

Pneumonia por *Pneumocystis* em 107 Doentes com Infecção por VIH Internados no Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de Santa Maria, Lisboa (2002 - 2013)



Pneumocystis Pneumonia in 107 HIV Infected Patients Admitted to the Department of Infectious Diseases at Santa Maria Hospital, Lisbon (2002 - 2013)

Vilma GRILLO¹, Aida PEREIRA²

Acta Med Port 2016 Oct;29(10):639-650 • <http://dx.doi.org/10.20344/amp.7022>

RESUMO

Introdução: A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é das doenças infecciosas oportunistas mais comuns em infectados por vírus da imunodeficiência humana, sendo, actualmente, em Portugal a infecção definidora de sida mais reportada. Os objectivos deste estudo foram, analisar as características de uma população co-infectada por vírus da imunodeficiência humana e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, comparando-a com as referências disponíveis, e avaliar comparativamente subpopulações de doentes, consoante o conhecimento prévio da infecção por vírus da imunodeficiência humana, o método de diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e o resultado na alta.

Material e Métodos: Realizámos um estudo retrospectivo pela análise dos registos clínicos de 107 doentes internados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, entre 1 de janeiro de 2002 e 31 de dezembro de 2013, com o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e vírus da imunodeficiência humana. As características epidemiológicas e clínicas foram avaliadas, incluindo o estado imunitário, a carga vírica e a terapêutica instituída e foi realizado um estudo estatístico das variáveis.

Resultados: Nesta população, os resultados demonstraram predomínio do sexo masculino (81,3%), idade entre 20 - 39 anos (59,2%), transmissão de vírus da imunodeficiência humana por via heterossexual (48,6%), e que 24,3% eram imigrantes. Apesar do conhecimento da infecção por vírus da imunodeficiência humana (62,6%), 76,2% destes doentes não apresentava seguimento médico sustentado. A contagem de linfócitos TCD4⁺ ≤ 200 células/mm³ (96,3%), carga vírica elevada e candidose orofaríngea (72%) foram os principais factores de risco para o desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, e os marcadores de gravidade, como a hipoxemia (78,5%) e a elevação da LDH (82,2%) não traduziram pior prognóstico. Apenas foi possível isolar *Pneumocystis jirovecii* (e portanto, confirmar definitivamente o diagnóstico) em 55,1% dos doentes. A terapêutica etiotrópica mais utilizada foi o trimetoprim-sulfametoxazol (91,6%), associado a corticóides (75,7%). A mortalidade foi de 13,1%.

Discussão: Na análise comparativa entre grupos, constatou-se que os doentes utilizadores de drogas injectáveis conhecem com maior frequência o estado de seropositividade para o vírus da imunodeficiência humana, previamente ao internamento, o que poderá ser explicado pela maior implementação de programas de proximidade e de rastreio oportunista junto das populações de utilizadores de drogas injectáveis. No entanto, o seguimento e tratamento não são mantidos devido à má adesão aos mesmos, pelo que os doentes apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e de outras doenças relacionadas com a sida. Apesar de a apresentação clínica da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, no grupo de doentes avaliado, ser coincidente com o quadro mais comum desta patologia, o recurso aos cuidados de saúde foi tardio, sobretudo nos doentes com apresentação inaugural da infecção por vírus da imunodeficiência humana, e o diagnóstico difícil, quer pelas características inerentes às técnicas de diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis*, à presença de infecção respiratória concomitante e ao grau de suspeição clínica.

Conclusão: Neste grupo de doentes, as características estudadas são semelhantes às descritas na literatura, particularmente considerando o padrão epidemiológico da infecção por vírus da imunodeficiência humana e *Pneumocystis jirovecii* em Portugal, sendo as principais diferenças encontradas a maior frequência de diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em utilizadores de drogas injectáveis, comparativamente ao grupo de homens que têm relações sexuais com homens, a importância de episódios prévios/recorrentes de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* como factor de risco, e a frequência em que está presente patologia pulmonar concomitante. Os doentes falecidos apresentaram menos achados imagiológicos sugestivos de *Pneumocystis jirovecii*, e a idade avançada constituiu um factor pior prognóstico nesta população.

Palavras-chave: Infecções por VIH; *Pneumocystis jirovecii*; Pneumonia por *Pneumocystis*; Portugal.

ABSTRACT

Introduction: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia remains one of the most common opportunistic illnesses in patients infected with the human immunodeficiency virus. It is currently the most reported AIDS-defining infection in Portugal. The aims of this study were to analyze the features of a human immunodeficiency virus /*Pneumocystis jirovecii* pneumonia coinfecting population, to compare it with the current literature, and to evaluate comparatively subpopulations of patients based on the previous knowledge of the human immunodeficiency virus infection, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia diagnostic method and discharge results.

Material and Methods: A retrospective, observational, non-controlled study was conducted. The 107 patients admitted to the Department of Infectious Diseases at Santa Maria Hospital, in Lisbon, between the 1st of January 2002 and the 31st of December 2013, that presented the simultaneous diagnosis of human immunodeficiency virus infection and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia were included. We studied epidemiologic and clinical data collected from the patient files, including immunity status, human immunodeficiency

1. Departamento de Infeciologia. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Aida Pereira. aida_pereirav@yahoo.com.br

Recebido: 20 de setembro de 2015 - Aceite: 27 de abril de 2016 | Copyright © Ordem dos Médicos 2016



virus viral load and treatment options. The variables were analyzed using the Chi-Squared and Mann-Whitney tests.

Results: Data from this population evidenced male predominance (81.3%), patient age between 20 - 39 years old in 59.2% and heterosexual human immunodeficiency virus transmission in 48.6%; 24.3% were immigrants. Human immunodeficiency virus infection was previously known in 62.6% patients, but 76.2% were not engaged in medical care. A TCD4⁺ cell count ≤ 200 cells/mm³, high viral load and oropharyngeal candidiasis (72%) were prevalent risk factors associated with the *Pneumocystis jirovecii* pneumonia infection; hypoxaemia (78.5%) and LDH (82.2%), which are markers of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia severity, did not translate into a worse prognosis. *Pneumocystis jirovecii* was only identified in 55.1% patients, pointing out the hardship involved in achieving a definite diagnosis. The initial drug of choice was TMP-SMX (91.6%), and corticosteroid adjuvant therapy was added in 75.7%. The in-hospital mortality was 13.1%.

Discussion: The comparative analysis between groups of patients showed that injection drug users knew more frequently their human immunodeficiency virus seropositivity before the current hospitalization, which could be explained by the presence of specific programs aiming the early human immunodeficiency virus diagnosis in this population. However, there is lack of adherence to the treatment and follow up consultations, putting them at a higher risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia infection and other AIDS related diseases. Besides showing the classic *Pneumocystis jirovecii* pneumonia presentation, healthcare seeking was delayed, especially amongst patients with newly diagnosed human immunodeficiency virus infection. Moreover, the *Pneumocystis jirovecii* pneumonia diagnosis was difficult to obtain, mainly because of the current limitations of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia diagnostic techniques, the simultaneous presence of other respiratory diseases, and the need of a high degree of clinical suspicion.

Conclusion: This population of human immunodeficiency virus and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia coinfecting patients shows similarities with the data from previous studies, particularly considering Portuguese epidemiological data. The main differences found were the *Pneumocystis jirovecii* pneumonia diagnostic frequency in injection drug users, the importance of previous/recurrent episodes of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia as a risk factor and the frequency of concurrent pulmonary diseases. The deceased patients showed less imagiologic features suggestive of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, and advanced age was found to be an indicative of worst prognosis.

Keywords: HIV Infections; *Pneumocystis jirovecii*; Pneumonia, *Pneumocystis*; Portugal.

INTRODUÇÃO

Pneumocystis jirovecii (*P. jirovecii*), anteriormente designado por *Pneumocystis carinii*, é um agente oportunista de distribuição ubíqua, com especificidade para a espécie humana. Foi identificado, pela primeira vez, no início do século XX por Carlos Chagas e, subsequentemente, por Antonio Carini, no decurso de estudos sobre *Trypanosoma*, no modelo animal.¹⁻³

P. jirovecii apresenta tropismo para as células dos alvéolos pulmonares, de localização extracelular, sendo responsável pelo desenvolvimento de uma pneumonia intersticial grave, também conhecida como pneumocistose (PPc).^{1,2,4} Dados recentes indicam que a PPc é adquirida *de novo* por inalação de quistos, como doença transmissível, por contacto próximo ou por via aérea, em imunodeficientes ou imunossuprimidos, ou através da exposição a reservatórios ambientais ainda não caracterizados, com variações sazonais.^{1,3,5-8} *Pneumocystis* apresenta um ciclo de vida bifásico, com duas formas distintas: a forma haplóide de trofozoíto, que predomina no pulmão durante a infecção, e a forma quística, que tem um papel determinante na propagação do agente.^{1,4,9}

Com o início da epidemia por vírus da imunodeficiência humana (VIH), nos anos 80, aumentou, drasticamente, a incidência e a relevância clínica de PPc, tornando-se na principal doença oportunista definidora de SIDA, sendo importante causa de morbimortalidade.^{2,3,10,11} Na altura, 70 a 80% dos infectados desenvolviam um ou mais episódios de PPc, dos quais 20 a 25% dos casos eram mortais.^{2,12} Estima-se que os valores da mortalidade por PPc oscilem entre 10% - 30%, tendo-se mantido constantes nos últimos anos.^{13,14} A evolução e a disponibilidade de terapêutica antirretroviral combinada (TARVc), a partir do final dos anos 90, e o uso de quimioprofilaxia antipneumocistose levaram à diminuição significativa no número de novos casos de PPc, sobretudo nos países desenvolvidos. No entanto, a

PPc permanece a infecção oportunista sentinela mais comum em doentes infectados por VIH ou para aqueles não aderentes às recomendações de tratamento da infecção por VIH e de prevenção das doenças oportunistas.^{1-3,12,14-18} Dados do European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) e da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam a PPc como a doença definidora de sida mais comum na Europa no ano de 2012, registada em 25% dos casos, seguida da candidose esofágica (13%) e da tuberculose pulmonar (10%).² Em Portugal, a infecção por VIH mantém-se um relevante problema de Saúde Pública, apesar da diminuição do número de casos notificados. No período de 1983 a 2013, a PPc surge como uma das doenças definidoras de sida mais frequentes, sendo, apenas, ultrapassada pela tuberculose. No entanto, é desde 2008 a doença definidora de sida mais reportada, totalizando 25,3% dos casos em 2013.¹⁹

O diagnóstico presuntivo fundamenta-se na presença de sintomatologia respiratória, febre e radiografia do tórax anormal, sendo a hipoxemia e o valor aumentado da desidrogenase láctica (LDH) as anomalias laboratoriais mais frequentes. O diagnóstico definitivo assenta na deteção de *Pneumocystis* em amostras de secreções respiratórias.^{1,2,8}

Nos infectados por VIH são referidos, como factores de risco para o desenvolvimento de PPc, a imunossupressão avançada (contagem de linfócitos TCD4⁺ < 200 células/mm³), episódios prévios/recorrentes de PPc e outras infecções oportunistas, e o desenvolvimento de PPc parece estar associado a virémia detectável.^{8,10,20-23}

Na PPc, os factores apontados como de pior prognóstico são a hipoxemia, o envolvimento pulmonar bilateral, a presença de outras infecções pulmonares concomitantes, a recaída em vez de doença primária, níveis muito elevados de LDH e do gradiente alvéolo-arterial (superior a 35 mmHg), insucesso no isolamento do agente, idade

avançada, utilização de drogas injectáveis e a má adesão à terapêutica antirretroviral, embora os resultados sejam inconsistentes.^{14,20,24-26} A utilização de corticóides melhora o prognóstico na subpopulação de doentes com hipoxemia (pressão parcial de oxigénio inferior a 70 mmHg ou com gradiente alvéolo-arterial superior a 35 mmHg, em ar ambiente), diminuindo a resposta inflamatória na PPc, a qual está na génese da perda de integridade do tecido pulmonar.^{1,27,28}

Os objectivos deste estudo foram analisar as características de uma população co-infectada por VIH e PPc, comparando-a com as referências disponíveis, e avaliar comparativamente subpopulações de doentes, consoante o conhecimento prévio da infecção por VIH, o método de diagnóstico de PPc e o resultado na alta, por forma a tentar determinar que condições individuais, clínicas, parâmetros analíticos e imagiológicos, e atitudes terapêuticas estariam associados a uma maior frequência de doença, gravidade, e a uma diferente evolução clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo pela análise dos registos clínicos de 107 doentes com o diagnóstico de PPc, infectados por VIH, internados no Serviço de Doenças Infecciosas (SDI) do Hospital de Santa Maria (HSM) – Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN), EPE, no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2002 e 31 de Dezembro de 2013.

Os dados foram obtidos por consulta dos processos clínicos, incluindo características demográficas e clínicas dos doentes com diagnóstico de PPc e co-infectados por VIH, respeitando a informação disponível à data da admissão.

Tabela 1 - Características demográficas dos 107 doentes admitidos no estudo

		Frequências	
		n	%
Género	Masculino	87	81,3
	Feminino	20	18,7
Idade	≤ 29 anos	11	10,3
	30 - 39	37	34,6
	40 - 49	35	32,7
	50 - 59	15	14,0
	> 60 anos	9	8,4
Raça	Branca	93	86,9
	Negra	14	13,1
	Portugal	81	75,7
Nacionalidade	África	13	12,2
	Américas	7	6,5
	Outros países da Europa	3	2,7
	Desconhecida	3	2,7

O diagnóstico de PPc foi considerado definitivo quando se identificou *Pneumocystis* em amostras biológicas do pulmão e presuntivo quando fundamentado no quadro clínico e na resposta favorável à terapêutica.

Os dados foram analisados através do *software* de estatística IBM SPSS, versão 22. As variáveis categóricas foram avaliadas usando percentagens e as variáveis contínuas através da média, desvio padrão, valores mínimo e máximo. Os doentes foram, posteriormente, divididos em grupos comparativos, consoante o conhecimento prévio da infecção por VIH, diagnóstico definitivo versus presuntivo, e o resultado na altura da alta. Neste último grupo foram excluídos da análise os doentes transferidos para outras instituições, ou que requereram alta contra parecer médico. As diferenças entre variáveis foram aferidas utilizando o teste Qui-Quadrado, para as variáveis categóricas, e o teste de Mann-Whitney, para as variáveis contínuas. A significância estatística foi determinada para um *p-value* < 0,05.

RESULTADOS

As características demográficas dos 107 doentes incluídos no estudo estão representadas na Tabela 1. Assim, 81,3% (n = 87) eram do sexo masculino, sendo a razão homem/mulher de 4,35. Na admissão, o valor médio da idade correspondia a 42,2 ± 11,0 anos (mínimo 22 e máximo 72 anos).

A maioria dos doentes (77,6%, n = 83) tinha idade inferior a 50 anos, encontrando-se a distribuição etária na Fig. 1. A raça caucasiana representava 86,9% (n = 93) dos doentes e 13,1% (n = 14) eram de raça negra. Quanto à nacionalidade, a maioria (75,7%, n = 81) era Portuguesa, e os remanescentes eram originários de África (12,2%, n = 13), das Américas (6,5%, n = 7), de outros países da Europa (2,7%, n = 3). Em 2,7% (n = 3) não havia informação sobre a sua nacionalidade.

A transmissão por via heterossexual foi a mais frequente (48,6%, n = 52), seguida pelos utilizadores de drogas injectáveis (27,1%, n = 29), pela dos homens que têm relações sexuais com homens (HSH) (15,9%, n = 17). Em 8,4% (n = 9) dos casos não foi possível apurar a via de transmissão (Tabela 2).

A maioria dos doentes, isto é 62,6% (n = 67), já tinha conhecimento da infecção por VIH, no entanto para 37,4% (n = 40) a PPc constituiu-se como o diagnóstico inaugural da infecção por VIH. Dos 67 doentes que conheciam o seu estado de seropositividade para VIH, a maioria (76,1%, n = 51) não tinha acompanhamento médico ou era seguido de forma esporádica. Vinte e dois doentes (32,8%) nunca tinham iniciado TARVc e dos 45 doentes (67,2%) que haviam iniciado terapêutica, apenas 17 (37,8%) a cumpriam de forma regular (Tabela 2).

Em média, o diagnóstico de infecção por VIH foi feito aos 38,57 ± 12,87 anos. Dos 107 doentes, apenas um deles estava infectado por VIH tipo 2. A média da contagem de linfócitos TCD4⁺ foi de 51,93 ± 62,19/mm³ (mínimo 1 e máximo 319) e 84,1% dos doentes apresentava contagem de TCD4⁺ ≤ 100 células/mm³ (n = 90), 12,1% (n = 13) entre

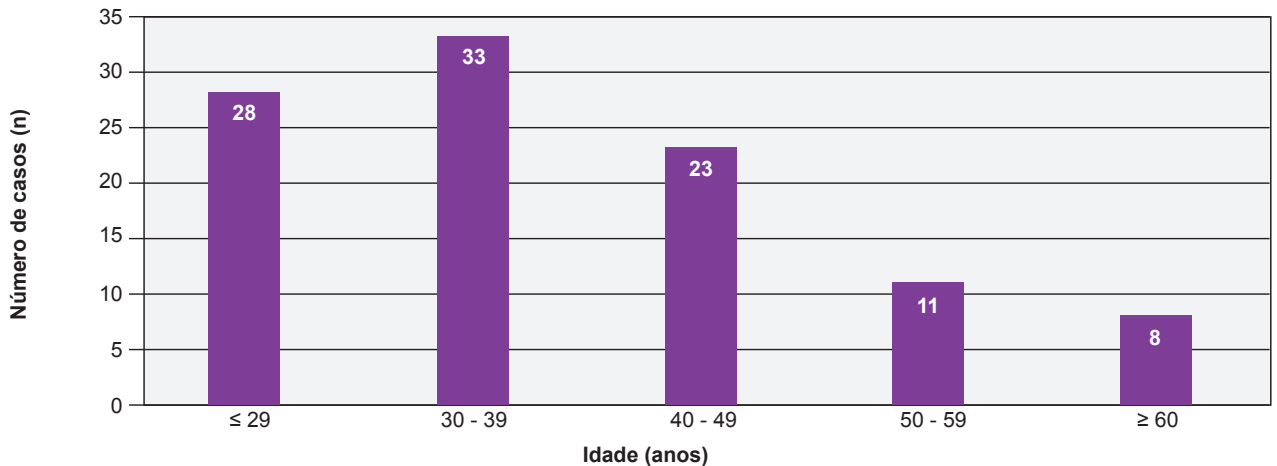


Figura 1 - Distribuição dos 103 doentes por grupos etários, à data do diagnóstico da infeção por VIH

101 e 200/mm³ e 3,7% (n = 4) superior a 200/mm³. Quanto à percentagem de TCD4⁺, variou entre 0,4% e 27,7%, com média de 6,2%. Quatro dos doentes (3,7%) pertenciam à classificação C2 do CDC para a infeção por VIH à data do internamento, apresentando uma percentagem de TCD4⁺ de 7,6%, 8,2% e 27,7% (dados ausentes para um dos doentes). Em relação à carga vírica obtiveram-se 80 registos, sendo a média 5,45 ± 0,72 log, com valores compreendidos entre 3,83 log (6 778 cópias/mL) e 8,03 log (108 000 000 cópias/mL).

O ano de 2002 registou o maior número de casos de PPc (n = 15), verificando-se uma diminuição do número de doentes internados, com mínimo em 2007 (n = 1) e atingindo-se novo pico em 2010 (n = 12), mantendo-se desde então a tendência de descida, com cinco doentes em 2013 (Fig. 2).

O sintoma mais vezes descrito foi a tosse (89,7%), sendo em 56,3% dos casos não produtiva, seguida da dispneia (72,9%), da febre (70,1%) e de sintomas constitucionais (astenia, anorexia, perda ponderal; 65,4%). O tempo médio

da evolução da sintomatologia foi de 32,67 ± 35,36 dias, oscilando entre dois e 180 dias. Ao exame objectivo, 48,6% dos doentes apresentava ferveores na auscultação pulmonar, em 13,1% foram identificados outros achados auscultatórios e em 38,3% a semiologia pulmonar era normal (Tabela 3).

A hipoxemia foi um achado frequente, registado em 78,5% dos doentes, e a LDH estava aumentada em 82,2% deles (Tabela 4). Do ponto de vista radiológico 81,3% dos doentes apresentava um padrão compatível com PPc (infiltrados intersticiais difusos, padrão em vidro despolido, nódulos ou quistos parenquimatosos), em 12,1% identificaram-se outros achados e em 2,8% o radiograma do tórax era normal. Em 95,3% dos doentes estava presente, em simultâneo, outra(s) patologia(s), que em 35,3% dos casos era definidora de sida. As patologias concomitantes afectavam o pulmão em 47,1% dos doentes, sendo a coinfeção por outro agente responsável por doença respiratória (n = 34) e a tuberculose pulmonar (TP) (n = 7) as mais referidas. A candidose orofaríngea foi apontada em 72% dos 107

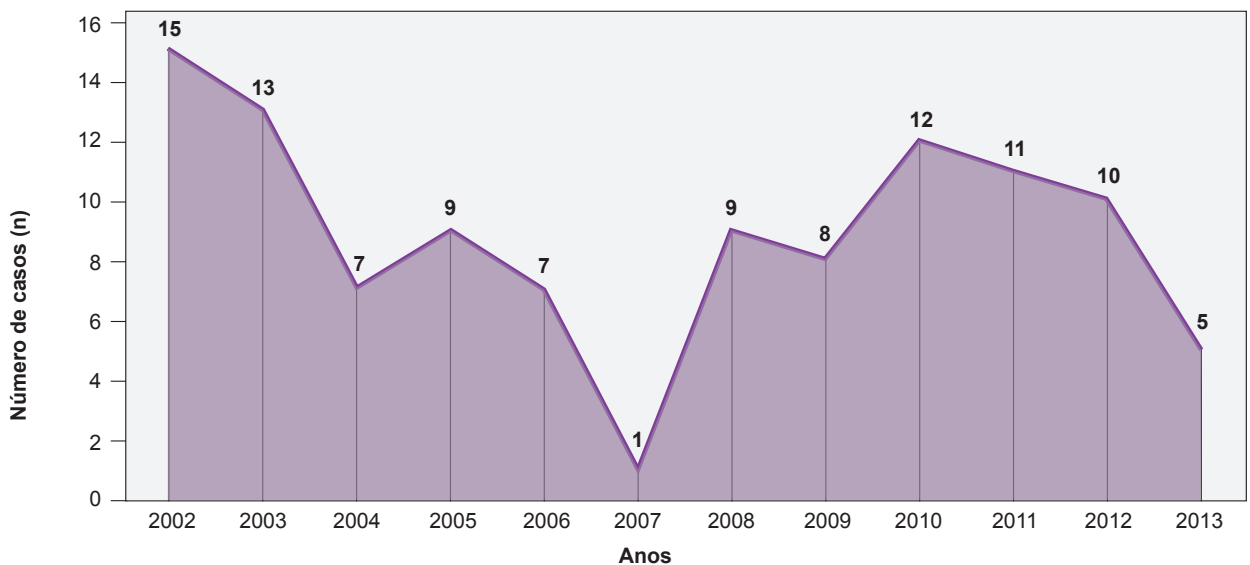


Figura 2 - Variação anual do número de casos de PPc, no período 2002 - 2013

Tabela 2 - Vias de transmissão de VIH, e seguimento e tratamento em ambulatório dos doentes com conhecimento prévio da seropositividade para VIH

		Frequências	
		n	%
Via de transmissão de VIH	Heterossexual	52	48,6
	UDI	29	27,1
	HSH	17	15,9
	Desconhecida	9	8,4
Conhecimento da infecção por VIH	Sim	67	62,6
	Não	40	37,4
Seguimento em consulta de imunodepressão	Sim, regular	16	23,9
	Sim, irregular	18	26,9
	Sem seguimento	33	49,3
TARV	Sim	17	25,4
	Não iniciou	22	32,8
	Suspendeu	28	41,8

VIH: Vírus da imunodeficiência humana; UDI: Utilizadores de drogas injectáveis; HSH: Homens que têm relações sexuais com homens; TARV: Terapêutica antirretrovírica

indivíduos (n = 77).

Pneumocystis foi identificado em 55,1% dos doentes (n = 59), em amostras clínicas com a seguinte distribuição: no lavado broncoalveolar em 61% (n = 36), na expectoração em 22% (n = 13), nas secreções brônquicas em 15,3% (n = 9) e na biopsia brônquica em 1,7% (n = 1). Nos restantes assumiu-se o diagnóstico clínico (presuntivo) (Tabela 4).

Dos doentes que conheciam previamente a seropositividade para VIH, 74,6% (n = 50) não realizava profilaxia para PPC, e dos 10 que cumpriam esta medida, sete faziam-no com TMP-SMX, um com pentamidina inalatória,

Tabela 3 - Apresentação clínica dos 107 doentes incluídos no estudo

		Frequências	
		n	%
Sintomas			
Tosse		96	89,7
Dispneia		78	72,9
Febre		75	70,1
Sintomas constitucionais		70	65,4
Sintomas de outros sistemas		28	26,2
Outros sintomas respiratórios		15	14,0
Sinais			
Auscultação pulmonar	Fervores	52	48,6
	Normal	41	38,3
	Outros achados auscultatórios	14	13,1

um com dapsona e atovaquona e em um doente desconhece-se qual tinha sido a quimioprofilaxia utilizada. Três dos doentes tinham registo de um episódio passado de PPC, sendo que apenas um realizava profilaxia secundária, com TMP-SMX.

TMP-SMX foi prescrito em 91,6% (n = 98), optando-se por clindamicina associada a primaquina em 7,5% (n = 8) e atovaquona em 0,9% (n = 1) dos doentes. Dos nove doentes que iniciaram regimes terapêuticos alternativos ao TMP-SMX, sete tinham documentados episódios prévios de toxicidade a este agente. Em 75,7% (n = 81) dos doentes foi ainda associada, como terapêutica adjuvante, corticoterapia. Em 24,3% (n = 26) dos doentes foi necessário modificar a terapêutica com TMP-SMX por toxicidade (n = 25) ou por não ter havido resposta à terapêutica instituída (n = 1). O efeito adverso ao TMP-SMX mais frequente foi a toxidermia (34,6%, n = 9), seguido de hipercalemia (15,4%, n = 4) e pancitopenia (11,5%, n = 3). A terapêutica de substituição instituída foi a clindamicina associada à primaquina e atovaquona, respectivamente em 88,5% (n = 23) e 11,5% (n = 3) dos casos. Dos 23 doentes tratados com o regime de substituição com clindamicina mais primaquina, 17,4% (n = 4) desenvolveu toxicidade (três com metahemoglobinemia à primaquina e um com toxidermia à clindamicina), sendo esta associação substituída pela atovaquona.

Dos 107 doentes, 89 (83,2%) foram considerados curados, três (2,8%) requereram alta contra parecer médico, um (0,9%) foi transferido para outra unidade de saúde e 14 (13,1%) faleceram. Destes 14 doentes, 92,9% (n = 13) apresentavam outra(s) patologias(s), sendo em 42,9% (n = 6) do foro respiratório (dois doentes com pneumonia por *Staphylococcus aureus*, um doente com pneumonia por *Klebsiella pneumoniae*, um doente com pneumonia sem agente identificado, um doente com tuberculose e um doente com bronquiectasias infectadas e pneumonite intersticial linfocitária). A gravidade do quadro clínico nos doentes que faleceram, justificou a introdução de corticóides em todos

Tabela 4 - Resultados da avaliação laboratorial e imagiológica nos 107 doentes incluídos no estudo

		Frequências	
		n	%
LDH aumentada		88	82,2
Hipoxemia		84	78,5
Radiografia de tórax	Compatível com PPC	87	81,3
	Outros achados	13	12,1
	Normal	3	2,8
Identificação de <i>Pneumocystis</i>	LBA	36	61,0
	Expectoração	13	22,0
	Secreções brônquicas	9	15,3
Biopsia brônquica		1	1,7

LDH: Desidrogenase láctica; LBA: Lavado broncoalveolar; PPC: Pneumonia por *Pneumocystis*

eles. Em 10 deles verificou-se um agravamento progressivo do quadro respiratório, apesar da terapêutica, culminando no falecimento. Dos restantes quatro doentes, um apresentou agravamento do quadro respiratório e desenvolveu,

simultaneamente, sépsis por *Pseudomonas aeruginosa*, noutro verificou-se agravamento respiratório e discrasia hemorrágica concomitante, no terceiro documentou-se sépsis por *Salmonella enteritidis* e, finalmente, um doente faleceu

Tabela 5 - Análise comparativa entre doentes em que a PPC foi a apresentação inaugural da infecção por VIH em comparação com aqueles que tinham conhecimento prévio de estarem infectados por VIH.

	Apresentação inaugural (%)	Conhecimento prévio VIH (%)	p-value (< 0,05)
Género masculino	72,5	86,6	0,071
Nacionalidade portuguesa	65,0	82,1	0,017
Leucodérmico	85,0	88,1	0,650
Idade na admissão (anos)	45,58 ± 12,32	40,25 ± 9,70	0,077
Tempo de internamento (dias)	32,40 ± 20,91	25,88 ± 24,19	0,028
HSH	20,0	14,9	0,340
Heterossexual	75,0	71,6	
UDI	2,5	41,8	0,000
Contagem TCD4* (< 100 células/mm ³)	82,5	85,1	0,141
Contagem TCD4* (células/mm ³)	41,3 ± 37,78	57,2 ± 78,87	0,462
Carga vírica (log)	5,41 ± 0,81	5,26 ± 0,57	0,393
VIH-1	100,0	98,5	0,438
CDC – C3	100,0	94	0,115
Febre	65,5	71,6	0,651
Sintomas constitucionais	77,5	58,2	0,042
Tosse não produtiva	52,5	49,3	0,948
Dispneia	75,0	71,6	0,705
Outros sintomas respiratórios	7,5	17,9	0,133
Sintomas (outros sistemas)	20,0	29,9	0,262
Tempo desde início dos sintomas	55,11 ± 44,84	21,29 ± 20,77	0,000
Semiologia respiratória normal	52,5	29,9	0,066
Fervores	37,5	55,2	
Frequência cardíaca	103,83 ± 19,75	102,05 ± 19,28	0,899
Hipoxemia	82,5	76,1	0,437
Imagiologia sugestiva de PPC	80,0	82,1	0,710
LDH (> 480U/L)	87,5	79,1	0,272
Diagnóstico definitivo de PPC	67,5	47,8	0,047
Identificação por LBA	81,5	43,8	0,022
Terapêutica com TMP-SMX	100,0	86,8	0,053
Duração da terapêutica	21,06 ± 1,06	21,62 ± 3,67	0,619
Alteração terapêutica	40,0	14,9	0,003
Terapêutica de substituição (clindamicina e primaquina)	75,0	70	0,640
Corticóides	75,0	76,1	0,896
Início de profilaxia secundária	82,5	68,7	0,115
Profilaxia com TMP-SMX	51,5	71,7	0,284
TARV no internamento	60,0	38,8	0,034
Reinternamento por PPC	2,5	11,9	0,089
Outra patologia definidora de sida	32,5	34,3	0,846
Outra patologia	92,5	97	0,284

VIH: Vírus da imunodeficiência humana; HSH: Homens que têm relações sexuais com homens; UDI: Utilizadores de drogas injectáveis; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; LDH: Desidrogenase láctica; LBA: Lavado broncoalveolar; TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoxazol; TARV: Terapêutica antirretrovírica combinada; PPC: Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; sida: Síndrome de imunodeficiência adquirida

na sequência de agravamento neurológico, devido a leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Verificou-se menor frequência de UDI nos doentes em que a PPc foi a apresentação inaugural da infecção por VIH, em comparação com aqueles que já tinham conhecimento prévio da seropositividade (2,5% vs 41,8%, $p = 0,000$). Os doentes com apresentação inaugural da infecção por VIH apresentavam, ainda, maior tempo médio de desenvolvimento dos sintomas (55,11 ± 44,84 dias vs 21,29 ± 20,77 dias, $p = 0,000$) e maior frequência de diagnóstico definitivo de PPc (67,5% vs 47,8%, $p = 0,047$), em comparação à daqueles que já tinham conhecimento prévio do seu estado em relação à seropositividade para VIH (Tabela 5).

Na comparação entre grupos, o diagnóstico presuntivo foi mais frequente em doentes do género masculino do que o diagnóstico definitivo (91,7% vs 72,9%, $p = 0,013$) e o tempo médio desde o início dos sintomas foi superior no grupo de indivíduos com diagnóstico definitivo (41,17 ± 43,48 dias vs 30,75 ± 27,43 dias, $p = 0,037$) (Tabela 6).

Comparativamente, os indivíduos falecidos tinham uma idade média, na data da admissão, superior aos doentes que tiveram alta orientados para o ambulatório (51,07 ± 13,99 anos vs 40,60 ± 9,70 anos, $p = 0,007$), e menos achados imagiológicos sugestivos de PPc (respectivamente 83,1% vs 71,4%, $p = 0,003$). Não se verificou diferença, estatisticamente significativa, quando se compararam os valores da hipoxemia e da LDH dos indivíduos que melhoraram e dos que faleceram (77,5% vs 85,7%, $p = 0,487$, respectivamente, para a hipoxemia, e 82,0% vs 92,9%, $p = 0,310$, respectivamente, para LDH) (Tabela 7).

DISCUSSÃO

Analisámos as características epidemiológicas e clínicas de uma coorte de 107 doentes com PPc, em infectados por VIH, num período de 12 anos (2002 - 2013), sendo 81,3% do sexo masculino, 59,2% com idades compreendidas entre os 20 e os 39 anos de idade, 25% dos quais imigrantes (12,2% do total originários de África). Estes dados são semelhantes às características epidemiológicas dos infectados por VIH, em Portugal (1983 - 2013).^{19,29,30}

A maioria dos doentes (48,6%) foi infectada por VIH por via heterossexual, seguindo-se os UDI (27,1%) e os HSH (15,9%), em consonância com os dados reportados para a população portuguesa de infectados por VIH.

De acordo com os dados reportados em Portugal quando se analisam os padrões das doenças oportunistas definidoras de sida, de acordo com a categoria de transmissão, verifica-se que a PPc é uma patologia frequente nos casos em que a via de transmissão é sexual (considerando as frequências relativas do diagnóstico, via HSH em 29,8%, e heterossexual em 23,3%), sendo comparativamente uma infecção menos diagnosticada no contexto de UDI.¹⁹ Tal não é concordante com os resultados obtidos neste estudo, que evidenciaram a utilização de drogas injectáveis como a segunda principal via de transmissão, ultrapassando os HSH.

Na análise comparativa entre grupos, constatou-se que os doentes com UDI conhecem com maior frequência o estado de seropositividade para VIH, previamente ao internamento, ocorrendo menos casos de PPc com apresentação inaugural da infecção por VIH neste grupo de indivíduos, diferença esta estatisticamente significativa. Tal poderá dever-se à implementação de programas de proximidade junto das populações de UDI, como o Programa de Troca de Seringas e o Programa de Identificação Precoce e Prevenção da Infecção VIH/Sida Direcionado a Utilizadores de Drogas (KLOTTHO), que promovem a modificação de comportamentos de risco e o rastreio precoce da infecção por VIH. O maior contacto com os estabelecimentos prisionais, instituições de solidariedade social e de saúde, na monitorização e tratamento da toxicod dependência pode contribuir, também, para o diagnóstico mais precoce da infecção por VIH. Apesar da precocidade do diagnóstico, o seguimento e tratamento da infecção por VIH e das suas complicações, nestes doentes, apresenta dificuldades devido à má adesão aos mesmos, como foi confirmado neste estudo, salientando a necessidade paralela de ações que contemplem a gestão do consumo de drogas injectáveis.^{24,31-33}

A TARV, pelos seus efeitos na supressão da carga vírica e na recuperação do estado imunitário, e a utilização de quimioprofilaxia anti-PPc, levaram a um decréscimo na incidência da maior parte das doenças relacionadas com a sida. No entanto, estima-se que até 50% dos doentes em que é diagnosticado um episódio de PPc não tenha tido, até então, acompanhamento regular, nem terapêutica adequada, sendo os principais motivos o desconhecimento prévio do estado da seropositividade para VIH e as dificuldades de adesão aos cuidados de saúde. Neste estudo, a maioria dos doentes já tinha conhecimento da infecção por VIH (62,6%), no entanto não estava integrada de uma forma sustentada em cuidados de saúde (76,2%), nem cumpria TARV ou profilaxia anti-PPc (74,6%, em ambos os casos), comprovando as limitações na adesão e na retenção nos cuidados de saúde a médio-longo prazo. Assim, estes doentes apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de PPc e de outras doenças relacionadas com a sida, como se verificou em 35,3% dos indivíduos estudados, que apresentavam concomitantemente outra(s) patologia(s) definidora(s) de sida.^{6,8,10,14,15,34-39}

Tendo em consideração os factores principais de risco para o desenvolvimento de PPc, os resultados de diversos estudos apontam para que até 95% dos doentes apresentem contagem de células TCD4+ < 200/mm³, valor semelhante ao que se obteve nesta coorte (96,3%). Todos os doentes revelaram uma carga vírica elevada (entre 6 778 e 108 000 000 cópias/mL), mesmo aqueles que referiam cumprir a TARV.^{1,8,10,15,22,35,39-43} A presença de episódios prévios/recorrentes de PPc não foi um factor de risco importante nesta coorte (apenas 4,5%), ao contrário da candidose orofaríngea, que foi apontada em 72% dos indivíduos.

A apresentação clínica nos doentes deste estudo foi coincidente com o que está descrito na literatura como sendo o quadro mais comum da PPc: presença de

Tabela 6 - Análise comparativa entre os doentes com diagnóstico definitivo e presuntivo da PPc

	Diagnóstico definitivo (%)	Diagnóstico presuntivo (%)	p-value (< 0,05)
Género masculino	72,9	91,7	0,013
Nacionalidade portuguesa	72,9	79,2	0,436
Leucodérmico	89,8	83,3	0,322
Idade na admissão (anos)	42,74 ± 12,21	41,31 ± 7,52	0,995
Tempo de internamento (dias)	29,48 ± 14,58	27,63 ± 19,17	0,099
HSH	18,6	14,6	0,713
Heterossexual	72,9	72,9	
UDI	23,7	31,3	0,511
Contagem TCD4* (< 100 células/mm ³)	83,1	85,4	0,282
Contagem TCD4* (células/mm ³)	44,61 ± 44,50	58,12 ± 83,92	0,797
Carga vírica (log)	5,36 ± 0,68	5,30 ± 0,72	0,706
Seguimento regular	25,0	22,9	
Seguimento irregular	18,8	34,3	0,343
Sem seguimento	56,3	42,9	
TARV ambulatorio	21,9	28,6	0,190
Profilaxia prévia anti-PPc	8,5	10,4	0,940
PPc prévia	1,7	4,2	0,441
VIH-1	98,3	100,0	0,365
CDC – C3	98,3	93,8	0,217
Febre	66,1	75,0	0,317
Sintomas constitucionais	71,2	58,3	0,164
Tosse não produtiva	52,5	47,9	0,643
Dispneia	67,8	79,2	0,188
Outros sintomas respiratórios	15,3	12,5	0,683
Sintomas (outros sistemas)	22,0	31,3	0,281
Tempo desde início dos sintomas	41,17 ± 43,48	30,75 ± 27,43	0,037
Semiologia respiratória normal	39,0	37,5	0,917
Fervores	49,2	47,9	
Frequência cardíaca	102,26 ± 20,28	103,75 ± 18,31	0,550
Hipoxemia	76,3	81,3	0,533
Imagiologia sugestiva de PPc	74,6	89,6	0,138
LDH (> 480 U/L)	84,7	79,2	0,453
Terapêutica com TMP-SMX	91,5	91,7	0,495
Duração da terapêutica	21,26 ± 3,17	21,50 ± 2,16	0,263
Alteração de terapêutica	25,4	22,9	0,764
Terapêutica de substituição (clindamicina e primaquina)	80,0	63,6	0,489
Corticóides	76,3	75,0	0,879
Início de profilaxia secundária	76,3	70,8	0,524
Profilaxia com TMP-SMX	57,8	70,6	0,738
TARV no internamento	54,2	37,5	0,084
Reinternamento por PPc	8,5	8,3	0,979
Outra patologia definidora de sida	33,9	33,3	0,951
Outra patologia	93,2	97,9	0,252

VIH: Vírus da imunodeficiência humana; HSH: Homens que têm relações sexuais com homens; UDI: Utilizadores de drogas injetáveis; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; LDH: Desidrogenase láctica; LBA: Lavado broncoalveolar; TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoxazol; TARV: Terapêutica antirretrovírica combinada; PPc: Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; sida: Síndrome de imunodeficiência adquirida

sintomas constitucionais (65,4%), febre (70,1%), tosse não produtiva (56,3%) e dispneia (72,9%), de evolução subaguda ao longo de semanas (tempo médio de evolução de $32,67 \pm 35,36$ dias). Em 38,3% dos doentes a auscultação pulmonar era normal e em 61,7% era anormal, com sinais de ferveores em 48,6% dos doentes. Em 81,3% dos doentes o padrão radiológico era sugestivo de PPC. O intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico de PPC foi superior no grupo de doentes em que a PPC foi a apresentação inaugural da infecção por VIH, em comparação com os doentes com conhecimento prévio do seu estado de seropositividade para VIH, diferença que mostrou significância estatística. O recurso mais cedo aos cuidados de saúde, por parte dos indivíduos que sabem estar infectados por VIH, e as dificuldades no diagnóstico da PPC podem justificar esta diferença.^{1,2,8,13,14,44}

A hipoxemia e o valor aumentado de LDH são indicadores complementares que reflectem a gravidade da doença e do prognóstico. No entanto, revelam pouca especificidade, pouco valor discriminativo individual e a sua relevância, como marcador de prognóstico, é discutida no contexto da terapêutica com corticóides. Valores aumentados de LDH são comuns, reflectindo o processo inflamatório em curso, com compromisso do parênquima pulmonar, podendo estar presentes noutras doenças respiratórias de etiologia infecciosa. Nesta amostra, a hipoxemia e a LDH aumentada foram identificadas na maioria dos doentes (78,5% e 82,2%, respectivamente). Todavia, não se encontrou diferença, estatisticamente significativa, para estas variáveis, quanto ao prognóstico.^{1,12,14,20,25,26,28}

O diagnóstico definitivo foi conseguido, apenas, em metade dos casos. Na PPC, a colheita por métodos invasivos de material biológico, a inexistência de métodos de cultura e o uso de quimioprofilaxia anti-PPC dificultam a possibilidade de identificação do agente. Assim, estão em estudo métodos de identificação do agente, recorrendo a técnicas não invasivas, como a avaliação sérica de 1-3- β -glucano, um componente da parede dos fungos que está presente nos quistos de *P. jirovecii*. Contudo, este biomarcador está aumentado noutras pneumonias de origem fúngica, não permitindo a diferenciação etiológica. A presença de outra infecção respiratória concomitante, complicação frequente em doentes seropositivos para VIH, verificou-se em 47,1% dos doentes, o que poderá ter dificultado, conforma apontado também por vários estudos, o diagnóstico de PPC.^{1,2,6,8,45}

Nos doentes com apresentação inaugural da infecção por VIH foi maior a probabilidade de se conseguir o diagnóstico definitivo, através da identificação de *Pneumocystis* em amostras biológicas, o que pode ter sido devido a um conjunto de factores, tais como a não utilização de antibióticos anti-*Pneumocystis*, a maior carga fúngica pulmonar, a menor suspeição clínica de PPC e o maior investimento no diagnóstico. Nos doentes em que se verificam dificuldades no diagnóstico, dadas as complexidades inerentes à recolha da amostra e às técnicas de identificação de *Pneumocystis*, ou em que o resultado do estudo da amostra foi negativo, mas em que o grau de suspeição clínica seja ele-

vado – decorrente do conhecimento prévio do estado de seropositividade para VIH, de quadro clínico, imagiológico e laboratorial sugestivos – o diagnóstico acaba por ser presuntivo. Esta situação é menos frequente quando a PPC é a apresentação inaugural de VIH.^{1,2,6,8,12,13,15} De igual forma, o maior intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo (com achado de *Pneumocystis*) pode justificar-se pelo tempo mais longo para se obter o diagnóstico definitivo, naqueles doentes em que a PPC foi o diagnóstico inaugural da infecção por VIH. As mulheres têm maior percentagem de diagnóstico definitivo do que os homens, o que poderá estar relacionado com o maior número de casos de apresentação inaugural da doença no género feminino.

TMP-SMX é o fármaco de eleição para o tratamento e profilaxia da PPC e, assim, foi a primeira opção no tratamento de 91,6% dos doentes desta coorte.^{1,3,10,28,46,47} A terapêutica com TMP-SMX está associada ao risco de toxicidade. Os efeitos adversos mais comuns são a toxidermia, a febre, a toxicidade hepática e medular e, ainda, a hipercaliemia, os quais surgem em 20% a 85% dos casos.^{12,27,37,47} Estes efeitos adversos foram replicados no presente estudo, verificando-se 23,5% de toxicidade associada ao TMP-SMX, correspondentes a 88,6% do total dos efeitos adversos reportados no processo clínico, sendo os mais comuns a toxidermia, a hipercaliemia e a toxicidade medular. A utilização continuada do fármaco em profilaxia e a colonização por *Pneumocystis* levantam preocupações relativamente à possibilidade de se selecionarem mutações de resistência que possam contribuir para o insucesso terapêutico.^{1,7,10} Quanto a este problema, a utilização de TMP-SMX em regime de profilaxia e a colonização de *Pneumocystis* podem contribuir para o risco de ocorrerem mutantes resistentes.

A taxa de mortalidade observada neste estudo, de 13,1%, está de acordo com o descrito na literatura, que refere valores entre os 10% - 30%, e que foi de 16,0% para o ano de 2011, em Portugal.^{1,3,13,14,29,48} Os doentes que faleceram apresentaram menos achados imagiológicos sugestivos de PPC. Uma vez que estes doentes se encontram em estádios de imunossupressão avançada é frequente que coexistam múltiplas patologias respiratórias como a tuberculose pulmonar, sarcoma de Kaposi ou pneumonia bacteriana, que possam mascarar a apresentação imagiológica e clínica, e se constituam como factor de agravamento de prognóstico. Os resultados de alguns estudos apontam para que até 18% dos doentes com PPC apresentem, em simultâneo, outra patologia pulmonar, valor bastante inferior ao de 47,1% observado nesta coorte.^{1,8,12,14,49} Mais de 70% dos doentes faleceu na sequência do agravamento do quadro respiratório, e 42,9% apresentava, em simultâneo, a identificação de outra etiologia responsável por doença pulmonar.

Os doentes com idade mais avançada, na data da admissão, apresentavam maior mortalidade, corroborando a literatura que aponta este como factor de pior prognóstico no contexto da PPC em infectados por VIH.^{14,20}

Não foi possível recolher informações relativamente à

Tabela 7 - Análise comparativa entre doentes com alta clinicamente melhorados e os que faleceram

	Alta ambulatorio (%)	Falecidos (%)	p-value (< 0,05)
Género masculino	78,7	92,9	0,212
Nacionalidade portuguesa	76,1	91,7	0,223
Leucodérmico	86,5	85,7	0,935
Idade na admissão (anos)	40,60 ± 9,70	51,07 ± 13,99	0,007
Tempo de internamento (dias)	26,98 ± 18,19	40,0 ± 66,36	0,773
HSH	18,0	7,1	0,558
Heterossexual	73,0	85,7	
UDI	27,0	21,4	0,908
Contagem TCD4* (<100 células/mm ³)	82,0	92,9	0,553
Contagem TCD4* (células/mm ³)	55,89 ± 66,32	29,73 ± 30,82	0,106
Carga vírico (log)	5,45 ± 0,75	5,02 ± 0,64	0,153
Conhecimento prévio da infecção por VIH	64,0	50,0	0,314
Seguimento regular	24,6	28,6	0,950
Seguimento irregular	26,3	28,6	
Sem seguimento	49,1	42,9	
TARV ambulatorio	26,3	28,6	0,706
Profilaxia prévia anti-PPc	9,0	14,3	0,482
PPc prévia	3,4	0,0	0,486
VIH-1	98,9	100,0	0,690
CDC – C3	95,5	100,0	0,418
Febre	73,0	71,4	0,900
Sintomas constitucionais	60,7	85,7	0,069
Tosse não produtiva	51,7	42,9	0,372
Dispneia	71,9	78,6	0,603
Outros sintomas respiratórios	14,6	7,1	0,449
Sintomas (outros sistemas)	23,6	42,9	0,128
Tempo desde início dos sintomas	34,27 ± 33,70	47,50 ± 68,06	0,55
Semiologia respiratória normal	40,4	14,3	0,158
Fervores	47,2	64,3	
Frequência cardíaca	104,88 ± 17,65	107,0 ± 30,51	0,988
Hipoxemia	77,5	85,7	0,487
Imagiologia sugestiva de PPc	83,1	71,4	0,003
LDH (> 480 U/L)	82,0	92,9	0,310
Diagnóstico definitivo de PPc	55,1	50,0	0,672
Identificação por LBA	65,3	42,9	0,496
Terapêutica com TMP-SMX	91,0	92,9	0,919
Duração da terapêutica	21,85 ± 2,60	21,67 ± 1,16	0,748
Alteração de terapêutica	27,0	14,3	0,310
Terapêutica de substituição (clindamicina e primaquina)	70,8	100,0	0,850
Corticóides	71,9	100,0	0,023
Início de profilaxia secundária	80,9	35,7	0,000
Profilaxia com TMP-SMX	62,5	60,0	0,664
TARV no internamento	48,3	35,7	0,380
Outra patologia definidora sida	31,5	42,9	0,399
Outra patologia	95,5	92,9	0,668

VIH: Vírus da imunodeficiência humana; HSH: Homens que têm relações sexuais com homens; UDI: Utilizadores de drogas injectáveis; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; LDH: Desidrogenase láctica; LBA: Lavado broncoalveolar; TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoxazol; TARV: Terapêutica antirretrovírica combinada; PPc: Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; sida: Síndrome de imunodeficiência adquirida

necessidade de internamento em unidades de cuidados intensivos, e/ou de ventilação invasiva/não invasiva, devido à metodologia e à natureza dos dados constantes dos processos clínicos não informatizados, não sendo possível discernir o impacto destas variáveis na evolução clínica dos doentes.

Por ser um estudo observacional apresenta como limitações a metodologia da colheita de dados, condicionada pela informação disponível nos processos clínicos, não informatizada, e registada por diversos observadores, sujeita a variabilidade interindividual. A selecção dos doentes, baseando-se na codificação simultânea para VIH e PPc, implicou a aceitação dos critérios de diagnóstico dos médicos assistentes dos doentes em estudo, e não foram pesquisados 'missed diagnosis', o que poderá ter influenciado as características da população. A inclusão apenas de doentes sujeitos a internamento, de provável maior gravidade, poderá constituir um viés. Por fim, a existência de um grande número de diagnósticos não confirmados microbiologicamente, e de um elevado número de doentes com outras patologias concomitantes, nomeadamente respiratórias, constitui igualmente uma limitação.

CONCLUSÃO

Esta população de doentes internados com infecção por VIH e pneumonia por *P. jirovecii* apresenta características semelhantes às descritas na literatura, no entanto com algumas disparidades relacionadas com as características epidemiológicas locais da coinfeção por VIH e por *Pneumocystis*, nomeadamente a maior frequência de diagnóstico de PPc em utilizadores de drogas injectáveis, comparativamente, sobretudo, ao grupo HSH, a presença de episódios prévios/recorrentes de PPc não constituir um factor de risco importante, e a frequência em que está pre-

sente patologia pulmonar concomitante.

Apesar de se encontrarem disponíveis meios de profilaxia da PPc e TARV eficazes, ainda se verificou um elevado número de casos de PPc em infectados por VIH, mesmo que a cumprir terapêutica, com elevadas taxas de mortalidade e morbidade associadas. Assim, a promoção e o maior investimento no diagnóstico precoce da infecção por VIH, na população geral, maior retenção dos infectados nos cuidados de saúde, melhor controlo da adesão à TARV e à profilaxia das infecções oportunistas, um elevado índice de suspeição por parte dos clínicos para PPc, tornando possível o diagnóstico e instituição atempada de terapêutica específica, pode resultar na redução da morbimortalidade associada à PPc.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Eng J Med. 2004;350:2487-98.
2. Esteves F, Antunes F, Matos O. Pneumocystis e pneumocistose: o agente patogénico e a doença (105 anos de investigação). RPD. 2014;10:16-22.
3. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. Clin Microbiol Rev. 2012;25:297-317.
4. Nelly MN, Shellito JE. Current understanding of *Pneumocystis* immunology. Future Microbiol. 2010;5:43-65.
5. Miller RF, Evans HE, Copas AJ, Cassell JA. Climate and genotypes of *Pneumocystis jirovecii*. Clin Microbiol Infect. 2007;13:445-8.
6. Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, den Boon S, Kovacs J, Meshnick S, et al. HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia. Proc Am Thorac Soc. 2011;8:294-300.
7. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of *Pneumocystis* colonization. J Infect Dis. 2008;197:10-7.
8. Tietjen PA, Sax PE, Bartlett JG, Mitty J. Clinical presentation and diagnosis of *Pneumocystis* pulmonary infection in HIV-infected patients; 2013. [Consultado 2015 jan 13]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
9. Centers for Disease Control and Prevention DPDx – Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern; 2013. [Consultado 2015 mar 21]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dpdx/pneumocystis/index.html>.
10. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia. Emerg Infect Dis. 2004;10:1713-20.
11. Coelho L, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Campos DP, Veloso VG, et al. Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. PLoS One. 2014;9:e98666.
12. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2013. [Consultado 2014 set 1]. Disponível em: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
13. Radhi S, Alexander T, Ukwu M, Saleh S, Morris A. Outcome of HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia in hospitalized patients from 2000 through 2003. BMC Infect Dis. 2008;8:118.
14. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. Eur Respir J. 2012;39:730-45.
15. Buchacz K, Baker R, Palella Jr F, Chmiel J, Lichtenstein K, Novak R, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. AIDS. 2010;24:1549-59.
16. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Eng J Med. 1998;338:853-60.
17. Feinberg J. Withdrawal of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia. Lancet. 1999;353:1287.

18. Bartlett JG, Hirsch MS, Bloom A. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. 2014. [Consultado 2015 jan 13]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
19. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infeção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2013. Lisboa: Ministério da Saúde; 2014.
20. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, Edwards SG, Grant AD, Miller RF. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985–2006. *Clin Infect Dis*. 2008;46:625-33.
21. Podlekareva D, Mocroft A, Dragsted UB, Ledergerber B, Beniowski M, Lazzarin A, et al. Factors associated with the development of opportunistic infections in HIV-1-infected adults with high CD4⁺ cell counts: a EuroSIDA Study. *J Infect Dis*. 2006;194:633-41.
22. Powderly WG. Prophylaxis for opportunistic infections in an era of effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;31:597-601.
23. Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Eng J Med*. 1990;322:161-5.
24. Lewden C, Bouteloup V, Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int Epidemiol*. 2012;41:433-45.
25. Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, Junge J, Lundgren J. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-Associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 2001;119:844-51.
26. Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in *Pneumocystis carinii* pneumonia, tuberculosis, and bacterial pneumonia. *Chest*. 1995;108:415-8.
27. Castro JG, Morrison-Bryant M. Management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV infected patients: current options, challenges and future directions. *HIV AIDS*. 2010;2:123-34.
28. Sax PE, Bartlett JG, Mitty J. Treatment of *Pneumocystis* infection in HIV-infected patients; 2012. [Consultado 2015 jan 13]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
29. Direcção Geral da Saúde. Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA Portugal Infeção VIH/SIDA e Tuberculose em números – 2013. Lisboa: DGS; 2013.
30. Direcção Geral da Saúde. Infeção VIH, SIDA e Tuberculose em números 2014 - Resultados finais do ano 2013. Programa Nacional VIH/SIDA e Tuberculose. Lisboa: DGS; 2014.
31. IDU. HIV prevention drug use, HIV, and the criminal justice system; 2001. [Consultado 2015 fev 13]. Disponível em <http://www.cdc.gov/idu>.
32. Burack JH, Bangsberg D. Epidemiology and HIV transmission in injection drug users. 1998. [Consultado 2015 fev 12]. Disponível em <http://hivinsite.ucsf.edu/>.
33. Serviço de Intervenção nos Comportamentos e nas Dependências: Divisão de Estatística e Investigação e Divisão de Informação e Comunicação. Relatório Anual 2013 - A situação do país em matéria de drogas e toxicodependências. Lisboa: SICD; 2014.
34. Denis B, Guiguet M, de Castro N, Mechai F, Revest M, Mahamat A, et al. Critical importance of long-term adherence to care in HIV infected patients in the cART era: New insights from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia cases over 2004–2011 in the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *PLoS One*. 2014;9:e94183.
35. Jain SB, Wig N, Nagpal SJ, Guleria R, Pandey RM, Sharma SK. Evaluation of the current management protocols for prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and other opportunistic infections in patients living with HIV/AIDS. *AIDS Care*. 2011;23:846-50.
36. Coelho L, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium avium* complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:196-210.
37. Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:1282-90.
38. Teshale EH, Hanson DL, Wolfe MI, Brooks JT, Kaplan JE, Bort Z, et al. Reasons for lack of appropriate receipt of primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis among HIV-infected persons receiving treatment in the United States: 1994–2003. *Clin Infect Dis*. 2007;44:879-83.
39. Fauci AS, Lane HC. Doenças causadas por vírus da imunodeficiência humana: Aids e distúrbios relacionados. Em *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18ª ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. p. 1506-87.
40. Guerreiro C, Aldir I, Oliveira J, Mansinho K, Marques L, Mendão L, et al. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 Versão 1.0. Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA. Lisboa: DGS; 2015.
41. Lee C, Hsieh C, Chan T, Chen P, Chi C, Ko W. Community-onset febrile illness in HIV-infected adults: variable pathogens in terms of CD4 counts and transmission routes. *Am J Emerg Med*. 2015;33:80-7.
42. Fuji T, Nakamura T, Iwamoto A. *Pneumocystis* pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infec Chemother*. 2007;13:1-7.
43. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents; 2014. [Consultado 2015 mar 15]. Disponível em <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
44. Wilkin A, Feinberg J. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a clinical review. *Am Fam Physician*. 1999;60:1699-708.
45. Atwall SS, Puranik S, Madhav RK, Ksv A, Sharma BB, Garga UC. High resolution computed tomography lung spectrum in symptomatic adult HIV-positive patients in South-East Asian Nation. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:RC12-6.
46. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 1999;353:201-3.
47. Tietjen PA, Bartlett JG, Mitty J. Prophylaxis against *Pneumocystis* infection in HIV-infected patients. 2012. [Consultado 2015 jan 13]. Disponível em UptoDate <http://www.uptodate.com>.
48. Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, in the United States. *J Infect Dis*. 2001;183:1409-12.
49. Stover DE, Bartlett JG, Mitty J. Approach to the HIV-infected patient with pulmonary symptoms. 2012. [Consultado 2015 jan 13]. Disponível em UpToDate <http://www.uptodate.com>.