência humana (HIV) com contagem de células CD4 <200 células/microlitro, pacientes submetidos a transplante de medula óssea, pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos ou pacientes tratados cronicamente com terapias imunossupressoras.

Epidemiologia

A pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) é uma das doenças definidoras mais comuns da AIDS em crianças, adolescentes e adultos.[1] Ela permanece como a causa de mortalidade mais comum relacionada à AIDS em pacientes hospitalizados com vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em um hospital de nível terciário agudo da cidade de Nova York (com um programa de tratamento de HIV ambulatorial abrangente), 4.8% das mortes relacionadas à AIDS entre 2004 e 2008 (10/208) decorreram da PPC.[2] O uso de terapia antirretroviral (TAR) combinada e a profilaxia de rotina da PPC têm ajudado a reduzir o número geral de casos.[3] O estudo EuroSIDA acompanhou uma coorte de mais de 8500 pacientes HIV-positivos na Europa e constatou que a incidência da PPC caiu de 4.9 casos por 100 pessoas-ano, antes de março de 1995, para 0.3 caso por 100 pessoas-ano, depois de março de 1998.[4] Da mesma forma, o estudo NA-ACCORD, que acompanhou 16 coortes de mais de 80,000 pacientes HIV-positivos dos EUA e Canadá, observou uma diminuição na incidência da PCP de 0.92 caso por 100 ano, de 2000 a 2003, para 0.39, de 2008 a 2010.[5] Em adultos HIV-positivos, o maior fator de risco de desenvolvimento da PPC é uma celularidade CD4 <200 células/microlitro, sendo que o risco aumenta à medida que a celularidade CD4 cai abaixo desse nível.[6] [7] O risco de PPC diminuirá se os pacientes mantiverem um aumento contínuo na celularidade CD4 a mais de 200 células/microlitro com o uso da TAR.

Atualmente, a maioria dos casos de PPC ocorre em pacientes que não estão cientes de que estão infectados pelo HIV, não procuram tratamento clínico para HIV ou não utilizam a TAR ou a profilaxia da PPC devido à não adesão terapêutica ou a alguma intolerância.[8] [9] [10] [11] Entre 2000 e 2013, um estudo europeu relatou um aumento na idade e na proporção de pacientes nos quais um episódio de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPj) precedeu o diagnóstico de HIV (de 34 para 44 anos de idade, e de 48% para 67%, respectivamente).[12]

Nos EUA, a prevalência da infecção por HIV pode ser subestimada e, portanto, a incidência do primeiro episódio de PPC também pode ser subestimada, principalmente em grupos com pouco acesso a serviços de saúde.[13] Outro grupo de pacientes com risco de contrair PPC são os refugiados HIV-positivos oriundos de países em desenvolvimento nos quais é difícil diferenciar a PCP de uma infecção por tuberculose pulmonar ou infecção dupla.[14] Contudo, a prevalência de PPC varia geograficamente e algumas áreas do mundo têm baixa prevalência.[15]

Em crianças, a incidência geral de PPC diminuiu desde o início da era do HIV, parcialmente por causa dos avanços nos exames pré-natais para HIV e do tratamento do HIV para prevenir a transmissão vertical do vírus, mas também devido à TAR.[8] No Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, a incidência da PPC em crianças HIV-positivas caiu de 5.2 casos por 100 pessoas-ano, durante a era pré-TAR, para 0.3 caso por 100 pessoas-ano, na era pós-TAR.[16] Em crianças HIV-positivas, as taxas mais altas de PPC ocorrem em lactentes de 3 a 6 meses de idade. O risco da PPC não está relacionado às contagens de células CD4 nas crianças com menos de 6 anos de idade, mas está relacionado à porcentagem de CD4.

Em crianças com mais de 6 anos de idade, a contagem de células CD4 está relacionada ao risco de PPC, semelhante ao de adultos.[17] [18] [19]

Em pacientes HIV-negativos, a incidência geral de PPC é baixa e ocorre quase exclusivamente em pacientes com outras causas de imunocomprometimento.[20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] Embora a incidência de PPC em pacientes HIV-positivos tenha diminuído na Inglaterra entre 2000 e 2010 e na França entre 2005 e 2013, a PPC em pacientes HIV-negativos aumentou no mesmo período.[27] Nessa população, a PPC ocorre principalmente em receptores de transplante de órgãos (7% a 43%), pessoas com neoplasias hematológicas (23% a 39%), pessoas com neoplasias sólidas (18% a 27%) e pessoas com condições inflamatórias (11% a 27%).[21] [22] [24] [25] A PPC foi relatada em pacientes usando antagonistas do fator de necrose tumoral alfa ou o anticorpo monoclonal antiCD20, rituximabe.[28] [29] [30] [31] [32] [33] A PPC na população HIV-negativa é um processo mais fulminante e está associada com maior morbidade e mortalidade que em pacientes HIV-positivos.[25] [34] [35]

Etiologia

A pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) é causada pelo organismo fúngico *Pneumocystis jirovecii* (antes conhecido como *Pneumocystis carinii*). O ciclo de vida e a transmissão do *Pneumocystis* não são bem compreendidos.

A pneumonia em humanos causada pelo *Pneumocystis* foi reconhecida pela primeira vez nas décadas de 1940 e 1950. Acreditava-se que o organismo era um protozoário até 1988, quando estudos de ácido ribonucleico (RNA) mostraram maior homologia com fungos.[36] Em 2001, o *Pneumocystis* foi reclassificado como um fungo, e o organismo foi renomeado como *Pneumocystis jirovecii*. [37] [38] A pneumonia por *Pneumocystis* ainda é comumente chamada de PPC.

Fisiopatologia

A infecção no pulmão começa com a multiplicação do organismo nos alvéolos. À medida que a infecção evolui, os alvéolos se enchem com exsudatos, há hiperplasia de pneumócitos tipo 2 e células mononucleares infiltram o pulmão. A descamação das células do revestimento alveolar cria um aumento da permeabilidade da membrana capilar alveolar e edema pulmonar não cardiogênico.

Em pacientes com AIDS, há um número maior de organismos *Pneumocystis* nos pulmões e um número menor de células inflamatórias em comparação com pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) que são negativos para o vírus do HIV.[39] O número menor de células inflamatórias em pacientes de AIDS com PPC parece estar relacionado a uma melhor oxigenação e sobrevida que em pacientes sem AIDS.[39]

Uma maior destruição do pulmão pode levar à formação de pneumatoceles (também conhecidos como cistos, vesículas ou cavidades) e pneumotórax. Esse dano pode ser causado por infecção crônica e de baixo grau, erosão do parênquima pulmonar devida à inflamação que causa a liberação de proteases e elastases ou alteração do tecido conjuntivo pulmonar pela infecção por HIV.[40]

[Fig-1]

[Fig-2]

Classificação

Classificação biológica

Reino: fungos

Sub-reino: Dikarya

Filo: Ascomycota

Subfilo: Taphrinomycotina

Classe: Pneumocystidomycetes

Ordem: Pneumocystidales

Família: Pneumocystidaceae

Gênero: *Pneumocystis*

Prevenção primária

A pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) pode ser prevenida em pacientes positivos para o vírus do HIV pela implementação da terapia antirretroviral (TAR) combinada com o objetivo de restaurar e preservar a função imunológica.^{[42] [43] [44]}

É necessário um tratamento profilático primário específico em todos os pacientes com risco elevado de infecção de PPC (veja abaixo), além da TAR (para aqueles que já fazem uso da TAR).

Adulto ou adolescente, HIV-positivo

- Pacientes HIV-positivos que não apresentam sinais ou sintomas clínicos de PPC requerem tratamento profilático primário nas seguintes circunstâncias:^[44]
 - Contagem de células CD4 <200 células/microlitro
 - Porcentagem de células CD4 <14%
 - História de doença definidora da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)
 - Celularidade CD4 >200 células/microlitro, mas <250 células/microlitro se a TAR for adiada e não for possível fazer o monitoramento da celularidade CD4 a cada 1 a 3 meses.
- O agente profilático recomendado é a combinação sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP), na ausência de contraindicações. Para pacientes com intolerância a SMX/TMP, outras opções incluem trimetoprima, dapsona, dapsona associada à pirimetamina, atovaquona, atovaquona associada à pirimetamina ou pentamidina aerossolizada.
- A profilaxia da PPC é descontinuada quando os pacientes têm reconstituição imune e a contagem de células CD4 ultrapassa 200 células/microlitro por 3 meses consecutivos.^[44] A descontinuação da profilaxia da PPC em pacientes submetidos a tratamento com medicamento antirretroviral com cargas virais suprimidas e com contagens de células CD4 de 100 a 200 células/microlitro pode ser considerada em algumas populações, mas, em geral, não é recomendada.^[45] A profilaxia deve continuar por toda a vida em pacientes que desenvolvem a PPC, apesar da reconstituição imune.

Crianças com HIV ou com risco de HIV

- A profilaxia da PPC é recomendada para os seguintes grupos de crianças:
 - Com idade entre 1 e 12 meses e que são HIV-positivas
 - Com idade entre 1 e 5 anos e que são HIV-positivas, com contagem de células CD4 <500 células/microlitro ou porcentagem de CD4 <15%
 - Com idade entre 6 e 12 anos que são HIV-positivas e com contagens de células CD4 de <200 células/microlitro ou porcentagem de CD4 <15%
 - Lactentes com diagnóstico de HIV indeterminado de mães HIV-positivas
 - Lactentes HIV-negativos, mas imunocomprometidos, com idade entre 1 e 12 meses, são um grupo raro no qual a profilaxia primária pode ser considerada.
- O agente profilático recomendado é a combinação SMX/TMP, na ausência de contraindicações. Para pacientes com intolerância a SMX/TMP, outras opções incluem dapsona, atovaquona ou pentamidina aerossolizada.
- Crianças com mães HIV-positivas devem ser submetidas à profilaxia com SMX/TMP a partir de 4 a 6 semanas até que demonstrem não estar infectadas pelo HIV. Crianças que nascem HIV-positivas

devem ser tratadas no primeiro ano de vida até que as contagens de CD4 estejam dentro do intervalo normal para a sua idade.

- Deve-se considerar a descontinuação da profilaxia da PPC quando, depois de receber a TAR por mais de 6 meses, a porcentagem de CD4 for de 15% ou superior ou a celularidade CD4 for de 200 células/microlitro ou superior.[43]

Adulto ou adolescente, HIV-negativo, imunocomprometido

- As indicações para profilaxia primária em pacientes HIV-negativos sem sinais ou sintomas clínicos de PPC incluem pacientes com:
 - Neoplasias hematológicas
 - Transplante de medula óssea
 - Transplante de órgão sólido
 - Distúrbios inflamatórios e tomando doses de corticosteroides de, no mínimo, 16 mg a 20 mg de prednisona (prednisolona) diariamente por mais de 1 mês.[23] [46]
- Não há diretrizes sobre o tratamento profilático de pacientes neste grupo. SMX/TMP é o antibiótico de primeira linha preferido; indica-se pentamidina aerossolizada ou dapsona oral se os pacientes forem intolerantes a SMX/TMP.

Apesar de haver evidências de que a transmissão do organismo ocorre de pessoa a pessoa, o isolamento respiratório de pacientes com PPC não é recomendado atualmente.[44] [47] [48] [49] [50]

Vacinas estão atualmente em fase de desenvolvimento.[51] [52] [53]

Prevenção secundária

Os pacientes que tiveram infecção por PPC, que foram tratados e que estão assintomáticos recebem profilaxia secundária, de acordo com o mesmo esquema usado para a profilaxia primária para cada grupo de pacientes.

Recomenda-se profilaxia secundária para pacientes HIV-positivos que tiveram PPC; esta deve ser iniciada simultaneamente ao fim do tratamento da PPC e continuar por toda a vida, a menos que ocorra uma reconstituição imune com terapia antirretroviral.[43] [44] [104]

A profilaxia secundária é descontinuada quando os pacientes têm reconstituição imune e a contagem de células CD4 ultrapassa 200 células/microlitro por 3 meses consecutivos. A profilaxia deve continuar por toda a vida em pacientes que desenvolvem a PPC, apesar da reconstituição imune.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 34 anos com história de sexo com homens apresenta 3 semanas de agravamento da dispneia associada a febre e a uma tosse não produtiva. Ele está taquicárdico e taquipneico e com febre de 38.1 °C (100.5 °F). A oximetria de pulso é 86% em ar ambiente. Ele parece estar magro e com desconforto respiratório moderado. O exame do pulmão não apresenta nada digno de nota.

Caso clínico #2

Uma mulher de 45 anos com história de granulomatose de Wegener, tratada por 6 meses com ciclofosfamida e prednisolona, apresenta-se com sintomas de tosse, dispneia e febre por 1 semana. Ela está taquipneica e tem uma oximetria de pulso de 80% no ar ambiente. Ela apresenta dificuldade respiratória moderada e tem alguns estertores difusos nos pulmões.

Outras apresentações

Pacientes com doença do vírus da imunodeficiência humana (HIV) muito avançada, particularmente com o uso de profilaxia com pentamidina por via inalatória, ocasionalmente podem apresentar pneumocistose extrapulmonar, envolvendo, mais frequentemente, os linfonodos, o baço, o fígado e a medula óssea.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O quadro clínico varia de acordo com o grau de imunossupressão. O diagnóstico em pacientes sabidamente positivos para o vírus do HIV geralmente ocorre mais precocemente, ao passo que, em pacientes HIV-negativos, pode haver uma demora no diagnóstico da pneumonia por *Pneumocystis* (PPC), a qual pode se apresentar de forma mais grave. O diagnóstico é confirmado pela demonstração do organismo no fluido da lavagem broncoalveolar (LBA) ou no escarro induzido ou, menos comumente, no tecido pulmonar.

História

Os médicos devem suspeitar de PPC ao tratarem de pacientes adultos ou adolescentes HIV-positivos, especialmente se eles não aderiram à terapia antirretroviral (TAR) combinada ou à profilaxia da PPC, tiveram episódio prévio de PPC e/ou tiverem uma celularidade CD4 <200 células/microlitro.^[54]

Lactentes com sintomas respiratórios, diagnóstico de HIV indeterminado e mães infectadas por HIV também devem ser avaliados em relação a PPC.

Outros grupos de pacientes com suspeita de PPC são aqueles com imunocomprometimento e com história de:

- Transplante de medula óssea
- Transplante de órgão sólido
- Neoplasia hematológica
- Uso crônico de corticosteroides ± outros medicamentos imunossupressores.^{[25] [34]}

Em pacientes com apresentações atípicas de pneumonia, a avaliação dos fatores de risco para HIV e a realização de teste de HIV também podem ajudar a identificar o risco de PPC.

Na PPC de pacientes HIV-positivos, a apresentação geralmente é uma progressão insidiosa de fadiga, febre, calafrios, sudorese, tosse não produtiva e dispneia ao longo de várias semanas. Outros achados associados à PPC são história de pneumonias bacterianas recorrentes, perda de peso e candidíase oral.

Em pacientes HIV-negativos, a apresentação costuma ser mais rápida e mais grave.[34] O início dos sintomas pode ocorrer enquanto a dose habitual de agentes imunossupressores está sendo diminuída ou descontinuada.[22]

Raramente a infecção causa manifestações extrapulmonares naqueles com HIV avançado; contudo, nos pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) avançada ou HIV-positivos que não estão fazendo uso da profilaxia, pode haver infecção sistêmica com sintomas visuais, comprometimento cognitivo devido ao envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e sintomas gastrointestinais, como diarreia.

Exame físico

Os achados ao exame físico são inespecíficos e incluem febre, taquipneia e taquicardia. O exame pulmonar costuma ser normal, mas ocasionalmente demonstra estertores leves à ausculta. As crianças podem apresentar cianose. A infecção raramente causa manifestações extrapulmonares, mas em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) avançada pode haver infecção sistêmica.

A diminuição dos murmúrios vesiculares unilateralmente pode ser sinal de pneumotórax. A dor pleurítica pode ser sinal de pneumotórax, mas é incomum na PPC sem pneumotórax.

Investigações

Se a suspeita de PPC for baseada no quadro clínico e a radiografia torácica for compatível com PPC, o primeiro passo para o diagnóstico deverá ser um escarro induzido para visualização do *Pneumocystis jirovecii*. [3] [55] A sensibilidade do teste do escarro induzido é de 50% a 90%, dependendo da qualidade da amostra, do método de coloração utilizado e da experiência da instituição. [44] [56] [57] [58] [59]

Se o resultado do exame de indução do escarro for negativo, o exame broncoscópico com lavagem broncoalveolar (LBA) deverá ser realizado. A sensibilidade para a LBA é de 90% a 99% em pacientes HIV-positivos, portanto, ela geralmente é realizada sem a biópsia transbrônquica. [44] Em geral, se a LBA for negativa em um paciente HIV-positivo, outra etiologia deve ser considerada e o tratamento pode ser descontinuado.

Biópsias transbrônquicas poderão ser realizadas se a LBA inicial for negativa, mas a suspeita clínica de PPC for alta, ou se outros diagnósticos forem considerados prováveis. A sensibilidade das biópsias transbrônquicas é de 95% a 100%. [44] Em pacientes HIV-negativos, a biópsia transbrônquica é necessária mais frequentemente para confirmar um diagnóstico porque a LBA é menos sensível. A biópsia transbrônquica tem risco mais elevado de complicação, como sangramento e pneumotórax. O pneumotórax ocorreu em 9% dos pacientes HIV-positivos submetidos a biópsias transbrônquicas em uma série, e 5% precisaram da inserção de um dreno torácico. [60]

Se a suspeita clínica de PPC permanecer alta ou se o exame prévio não revelar a etiologia da doença do paciente, uma biópsia pulmonar a céu aberto poderá ser considerada para confirmar ou descartar a PPC, bem como para determinar a presença de outra patologia.

A lactato desidrogenase (LDH) sérica elevada (>220 unidades internacionais/L) tem importância tanto no diagnóstico quanto no prognóstico, com um nível de LDH mais elevado associado ao aumento da mortalidade.[61] A gasometria arterial deve ser obtida para determinar se há um gradiente alvéolo-arterial (A-a) elevado.

Os pacientes com quadro clínico sugestivo de PPC, mas com radiografia torácica normal ou inalterada, devem ser submetidos a uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax ou a testes de função pulmonar com medição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDCO). Se a TCAR mostrar opacidades em vidro fosco, ou se a CDCO estiver diminuída, o paciente deve ser submetido à indução do escarro, seguida por uma LBA (se a indução do escarro for negativa), uma vez que a presença de opacidades em vidro fosco ou a CDCO diminuída são sensíveis, mas não são testes específicos para a PPC.[62] [63] [64] Se os dois testes forem negativos, outra etiologia deve ser considerada e investigações diagnósticas apropriadas devem ser realizadas. Se todas as amostras diagnósticas para o *Pneumocystis jirovecii* forem negativas, será muito pouco provável que o paciente tenha PPC; ele deverá ser observado e outras etiologias deverão ser consideradas. Exames adicionais podem ser necessários, dependendo da situação clínica.

O diagnóstico de PPC não descarta a possibilidade de um segundo processo simultâneo. Apesar de ser preferível confirmar o diagnóstico da PPC por meio da microscopia, já que muitos quadros clínicos têm apresentações semelhantes, o tratamento empírico dos pacientes com quadro clínico sugestivo de PPC pode ser realizado, principalmente em locais onde há recursos limitados para realização do escarro induzido ou da LBA.

A identificação do *Pneumocystis jirovecii* no escarro ou no fluido da LBA geralmente tem sido realizada com colorações, como a de azul de toluidina, Giemsa, Diff-Quik e prata metenamina. Ensaios de imunofluorescência (teste de antígeno fluorescente direto) também podem ser utilizados e têm sensibilidade mais elevada.[65] As biópsias transbrônquicas junto com a LBA podem aumentar o rendimento diagnóstico.[66]

Outros ensaios, como a reação em cadeia da polimerase, a reação em cadeia da polimerase em tempo real e a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa, podem detectar baixos níveis do DNA do *Pneumocystis jirovecii*. Esses ensaios, juntamente com os níveis plasmáticos de S-adenosilmetionina, podem aumentar a sensibilidade do diagnóstico da PPC, mas geralmente não estão clinicamente disponíveis. Técnicas da reação em cadeia da polimerase têm uma taxa de falso-positivos maior que a coloração histoquímica.[67] [68] [69] [70] [71] [72] [73]

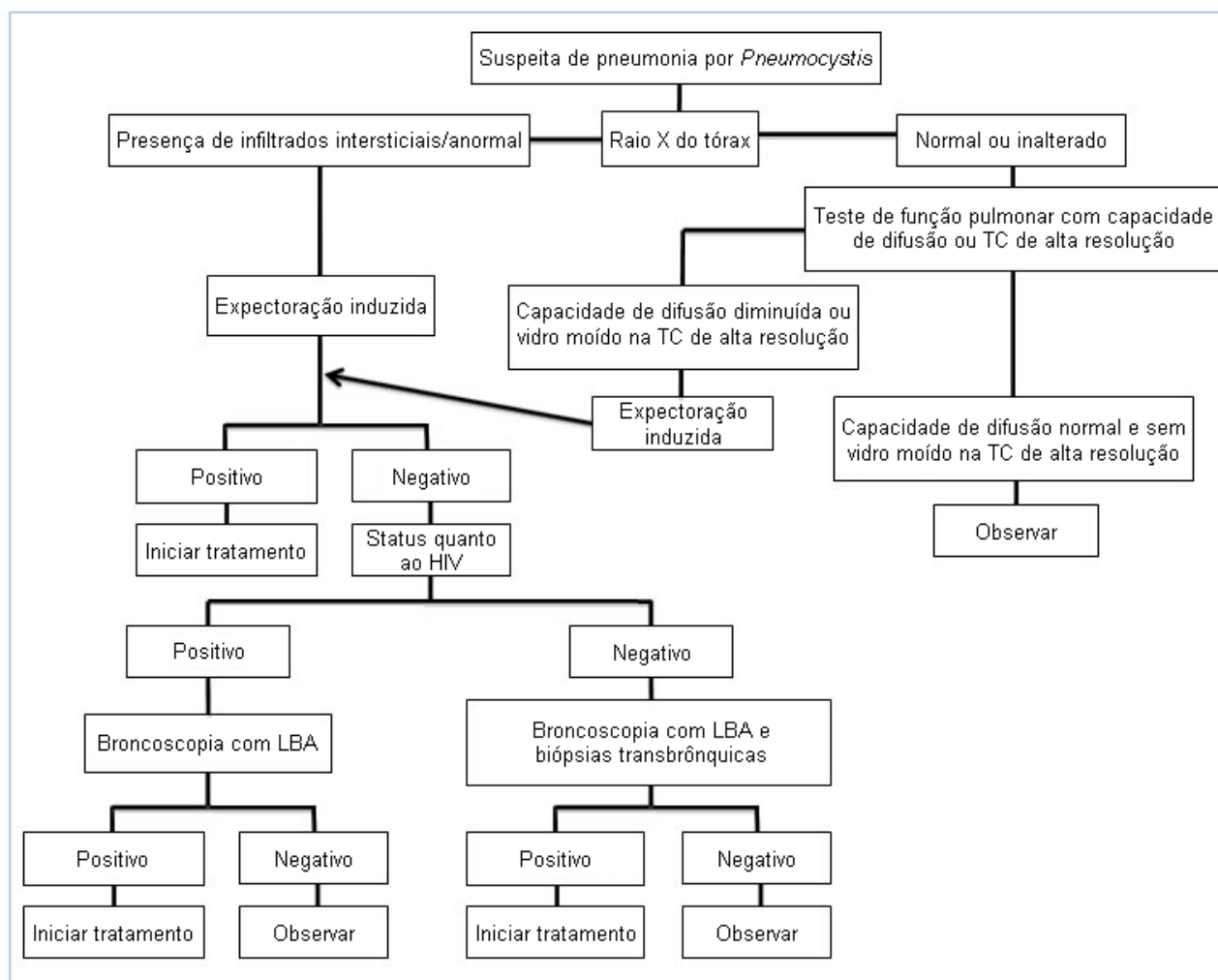
Também há interesse na medição sorológica (1,3)-beta-D-glicano, um elemento da parede fúngica, para o diagnóstico da PPC.[74] [75] [76] [77] [78] Esses estudos mostram o (1,3)-beta-D-glicano significativamente elevado em pacientes com PPC, embora em menor grau em pacientes HIV-negativos com PPC, e os níveis não apresentaram correlação com a gravidade ou com a resposta à terapia.[79] Uma metanálise dos estudos sobre o (1,3)-beta-D-glicano no diagnóstico da PPC em várias populações (infectadas por HIV ou não) mostrou que a sensibilidade e a especificidade agrupadas eram de 96% e 84%, respectivamente.[80] Uma metanálise mais recente demonstrou sensibilidade (92%) e especificidade (78%) semelhantes para pacientes infectados pelo HIV; entretanto, em pacientes não infectados pelo HIV, a sensibilidade e especificidade foram inferiores, de 85% e 73%, respectivamente.[81] Em um dos maiores estudos de participantes infectados por HIV (n=282), em que 69% apresentavam PPC, a sensibilidade e a especificidade eram de 92% e 65%, respectivamente.[82] Além disso, em um estudo com 159 pacientes de AIDS com pelo menos um sintoma respiratório, dos quais 139 tinham PPC, a sensibilidade e a especificidade do beta-glicano (≥ 80 ng/mL) eram de 92.8%

e 75.0%, respectivamente.[83] Embora a sensibilidade possa ser útil para descartar a PPC em cenários em que testes mais sensíveis não estão disponíveis, a redução na especificidade deve-se à detecção do (1,3)-beta-D-glicano durante outras infecções fúngicas, uma vez que o (1,3)-beta-D-glicano não é uma proteína específica do *Pneumocystis* e pode ser menos confiável em pessoas não infectadas pelo HIV. [Fig-3]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-4]



Algoritmo para o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis*; lavagem broncoalveolar (LBA)

Matthew Gingo, adapted from Singh, *HIV Clinical Manual*, 2003

Fatores de risco

Fortes

contagem de células CD4 abaixo de 200 células/microlitro

- A contagem de células CD4 normal em um homem sem infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) será aproximadamente de 400 a 1200 células/microlitro. Pacientes HIV-positivos com

uma celularidade CD4 <200 células/microlitro têm um risco aproximadamente 5 vezes mais elevado de evoluir para pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) que pacientes com celularidade CD4 >200 células/microlitro; o risco aumenta à medida que a celularidade CD4 cai abaixo deste ponto.[6] [7]

pacientes imunocomprometidos

- Pacientes HIV-negativos que têm defeitos imunológicos do linfócito T são suscetíveis.
- Grupos de alto risco incluem pacientes submetidos a transplante de órgãos e pacientes com neoplasias hematológicas.
- Grupos de risco baixo ou indefinido incluem pacientes em tratamento imunossupressor crônico, como antagonistas do fator de necrose tumoral alfa.[21] [28] [29] [30] [31] [32]

corticoterapia crônica

- O uso crônico de corticosteroides para condições como artrite reumatoide ou outras condições autoimunes ou inflamatórias é um fator de risco importante para o desenvolvimento de infecções oportunistas, especialmente a PPC.
- Em um estudo de pacientes HIV-negativos que se apresentaram com PPC, 90.5% haviam recebido uma dose diária de corticosteroides de pelo menos 16 mg a 20 mg de prednisona (prednisolona) por mais de 1 mês.[23]
- Em uma série de pacientes com granulomatose de Wegener tratados com glicocorticoides e agentes imunossupressores diariamente, cerca de 6% desenvolveram PPC.[41]

pneumonia por *Pneumocystis* anterior

- Uma história de PPC prévia é um forte fator de risco para episódios repetidos.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

vírus da imunodeficiência humana (HIV)-positivo (comum)

- Presença de HIV confirmada ou de fatores de risco de HIV.

Outros fatores de diagnóstico

candidíase orofaríngea (comum)

- A candidíase é um preditor independente da pneumonia por *Pneumocystis* (PPC).[6]

pneumonia bacteriana recorrente (comum)

- Uma história de pneumonias bacterianas recorrentes é um fator associado de risco de PPC.

perda de peso (comum)

- Uma história de perda de peso é um fator associado de risco da PPC.

duração prolongada dos sintomas (pacientes HIV-positivos) (comum)

- A duração dos sintomas costuma ser mais longa para pacientes HIV-positivos.

início rápido dos sintomas (pacientes HIV-negativos) (comum)

- Pacientes HIV-negativos têm uma evolução clínica mais rápida e mais intensa.

febre (comum)

- Em pacientes HIV-positivos, há, geralmente, um início insidioso de sintomas com febre presente por mais de 2 semanas.

tosse seca (comum)

- Geralmente não produtiva. Escarro purulento sugere outra etiologia de pneumonia.

dispneia (comum)

- Em pacientes HIV-positivos, há, geralmente, um início insidioso dos sintomas.

fadiga (comum)

- Em pacientes HIV-positivos, há, geralmente, um início insidioso dos sintomas.

exame normal do tórax (comum)

- O paciente geralmente não apresenta alterações dignas de nota ao exame do tórax; estertores podem, ocasionalmente, estar presentes.

taquicardia (comum)

- Sinal inespecífico.

taquipneia ou dificuldade respiratória (comum)

- Sinal inespecífico.

cianose (incomum)

- As crianças podem apresentar este sintoma como a primeira manifestação da doença.

manifestações extrapulmonares (incomum)

- Raramente a infecção causa manifestações extrapulmonares naqueles com HIV avançado; contudo, nos pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) avançada ou HIV-positivos que não estão fazendo uso da profilaxia, pode haver infecção sistêmica com sintomas visuais, comprometimento cognitivo devido ao envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e sintomas gastrointestinais, como diarreia.

dor torácica pleurítica (incomum)

- Pode ser sinal de pneumotórax, mas é incomum na PPC sem pneumotórax.

murmúrio vesicular unilateral diminuído (incomum)

- A diminuição dos murmúrios vesiculares unilateralmente pode ser sinal de pneumotórax.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Opacidades reticulares ou granulares que são geralmente perihilares, mas podem ser difusas. Menos frequentemente são assimétricas ou evoluem para um padrão reticular-alveolar. Vários achados da radiografia torácica têm sido observados, incluindo condensação lobar, lesões nodulares, pneumotórax, pneumomediastino e até mesmo uma radiografia torácica normal. Pode haver cistos ou pneumatoceles.[84] [85] Derrame pleural ou adenopatia sugere um diagnóstico alternativo. Nos pacientes que fizeram uso de pentamidina por via inalatória para profilaxia de pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PPC), a radiografia torácica pode mostrar predominantemente infiltrados no lobo superior.[86] <p>[Fig-3]</p> <p>[Fig-1]</p>	infiltrados intersticiais simétricos bilaterais
gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> pO₂ em ar ambiente de <70 mmHg ou gradiente alvéolo-arterial (A-a) de O₂ >35 define uma doença moderada a grave. 	pO₂ reduzido e gradiente A-a elevado
nível de lactato desidrogenase (LDH) sérica <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de LDH são elevados em 90% dos pacientes com PPC que estão infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os níveis de LDH devem baixar após tratamento bem-sucedido.[61] 	elevado (>220 unidades internacionais/L)
escarro induzido <ul style="list-style-type: none"> O escarro deve ser induzido e enviado para coloração para <i>Pneumocystis jirovecii</i> pelo melhor método realizado pela instituição. A sensibilidade do teste do escarro induzido é de 50% a 90%, dependendo da qualidade da amostra, do método de coloração utilizado e da experiência da instituição.[44] [56] [57] [58] [59] O escarro produzido tem baixa sensibilidade e não deve ser usado. O teste de antígeno fluorescente direto é preferido porque é mais sensível e mais específico. <p>[Fig-4]</p>	positivo para <i>Pneumocystis</i>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com quadro clínico sugestivo de PPC, mas com radiografia torácica normal ou inalterada, devem ser submetidos a uma TCAR do tórax ou a testes de função pulmonar com medição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDCO). Se a TCAR mostrar opacidades em vidro fosco, o paciente deve ser submetido à indução do escarro, seguida por lavagem broncoalveolar (se o resultado do exame de indução do escarro for negativo), uma vez que a presença de opacidades em vidro fosco é sensível, mas não específica para a PPC.[62] [63] [64] Uma TCAR negativa torna a PPC altamente improvável.[62] [Fig-2] 	opacidades em vidro fosco difusas e bilaterais
teste de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com quadro clínico sugestivo de PPC, mas com radiografia torácica normal ou inalterada, devem ser submetidos a testes de função pulmonar com medição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDCO) ou a uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax. Se a CDCO estiver diminuída, o paciente deve ser submetido à indução do escarro, seguida por lavagem broncoalveolar (se a indução da expectoração for negativa), uma vez que a CDCO diminuída é sensível, mas não específica para a PPC.[62] [63] [64] Uma CDCO normal torna o diagnóstico de PPC altamente improvável. Se a CDCO estiver baixa (<80% predito), o paciente deverá fazer a indução do escarro. 	capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDCO) reduzida
broncoscopia e lavagem broncoalveolar (LBA) <ul style="list-style-type: none"> A broncoscopia com LBA deve ser realizada se o escarro induzido for negativo. O líquido do lavado deve ser enviado para coloração histoquímica. A sensibilidade da LBA é de 90% a 99% em pacientes HIV-positivos.[44] A LBA isolada é menos sensível em pacientes HIV-negativos. 	positivo para <i>Pneumocystis</i>
biópsia <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes HIV-negativos, a biópsia transbrônquica é necessária mais frequentemente para confirmar um diagnóstico porque a LBA é menos sensível. A sensibilidade da biópsia transbrônquica é de 95% a 100%.[44] Se a suspeita clínica de PPC permanecer alta ou se o exame prévio não revelar a etiologia da doença do paciente, uma biópsia pulmonar a céu aberto poderá ser considerada para confirmar ou descartar a PPC, bem como para determinar a presença de outra patologia. 	positivo para <i>Pneumocystis</i>

Novos exames

Exame	Resultado
reação em cadeia da polimerase <ul style="list-style-type: none"> A reação em cadeia da polimerase, a reação em cadeia da polimerase em tempo real e a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa podem detectar baixos níveis do DNA do <i>Pneumocystis jirovecii</i>. Esses ensaios podem aumentar a sensibilidade do diagnóstico de PPC, mas geralmente não estão clinicamente disponíveis. Eles têm uma taxa de falso-positivos maior que a coloração histoquímica.[67] [68] [69] [70] [71] [73] 	positivo para <i>Pneumocystis</i>
nível de S-adenosilmetionina no plasma <ul style="list-style-type: none"> Pode aumentar a sensibilidade do diagnóstico de PPC, mas não está clinicamente disponível no momento.[72] 	reduzidos
nível de (1,3)-beta-D-glicano sérico <ul style="list-style-type: none"> Também há interesse na medição sorológica (1,3)-beta-D-glicano, um elemento da parede fúngica, para o diagnóstico da PPC.[74] [75] [76] [77] [78] Esses estudos mostram o (1,3)-beta-D-glicano significativamente elevado em pacientes com PPC, embora em menor grau em pacientes HIV-negativos com PPC, e os níveis não apresentaram correlação com a gravidade ou com a resposta à terapia.[79] Em um estudo com 159 pacientes de AIDS com pelo menos um sintoma respiratório, dos quais 139 tinham PPC, a sensibilidade e a especificidade do beta-glicano (≥ 80 ng/mL) eram de 92.8% e 75.0%, respectivamente.[83] Estudos maiores com grupos de comparação apropriados são necessários para determinar características de teste relevantes, já que este marcador também pode ficar elevado em outras infecções fúngicas. 	elevado

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> O início dos sintomas é mais rápido e agudo que na pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PPC). Pacientes com pneumonia bacteriana frequentemente têm achados pulmonares focais, escarro purulento e dor torácica. 	<ul style="list-style-type: none"> A radiografia torácica geralmente mostra um padrão alveolar em um segmento focal ou em uma distribuição lobar. A pneumonia bacteriana pode ocorrer com qualquer contagem de células CD4. As culturas de sangue e do escarro podem ajudar a determinar a etiologia. O agente etiológico é mais frequentemente o <i>Streptococcus pneumoniae</i>. A lavagem broncoalveolar (LBA), o escarro ou a biópsia do tecido são negativos para <i>Pneumocystis jirovecii</i>.
Coccidioidomicose	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes geralmente têm histórico de viagens recentes para áreas como Califórnia, Arizona, Novo México, sudoeste do Texas ou partes do sul de Utah e Nevada. Geralmente se apresenta com uma síndrome parecida com a gripe (influenza), dor torácica e dispneia. Pode haver achados cutâneos de eritema nodoso ou eritema multiforme. 	<ul style="list-style-type: none"> A coccidioidomicose pode ser diagnosticada com testes sorológicos, testes cutâneos, positividade de cultura de amostras adequadas ou por histopatologia que mostre esférulas características típicas em amostras de tecidos.[87] A radiografia torácica pode mostrar pneumonia intersticial semelhante à PPC, mas pode apresentar nódulos únicos ou múltiplos, cavidades com paredes finas ou linfadenopatia hilar ou mediastinal.[87]
Citomegalovírus (CMV)	<ul style="list-style-type: none"> A apresentação pode ser semelhante. A pneumonite por CMV geralmente está associada a uma tosse não produtiva e achados mínimos no exame pulmonar.[88] A pneumonite por CMV é mais comum em pacientes negativos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) que naqueles com HIV. 	<ul style="list-style-type: none"> A pneumonite por CMV geralmente está associada à viremia por CMV. Os testes para o diagnóstico incluem: cultura viral, sorologia, teste de antigenemia para pp65, histopatologia e teste de amplificação de ácido nucleico e sistemas para detecção, mais comumente reação em cadeia da polimerase. Biópsia do tecido com histologia CMV-positiva pode sugerir doença invasiva.[88]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Histoplasmose	<ul style="list-style-type: none"> • Semelhante à PPC, os pacientes podem se apresentar com diversas semanas de febre e mal-estar, mas pode haver também perda de peso. • Os achados do exame incluem hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia generalizada. Em alguns casos disseminados, os pacientes podem apresentar septicemia, hipotensão, coagulação intravascular disseminada, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência hepática ou insuficiência renal. • Ao contrário da PPC, que raramente tem envolvimento extrapulmonar, a histoplasmose pode apresentar manifestações cutâneas, envolvimento neurológico, envolvimento gastrointestinal e insuficiência adrenal.[89] 	<ul style="list-style-type: none"> • A cultura do organismo de uma fonte apropriada é diagnóstica, mas pode levar até 4 semanas. • O teste sorológico é limitado em pacientes imunocomprometidos, que podem não produzir anticorpos. A detecção do antígeno em amostras apropriadas pode ser um teste diagnóstico rápido e sensível; contudo, falso-positivos podem ocorrer em infecções por <i>Penicillium marneffei</i>, <i>Blastomyces</i> e <i>Paracoccidioides</i>. • A coloração para fungos é um teste rápido, porém não é sensível.[89]
Comprometimento pulmonar no sarcoma de Kaposi	<ul style="list-style-type: none"> • Os sintomas podem incluir dispneia, fadiga, sibilância e hemoptise. • Pode estar associado a grandes derrames pleurais.[90] • Muitas vezes associado a lesões cutâneas. 	<ul style="list-style-type: none"> • A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax pode mostrar nódulos >1 cm em uma distribuição broncovascular. • A broncoscopia mostra lesões pigmentadas típicas nas vias aéreas. • A histopatologia mostra células fusiformes atípicas e áreas vasoformadoras. • A biópsia do sarcoma de Kaposi pode estar associada ao aumento do risco de sangramento e, geralmente, não é necessária.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonite intersticial linfocítica	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas incluem dispneia progressiva, tosse não produtiva e febre. São mais comuns em crianças HIV-positivas que em adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> A TCAR mostra um padrão intersticial. Pode ocorrer com qualquer contagem de células CD4. O diagnóstico pode exigir uma biópsia pulmonar a céu aberto; nesse caso, o tecido é negativo para <i>Pneumocystis jirovecii</i>.
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	<ul style="list-style-type: none"> A infecção pulmonar por MAC é incomum em sujeitos HIV-positivos e frequentemente apresenta manifestações extrapulmonares. 	<ul style="list-style-type: none"> A TCAR pode mostrar um padrão de bronquiolite. A contagem de células CD4 geralmente é <100 células/microlitro. A cultura do sangue ou do escarro é positiva para <i>Mycobacterium avium</i> intracellulare. A LBA, o escarro ou a biópsia do tecido são negativos para coloração histoquímica do <i>Pneumocystis jirovecii</i>.
Doença pulmonar intersticial não infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas típicos são dispneia e fadiga. A ocorrência de febre é atípica. O início é indolente durante meses e até anos. 	<ul style="list-style-type: none"> Os achados da TCAR podem ser úteis e mostrar fibrose e distribuição periférica de anormalidades. Esses achados seriam atípicos para PPC. Pode exigir uma biópsia pulmonar a céu aberto para obter um diagnóstico tecidual.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Peniciliose	<ul style="list-style-type: none"> • Causada por <i>Penicillium marneffei</i>. Anteriormente considerada rara, sua ocorrência aumentou como resultado da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). É agora a terceira infecção oportunista mais comum (depois da tuberculose extrapulmonar e da criptococose) em indivíduos HIV-positivos na área endêmica do sudeste da Ásia. • Geralmente, os pacientes têm histórico de viagens recentes para áreas endêmicas do sudeste da Ásia e do sul da China. • Pode apresentar lesões cutâneas, nódulos subcutâneos, hemoptise, anemia, linfadenopatia e hepatomegalia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Semelhante à PPC, a radiografia pode mostrar lesões cavitárias pulmonares. • O diagnóstico baseia-se na identificação do fungo em uma amostra clínica. • A LBA, o escarro ou a biópsia do tecido são negativos para <i>Pneumocystis jirovecii</i>.
Tuberculose pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • A apresentação pode variar amplamente, dependendo do nível de imunocompetência. • Pode coexistir com a PPC em pacientes HIV-positivos. • Os sintomas podem estar presentes por semanas ou até meses. 	<ul style="list-style-type: none"> • A coloração para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e a cultura de amostras respiratórias ou outras, se positivas, são definitivas para tuberculose (TB). • A LBA, o escarro ou a biópsia do tecido são negativos para <i>Pneumocystis jirovecii</i>.
Legionella	<ul style="list-style-type: none"> • A doença do legionário também pode se caracterizar por febre com tosse não produtiva e poucos sintomas pulmonares. • Os pacientes infectados podem apresentar também diarreia, bradicardia e dor abdominal. 	<ul style="list-style-type: none"> • A <i>Legionella pneumophila</i> é o tipo clínico mais comum. A sorologia é diagnóstica com títulos de imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina M (IgM) ou imunoglobulina A (IgA) agudos. A aspartato transaminase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT) podem estar elevadas.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Cryptococcus	<ul style="list-style-type: none"> • Causa doenças pulmonares, neurológicas e disseminadas e lesões cutâneas pedunculadas. • Manifestações do sistema nervoso central (SNC) são mais sugestivas de criptococose que PPC. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os testes sorológicos periféricos e fator estimulante de colônia (CSF) criptocócica são sensíveis e específicos. • A LBA, o escarro ou a biópsia do tecido são negativos para <i>Pneumocystis jirovecii</i>.
Blastomicose	<ul style="list-style-type: none"> • O <i>Blastomyces dermatitidis</i> é endêmico na América do Norte e é um organismo fúngico presente no solo. • Pode haver história de contato com cães ou gatos infectados. • A doença se manifesta com sintomas sistêmicos de febre e pneumonia. • Lesões cutâneas são disseminadas, ulceradas com pústulas típicas em torno da margem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os organismos fúngicos característicos com brotos de base larga são identificados no escarro ou nos tecidos por citologia ou histologia. • A LBA, o escarro ou a biópsia do tecido são negativos para <i>Pneumocystis jirovecii</i>.
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar sintomas semelhantes à PPC, mas também envolvimento sistêmico, incluindo nódulos cutâneos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatia hilar bilateral na radiografia torácica. • A biópsia pulmonar demonstra tecido granulomatoso.
Pneumonia por micoplasma	<ul style="list-style-type: none"> • A infecção respiratória ocorre principalmente em crianças e adultos jovens e, em geral, é observada em cenários comunitários de contato próximo, como em colégios internos, faculdades e bases militares. • Há uma elevação relativa da incidência no final do verão ou no outono e epidemias geralmente ocorrem em intervalos de 3 a 5 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Microbiologia e cultura do <i>Mycoplasma pneumoniae</i> de aspirado nasofaríngeo, escarro ou swab da garganta. Não está amplamente disponível. • Elevação da titulação sérica da Ig específica do <i>Mycoplasma</i> no soro na convalescença. A magnitude da alteração do título depende do ensaio comercial utilizado.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Embolia pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> História de trombose venosa profunda pode estar presente. Os sintomas incluem dor torácica e dispneia. Síncope pode estar presente. Os sinais incluem taquipneia (frequência respiratória >16 respirações por minuto), febre >37.8 °C (100.0 °F) e aumento da frequência cardíaca (>100 bpm). 	<ul style="list-style-type: none"> Entre as modalidades de diagnóstico definitivo para exclusão/confirmação estão dímero D, tomografia computadorizada multidetector (TCMD) do tórax, cintilografia V/Q e angiografia pulmonar.
Pneumonia viral	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas podem ser semelhantes aos da PPC. Falta de efetividade dos antibióticos. 	<ul style="list-style-type: none"> Culturas virais nasofaríngeas positivas. Leucograma com linfocitose relativa.
Gripe (influenza)	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas podem ser semelhantes aos da PPC. Falta de efetividade dos antibióticos. 	<ul style="list-style-type: none"> A sorologia e a cultura virais podem ser positivas para gripe (influenza).
Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)	<ul style="list-style-type: none"> História de aspiração, lesão por inalação, pancreatite aguda, trauma, queimaduras, contusão pulmonar, lesão pulmonar relacionada à transfusão, derivação cardiopulmonar, embolia gordurosa, coagulação intravascular disseminada e superdosagem de medicamentos. No exame físico, os pacientes com SDRA têm insuficiência respiratória hipóxica aguda que requer altos níveis de oxigênio e/ou pressão positiva expiratória final (PEEP) para manter a saturação de oxigênio >90%. O exame dos pulmões pode revelar estertores basilares ou difusos. A SDRA pode também complicar a PPC e as duas condições podem coexistir. 	<ul style="list-style-type: none"> Culturas de sangue, escarro e urina e testes de lipase são realizados para detectar infecção subjacente e pancreatite. Recomenda-se lavagem broncoalveolar (LBA) ou aspirado traqueal para pacientes com SDRA decorrente de suspeita de pneumonia e para aqueles sem fatores predisponentes definidos. A LBA pode ser usada para testar a presença de <i>Pneumocystis jirovecii</i>.

Critérios de diagnóstico

Classificação da gravidade

Nos adultos e nas crianças, a gravidade da pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) pode ser classificada como:

- Pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) leve a moderada: gasometria arterial com pO_2 em ar ambiente maior que ou igual a 70 mmHg ou gradiente alvéolo-arterial (A-a) menor que ou igual a 35 mmHg.
- Pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) moderada a grave: gasometria arterial com pO_2 em ar ambiente menor que 70 mmHg ou gradiente alvéolo-arterial (A-a) maior que 35 mmHg.

Abordagem passo a passo do tratamento

Todos os pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) são tratados com antibióticos, mas este tratamento pode ser modificado de acordo com a gravidade da doença.^[91] Nos adultos e nas crianças, a gravidade da PPC pode ser classificada da seguinte maneira:

- Pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) leve a moderada: gasometria arterial com pO₂ em ar ambiente maior que ou igual a 70 mmHg ou gradiente alvéolo-arterial (A-a) menor que ou igual a 35 mmHg.
- Pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) moderada a grave: gasometria arterial com pO₂ em ar ambiente menor que 70 mmHg ou gradiente alvéolo-arterial (A-a) maior que 35 mmHg.

O paciente mais comumente tratado para PPC será:

- Um adulto ou adolescente positivo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- Um adulto ou adolescente HIV-negativo, mas que está imunocomprometido
- Uma criança HIV-positiva ou que corre o risco de contrair o HIV.

A duração do tratamento da PPC é de 21 dias em pacientes HIV-positivos e de 14 a 21 dias em todos os outros pacientes.

Adulto ou adolescente: HIV-positivo

Quando houver suspeita de PPC, o tratamento deverá ser iniciado imediatamente, até mesmo antes do diagnóstico específico. Contudo, deve-se obter um diagnóstico definitivo sempre que possível porque outras infecções oportunistas têm apresentações semelhantes neste grupo de pacientes.^[44] O organismo pode ainda ser demonstrado no escarro, nos fluidos e no tecido após o início do tratamento.

pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) leve a moderada

- Definida como tendo pO₂ em ar ambiente maior ou igual a 70 mmHg e gradiente A-a menor ou igual a 35 mmHg.
- O tratamento de primeira escolha é sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) por via intravenosa ou oral.^[44] ^[92] ^[93] ^{1[A]Evidence} Os efeitos adversos são comuns em pacientes HIV-positivos.
- Tratamentos alternativos devem ser utilizados somente se os pacientes tiverem intolerância a SMX/TMP e não puderem receber manejo de apoio ou se houver evidências de falha terapêutica. Uma vez que os sinais e sintomas dos pacientes geralmente pioram nos primeiros 3 a 5 dias de tratamento, a falha terapêutica é considerada se o estado clínico do paciente se agravar após, no mínimo, 4 a 8 dias de terapia.
- Tratamentos alternativos incluem dapsona associada à trimetoprima,^{2[B]Evidence} clindamicina associada a primaquina^{3[A]Evidence} ou atovaquona.^{4[A]Evidence} A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da primaquina ou da dapsona, se possível. A atovaquona não deve ser administrada com rifampicina ou rifabutina.^[94]
- A duração recomendada da terapia para PPC é de 21 dias.^[44]

pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) moderada a grave

- Definida por uma pO₂ em ar ambiente de >70 mmHg ou gradiente A-a de >35 mmHg.
- Pacientes cujos exames clínicos revelem sinais de comprometimento respiratório, como taquipneia, taquicardia, cianose ou uso de músculos acessórios, ou comprometimento

hemodinâmico, devem ser hospitalizados imediatamente, considerando-se a admissão em unidade de terapia intensiva se parecer que precisarão de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva.

- O tratamento de primeira escolha consiste em SMX/TMP intravenoso combinado com um corticosteroide.[95] [96] [97] [98] [99] [100] [101] Nesses pacientes, há fortes evidências clínicas de que os corticosteroides adjuvantes reduzem a mortalidade em 1 e 3 meses e previnem a necessidade de ventilação mecânica.[101] Um ciclo curto de tratamento geralmente não resulta em imunocomprometimento significativo.
- Tratamentos alternativos devem ser considerados somente se os pacientes tiverem intolerância a SMX/TMP e não puderem receber manejo de apoio ou se houver evidências de falha terapêutica. Uma vez que os pacientes geralmente pioram nos primeiros 3 a 5 dias de tratamento, a falha terapêutica é considerada se o estado clínico do paciente se agravar após, no mínimo, 4 a 8 dias de terapia.
- Esquemas de tratamento alternativos incluem clindamicina associada à primaquina³[A]Evidence ou pentamidina por via intravenosa,⁵[B]Evidence ambas ainda com um corticosteroide adjuvante. Acredita-se que pentamidina seja mais efetiva que clindamicina associada à primaquina, mas esta última geralmente é mais bem tolerada pelos pacientes. Algumas evidências sugerem que a combinação de clindamicina com primaquina pode ser a terapia de resgate mais eficaz, mas isso não foi estabelecido em ensaios clínicos prospectivos de pacientes que apresentaram falha ao tratamento com SMX/TMP.[44] A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da primaquina, se possível. O trimetrexato foi utilizado anteriormente como terapia de resgate, mas não está mais disponível.
- A duração recomendada da terapia para PPC é de 21 dias.[44]

Crianças: HIV-positivas ou sob risco de HIV

Todas as crianças com suspeita de PPC devem ser tratadas imediatamente enquanto a investigação é realizada.

pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) leve a moderada

- Definida como tendo pO₂ em ar ambiente maior ou igual a 70 mmHg e gradiente A-a menor ou igual a 35 mmHg.
- O tratamento de primeira escolha é ainda SMX/TMP, administrado por via intravenosa ou oral.
- Esquemas de segunda linha, incluindo pentamidina, atovaquona, dapsona associada à trimetoprima ou primaquina associada à clindamicina, administradas por via intravenosa, devem ser dados se a criança for intolerante a SMX/TMP ou se houver falha terapêutica após 5 a 7 dias.[43] A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da primaquina ou da dapsona, se possível.
- A duração recomendada da terapia para PPC é de 21 dias.

pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) moderada a grave

- Definida por pO₂ em ar ambiente de >70 mmHg ou gradiente A-a de >35 mmHg.
- As crianças devem ser hospitalizadas e podem precisar de admissão na unidade de terapia intensiva e possível ventilação mecânica.
- O tratamento de primeira linha para doença moderada a grave consiste em SMX/TMP com um corticosteroide.

- Tratamentos alternativos devem ser utilizados somente se os pacientes tiverem intolerância a SMX/TMP e não puderem receber manejo de apoio ou se houver evidências de falha terapêutica.
- A duração recomendada da terapia para PPC é de 21 dias.

É digno de nota que a PPC raramente ocorre em crianças HIV-negativas ou imunocomprometidas e não há diretrizes para o tratamento desses pacientes.

Adulto ou adolescente: HIV-negativo, mas imunocomprometido de outra forma

O tratamento de escolha em pacientes HIV-negativos que desenvolvem a PPC também consiste em SMX/TMP ou pentamidina por via intravenosa. Os tratamentos alternativos também são semelhantes àqueles para pacientes HIV-positivos.[91]

A taxa de eventos adversos para SMX/TMP pode ser mais baixa em pacientes HIV-negativos que em pacientes HIV-positivos.[102] O uso de corticosteroides adjuvantes na PPC grave associada a HIV-negativo tem sido controverso, apesar de alguns relatos retrospectivos em adultos imunossuprimidos e uma metanálise sugerirem que pacientes que recebem doses mais altas de corticosteroides possam ter uma recuperação mais rápida.[22] [103] Não é possível tirar conclusões mais sólidas sobre o uso de esteroides adjuvantes em pacientes HIV-negativos por falta de estudos clínicos randomizados, viés na seleção e o pequeno tamanho das amostras nos estudos até o momento.

A duração da terapia em pacientes HIV-negativos deve ser de 14 a 21 dias.[21] [102]

Profilaxia primária

Pacientes que não têm sinais ou sintomas clínicos de PPC, mas que são HIV-positivos, têm risco de contrair o HIV ou são imunocomprometidos de outra forma, podem precisar de profilaxia da PPC primária, dependendo das características clínicas.

Adulto ou adolescente: HIV-positivo

- Pacientes HIV-positivos que não apresentam sinais ou sintomas clínicos de PPC requerem tratamento profilático primário nas seguintes circunstâncias:[44]
 - Contagem de células CD4 <200 células/microlitro
 - Porcentagem de células CD4 <14%
 - História de doença definidora da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)
 - Celularidade CD4 >200 células/microlitro, mas <250 células/microlitro se a TAR for adiada e não for possível fazer o monitoramento da celularidade CD4 a cada 1 a 3 meses.
- O agente profilático recomendado é a combinação SMX/TMP na ausência de contraindicações.[6][C]Evidence Para pacientes com intolerância a SMX/TMP, outras opções incluem trimetoprima, dapsona, dapsona associada à pirimetamina, atovaquona, atovaquona associada à pirimetamina ou pentamidina aerossolizada.
- A profilaxia da PPC é descontinuada quando os pacientes têm reconstituição imune e a celularidade CD4 ultrapassa 200 células/microlitro por >3 meses.[44] A descontinuação da profilaxia da PPC em pacientes submetidos a tratamento com medicamento antirretroviral com cargas virais suprimidas e com contagens de células CD4 de 100 a 200 células/microlitro pode ser considerada em algumas populações, mas, em geral, não é recomendada.[45] A profilaxia deve continuar por toda a vida em pacientes que desenvolvem a PPC, apesar da reconstituição imune.

Crianças: HIV-positivas ou sob risco de HIV

- Indicações para profilaxia primária em crianças sem sinais ou sintomas clínicos de PPC:
 - Lactentes HIV-positivos ou com diagnóstico de HIV indeterminado com idade entre 1 e 12 meses
 - Crianças HIV-positivas com idade entre 1 e 5 anos com contagem de células CD4 <500 células/microlitro ou porcentagem de CD4 <15%
 - Crianças HIV-positivas com idade entre 6 e 12 anos com contagem de células CD4 <200 células/microlitro ou porcentagem de CD4 <15%[\[43\]](#)
 - Lactentes HIV-negativos, mas imunocomprometidos, com idade entre 1 e 12 meses, são um grupo raro no qual a profilaxia primária pode ser considerada.
- O agente profilático recomendado é a combinação SMX/TMP, na ausência de contraindicações. Para pacientes com intolerância a SMX/TMP, outras opções incluem dapsona, atovaquona ou pentamidina aerossolizada.
- Crianças com mães HIV-positivas devem ser submetidas à profilaxia com SMX/TMP a partir de 4 a 6 semanas até que demonstrem não estar infectadas pelo HIV. Crianças que nascem HIV-positivas devem ser tratadas no primeiro ano de vida até que as contagens de CD4 estejam dentro do intervalo normal para a sua idade.

Adulto ou adolescente: HIV-negativo, mas imunocomprometido de outra forma

- As indicações para profilaxia primária em pacientes HIV-negativos sem sinais ou sintomas clínicos de PPC incluem pacientes com:
 - Neoplasias hematológicas
 - Transplante de medula óssea
 - Transplante de órgão sólido
 - Aqueles com distúrbios inflamatórios e que estão tomando doses de corticosteroides de, no mínimo, 16 mg a 20 mg de prednisona (prednisolona) diariamente por >1 mês.[\[23\]](#) [\[46\]](#)
- Não há diretrizes sobre o tratamento profilático de pacientes neste grupo. SMX/TMP é o antibiótico de primeira linha preferido; indica-se pentamidina aerossolizada ou dapsona oral se os pacientes forem intolerantes a SMX/TMP.

Profilaxia secundária

Pacientes que tiveram infecção por PPC, foram tratados e estão assintomáticos recebem profilaxia secundária, de acordo com o mesmo esquema de profilaxia primária para cada grupo de pacientes.

Recomenda-se profilaxia secundária para pacientes HIV-positivos que tiveram PPC; esta deve ser iniciada simultaneamente ao fim do tratamento da PPC e continuar por toda a vida, a menos que ocorra uma reconstituição imune com terapia antirretroviral.[\[43\]](#) [\[44\]](#) [\[104\]](#)

A profilaxia secundária é descontinuada quando os pacientes têm reconstituição imune e a contagem de CD4 ultrapassa 200 células/microlitro por >3 meses. A profilaxia deve continuar por toda a vida em pacientes que desenvolvem a PPC, apesar da reconstituição imune.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
adulto ou adolescente: HIV-positivo		
■ pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PPC) leve a moderada	1a	farmacoterapia
■ pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PPC) moderada a grave	1a	farmacoterapia ± ventilação mecânica
	mais	corticosteroides
crianças: HIV-positivas ou sob risco de HIV		
■ pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PPC) leve a moderada	1a	farmacoterapia
■ pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PPC) moderada a grave	1a	farmacoterapia ± ventilação mecânica
	mais	corticosteroides
adulto ou adolescente: HIV-negativo, mas imunocomprometido de outra forma		
	1a	farmacoterapia ± ventilação mecânica
	adjunto	corticosteroides

Inicial (resumo)		
risco elevado de infecção por pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PPC)		
■ adulto ou adolescente: HIV-positivo	1a	profilaxia primária
■ crianças: HIV-positivas ou sob risco de HIV	1a	profilaxia primária
■ adulto ou adolescente: HIV-negativo, mas imunocomprometido de outra forma	1a	profilaxia primária

Em curso		(resumo)
tratamento da infecção por pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PPC) concluído com sucesso		
	1a	profilaxia secundária

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

adulto ou adolescente: HIV-positivo

■ pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) leve a moderada

1a

farmacoterapia

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 15-20 mg/kg/dia por via oral/intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções secundárias

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
» **trimetoprima**: 15 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 8 horas

OU

» **clindamicina**: 300-450 mg por via oral a cada 6-8 horas
-e-
» **primaquina**: 15-30 mg por via oral uma vez ao dia

Opções terciárias

» **atovaquona**: 750 mg por via oral duas vezes ao dia

» Definida como tendo pO₂ em ar ambiente maior ou igual a 70 mmHg e gradiente A-a menor ou igual a 35 mmHg.

» O tratamento de primeira escolha consiste em sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP).[93]
1[A]Evidence

» Tratamentos alternativos devem ser utilizados somente se os pacientes tiverem intolerância a SMX/TMP e não puderem receber manejo de apoio ou se houver evidências de falha terapêutica.[44] Tratamentos alternativos incluem dapsona associada à trimetoprima,2[B]Evidence clindamicina

Agudo

■ pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) moderada a grave

1a

associada a primaquina³[A]Evidence ou atovaquona.⁴[A]Evidence

» A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da primaquina ou da dapsona, se possível.

» A atovaquona não deve ser administrada com rifampicina ou rifabutina.[94]

» A duração da terapia é de 21 dias.

farmacoterapia ± ventilação mecânica**Opções primárias**

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 15-20 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções secundárias

» **clindamicina**: 600-900 mg por via intravenosa a cada 6-8 horas; 300-450 mg por via oral a cada 6-8 horas

-e-

» **primaquina**: 15-30 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pentamidina**: 4 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

» Definida por pO₂ em ar ambiente <70 mmHg ou gradiente A-a >35 mmHg.

» Pacientes com comprometimento respiratório devem ser hospitalizados, possivelmente na unidade de terapia intensiva (UTI), e podem precisar de ventilação mecânica.

» O tratamento de primeira escolha consiste em SMX/TMP por via intravenosa. Esquemas de tratamento alternativo incluem clindamicina associada à primaquina ou pentamidina por via intravenosa.⁵[B]Evidence

» Tratamentos alternativos devem ser utilizados somente se os pacientes tiverem intolerância a sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) e não puderem receber manejo de apoio ou se há evidências de falha terapêutica.[44]

» Acredita-se que pentamidina seja mais efetiva que clindamicina associada a primaquina,

Agudo

mas esta última geralmente é mais bem tolerada pelos pacientes. Algumas evidências sugerem que a combinação de clindamicina com primaquina pode ser a terapia de resgate mais eficaz, mas isso não foi estabelecido em ensaios clínicos prospectivos de pacientes que apresentaram falha ao tratamento com SMX/TMP.[44]

» A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da primaquina, se possível.

» A duração da terapia é de 21 dias.

mais

corticosteroides

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias, seguidos por 40 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, seguidos por 20 mg por via oral uma vez ao dia por 11 dias

OU

» **metilprednisolona**: 30 mg por via intravenosa duas vezes ao dia por 5 dias, seguidos por 30 mg uma vez ao dia por 5 dias, em seguida 15 mg uma vez ao dia até que o paciente possa tomar a prednisona por via oral

» Todos os pacientes devem iniciar um corticosteroide o mais rápido possível, de preferência nas primeiras 72 horas.[101] 7[A]Evidence

crianças: HIV-positivas ou sob risco de HIV

- pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) leve a moderada

1a

farmacoterapia

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças >1 mês de idade: 15-20 mg/kg/dia por via oral/intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas. A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções secundárias

Agudo

» **pentamidina**: crianças >1 mês de idade: 4 mg/kg por via intravenosa uma vez por dia

OU

» **pentamidina**: crianças >1 mês de idade: 4 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 7-10 dias

Pode substituir a atovaquona após 7-10 dias de terapia por via intravenosa.

-e-

» **atovaquona**: crianças de 1-3 meses de idade: 30-40 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 11-14 dias; crianças de 4 a 23 meses de idade: 45 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 11-14 dias; crianças >2 anos de idade: 30-40 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 11-14 dias, máximo de 1500 mg/dia

Opções terciárias

» **atovaquona**: crianças de 1-3 meses de idade: 30-40 mg/kg por via oral uma vez ao dia; crianças de 4 a 23 meses de idade: 45 mg/kg por via oral uma vez ao dia; crianças >2 anos de idade: 30-40 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 1500 mg/dia

OU

» **dapsone**: crianças >1 mês de idade: 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 100 mg/dia

-e-

» **trimetoprima**: crianças >1 mês de idade: 15 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 8 horas

OU

» **primaquina**: crianças >1 mês de idade: 0.3 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 30 mg/dia

-e-

» **clindamicina**: crianças >1 mês de idade: 10 mg/kg por via oral/intravenosa a cada 6 horas

» Definida como tendo pO₂ em ar ambiente maior ou igual a 70 mmHg e gradiente A-a menor ou igual a 35 mmHg.

» O tratamento de primeira escolha consiste em sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP).^[43]

» Tratamentos alternativos devem ser administrados se a criança tiver intolerância a SMX/TMP ou se houver falha terapêutica clínica

Agudo

■ pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) moderada a grave

1a

após 5 a 7 dias.[43] Contudo, há poucos dados sobre o uso da clindamicina e da dapsona em crianças.

» A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da primaquina ou da dapsona, se possível.

» A atovaquona não deve ser administrada com rifampicina ou rifabutina.[94]

» Consulte um especialista para orientação sobre doses neonatais.

» A duração da terapia é de 21 dias.

farmacoterapia ± ventilação mecânica

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças >1 mês de idade: 15-20 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções secundárias

» **pentamidina**: crianças >1 mês de idade: 4 mg/kg por via intravenosa uma vez por dia

OU

» **pentamidina**: crianças >1 mês de idade: 4 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 7-10 dias
Pode substituir a atovaquona após 7-10 dias de terapia por via intravenosa.

-e-

» **atovaquona**: crianças de 1-3 meses de idade: 30-40 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 11-14 dias; crianças de 4 a 23 meses de idade: 45 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 11-14 dias; crianças >2 anos de idade: 30-40 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 11-14 dias, máximo de 1500 mg/dia

Opções terciárias

» **atovaquona**: crianças de 1-3 meses de idade: 30-40 mg/kg por via oral uma vez ao dia; crianças de 4 a 23 meses de idade: 45 mg/kg por via oral uma vez ao dia; crianças >2 anos de idade: 30-40 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 1500 mg/dia

OU

Agudo

» **primaquina**: crianças >1 mês de idade: 0.3 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 30 mg/dia

-e-

» **clindamicina**: crianças >1 mês de idade: 10 mg/kg por via oral/intravenosa a cada 6 horas

» Definida por pO₂ em ar ambiente <70 mmHg ou gradiente A-a >35 mmHg.

» Crianças com comprometimento respiratório devem ser admitidas no hospital, possivelmente na UTI, e receber ventilação.

» Esquemas alternativos devem ser utilizados somente se a criança tiver intolerância a sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) ou se houver insuficiência clínica do tratamento após 5 a 7 dias de terapia com SMX/TMP.[43]

» A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da primaquina, se possível.

» A atovaquona não deve ser administrada com rifampicina ou rifabutina.[94]

» Consulte um especialista para orientação sobre doses neonatais.

» A duração da terapia é de 21 dias.

mais

corticosteroides

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças >1 mês de idade: 1 mg/kg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias, em seguida 0.5 a 1 mg/kg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias, e daí em diante 0.5 mg/kg/dia por via oral por 11 dias

Opções secundárias

» **metilprednisolona**: 1 mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas nos dias 1-7, seguido por 1 mg/kg a cada 12 horas nos dias 8-9, em seguida 0.5 mg/kg a cada 12 horas nos dias 10-11, e daí em diante 1 mg/kg a cada 24 horas nos dias 12-16

» Todos os pacientes devem iniciar um corticosteroide o mais rápido possível, de preferência nas primeiras 72 horas.[43]

Agudo

adulto ou adolescente: HIV-negativo, mas imunocomprometido de outra forma

1a farmacoterapia ± ventilação mecânica**Opções primárias**

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 15-20 mg/kg/dia por via oral/intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

OU

» **pentamidina**: 4 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

Opções secundárias

» **trimetoprima**: 15 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 8 horas

-e-

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **atovaquona**: 750 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **primaquina**: 15-30 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **clindamicina**: 600-900 mg por via intravenosa a cada 6-8 horas; 300-450 mg por via oral a cada 6-8 horas

» Pacientes com comprometimento respiratório devem ser hospitalizados, possivelmente na UTI, e podem precisar de ventilação mecânica.

» O tratamento de escolha consiste em sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) ou pentamidina por via intravenosa. Os tratamentos alternativos são semelhantes àqueles para os pacientes HIV-positivos.

» Esquemas alternativos devem ser utilizados somente se o paciente tiver intolerância a SMX/TMP ou se houver falha do tratamento clínico após 4 a 8 dias de terapia com SMX/TMP.^[21]

Agudo

» A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da primaquina ou da dapsona, se possível.

» A atovaquona não deve ser administrada com rifampicina ou rifabutina.[94]

» A duração da terapia é de 14 a 21 dias.

adjunto corticosteroides

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias, seguidos por 40 mg por via oral uma vez ao dia por 5 dias, seguidos por 20 mg por via oral uma vez ao dia por 11 dias

OU

» **metilprednisolona**: 30 mg por via intravenosa duas vezes ao dia por 5 dias, seguidos por 30 mg uma vez ao dia por 5 dias, em seguida 15 mg uma vez ao dia até que o paciente possa tomar a prednisona por via oral

» O uso de corticosteroides adjuvantes na PPC grave associada a HIV-negativo tem sido controverso, apesar de alguns relatos retrospectivos em adultos imunossuprimidos e uma metanálise sugerirem que os pacientes que recebem corticosteroides possam ter uma recuperação mais rápida.[22] [103]

Inicial

risco elevado de infecção por pneumonia por *Pneumocystis* (PPC)

■ **adulto ou adolescente: HIV-positivo**

1a

profilaxia primária

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 400/80 mg a 800/160 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral três vezes por semana

OU

Inicial

» **dapsona**: 100 mg por via oral uma vez ao dia, ou 50 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **dapsona**: 50 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
» **pirimetamina**: 50 mg por via oral uma vez por semana
-e-
» **folinato de cálcio**: 25 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **dapsona**: 200 mg por via oral uma vez por semana
-e-
» **pirimetamina**: 75 mg por via oral uma vez por semana
-e-
» **folinato de cálcio**: 25 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pentamidina**: 300 mg por via inalatória uma vez ao mês

Opções terciárias

» **atovaquona**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
» **pirimetamina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia
-e-
» **folinato de cálcio**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

» O tratamento de primeira escolha é sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) para terapia profilática e pode ser tomado por via oral.^{6[C]}[Evidence](#)

» Indicações para profilaxia primária em adultos ou adolescentes HIV-positivos sem sinais ou sintomas de PPC incluem:^[44] Celularidade CD4 <200 células/microlitro; candidíase orofaríngea; porcentagem de CD4 <14%; história de doença

Inicial

definidora da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS); celularidade CD4 >200 células/microlitro ou <250 células/microlitro se a TAR for adiada ou se não for possível fazer o monitoramento da celularidade CD4 a cada 1 a 3 meses.

» A profilaxia da PPC é descontinuada quando os pacientes têm reconstituição imune e a contagem de células CD4 ultrapassa 200 células/microlitro por 3 meses consecutivos.[44] A descontinuação da profilaxia da PPC em pacientes submetidos a tratamento com medicamento antirretroviral com cargas virais suprimidas e com contagens de células CD4 de 100 a 200 células/microlitro pode ser considerada em algumas populações, mas, em geral, não é recomendada.[45] A profilaxia deve continuar por toda a vida em pacientes que desenvolvem a PPC, apesar da reconstituição imune.

» A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da dapsona, se possível.

» A atovaquona não deve ser administrada com rifampicina ou rifabutina.[94]

■ **crianças: HIV-positivas ou sob risco de HIV**

1a

profilaxia primária

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças ≥1 mês de idade: 2.5 a 5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 320 mg/dia. A dose refere-se ao componente trimetoprima.

Opções secundárias

» **dapsona**: crianças >1 mês de idade: 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 100 mg/dia; ou 4 mg/kg por via oral uma vez por semana, máximo de 200 mg/dose

OU

» **atovaquona**: crianças de 1-3 meses de idade: 30 mg/kg por via oral uma vez ao dia; crianças de 4 a 23 meses de idade: 45 mg/kg por via oral uma vez ao dia; crianças >2 anos de idade: 30 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 1500 mg/dia

OU

Inicial

■ **adulto ou adolescente:
HIV-negativo, mas
imunocomprometido de
outra forma**

1a

» **pentamidina**: crianças com 5 anos ou mais de idade: 300 mg por via inalatória uma vez ao mês

» As indicações para profilaxia primária em crianças incluem: lactentes HIV-positivos ou com estado de HIV indeterminado e idade entre 1 e 12 meses; crianças HIV-positivas com idade entre 1 e 5 anos com celularidade CD4 <500 células/microlitro ou porcentagem de CD4 <15%; crianças HIV-positivas com idade entre 6 e 12 anos com celularidade CD4 <200 células/microlitro ou porcentagem de CD4 <15%.^[43]

» O agente profilático recomendado é a combinação sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP), na ausência de contraindicações. Para pacientes com intolerância a SMX/TMP, outras opções incluem dapsona, atovaquona ou pentamidina aerossolizada.

» A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da dapsona, se possível.

» A atovaquona não deve ser administrada com rifampicina ou rifabutina.^[94]

» Consulte um especialista para orientação sobre doses neonatais.

profilaxia primária

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral três vezes por semana

Opções secundárias

» **dapsona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pentamidina**: 300 mg por via inalatória uma vez ao mês

» Adultos ou adolescentes HIV-negativos sem PPC têm as seguintes indicações para profilaxia primária: neoplasias hematológicas; transplantes de medula óssea; transplantes de órgãos sólidos; distúrbios inflamatórios naqueles que recebem doses de corticosteroides de 16 mg a 20 mg ou mais de prednisona (prednisolona) diariamente por >1 mês.^{[23] [46] [105]}

Inicial

» Não há diretrizes sobre o tratamento profilático de pacientes neste grupo. Sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) é o antibiótico de primeira linha preferido, com pentamidina aerossolizada ou dapsona oral se os pacientes forem intolerantes a SMX/TMP.

» A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser investigada em todos os pacientes antes do início da dapsona, se possível.

Em curso

tratamento da infecção por pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) concluído com sucesso

1a

profilaxia secundária

» Pacientes que tiveram infecção por PPC, foram tratados e estão assintomáticos recebem profilaxia secundária, de acordo com o mesmo esquema de profilaxia primária para cada grupo de pacientes.

» Recomenda-se profilaxia secundária para pacientes HIV-positivos que tiveram PPC; esta deve ser iniciada simultaneamente ao fim do tratamento da PPC e continuar por toda a vida, a menos que ocorra uma reconstituição imune com terapia antirretroviral.[43] [44] [104]

» A profilaxia secundária é descontinuada quando os pacientes têm reconstituição imune e a contagem de células CD4 ultrapassa 200 células/microlitro por 3 meses consecutivos. A profilaxia deve continuar por toda a vida em pacientes que desenvolvem a PPC, apesar da reconstituição imune.

Novidades

Equinocandinas

Equinocandinas são uma classe de medicamentos antifúngicos que inibem a síntese do glicano na molécula da parede celular fúngica. Foram publicados estudos com animais e relatos de casos.[\[106\]](#) [\[107\]](#) [\[108\]](#) [\[109\]](#) [\[110\]](#) Não há ensaios clínicos disponíveis até esta data. Equinocandinas poderão ser utilizadas cada vez mais no futuro para o tratamento da pneumonia por *Pneumocystis*.

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento durante a terapia deve focar na avaliação da resposta ao tratamento, nas toxicidades medicamentosas e na síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI).^[127]

Se a pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) parecer agravar-se clinicamente após o início da terapia antirretroviral (TAR) combinada, será importante descartar falha do tratamento da PPC, reação ao medicamento, nova infecção, neoplasia ou outro processo, como insuficiência cardíaca congestiva, antes de diagnosticar a SIRI. O início precoce da TAR (em até 2 semanas) em comparação com o início da TAR após o final do tratamento foi associado a uma diminuição do risco de mortalidade em um estudo de pacientes fora da UTI com PPC; portanto, recomenda-se o início precoce da TAR.^{[19] [128]}

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência respiratória	curto prazo	média
<p>A insuficiência respiratória é muito mais provável em pacientes negativos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV).</p> <p>O prognóstico nos pacientes que precisam de ventilação mecânica por pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PPC) é pior.</p> <p>Uma condição semelhante à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é observada em alguns pacientes com PPC grave e esses pacientes têm um prognóstico desfavorável.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
efeitos adversos relacionados aos medicamentos	curto prazo	média
<p>Os efeitos colaterais do tratamento são comuns em pacientes HIV-positivos e podem limitar o tratamento.^[3]</p> <p>Sulfametoxazol/trimetoprima: os efeitos adversos são comuns em pacientes HIV-positivos (20% a 85%) e incluem hipercalemia, insuficiência renal, mielossupressão, erupção cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidade, náuseas, vômitos e cristalúria.</p> <p>Pentamidina: quando administrada por via intravenosa, pode causar nefrotoxicidade, hipotensão relacionada à infusão, arritmias, pancreatite, hipoglicemia, diabetes mellitus, hepatite e anormalidades eletrolíticas. Recomenda-se que os pacientes tenham monitorização cardíaca contínua e os eletrocardiogramas sejam monitorados quanto a prolongamento do QT.</p> <p>Clindamicina: os efeitos adversos incluem diarreia, colite pseudomembranosa e erupção cutânea.</p> <p>Primaquina: pode causar cólicas abdominais, náuseas e vômitos, mas, mais gravemente, pode resultar em metemoglobinemia e anemia hemolítica, especialmente em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).</p> <p>Dapsona: pode também causar metemoglobinemia e anemia hemolítica (especialmente em pacientes com deficiência de G6PD), assim como neutropenia, erupção cutânea, febre, hepatite, hipercalemia, neuropatia periférica e hepatotoxicidade.</p> <p>Atovaquona: pode causar diarreia, erupção cutânea, náuseas, vômitos, cefaleia, hiponatremia, hiperglicemia e febre. Não deve ser administrada com rifampicina ou rifabutina.</p>		
pneumotórax	curto prazo	baixa
<p>O risco relativo de evoluir para pneumotórax em um paciente com história de PPC é 14.5 comparado aos pacientes HIV-positivos sem história de PPC e, em pacientes que recebem pentamidina por via inalatória, é 17.6.^[124] Em uma série de pacientes HIV-positivos que tiveram PPC, 6 dos 104 pacientes desenvolveram pneumotórax espontâneo.^[125]</p> <p>Os fatores de risco para pneumotórax em pacientes HIV-positivos com PPC incluem história de tabagismo, de tratamento com pentamidina aerossolizada e pneumatoceles na radiografia torácica.^[126]</p>		
síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI)	longo prazo	baixa
<p>A síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) é uma reação inflamatória a antígenos específicos devida à restauração imune associada à terapia antirretroviral (TAR) combinada e pode ocorrer com qualquer antígeno (infeccioso, hospedeiro ou tumor), mas comumente ocorre com a PPC ou outra infecção oportunista.^[127]</p> <p>A SIRI secundária à PPC pode apresentar agravamento da hipoxemia, anormalidades radiográficas progressivas e febre.</p>		

Prognóstico

Em todos os pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* (PPC), a sobrevida global melhorou. Em um grande banco de dados de certidões de óbito dos EUA, a taxa de mortalidade diminuiu de 0.470 morte por 100,000 pessoas, em 1999, para 0.154 por 100,000 pessoas, em 2014.^[111] Mais diretamente, no projeto Adult and Adolescent Spectrum HIV disease, a sobrevida em 12 meses elevou-se de 40%, em 1992/1993, para 63%, em 1996/1998.^[112] Os fatores associados a uma sobrevida ruim eram história de PPC prévia, contagem de células CD4 baixa (<50 células/microlitro), porcentagem de células CD4 <15% e idade inferior a 60 anos. Em pacientes positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) admitidos com PPC em 3 importantes centros acadêmicos entre 1995 e 1997, a mortalidade geral dos pacientes hospitalizados era de 11.3%.^[113] Fatores associados ao risco elevado de mortalidade eram:

- Gradiente A-a elevado
- Hipoalbuminemia
- Uso de substâncias ilícitas
- Frequência respiratória elevada
- Profilaxia prévia para infecção por *Mycobacterium avium intracellulare*
- Diagnóstico prévio de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
- Contagem leucocitária elevada
- Creatinina sérica elevada
- Sintomas neurológicos.

Um estudo mais recente mostrou que a mortalidade da PPC entre 1996 e 2006 era de 9.7% e os preditores iniciais de mortalidade eram:^[114]

- Idade avançada do paciente
- Episódios subsequentes de PPC
- Nível de hemoglobina baixo na internação hospitalar
- Pressão parcial baixa do oxigênio no ar ambiente na internação hospitalar
- Presença de comorbidade clínica
- Sarcoma de Kaposi pulmonar.

Outro estudo sobre 136 episódios de PPC entre 2000 e 2013 constatou que a mortalidade foi de 11% e a sobrevida em 5 anos foi de 73% em geral (88% naqueles que aderiram ao tratamento de terapia antirretroviral [TAR] combinada e 34% naqueles que não aderiram à TAR).^[12]

No San Francisco General Hospital, foi realizada uma série de estudos sobre os desfechos e a epidemiologia da PPC na unidade de terapia intensiva (UTI), abrangendo todo o período da epidemia de HIV/AIDS naquela instituição.^{[115] [116] [117] [118] [119] [120]} Outros estudos desta série mostram que a sobrevida em pacientes HIV-positivos gravemente enfermos continuou a melhorar na era da TAR e que a incidência do diagnóstico da PPC para admissão na UTI continuou a diminuir.^{[115] [117] [121]} Em pacientes HIV-positivos gravemente enfermos, admitidos na UTI, a PPC foi a causa mais comum de insuficiência respiratória e esteve associada à diminuição da sobrevida, embora a incidência da PPC em pacientes em TAR seja muito mais baixa que naqueles que não estavam em uso de TAR (3% contra 19%, $P < 0.001$).^[117] Nos pacientes admitidos na UTI com PPC, o uso da TAR foi um preditor independente de melhora da sobrevida e da necessidade de ventilação mecânica e/ou desenvolvimento de um pneumotórax. A admissão protelada na UTI foi associada a aumento da mortalidade.^[121]

Em pacientes HIV-negativos com PPC, a morbidade e a mortalidade são mais elevadas que naqueles HIV-positivos.^{[22] [23] [25] [26] [34] [35] [122]} Em uma série de casos de pacientes HIV-negativos que desenvolveram PPC, 96% precisaram de internação hospitalar, 69% foram internados na UTI, 65% precisaram de ventilação mecânica e a mortalidade foi de 39%.^[21] Em uma outra série, a mortalidade era de 69% e a incidência de fatores associados à mortalidade (ou seja, com escore II na Avaliação de

Fisiologia Aguda e Doença Crônica, lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo, diagnóstico tardio, infecções nosocomiais) era alta.[123]

Diretrizes de tratamento

América do Norte

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Última publicação em: 2017

Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics

Última publicação em: 2016

Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients

Publicado por: American Thoracic Society

Última publicação em: 2011

Nível de evidência

1. Mortalidade e falha terapêutica: há evidências de alta qualidade de que a combinação sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) é mais efetiva na redução da mortalidade em comparação com a atovaquona. SMX/TMP é tão efetivo quanto clindamicina associada à primaquina, pentamidina por via intravenosa e trimetoprima associada à dapsona na redução da mortalidade. Há evidência de alta qualidade de que o SMX/TMP é mais efetivo na prevenção da falha terapêutica comparado à atovaquona. SMX/TMP é tão efetivo quanto clindamicina associada à primaquina, pentamidina por via intravenosa e trimetoprima associada à dapsona na prevenção de falha terapêutica.

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Mortalidade e falha terapêutica: há evidências de qualidade moderada de que a combinação de trimetoprima e dapsona é tão efetiva quanto a combinação de clindamicina e primaquina na redução da mortalidade em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) e é tão efetiva na prevenção de falha terapêutica quanto a combinação de clindamicina e primaquina.

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

3. Mortalidade e falha terapêutica: há evidências de alta qualidade de que a combinação de clindamicina e primaquina é tão efetiva quanto o sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) na redução da mortalidade em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) e é tão efetiva na prevenção de falha terapêutica quanto o SMX/TMP.

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

4. Mortalidade e falha terapêutica: há evidências de alta qualidade de que a atovaquona é menos efetiva que o sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) na redução da mortalidade em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) e menos efetiva na prevenção da falha terapêutica em comparação com a SMX/TMP. Contudo, há consenso de que a atovaquona é considerada benéfica em pacientes para quem não se pode prescrever SMX/TMP.

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

5. Mortalidade e falha terapêutica: há evidências de qualidade moderada de que a pentamidina por via intravenosa é tão efetiva quanto o sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) na redução da mortalidade em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) e é tão efetiva na prevenção de falha terapêutica quanto o SMX/TMP.

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

6. Prevenção: há evidências de baixa qualidade que sugerem que o sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) pode ser mais efetivo que a pentamidina aerossolizada e a dapsona (com ou sem pirimetamina) na redução da incidência de pneumonia por *Pneumocystis* (PPC).

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

7. Eficácia do tratamento: há evidências de alta qualidade de que, na pneumonia por *Pneumocystis* (PPC) moderada a grave, os corticosteroides adjuvantes reduzem a mortalidade aos 1 e 3 meses e evitam a necessidade de ventilação mecânica.

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- Palella FJ, Delaney KM, Moorman FC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853-60. [Texto completo](#)
- Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the U.S. in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30 Suppl 1:S5-14.
- Pulvirenti J, Herrera P, Venkataraman P, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era. *AIDS Patient Care STDS*. 2003 Jun;17(6):261-5.
- Morris A, Lundgren JD, Masur H, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis*. 2004 Oct;10(10):1713-20.
- Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. March 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Intern Med*. 1996 Mar 15;124(6):585-99.
- Broaddus C, Dake MD, Stulbarg MS, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1985 Jun;102(6):747-52.
- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official american thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 1;183(1):96-128. [Texto completo](#)
- Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD006150. [Texto completo](#)

Referências

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman FC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853-60. [Texto completo](#)
2. Kim JH, Pseudos G Jr, Gonzalez E, et al. All-cause mortality in hospitalized HIV-infected patients at an acute tertiary care hospital with a comprehensive outpatient HIV care program in New York City in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Infection*. 2013 Apr;41(2):545-51.
3. Murray JF, Nadel JA, Mason RJ. Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine. 4th ed. 2005, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

4. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1999 Apr 17;353(9161):1293-8.
5. Buchacz K, Lau B, Jing Y, et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000-2010. *J Infect Dis*. 2016 Sep 15;214(6):862-72. [Texto completo](#)
6. Phair J, Munoz A, Detels R, 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 Jan 18;322(3):161-5.
7. Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, et al. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):60-6.
8. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the U.S. in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30 Suppl 1:S5-14.
9. Pulvirenti J, Herrera P, Venkataraman P, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era. *AIDS Patient Care STDS*. 2003 Jun;17(6):261-5.
10. Lundberg BE, Davidson AJ, Burman WJ. Epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in an era of effective prophylaxis: the relative contribution of non-adherence and drug failure. *AIDS*. 2000 Nov 10;14(16):2559-66.
11. Huang L, Hecht FM. Why does *Pneumocystis carinii* pneumonia still occur? *AIDS*. 2000 Nov 10;14(16):2611-2.
12. López-Sánchez C, Falcó V, Burgos J, et al. Epidemiology and long-term survival in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the HAART era: experience in a university hospital and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar;94(12):e681. [Texto completo](#)
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV prevalence estimates: United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Oct 3;57(39):1073-6. [Texto completo](#)
14. Fisk DT, Meshnick S, Kazanjian PH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):70-8.
15. Taylor SM, Meshnick SR, Worodria W, et al. Low prevalence of *Pneumocystis jirovecii* lung colonization in Ugandan HIV-infected patients hospitalized with non-*Pneumocystis* pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Feb;72(2):139-43.
16. Nesheim SR, Kopogiannis BG, Soe SM, 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 Jul;120(1):100-9.

17. Kovacs A, Frederick T, Church J, et al. CD4 T-lymphocyte counts and *Pneumocystis carinii* pneumonia in pediatric HIV infection. *JAMA*. 1991 Apr 3;265(13):1698-703.
18. Morris A, Lundgren JD, Masur H, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis*. 2004 Oct;10(10):1713-20.
19. Kaplan JE, Masur H, 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. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-8):1-52.
20. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2007 May;26(5):663-70.
21. Gilmartin GS, Koziel H. *Pneumocystis carinii* pneumonia in adult non-HIV disorders. *J Intensive Care Med*. 2002;17:283-301.
22. Pareja JGR, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1998 May;113(5):1215-24.
23. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:5-13.
24. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, et al. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1242.e11-7.
25. Bienvenu AL, Traore K, Plekhanova I, et al. *Pneumocystis pneumonia* suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis*. 2016 May;46:11-7.
26. Ling C, Qian S, Wang Q, et al. *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV children: a 10-year retrospective study. *Clin Respir J*. 2016 Feb 15 [Epub ahead of print].
27. Maini R, Henderson KL, Sheridan EA, et al. Increasing *Pneumocystis Pneumonia*, England, UK, 2000-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013 Mar;19(3):386-92. [Texto completo](#)
28. Harigai M, Koike R, Miyasaka M, et al. *Pneumocystis pneumonia* associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1874-6.
29. Imaizumi K, Sugishita M, Usui M, et al. Pulmonary infectious complications associated with anti-TNFalpha therapy (infliximab) for rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2006;45(10):685-8.
30. Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(5):475-8.
31. Lahiff C, Khiraron OB, Nolan N, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a patient on etanercept for psoriatic arthritis. *Ir J Med Sci*. 2007 Dec;176(4):309-11
32. Mori S, Imamura S, Fiyofiji C, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis as a complication of treatment with infliximab, anti-tumor necrosis factor alpha neutralizing antibody. *Mod Rheumatol*. 2006;16(1):58-62.

33. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, et al. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. 2013 Jul;144(1):258-265.
34. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med. 1984 May;100(5):663-71.
35. Mansharamani NG, Garland R, Delaney G, et al. Management and outcome patterns for adult Pneumocystis carinii pneumonia, 1985 to 1995: comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. Chest. 2000 Sep;118(3):704-11.
36. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi. Nature. 1988;334:519-522.
37. Stringer JR, Cushion MT, Wakefield AE. New nomenclature for the genus Pneumocystis. J Eukaryot Microbiol. 2001;Suppl:184S-189S.
38. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, et al. A new name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from humans. Emerg Infect Dis. 2002 Sep;8(9):891-6. [Texto completo](#)
39. Limper AH, Offord KP, Smith TF, et al. Pneumocystis carinii pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. Am Rev Respir Dis. 1989 Nov;140(5):1204-9.
40. Leoung GS. Pneumocystosis and HIV. HIV InSite Knowledge Base. January 2006 [internet publication]. [Texto completo](#)
41. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegeners granulomatosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(3 Pt 1):795-799.
42. Green H, Paul M, Vidal J, et al. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clinic Proc. 2007 Sep;82(9):1052-9.
43. National Institutes of Health; Centers for Disease Control and Prevention; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. December 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
44. Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. March 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
45. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, et al. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? Clin Infect Dis. 2010 Sep 1;51(5):611-9.

46. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD005590. [Texto completo](#)
47. Helweg-Larsen J, Tsolaki AJ, Miller RF, et al. Clusters of *Pneumocystis carinii* pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping. *QJM*. 1998 Dec;91(12):813-20.
48. Olsson M, Lidman C, Latouche S, et al. Identification of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* gene sequences in filtered air in hospital environments. *J Clin Microbiol*. 1998 Jun;36(6):1737-40.
49. Schmoldt S, Schuegger R, Wendler T, et al. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. *J Clin Microbiol*. 2008 Mar;46(3):966-71.
50. Morris A, Beard CB, Huang L. Update on the epidemiology and transmission of *Pneumocystis carinii*. *Microbes Infect*. 2002 Jan;4(1):95-103.
51. Zheng M, Shellito JE, Marrero L, et al. CD4+ T cell-independent vaccination against *Pneumocystis carinii* in mice. *J Clin Invest*. 2001 Nov;108(10):1469-74.
52. Wells J, Haidaris CG, Wright TW, et al. Active immunization against *Pneumocystis carinii* with a recombinant *P. carinii* antigen. *Infect Immunol*. 2006 Apr;74(4):2446-8.
53. Theus SA, Smulian AG, Steele P, et al. Immunization with the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* elicits a protective response. *Vaccine*. 1998 Jul;16(11-12):1149-57.
54. Katz MH, Baron RB, Grady D. Risk stratification of ambulatory patients suspected of *Pneumocystis pneumonia*. *Arch Intern Med*. 1991 Jan;151(1):105-10.
55. Singh N, Shafer RW, Swindells S (eds). *HIV clinical manual*. Pittsburgh, PA: ESun Technologies; 2003.
56. Fortun J, Navas E, Marti-Belda P, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients: diagnostic yield of induced sputum and immunofluorescent stain with monoclonal antibodies. *Eur Respir J*. 1992 Jun;5(6):665-9.
57. Kovacs JA, Ng VL, Masur H, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med*. 1988 Mar 10;318(10):589-93.
58. Midgley J, Parsons P, Leigh TR, et al. Increased sensitivity of immunofluorescence for detection of *Pneumocystis carinii*. *Lancet*. 1989 Dec 23-30;2(8678-8679):1523.
59. Ng VL, Virani NA, Chaisson RE, et al. Rapid detection of *Pneumocystis carinii* using a direct fluorescent monoclonal antibody stain. *J Clin Microbiol*. 1990 Oct;28(10):2228-33.
60. Harcup C, Baier HJ, Pitchenik AE. Evaluation of patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) by fiberoptic bronchoscopy. *Endoscopy*. 1985 Nov;17(6):217-20.
61. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Lancet*. 1988 Nov 5;2(8619):1049-51.

62. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Oct;169(4):967-75.
63. Huang L, Stansell J, Osmond D, et al. Performance of an algorithm to detect *Pneumocystis carinii* pneumonia in symptomatic HIV-infected persons. *Chest*. 1999 Apr;115(4):1025-32. [Texto completo](#)
64. Sankary RM, Turner J, Lipavsky A, et al. Alveolar-capillary block in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Feb;137(2):443-9.
65. Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Intern Med*. 1996 Mar 15;124(6):585-99.
66. Broaddus C, Dake MD, Stulbarg MS, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1985 Jun;102(6):747-52.
67. Fillaux J, Malvy S, Alvarez M, et al. Accuracy of a routine real-time PCR assay for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Microbiol Methods*. 2008 Oct;75(2):258-61.
68. Tuncer S, Erguven S, Kocagoz S, et al. Comparison of cytochemical staining, immunofluorescence and PCR for diagnosis of *Pneumocystis carinii* on sputum samples. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(2):125-8.
69. Larsen HH, Masur H, Kovacs JA, et al. Development and evaluation of a quantitative, touch-down, real-time PCR assay for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2002 Feb;40(2):490-4.
70. Helweg-Larsen J, Jensen JS, Lundgren B. Diagnostic use of PCR for detection of *Pneumocystis carinii* in oral wash samples. *J Clin Microbiol*. 1998 Jul;36(7):2068-72.
71. Larsen HH, Huang L, Kovacs JA, et al. A prospective, blinded study of quantitative touch-down polymerase chain reaction using oral-wash samples for diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2004 May 1;189(9):1679-83.
72. Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(3):467-71. [Texto completo](#)
73. Summah H, Zhu YG, Falagas ME, et al. Use of real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(10):1965-73.
74. Watanabe T, Yasuoka A, Tanuma J, et al. Serum (1->3) beta-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 1;49(7):1128-31. [Texto completo](#)

75. Shimizu Y, Sunaga N, Dobashi K, et al. Serum markers in interstitial pneumonia with and without *Pneumocystis jirovecii* colonization: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2009 Apr 22;9:47. [Texto completo](#)
76. Desmet S, Van Wijngaerden E, Maertens J, et al. Serum (1-3)-beta-D-glucan as a tool for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection or hematological malignancy. *J Clin Microbiol.* 2009 Dec;47(12):3871-4. [Texto completo](#)
77. Del Bono V, Mularoni A, Furfaro E, et al. Clinical evaluation of a (1,3)-beta-D-glucan assay for presumptive diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2009 Oct;16(10):1524-6. [Texto completo](#)
78. Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, et al. Clinical utility of serum beta-D-glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Intern Med.* 2009;48(4):195-202. [Texto completo](#)
79. Huang L. Clinical and translational research in pneumocystis and pneumocystis pneumonia. *Parasite.* 2011 Feb;18(1):3-11.
80. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for pneumocystis jirovecii pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2012 Jan;50(1):7-15. [Texto completo](#)
81. Li WJ, Guo YL, Liu TJ, et al. Diagnosis of pneumocystis pneumonia using serum (1-3)-β-D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis.* 2015 Dec;7(12):2214-25. [Texto completo](#)
82. Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2011 Jul 15;53(2):197-202. [Texto completo](#)
83. Wood BR, Komarow L, Zolopa AR, et al. Test performance of blood beta-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with AIDS and respiratory symptoms. *AIDS.* 2013 Mar 27;27(6):967-72.
84. Kennedy CA, Goetz MB. Atypical roentgenographic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med.* 1992 Jul;152(7):1390-8.
85. Sandhu JS, Goodman PC. Pulmonary cysts associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Radiology.* 1989 Oct;173(1):33-5.
86. Abd AG, Nierman DM, Ilowite JS, et al. Bilateral upper lobe *Pneumocystis carinii* pneumonia in a patient receiving inhaled pentamidine prophylaxis. *Chest.* 1988 Aug;94(2):329-31. [Texto completo](#)
87. Aberg JA. Coccidioidomycosis and HIV. HIV InSite Knowledge Base. March 2006. <http://hivinsite.ucsf.edu/> (last accessed 5 June 2016). [Texto completo](#)
88. Drew WL, Lalezari JP. Cytomegalovirus and HIV. HIV InSite Knowledge Base. May 2006. <http://hivinsite.ucsf.edu/> (last accessed 5 June 2016). [Texto completo](#)
89. Young EM, Goldman H. Histoplasmosis and HIV infection. HIV InSite Knowledge Base. March 2006. <http://hivinsite.ucsf.edu/> (last accessed 5 June 2016). [Texto completo](#)

90. Krown SE. Clinical characteristics of Kaposi sarcoma. HIV InSite Knowledge Base. February 2006. <http://hivinsite.ucsf.edu/> (last accessed 5 June 2016). [Texto completo](#)
91. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official american thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 1;183(1):96-128. [Texto completo](#)
92. Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1993 May 27;328(21):1521-7.
93. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, 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. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med*. 1996 May 1;124(9):792-802.
94. Benfield T, Atzori C, Miller RF, et al. Second-line salvage treatment of AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a case series and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 May 1;48(1):63-7.
95. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*. 1990 Nov 22;323(21):1451-7.
96. Bozzette SA. The use of corticosteroids in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis*. 1990 Dec;162(6):1365-9.
97. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1990 Nov 22;323(21):1444-50.
98. Montaner JS, Lawson LM, Levitt L, et al. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*. 1990 Jul 1;113(1):14-20.
99. Nielsen TL, Eeftinck Schattenkerk JK, Jensen BN, et al. Adjunctive corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: a randomized European multicenter open label study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5(7):726-31.
100. Walmsley S, Levinton C, Brunton J, et al. A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial of adjunctive corticosteroids in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia complicating the acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995 Apr 1;8(4):348-57.
101. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD006150. [Texto completo](#)
102. Wazir JF, Ansari NA. *Pneumocystis carinii* infection. Update and review. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Sep;128(9):1023-7.

103. Injean P, Eells SJ, Wu H, et al. A systematic review and meta-analysis of the data behind current recommendations for corticosteroids in non-HIV-related PCP: knowing when you are on shaky foundations. *Transplant Direct*. 2017 Feb 15;3(3):e137. [Texto completo](#)
104. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine. *Clin Infect Dis*. 2005;40:S131. [Texto completo](#)
105. Di Cocco P, Orlando G, Bonanni L, et al. A systematic review of two different trimetoprim-sulfamethoxazole regimens used to prevent *Pneumocystis jirovecii* and no prophylaxis at all in transplant recipients: appraising the evidence. *Transplant Proc*. 2009 May;41(4):1201-3.
106. Annaloro C, Della Volpe A, Usardi P, et al. Caspofungin treatment of *Pneumocystis pneumonia* during conditioning for bone marrow transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:52-54.
107. Hof H, Schnulle P. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient with Wegeners granulomatosis treated efficiently with caspofungin. *Mycoses*. 2008;51(suppl 1):65-67.
108. Powles MA, Liberator P, Anderson J, et al. Efficacy of MK-991 (L-743,872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:1985-1989.
109. Utili R, Durante-Mangoni E, Basilico C, et al. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2007;84:685-688.
110. Waters L, Nelson A. The use of caspofungin in HIV-infected individuals. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16:899-908.
111. Wickramasekaran RN, Jewell MP, Sorvillo F, et al. The changing trends and profile of pneumocystosis mortality in the United States, 1999-2014. *Mycoses*. 2017 Sep;60(9):607-15.
112. 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 May 1;183(9):1409-12. [Texto completo](#)
113. Arozullah AM, Yarnols PR, Weinstein RA, et al. A new preadmission staging system for predicting inpatient mortality from HIV-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia in the early highly active antiretroviral therapy (HAART) era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1081-6.
114. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, et al. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985 to 2006. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 15;46(4):625-33.
115. Morris A, Creasman J, Turner J, et al. Intensive care of human immunodeficiency virus-infected patients during the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 1;166(3):262-7.
116. Nickas G, Wachter RM. Outcomes of intensive care for patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):541-7.

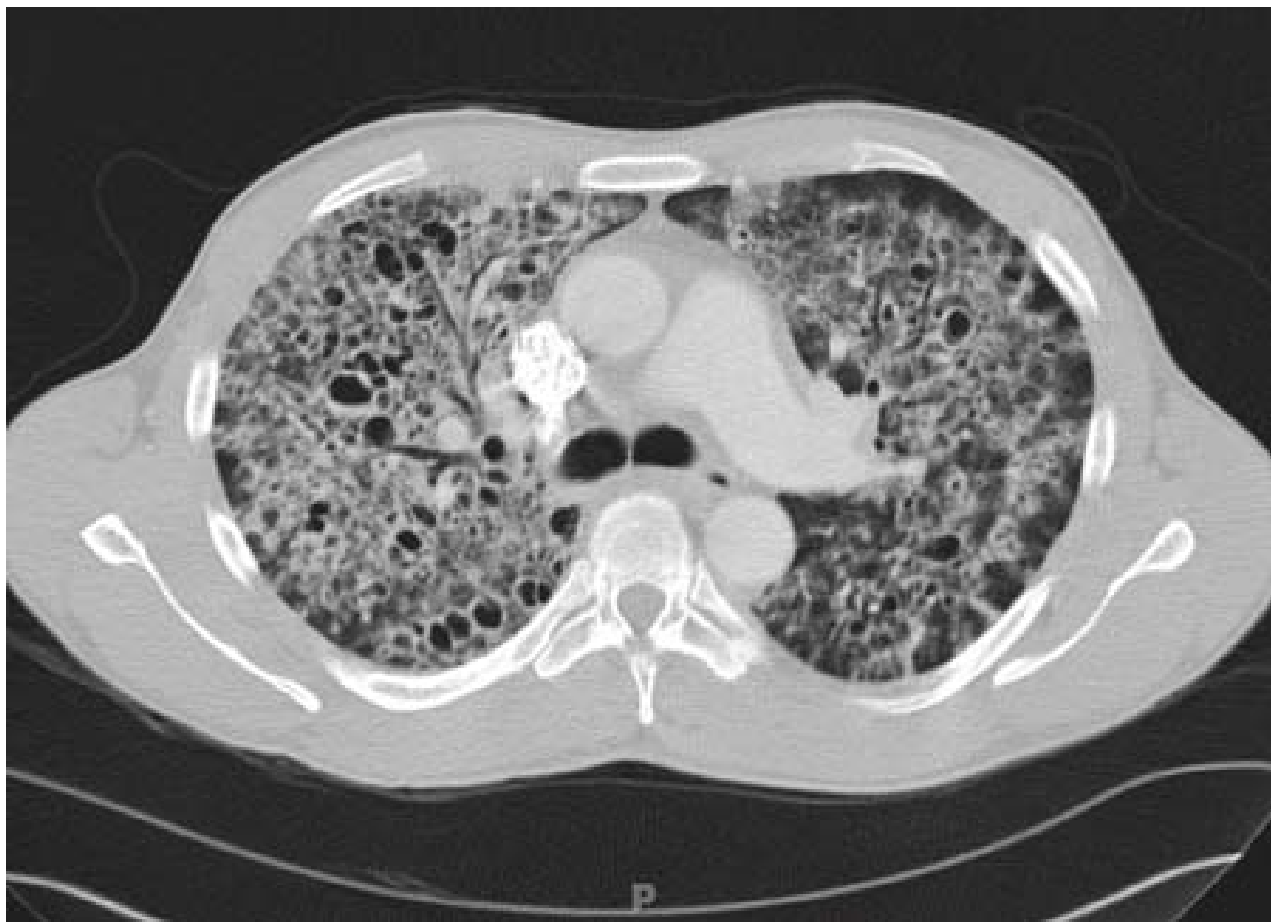
117. Powell K, Davis JL, Morris AM, et al. Survival for patients with human immunodeficiency virus admitted to the intensive care unit continues to improve in the current era of highly active antiretroviral therapy. *Chest*. 2009 Jan;135(1):11-17.
118. Wachter RM, Luce JM, Safrin S, et al. Cost and outcome of intensive care for patients with AIDS, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and severe respiratory failure. *JAMA*. 1995 Jan 18;273(3):230-5.
119. Wachter RM, Luce JM, Turner J, et al. Intensive care of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Outcome and changing patterns of utilization. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Nov;134(5):891-6.
120. Wachter RM, Russi MB, Bloch DA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and respiratory failure in AIDS. Improved outcomes and increased use of intensive care units. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Feb;143(2):251-6.
121. Morris A, Wachter RM, Luce J, et al. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS*. 2003 Jan 3;17(1):73-80.
122. Arend SM, Kroon FP, van't Wout JW. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993. An analysis of 78 cases. *Arch Intern Med*. 1995 Dec 11-25;155(22):2436-41.
123. Cao B, Wang H, Wang P, et al. Clinical parameters and outcomes of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV/AIDS patients. *Chin Med J (Engl)*. 2006 Feb 5;119(3):234-7.
124. Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JW, et al. Pneumothorax in AIDS. *Ann Intern Med*. 1991 Mar 15;114(6):455-9.
125. DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, et al. Roentgenographic patterns of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 104 patients with AIDS. *Chest*. 1987 Mar;91(3):323-7. [Texto completo](#)
126. Metersky ML, Colt HG, Olson LK, et al. AIDS-related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. *Chest*. 1995 Oct;108(4):946-51.
127. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs*. 2008;68(2):191-208.
128. Lawn SD, Török ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Feb;24(1):34-42.

Imagens



Figura 1: Radiografia torácica em pressão arterial (PA) mostrando infiltrados intersticiais pulmonares graves com pneumatoceles

Do acervo de Matthew Gingo, UPMC



*Figura 2: TC do tórax mostrando infiltrados intersticiais pulmonares bilaterais e pneumatoceles (cistos), que são típicos da pneumonia por *Pneumocystis* (PPC)*

Do acervo de Matthew Gingo, UPMC

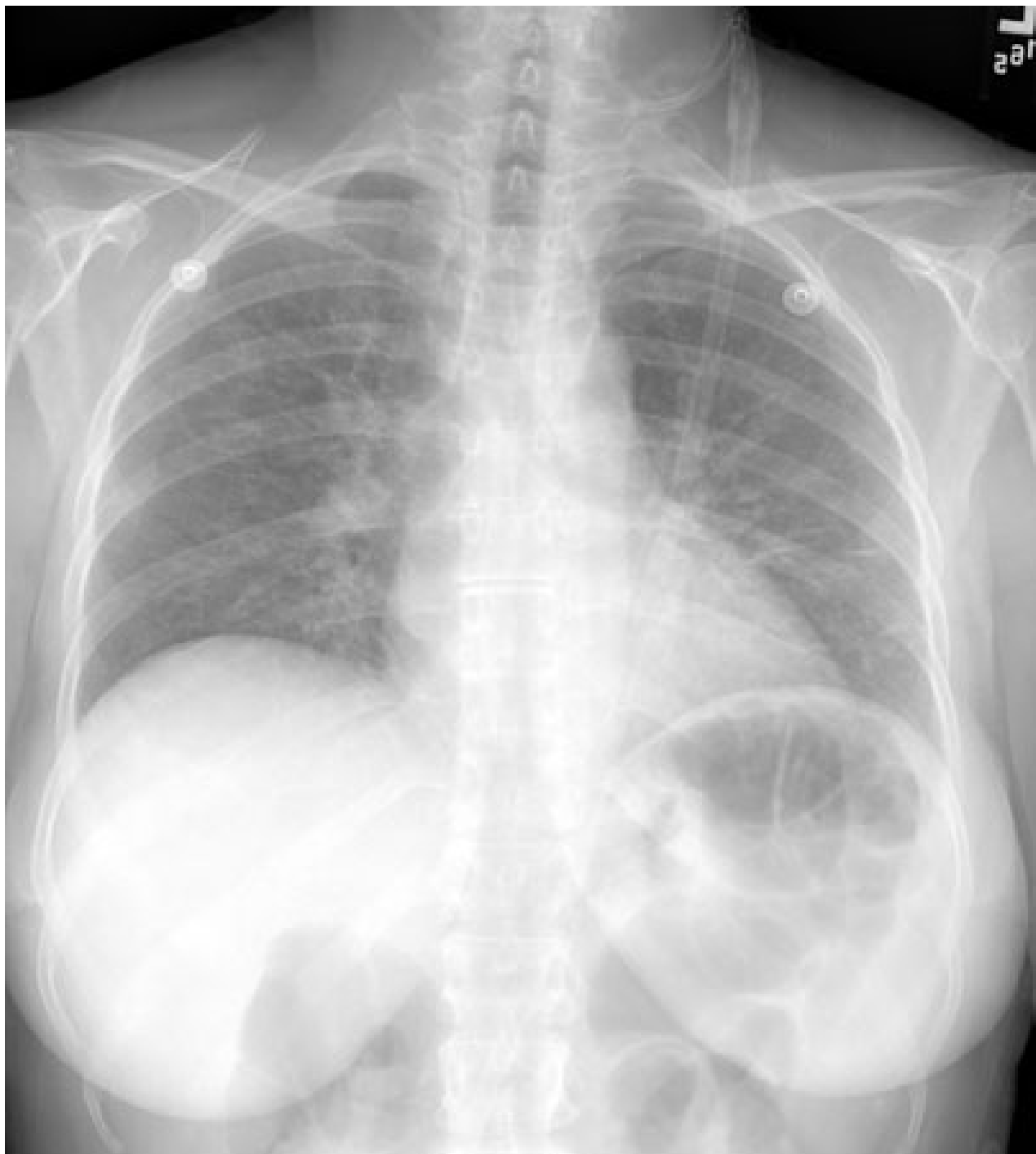
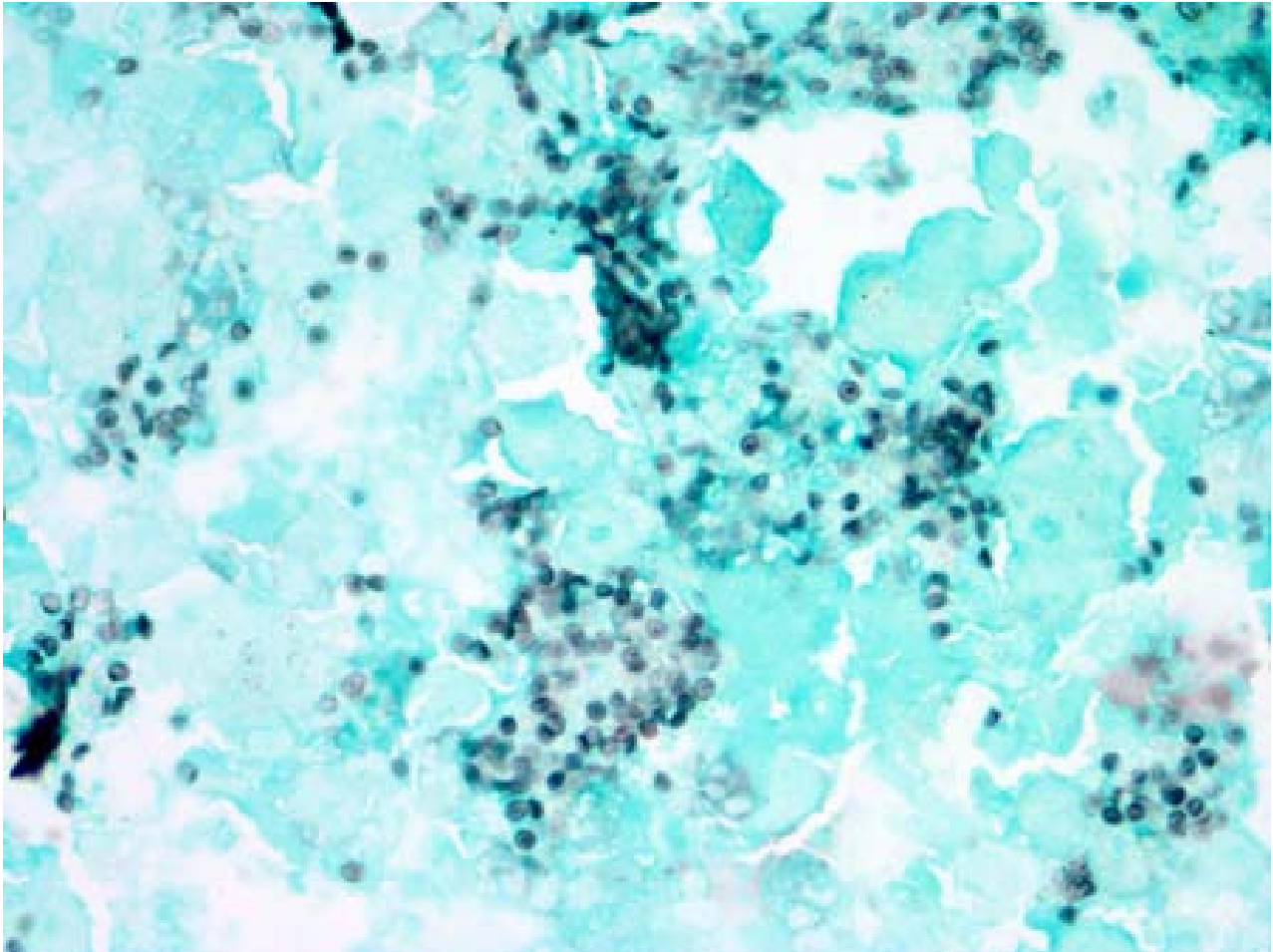


Figura 3: Radiografia torácica em pressão arterial (PA) mostrando infiltrados intersticiais pulmonares leves, reticulares e bilaterais

Do acervo de Matthew Gingo, UPMC



*Figura 4: Fotomicrografia da lavagem broncoalveolar (LBA) mostrando cistos de *Pneumocystis* corados de preto pela coloração de Grocott-Gomori com metenamina de prata (contracoloração com verde de metila)*

Do acervo de Matthew Gingo, UPMC

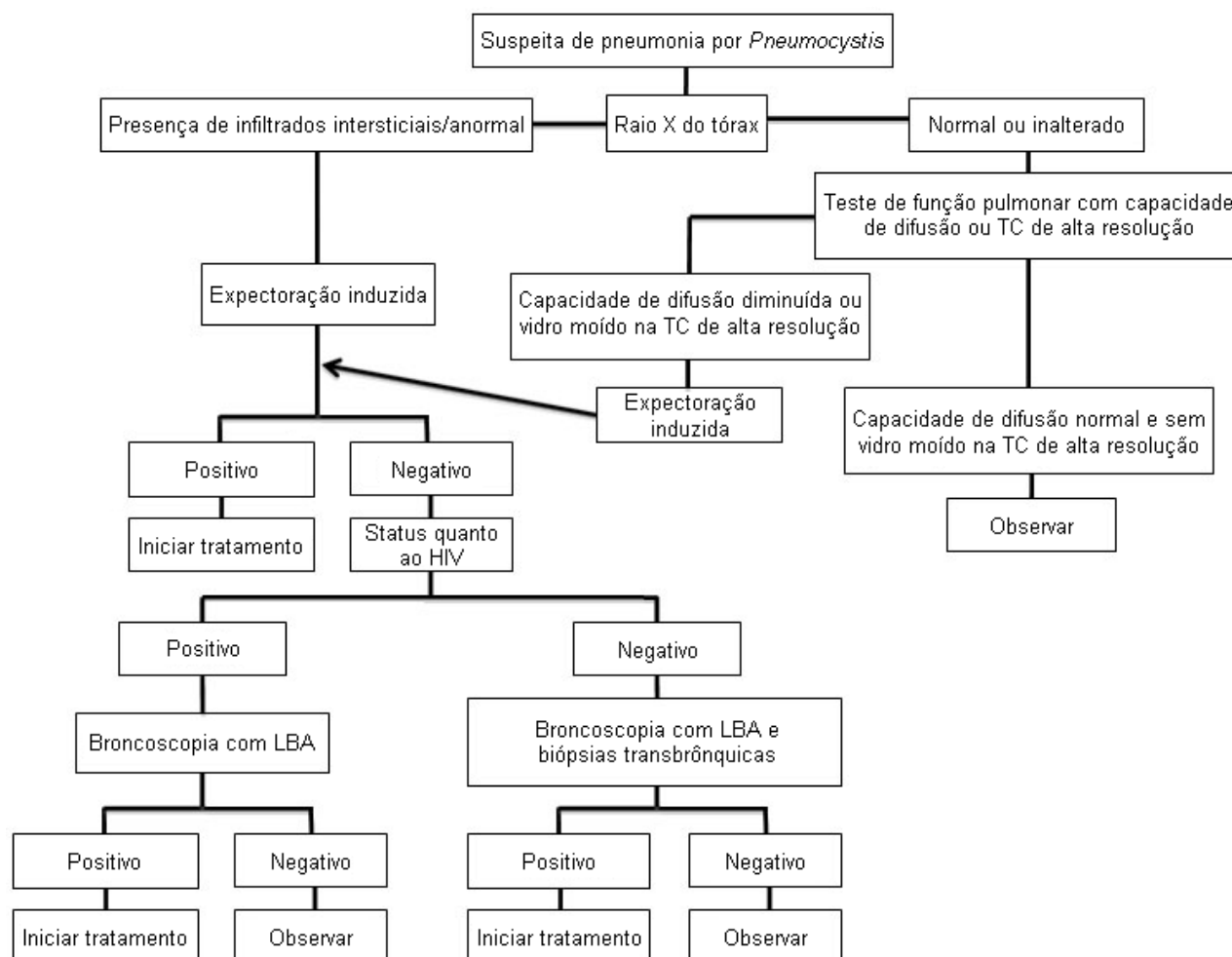


Figura 5: Algoritmo para o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis*; lavagem broncoalveolar (LBA)

Matthew Gingo, adapted from Singh, *HIV Clinical Manual*, 2003

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Alison Morris, MD, MS

Professor of Medicine

Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: AM declares that she has no competing interests.

Eric Nolley, MD

Fellow

Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: EN declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Alison Morris and Dr Eric Nolley would like to gratefully acknowledge Dr Matthew Gingo, a previous contributor to this monograph. MG declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Peter D. Walzer, MD, MSc

Associate Chief of Staff for Research

Cincinnati VA Medical Center, Professor of Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, OH

DIVULGAÇÕES: PDW declares that he has no competing interests.

David Spencer, MBChB(UCT), MMed (Wits)

Specialist Physician and Consultant

Toga Laboratory and Kimera Consultants, Edenvale, Johannesburg, South Africa

DIVULGAÇÕES: DS declares that he has no competing interests.

Graeme Meintjes, MBChB, MRCP, FCP, DipHIVMan

Infectious Diseases Physician

Institute of Infectious Diseases and Molecular Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Observatory, South Africa

DIVULGAÇÕES: GM declares that he has no competing interests.