

Pneumocistose associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana na cidade do Rio de Janeiro, Brasil

Pneumocistosis asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la ciudad de Río de Janeiro, Brasil

Pneumocystis associated to the human immunodeficiency virus in the city of Rio de Janeiro, Brazil

MSc. Paula Alessandra de Souza Mantilla Giehl,^I Dr. Fabiano Guerra Sanches,^{II} MSc. Paulo César Ribeiro,^I Dr. Raimundo Wilson de Carvalho,^{II} Dr. Nicolau Maués Serra-Freire,^{II} Dr. Antonio Neres Norberg^{II}

^I Universidade Iguazu. Nova Iguazu, Rio de Janeiro, Brasil.

^{II} Universidad Autónoma de Asunción. Asunción, Paraguay.

RESUMO

Objetivo: investigou a prevalência de pneumopatia causada por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Os pacientes pesquisados foram aqueles tratados em clínicas de pneumologia de alguns hospitais da cidade do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Métodos: entre janeiro de 2009 e julho de 2010 foram examinadas 230 amostras de enxague brônquio alveolar obtidos de pacientes de ambos os sexos na faixa etária entre 14 e 41 anos. Os lavados obtidos foram corados pelo método de Giemsa e analisados por microscopia óptica.

Resultados: a prevalência geral da infecção por *P. jirovecii* foi de 23,5 % (54 infectados de 230 amostras analisadas), sendo 22,3 % no sexo masculino (32 infectados de 142 examinados) e 25,6 % no feminino (21 mulheres infectadas de 82 examinadas), não demonstrando diferença significativa entre os gêneros ($\chi^2 = 0,05$, $p > 0,05$). A correlação entre a infecção e a faixa etária indicou que a infecção aumenta conforme o aumento da idade, porém de forma insignificante ($r_s = 0,78$; $p > 0,05$). Esse aumento ocorre de tal forma que a prevalência nos grupos etários entre 26 e 41 anos representaram individualmente mais que o dobro da observada entre os pacientes mais jovens entre 15 e 25 anos.

Conclusão: os pacientes com SIDA têm grande propensão a desenvolver pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, com risco especial de colapso respiratório.

Palavras-chave: *Pneumocystis jirovecii*, pneumocistose, imunodeficiência, HIV.

RESUMEN

Objetivo: este estudio retrospectivo investigó la prevalencia de neumopatía causada por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los pacientes investigados fueron aquellos tratados en clínicas de neumología de algunos hospitales de la ciudad de Río de Janeiro, estado de Río de Janeiro, Brasil.

Métodos: entre enero de 2009 y julio de 2010 se examinaron 230 muestras de lavado bronquioalveolar obtenidas de pacientes de los 2 sexos en la franja etaria entre 14 y 41 años. Los lavados obtenidos se colorearon por el método de Giemsa y se analizaron por microscopía óptica.

Resultados: la prevalencia general de la infección por *Pneumocystis jirovecii* fue de 23,5 % (54 infectados de 230 muestras analizadas), con 22,3 % en el sexo masculino (32 infectados de 142 examinados) y 25,6 % en el femenino (21 mujeres infectadas de 82 examinadas), no demostrando diferencia significativa entre los géneros ($\chi^2 = 0,05$, $p > 0,05$). La correlación entre la infección y la franja etaria indicó que la infección aumenta conforme el incremento de la edad, sin embargo, de modo no significativo ($r_s = 0,78$; $p > 0,05$). Ese aumento ocurre de tal forma que la prevalencia en los grupos etarios entre 26 y 41 años representó, individualmente, más que el doble de la observada entre los pacientes más jóvenes de 15 a 25 años.

Conclusión: los pacientes con sida son propensos a desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, con riesgo especial de colapso respiratorio.

Palabras clave: *Pneumocystis jirovecii*, neumocistosis, inmunodeficiencia, VIH.

ABSTRACT

Objective: a retrospective study was conducted to determine the prevalence of pneumopathy due to *Pneumocystis jirovecii* in patients with the human immunodeficiency virus (HIV). The patients surveyed were being treated at pneumological clinics of several hospitals in the city of Rio de Janeiro, state of Rio de Janeiro, Brazil.

Methods: 230 bronchoalveolar lavage samples from patients of both sexes aged 14-41 were examined from January 2009 to July 2010. The lavage samples were stained by Giemsa's method and analyzed by optical microscopy.

Results: overall prevalence of infection due to *Pneumocystis jirovecii* was 23.5 % (54 infected of 230 examined), of whom 22.3 % were male (32 infected of 142 examined) and 25.6 % were female (21 infected of 82 examined), with no significant difference between the sexes ($\chi^2 = 0,05$, $p > 0,05$). On the other hand, prevalence of the infection was found to increase with age, though not significantly ($r_s = 0,78$; $p > 0,05$). This increase occurs in such a way that prevalence in the 26-41 age group more than doubles that of the 15-25 age group.

Conclusion: AIDS patients are prone to develop *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, with a marked risk of respiratory collapse.

Key words: *Pneumocystis jirovecii*, pneumocystis, immunodeficiency, HIV.

INTRODUÇÃO

A infecção humana pelo *Pneumocystis jirovecii* Frenkel, 1976 geralmente se manifesta com um quadro clínico de pneumonia. Nos últimos anos têm sido ampliadas e intensificadas as pesquisas sobre esse microrganismo infeccioso em virtude do aumento significativo de sua incidência em infectados pelo vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.^{1,2} Esse fungo foi o agente causal da epidemia de pneumonia intersticial plasmocitária ocorrida em 1952, afetando crianças debilitadas no primeiro ano de vida, provocando letalidade de aproximadamente 50 %.³ Os primeiros casos de pneumocistose humana no Brasil foram descritos na década de 60 do século passado.^{1,4}

Um grupo de pesquisadores liderados por Frenkel induziram a pneumocistose em camundongos imunossuprimidos e neles, encontraram achados histopatológicos idênticos àqueles desenvolvidos em humanos imunocomprometidos; esse modelo permitiu concluir que a doença ocorria por reatividade de infecção latente, proporcionando o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento.⁵

O fungo *P. jirovecii* era considerado o agente causal mais comum de pneumonia intersticial em crianças imunocomprometidas por causas primárias e também em indivíduos tratados com medicamentos imunossupressores após transplante de órgãos ou para o tratamento de neoplasias malignas, em especial linforreticulares, e as colagenoses.⁶ Em contraste com a doença observada nas crianças debilitadas, a taxa de letalidade, nesses casos é próxima a 100 %, e foi consideravelmente reduzida após a introdução da terapêutica com pentamidina e sulfametoxazol trimetoprim.⁷

Em 1981, o alerta do Center for Disease Control (CDC) sobre casos de pneumocistose e Sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos jovens previamente saudáveis, foi um dos primeiros sinais para o reconhecimento posterior da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), que ocorre na fase avançada da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A partir dessa época, o *P. jirovecii* aparece como um importante agente oportunista em pacientes com SIDA e uma das principais causas de óbito nesse grupo de indivíduos.⁸

A partir da constatação da associação frequente com casos de SIDA, a pneumocistose começou a ser considerada de importância, estimando-se que aproximadamente 80 % dos pacientes portadores desenvolviam a doença, razão pela qual chegou a ser considerada uma das principais causas de mortalidade nos Estados Unidos da América. Na atualidade esses índices diminuíram com o uso da terapia antirretroviral combinada com a profilaxia para a pneumocistose.^{9,10}

Esta pesquisa investiga retrospectivamente a prevalência do *P. jirovecii* em pacientes sororreagentes para o HIV e portadores de pneumopatias atendidos em hospitais da cidade do Rio de Janeiro entre janeiro de 2009 e julho de 2010, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

MÉTODOS

A pesquisa foi delineada como retrospectiva por se tratar de casos acontecidos, descritiva pela finalidade de apresentar a cenário do problema científico, e transversal porque corresponde ao período entre janeiro de 2009 e julho de 2010. O estudo envolveu 230 pacientes portadores de pneumopatias e concomitantemente, sororretores para HIV detectados pelos métodos de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) e Western blot, em duas análises de cada teste. Todos os pacientes eram cadastrados e atendidos pelos serviços de pneumologia de hospitais da cidade do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Os pacientes foram submetidos à broncoscopia depois de submetidos à anestesia local (faringe, laringe e traqueia) e em seguida, sedados com benzodiazepínicos, para na sequência, instilar-se 120 mL de solução salina estéril em alíquotas de 20 mL até o volume aspirado atingir um mínimo de 50 mL, após encunhamento em brônquio subsegmentar. Esse volume foi colocado em frasco plástico estéril e enviado sob-refrigeração ao laboratório de pesquisa em doenças parasitárias da Universidade Iguazu (UNIG). Aos lavados broncoalveolares se adicionou igual volume de solução salina estéril e centrifugou-se durante cinco minutos a 3 000 rpm. A partir do sedimento, foram confeccionados esfregaços em lâminas as quais foram coradas pelo método de Giemsa e observadas ao microscópio ótico em aumento de 1000X. Consideraram-se positivos para *P. jirovecii* os esfregaços que revelaram a presença de pequenos corpos arredondados com núcleo único corado em violeta-avermelhado escuro e citoplasma azul claro. Além disso de todos os pacientes se coletou amostras sanguíneas para a contagem dos níveis de linfócitos TCD₄.

Os dados recolhidos, foram criticados e analisados estatisticamente por automação pelo programa Bioestat 5.0.¹¹ Utilizou-se o teste de Qui-quadrado para testar as diferenças entre os coeficientes de prevalência (CP) para infecção por *P. jirovecii* em homens e mulheres; o teste de Kruskal-Wallis (H) para decidir sobre a significância das diferenças da infecção entre as faixas etárias, e a correção de Spearman (rs) para avaliar a intensidade da infecção relacionada com a faixa etária. Arbitrou-se 5 % como nível de significância para o erro do tipo I, probabilidade $p < 0,05$.

Considerações éticas: para a realização desta pesquisa foi solicitada a anuência de cada um dos participantes ou o responsável legal no caso de menores de 18 anos de idade, que preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a assinatura do termo, a íntegra do projeto foi apresentada ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Iguazu, Rio de Janeiro, Brasil.

RESULTADOS

Das 230 amostras de lavado brônquico de pacientes portadores do HIV, 148 eram de homens e 82 mulheres, com idades variando entre 15 e 41 anos. O coeficiente de prevalência geral foi CP= 23,5 % (54 positivos em 230 examinados), sendo CP= 22,3 % no sexo masculino (33 positivos entre os 148 examinados) e CP= 25,6 % no sexo feminino (21 positivos entre as 82 examinadas). Comparando os coeficientes de prevalências das faixas etárias, apurou-se diferença não significativa entre elas ($H = 0,99$; $p > 0,05$). O cálculo do coeficiente de correlação entre idade e infecção evidenciou que a correlação é direta e forte, a prevalência da infecção aumenta progressivamente de acordo com o aumento da idade ($rs = 0,78$), mas não significativa ($p > 0,05$). Esse aumento da prevalência ocorre de tal forma que a

prevalência nos grupos etários entre 26 e 41 anos representaram individualmente mais que o dobro da observada entre os pacientes entre 15 e 25 anos (tabela) (Fig.).

Tabela. Estratificação dos casos de Pneumocistose causada por *Pneumocystis jirovecii* associados à sida de acordo com a faixa etária e o sexo. Serviço de pneumologia do município do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Faixa etária	Masculino			Feminino			Total		
	No.	+	%	No.	+	%	No.	+	%
15-20	5	1	3,1	4	1	4,8	9	2	3,8
21-25	15	2	6,2	12	2	9,5	27	4	7,5
26-30	31	6	18,8	18	5	23,8	49	11	20,8
31-35	36	10	31,3	19	4	19,0	55	14	26,4
36-40	33	5	15,6	12	3	14,3	45	8	15,1
≥41	28	8	25,0	17	6	28,6	45	14	26,4
Total	148	32	100,0	82	21	100,0	230	53	100,0
(%)	21,6			25,6			23,0		

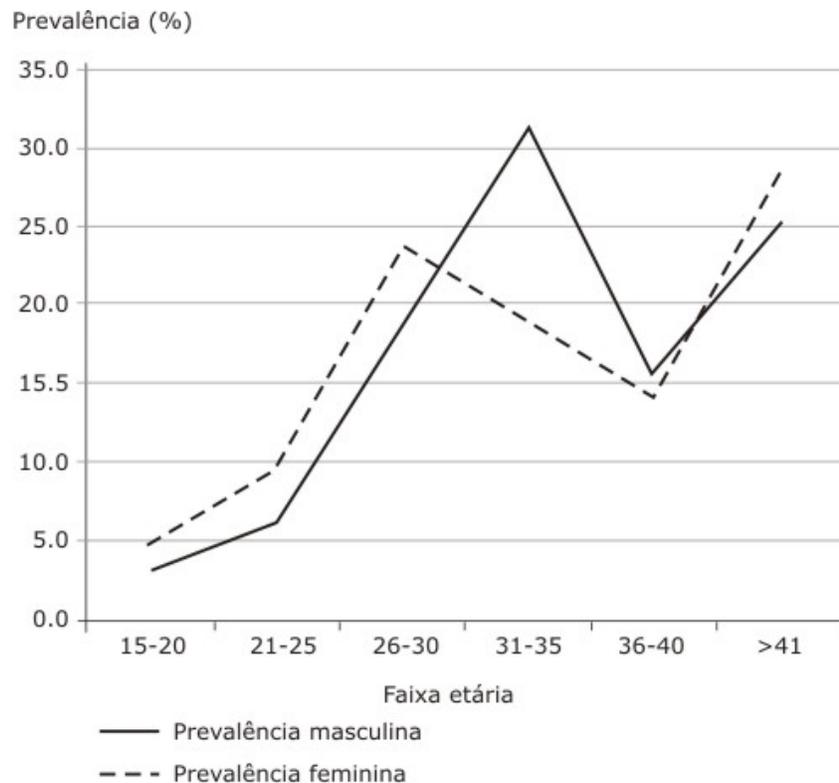


Fig. Comportamento da infecção por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com pneumocistose, portadores do vírus da imunodeficiência adquirida de acordo com a faixa etária. Serviço de pneumologia do município do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Nas amostras, quantificaram-se os níveis de linfócitos TCD₄, constatando-se que 180 (78,2 %) dos 230 infectados pelo fungo apresentaram níveis inferiores a 200 mm³ de sangue, evidenciando a grave baixa da imunidade na maioria absoluta dos pacientes.

DISCUSSÃO

A pneumonia por *P. jirovecii* em pacientes imunocomprometidos apresenta evolução com características clínicas e radiológicas variada. Há pacientes que evoluem para a morte em poucos dias, apresentando hipoxemia e evolução radiológica rápida com infiltrado granular para-hilar e extensas áreas de opacificação bilaterais. Inversamente, há aqueles com apresentação insidiosa, leve hipoxemia e lenta recuperação. Esses pacientes são portadores de um persistente infiltrado intersticial bilateral.¹¹ A dificuldade para o diagnóstico da pneumocistose foi comentado por Hargreaves *et al.*,¹² que sugeriram a necessidade de se programar melhorias no diagnóstico, o qual somente poderia ser feito com o encontro do agente em tecido pulmonar ou nas secreções respiratórias. Nesta pesquisa optou-se pela utilização de lavados broncoalveolares realizados com solução salina estéril pela instilação e aspiração da solução. Como parâmetro foi considerada positiva a amostra que apresentasse em esfregaços corpúsculos corados em violeta avermelhado escuro e citoplasma azul claro, tal como o relatado por Arora *et al.*,¹³ que ainda consideraram o lavado supracitado como método ideal pela facilidade de aplicação e pela positivação através de observação das formas características do parasito. Este método tem também a particularidade de poder ser aplicado em pacientes em diversas condições de saúde, sem a utilização de técnicas invasivas.

Nossos resultados demonstraram que pacientes imunologicamente comprometidos têm maior propensão à infecção, pois a pneumocistose demonstrou ser uma complicação comum e também grave devido, principalmente, à falência respiratória desenvolvida que dificulta as trocas gasosas e leva a debilidade orgânica.

Os dados de ocorrência conflitantes entre alguns autores,^{14,15} podem ser explicados se consideradas as relações das formas de transmissão entre os diferentes níveis de vida sócio-econômicos, representada pelos diversos países em que foram realizados os levantamentos, e as diferentes épocas em que os trabalhos foram realizados. Entretanto, não deve ser esquecida a necessidade de análises que incluam a biodiversidade genética, recentemente identificada, as diferenças étnicas do hospedeiro e as próprias técnicas de diagnósticos usadas.¹⁶ Em relação à transmissão, somente se corrobora a transmissão direta por meio de aerossóis devido à metodologia utilizada, embora o contato direto, propriamente dito, não deve ser descartado, nem a possibilidade de encontrar o agente fúngico em fômites.

Ahmad *et al.*¹⁷ encontraram taxas de mortalidade superior entre mulheres, fato que pode estar relacionado com a gravidez o que pode acarretar uma evolução fatal tanto para o conceito quanto para a mãe. Tal fato pode ser verificado indiretamente no presente trabalho, muito embora o número de pacientes masculinos amostrados tenha sido superior não foram constatadas diferenças significativas entre os coeficientes de prevalência nos sexos ($p > 0,05$). Ratificam-se ainda, os relatos de Jedlovsky & Fleishman,¹⁸ embora seus estudos não estivessem relacionados com o quadro clínico inicial da pneumonia em pacientes infectados pelo HIV, pode-se observar correlação positiva entre as prevalências apuradas e as faixas etárias, demonstrando um maior número de casos nas idades mais avançadas. Assim confirmando as indicações feitas por Barnes *et al.*¹⁹ de que a debilidade orgânica, representada pela redução dos níveis de linfócitos TCD₄ e a falta de açúcares e proteínas, são fatores importantes na epidemiologia da doença.^{1,20}

Os mecanismos de transmissão e o habitat natural do *P. jirovecii* ainda não estão esclarecidos. Evidências atuais indicam a transmissão inter-humana como o principal mecanismo de disseminação do microrganismo, que ocorre ainda na infância, período em que o indivíduo torna-se portador assintomático¹. Como Beard *et al.*¹⁶ apontaram, a maioria dos casos de pneumocistose não é resultado de infecção adquirida precocemente e sim de uma fonte relativamente comum, a transmissão por via inalatória. Demonstraram também a existência de transmissão interpessoal e evidenciaram a ocorrência do problema por reativação do agente ou por reinfeção. Esses relatos também foram confirmados pelos resultados obtidos, o que destaca às considerações de Stringer *et al.*²¹ que sugeriram a possibilidade de haver reservatórios potenciais para *P. jirovecii* nas comunidades ou nos hospitais, neste caso, os pacientes com SIDA.

Os presentes achados nesta pesquisa na cidade do Rio de Janeiro demonstram que pacientes HIV positivos têm maior propensão à infecção e que a pneumocistose, possivelmente em qualquer espaço geopolítico. Demonstrou que esta condição se constitui em complicador comum e bastante grave, principalmente por induzir à falência respiratória que dificulta as trocas gasosas e leva a debilidade orgânica.

Nas amostras do presente manuscrito quantificaram-se os níveis de linfócitos TCD₄, constatando-se que 180 (78,2 %) dos 230 infectados pelo fungo apresentaram níveis inferiores a 200 mm³ de sangue, caracterizando a grave baixa da imunidade, facilitando assim a contaminação secundária por outros patógenos oportunistas de grande patogenicidade e letalidade. Dessa maneira e a partir da análise dos resultados obtidos, conclui-se que é frequente a presença de *P. jirovecii* em pacientes sororreagentes para o vírus da imunodeficiência humana; que em aproximadamente um quarto dos pacientes HIV positivos, pode ser encontrado o microrganismo por lavado broncoalveolar independente do sexo do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coura JR. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 1256.
2. Bennett NJ, Gilroy AS. *Pneumocystis (carinii) jirovecii* pneumonia [Acessado 3 Set 2010]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/225976>
3. Vaneck J, Jirovic O. Parasitaere pneumonie, interstitielle plasmazellen pneumonie der fruehgeborenen verursacht durch *Pneumocystis carinii*. Ani Bakt. 1952;21:180.
4. Hyum B. Pneumonia intersticial plasmocelular pelo *Pneumocystis carinii*. Rev Inst Med Trop. 1962;4:261-8.
5. Frenkel JK, Good JT, Schultz JA. Latent *Pneumocystis* infection of rats, relapse, and chemotherapy. Lab Invest. 1966;15:1559-77.
6. Helweg-Larsen J, Jensen JS, Dohn B, Benfield TL, Lundgren B. Detection of *Pneumocystis* DNA in samples from patients suspected of bacterial pneumonia a case-control study. BNC Infect Dis. 2002;2:28.
7. Hugles WT, Feldman S, Chauldhary CC. Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Pediatric. 1978;92:285-91.
8. Finberg L, Saunders Manual de Clínica Pediátrica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 365.

9. 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.
10. Sandubete EC, Armas-Rodríguez Y, Paz VC. *Pneumocystis carinii*: cien años de historia. *Rev Cubana Med Trop*. 2011;63:97-116.
11. Rey L. Parasitologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 685.
12. Hargreaves NJ, Kadzakumania O, Phiris S, Lee Ch, Tang K, Saloniponi FM. *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients being registered for smear negative pulmonary tuberculosis in Malawi. *Trans R Soc Med Hyg*. 2001;95:402-8.
13. Arora SC, Mudaliar YM, Lee C, Michell D, Iredel J, Lazarus R. Non-bronchoscopic bronchoalveolar larvae in the microbiological diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Anaesthesiol Intern Care*. 2002;30:11-20.
14. Lambertucci JR, Rayes AA, Nunes F, Landazuri-Palacios JE, Nobre V. Fever of undetermined origin in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Brazil: report on 55 cases. *Rev Inst Med Trop*. 1999;41:27-32.
15. Ruffini DD, Madhi SA. The high burden of *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in African HIV-infected children hospitalized for severe pneumonia. *AIDS*. 2002;16:105-12.
16. Beard BC, Carter JL, Keely SP, Huang L, Pieniazek NJ, Moura INS. Genetic variation in *Pneumocystis jirovecii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. [Access: 2 de septiembre de 2012] Available at: <http://www.cdc.gov.nicdod/eid/6>:
17. Ahmad H, Metha NJ, Manikal, VM, Lamoste TJ, Chapnick EK, Sepkowitz DV. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in pregnancy. *Chest*. 2001;120:666-71.
18. Jedlovsky V, Fleischman JK. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* as the first presentation of HIV infection in patients older than fifty AIDS patient care. *STDS*. 2000;14:247-9.
19. Barnes PF, Lakely DL, Burman WJ. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Inf Clin North Am*. 2002;16:107-226.
20. Norberg AN, Melo-Reis CH, Queiroz MMC, Ribeiro PC, Pile E, Carvalho RW. Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com SIDA atendidos em hospitais da Baixada Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil. *Colomb Méd*. 2009;40:213-7.
21. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AF. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:891-6.

Recibido: 3 de octubre de 2012.

Aprobado: 30 de julio de 2013.

Antonio Neres Norberg. Universidade Iguazu, UNIG, Nova Iguazu, Rio de Janeiro, Brasil. Telef: 55(21) 37983868. correo eletrônico: norberg@uol.com.br
