



Pneumocistose, uma infecção oportunista

Pedro Henrique Mestrinho Pernica

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
Mestrado integrado

Orientador: Dr. António Gonçalves Candeias da Guerra Maio

Junho de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Pedro Henrique Mestrinho Pernica, que abaixo assino, estudante com número de inscrição 39945 do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridade da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, e que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assim assumo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 6 de junho de 2023

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. António Maio por toda a disponibilidade, apoio e dedicação na orientação deste trabalho. O seu valioso contributo foi imprescindível na concretização desta monografia.

Agradeço à minha família por me apoiarem incondicionalmente. Aos meus pais por todo o amor, por todos os valores transmitidos e oportunidades proporcionadas. Aos meus avós e à minha irmã por todo o carinho, força e ajuda desde sempre.

Por fim, um agradecimento aos meus amigos, por toda a motivação e sugestões, bem como por todos os momentos partilhados nestes último seis anos. Obrigado por tornarem a Covilhã numa segunda casa.

Resumo

A pneumocistose é uma infecção pulmonar causada pelo fungo *Pneumocystis jirovecii*. A colonização por este fungo é comum em grande parte da população, mas a infecção ocorre em indivíduos com imunossupressão, como portadores do vírus da imunodeficiência humana, doentes submetidos a terapias imunossupressoras ou recetores de transplantes. A incidência da pneumocistose apresenta uma distribuição mundial heterogênea. Nos países desenvolvidos, a frequência de casos tem diminuído entre a população infetada pelo vírus da imunodeficiência humana, devido à ampla adoção da profilaxia e da terapia antirretrovírica. Por outro lado, em indivíduos não portadores do vírus, a pneumocistose tem reemergido. Já nos países com menos recursos, onde a incidência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana é alta, a pneumocistose permanece uma ameaça à saúde das populações locais.

A pneumocistose pode manifestar-se de forma assintomática em indivíduos imunocompetentes ou com sintomas como dispneia, tosse não produtiva ou febre em doentes com um sistema imunitário comprometido. O diagnóstico da pneumocistose pode ser desafiador, uma vez que exige uma suspeita clínica fundamentada e a utilização de métodos diagnósticos invasivos ou tecnicamente difíceis de serem realizados em ambientes com elevada prevalência da doença.

Dado o aumento no número de indivíduos imunodeprimidos, é essencial continuar a estudar a pneumocistose. Aprofundar a nossa compreensão relativamente à transmissão, patogénese, tratamento e profilaxia da pneumocistose, poderá alterar a forma como abordamos esta doença. Esta monografia tem assim como objetivo, realizar uma revisão bibliográfica que aborde a história, epidemiologia, fisiopatologia e manifestações clínicas da pneumocistose, bem como as suas diferenças entre doentes com ou sem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, e reunir os últimos avanços e consensos quanto ao seu diagnóstico, tratamento e profilaxia.

Palavras-chave

Pneumocystis jirovecii; Pneumocistose; Imunossupressão; Tratamento; Profilaxia

Abstract

Pneumocystosis is a pulmonary infection caused by the fungus *Pneumocystis jirovecii*. Colonization by this fungus is common in a large part of the population, but infection occurs in individuals with immunosuppression, such as those with the human immunodeficiency virus, patients undergoing immunosuppressive therapies or transplant recipients. The incidence of pneumocystosis is heterogeneous around the world. In developed countries, the frequency of cases has decreased among the population infected with the human immunodeficiency virus, due to the widespread adoption of prophylaxis and antiretroviral therapy. On the other hand, in non-infected individuals, pneumocystosis has re-emerged. In countries with fewer resources, where the incidence of human immunodeficiency virus infection is high, pneumocystosis remains a threat to the health of local populations.

Pneumocystosis could be asymptomatic in immunocompetent individuals or presents with symptoms such as dyspnea, non-productive cough, or fever in patients with a compromised immune system. The diagnosis of pneumocystosis can be challenging, as it requires a well-founded clinical suspicion and the use of invasive diagnostic methods or technically difficult to perform in environments with a high prevalence of the disease.

Given the increase in the number of immunosuppressed individuals, it is essential to continue studying pneumocystosis. Enhancing our comprehension regarding the transmission, pathogenesis, management, and prevention of pneumocystosis has the potential to revolutionize our approach towards this disease. This review aims to perform a literature analysis that addresses the history, epidemiology, physiopathology, and clinical manifestations of pneumocystosis, as well as its differences between patients with or without human immunodeficiency virus infection, and to gather the latest advances and consensus regarding its diagnosis, treatment, and prophylaxis.

Keywords

Pneumocystis jirovecii; Pneumocystosis; Immunosuppression; Treatment; Prophylaxis

Índice

1. Introdução	1
2. Métodos	3
3. Epidemiologia	5
3.1. Perspetiva Histórica	5
3.2. Epidemiologia	6
3.3. Fatores de Risco	8
4. Patofisiologia	11
4.1. Agente e Ciclo de vida	11
4.2. Modo de transmissão	14
4.3. Mecanismos de doença	16
5. Manifestações Clínicas	21
6. Diagnóstico	25
6.1. Métodos de Imagem	26
6.1.1 Radiografia do Tórax	26
6.1.2 Tomografia Computorizada de Alta Resolução (TCAR)	26
6.2. Parâmetros Laboratoriais	29
6.2.1 1,3- β -D-glucano	29
6.2.1 Lactato desidrogenase (LDH)	30
6.3. Observação microscópica	30
6.4. Reação em cadeia da polimerase (PCR)	31
6.5. Amplificação isotérmica mediada por laço (LAMP)	32
6.5. Sequenciação de nova geração (NGS)	32
6.6. Endomicroscopia a Laser Confocal	32
6. Tratamento	35
7. Profilaxia	41
7.1. Profilaxia Primária	41
7.2. Profilaxia Secundária	44
8. Conclusão	45
9. Bibliografia	47

Lista de Figuras

Figura 1: Doenças definidoras de SIDA em Portugal: Tendência temporal 2012-2021	7
Figura 2: Imagem microscópica de quistos de <i>Pneumocystis jirovecii</i>	13
Figura 3: Ciclo de vida do <i>P. jirovecii</i>	13
Figura 4: Fotomicrografia eletrónica de transmissão de um trofozoíto de <i>P. carinii</i> em aderência ao epitélio alveolar	17
Figura 5: Radiografia do tórax de doente com PPJ	26
Figura 6: Achados típicos da PPJ em TCAR	27
Figura 7: TCAR em doente com agravamento da PPJ	28

Lista de Tabelas

Tabela 1: Fatores de risco para a PPJ	9
Tabela 2: Comparação entre doentes VIH positivos e negativos	21
Tabela 3: Gravidade da PPJ	23
Tabela 4: Principais regimes terapêuticos para a PPJ em adultos, com base nas principais normas e orientações clínicas	36
Tabela 5: Principais regimes terapêuticos para a PPJ em crianças, com base nas principais normas e orientações clínicas	36
Tabela 6: Ajuste renal do tratamento de 1ª linha para a PPJ	37
Tabela 7: Critérios para o início e fim da profilaxia em doentes infetados pelo VIH	41
Tabela 8: Principais regimes profiláticos da PPJ em adultos, segundo as principais normas e orientações clínicas.	43
Tabela 9: Principais regimes profiláticos da PPJ em crianças, segundo as principais normas e orientações clínicas	43

Lista de Acrónimos

CFW	Calcoflúor
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GGO	Opacidade em vidro despolido
GMS	Metenamina de Prata de Grocott-Gomori
IF	Imunofluorescência
IV	Intravenosa
LAMP	Amplificação isotérmica mediada por laço
LBA	Lavado Broncoalveolar
LDH	Lactato Desidrogenase
MSG	Glicoproteína de superfície Principal
NGS	Sequenciação genética de nova geração
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PO	Via oral
PPJ	Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SMX	Sulfametoxazol
TARV	Terapia Antirretrovírica
TBO	Azul de Toluidina
TC	Tomografia Computadorizada
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TMP	Trimetoprim
TMS-SMX	Cotrimoxazol
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

A pneumocistose é uma doença infecciosa pulmonar causada pelo fungo *Pneumocystis jirovecii*. Tratando-se de uma infecção oportunista, a Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) afeta principalmente os indivíduos imunodeprimidos, tais como os indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), doentes sobre tratamentos imunossupressores ou recetores de transplantes (1).

O *Pneumocystis jirovecii* foi identificado pela primeira vez em ratos em 1909, e em humanos na década de 40, associado a casos de pneumonia (2). Apesar disso, só na década de 80, com o início da epidemia de VIH, a pneumocistose é reconhecida como uma infecção oportunista relevante, sendo considerada uma das principais doenças definidoras da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Com a adoção cada vez mais alargada da Terapia Antirretrovírica (TARV), a sua incidência no seio da população infetada com VIH tem vindo a diminuir. No entanto, permanece uma infecção oportunista relevante (3).

Nos últimos anos, a sua incidência tem aumentado entre os doentes não infetados pelo VIH. Este aumento é justificado pela crescente população em risco, com cada vez mais indivíduos com doenças autoimunes, transplantados ou sob terapêuticas com fármacos imunossupressores (4–6).

Os doentes infetados por este fungo podem ficar assintomáticos, como é o caso dos indivíduos imunocompetentes, ou apresentar clínica sugestiva de infecção respiratória, caracterizada por dispneia, tosse não produtiva ou febre, no caso dos imunodeprimidos (7).

Diagnosticar a PPJ pode ser um desafio, visto requerer por um lado algum grau de suspeita clínica, e por outro, métodos diagnósticos que muitas vezes estão indisponíveis nos contextos onde a prevalência desta infecção é maior (8). Classicamente, o diagnóstico é realizado através da observação microscópica do pneumocisto em amostras respiratórias do doente, mas também é possível identificar o pneumocisto utilizando métodos de imunofluorescência (IF) ou com recurso a testes de reação em cadeia de polimerase (PCR) (9).

Esta monografia, tem o objetivo de realizar uma revisão bibliográfica que aborde a história, epidemiologia, patofisiologia, manifestações clínicas da pneumocistose e as suas diferenças entre os doentes com ou sem infecção por VIH, bem como reunir os avanços e consensos mais recentes, quanto ao seu diagnóstico, tratamento e profilaxia.

2. Métodos

Para a elaboração desta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos MESH e operadores booleanos: “Pneumonia, Pneumocystis”[Mesh] OR “Pneumocystis carinii”[Mesh] OR “Pneumocystis jirovecii”. A pesquisa bibliográfica foi restringida a artigos em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2012 e novembro de 2022. Os artigos pesquisados foram limitados a meta-análises, revisões sistemáticas, revisões simples, *guidelines* e ensaios clínicos.

Foi igualmente realizada uma pesquisa na base de dados SciELO utilizando as seguintes palavras-chaves: “Pneumocystis”, “Pneumocisto” e “Pneumocistose”. Após eliminação dos artigos duplicados, estas pesquisas resultaram em 315 artigos, dos quais 74 foram selecionados. Os artigos foram selecionados com base na leitura e análise do título e resumo, de forma a selecionar aqueles que abordassem a patofisiologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

A pesquisa bibliográfica foi complementada ainda por referências bibliográficas dos artigos selecionados, bem como relatórios, recomendações e *guidelines* de entidades nacionais e de organizações e comunidades médico-científicas internacionais, perfazendo um total de 81 artigos utilizados.

3. Epidemiologia

3.1. Perspetiva Histórica

O pneumocisto foi visualizado pela primeira vez em 1908 no Brasil, por Carlos Chagas, enquanto este estudava a reprodução do *Trypanosoma spp.* em ratos. Em certas amostras histológicas dos pulmões, Carlos Chagas observou formas císticas que continham no interior oito células-filhas, nunca antes descritas, e atribuiu-as erradamente a um dos estádios do ciclo de vida do *Tripanossoma cruzi*. No ano seguinte, em 1909, estas formas císticas foram visualizadas novamente por António Carinni, mas foi só em 1912 que se deu oficialmente a descoberta deste novo organismo, quando Pierre e Mme. Delanoe observaram as formas císticas em amostras histológicas de pulmões de ratos que não tinham sido infetados com *Trypanosoma spp.* A este novo organismo, classificado como protozoário, atribuíram o nome de *Pneumocystis carinii*, em honra do cientista que lhes providenciara as amostras (2,10,11). Nos anos seguintes o *Pneumocystis spp.* foi identificado em ratos, murganhos, coelhos, macacos e porquinhos-da-índia (2).

Ao longo da primeira metade do século XX, o pneumocisto foi sendo associado a alguns casos de pneumonia, principalmente na Europa. Em 1953, os cientistas checos Vanek, Jirovec e Lukes, descreveram oficialmente o *Pneumocystis spp.* como o agente etiológico em certos casos de pneumonia (2,12).

Mesmo assim, o *Pneumocystis carinii* permaneceu um organismo pouco prevalente e a pneumocistose uma infecção raramente descrita até à década de 80, altura em que adquiriu uma nova relevância. Em 1981, o pneumocisto foi identificado como agente etiológico em 5 casos de pneumonia em homens homossexuais previamente saudáveis nos Estados Unidos da América. Estes casos, marcam a primeira vez que a SIDA foi descrita oficialmente (9).

Com a epidemia do VIH, a pneumocistose torna-se uma das principais doenças definidoras da SIDA. Em 1988, com recurso à análise do genoma do *Pneumocystis spp.*, este é reclassificado como fungo, e em 1999 a espécie responsável pela infecção no Homem é renomeada para *Pneumocystis jirovecii*, permanecendo o *Pneumocystis carinii* como a espécie responsável pela infecção nos ratos (2,11).

3.2. Epidemiologia

Classicamente a pneumocistose é uma infecção oportunista associada à SIDA, sendo uma das doenças definidoras de SIDA mais prevalentes. No auge da epidemia, na década de 80, a pneumocistose era muito frequente, ocorrendo em até 75% dos indivíduos infetados pelo VIH, com uma taxa de mortalidade a rondar os 40% (9,13,14).

Na mesma década foi introduzida a profilaxia com Cotrimoxazol (Trimetoprim-Sulfametoxazol), que permitiu reduzir a mortalidade e morbidade da pneumocistose em doentes infetados pelo VIH numa era prévia à TARV (15,16). O cotrimoxazol para além de ser bem tolerado e eficaz, possui uma ampla disponibilidade e baixo custo, o que o torna num agente terapêutico ideal para uso em países em desenvolvimento (15).

A TARV foi introduzida em 1996 e revolucionou o combate à epidemia de VIH, ao transformar uma doença rapidamente fatal numa doença crónica. (16). A conjugação da TARV com o uso profilático do cotrimoxazol permitiu uma diminuição acentuada do risco de infeções oportunistas, nomeadamente da pneumocistose, em doentes infetados pelo VIH. Esta diminuição dos casos observou-se principalmente, e em maior proporção, nas populações dos países da Europa e América do Norte, onde estes fármacos estão mais facilmente disponíveis e disseminados (17,18).

Estima-se que atualmente existam no mundo entre 400 a 500 mil casos de pneumocistose por ano, com uma estimativa que teve por base 40 estudos epidemiológicos de diferentes países, no âmbito da *Leading International Fungal Education*, a apontar uma incidência global de 5,79 casos por 100,000 habitantes (7,19). De modo semelhante, estima-se uma mortalidade global entre 10 e 30%, com uma taxa de mortalidade inferior nos doentes infetados pelo VIH (0-20%), quando comparados com os não infetados (30-70%) (2,19,20).

Efetivamente, a precisão destas estimativas da incidência e mortalidade da pneumocistose sofre de uma ausência crónica de dados fidedignos, que aflige a maioria das doenças fúngicas e que se devem à falta de sistemas de vigilância regulares, ausência de uma notificação obrigatória da doença, negligência destas doenças por parte dos profissionais de saúde, dificuldades no diagnóstico e estudos publicados pouco elaborados (8,19).

A distribuição da prevalência global da PPJ é heterogénea, com uma incidência maior em países com recursos limitados, onde a implementação de medidas preventivas da transmissão do VIH e da TARV é de mais difícil execução. A PPJ é especialmente relevante na África Subsariana, onde ocorrem 70% dos casos de infeção por VIH no mundo. Apesar de ser difícil de obter estimativas fidedignas, devido à ausência de estudos epidemiológicos

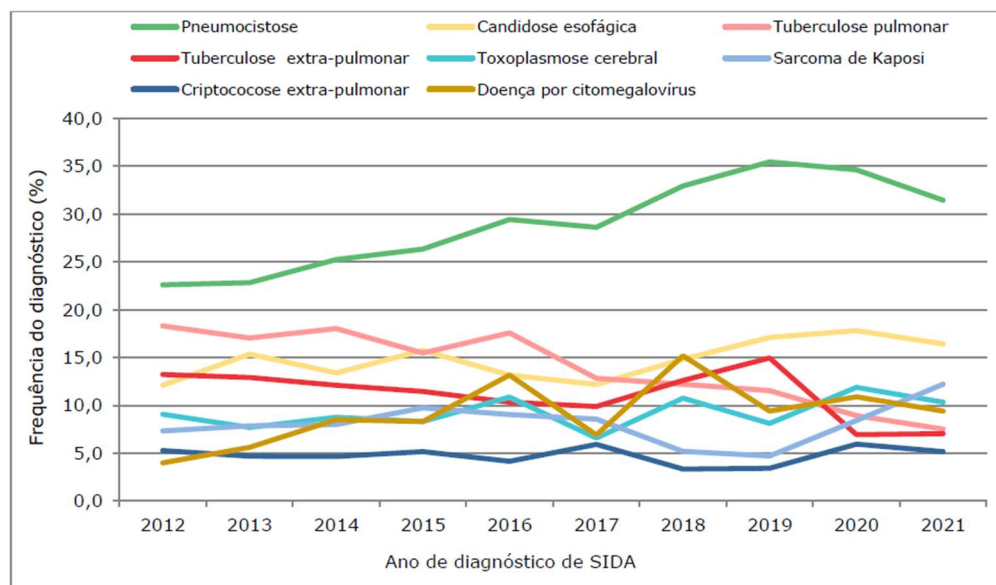
com robustez, estima-se que nesta região, 20% dos doentes infetados com VIH e com sintomas respiratórios manifestem PPJ (8,18,21).

Por outro lado, em regiões onde a TARV se encontra amplamente difundida, a ocorrência de casos de pneumocistose em doentes infetados pelo VIH está geralmente associada a um diagnóstico tardio, à falta de adesão terapêutica ou a resistências à TARV (17,22).

Atualmente, no caso da Europa e América do Norte, assiste-se a um aumento dos casos de PPJ em doentes não portadores do VIH. Isto deve-se ao aumento de indivíduos em imunossupressão, consequência do crescente número de doentes submetidos a transplantes ou sob terapêuticas imunossupressoras como a corticoterapia ou quimioterapia. A PPJ começa assim a reemergir nestas regiões (9,21).

Relativamente ao contexto português, segundo o último relatório conjunto da Direção-Geral da Saúde e do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge sobre a infeção pelo VIH, desde há vários anos que se tem vindo a observar uma diminuição dos casos de tuberculose ao diagnóstico inicial, em contraste com um aumento dos casos de pneumocistose (Figura 1). Durante o biénio 2020-2021, a pneumocistose foi a doença definidora de SIDA mais frequentemente diagnosticada nos novos casos de infeção (33%) (23)

Figura 1: Doenças definidoras de SIDA em Portugal: Tendência temporal 2012-2021. Retirada de (23)



3.3. Fatores de Risco

A pneumocistose é uma infecção oportunista, manifestando-se em indivíduos com o sistema imunitário suprimido. Os fatores de risco para a manifestação da PPJ encontram-se listados na Tabela 1. Classicamente, a PPJ ocorre em doentes infetados pelo VIH, sendo uma das doenças definidoras de SIDA (9,23).

Nos indivíduos imunodeprimidos sem infecção pelo VIH a PPJ manifesta-se principalmente nos doentes com tumores malignos de órgãos sólidos, tumores hematológicos (maioritariamente naqueles com doença linfoproliferativa ou com história de transplante de medula óssea), doentes transplantados e indivíduos sob terapias imunossupressoras, como corticoterapia, terapêuticas imunomoduladoras ou a quimioterapia (5).

No caso das doenças reumatológicas, as que representam um maior risco de PPJ são a artrite reumatoide, granulomatose com poliangite, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistémico e as miopatias inflamatórias (24–26). As doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a colite ulcerosa, podem igualmente aumentar o risco de PPJ (27).

Os indivíduos transplantados têm um risco aumentado de aquisição de PPJ nos primeiros 6 meses pós-transplante, com uma incidência a variar entre os 5-15%, sendo superior nos doentes com transplantes pulmonares, do coração, fígado ou renais (5,25). O uso generalizado da profilaxia nestes doentes reduziu de forma acentuada a prevalência desta infecção (28).

O uso prolongado de corticosteroides afeta o normal funcionamento do sistema imunitário, levando à diminuição do número de linfócitos T CD4+ e à disfunção da atividade fagocítica e conseqüente redução da eliminação do *P. jirovecii* pelos macrófagos alveolares. O risco de aquisição da pneumocistose nos indivíduos sobre corticoterapia é dose e tempo dependente. Doses diárias de cerca de 16-20 mg, administradas por um período mínimo de 4-8 semanas, são suficientes para aumentar o risco (24).

Com o aumento do uso de terapias imunomoduladoras para tratar doenças autoimunes é expectável que a população em risco continue a crescer (5).

Tabela 1: Fatores de risco para a PPJ (24–26,29–32).

Fatores de Risco para a PPJ
<ul style="list-style-type: none">- Linfócitos T CD4+ < 200 células/μl- Linfócitos T CD4+ < 14% da contagem total de linfócitos- Candidíase orofaríngea- Infecção pelo citomegalovírus- Rejeição de aloenxertos- Doença do enxerto vs. hospedeiro- Neutropenia e/ou linfopenia- Infecção por poliomavírus BK- Terapias imunossupressoras:<ul style="list-style-type: none">- Corticosteroides ¹- Quimioterapia (metotrexato, fluorouracilo, ciclofosfamida)- Anticorpos mono e policlonais (rituximab, alentuzumab)- Inibidores de calcineurina

¹ Prednisona 16-20 mg qd ou dose equivalente durante pelo menos 4 semanas

4. Patofisiologia

4.1. Agente e Ciclo de vida

Desde a sua descoberta até ao final da década de 80, o *Pneumocystis spp.* foi classificado como um protozoário. Esta classificação deveu-se a vários fatores que distinguem esta espécie de outras fúngicas, tais como a ausência de características morfológicas típicas dos fungos, como a deficiência de ergosterol na parede celular e, por outro lado, a semelhança morfológica com as fases e patogénese dos protozoários. A resistência a antifúngicos e a sensibilidade a antiprotozoários ajudou também a cimentar esta convicção durante quase 70 anos (2,33).

O *Pneumocystis spp.* é um fungo biotrófico obrigatório, pertencente ao Filo do *Ascomycota* (2,33). Estudos do genoma indicam que a espécie evoluiu para este estado atual, de dependência do hospedeiro para obtenção do substrato nutricional, devido à perda de genes necessários para sua sobrevivência autónoma (10). Cada espécie de *Pneumocystis* infeta especificamente uma espécie de mamífero, não se encontrando registada a transmissão da infeção entre diferentes espécies. A especificidade do hospedeiro é uma característica deste fungo (9).

Até ao momento foram identificadas 5 espécies de pneumocisto. O *Pneumocystis carinii* e *Pneumocystis wakefieldiae* foram observados em ratos, o *Pneumocystis murina* em murganhos e *Pneumocystis oryctolagus* em coelhos (9,33).

O *Pneumocystis jirovecii* é a espécie infetante do Homem. Tem um alto tropismo pelo pulmão e as suas fases de vida desenvolvem-se quase exclusivamente neste órgão, com casos raros extrapulmonares em hospedeiros gravemente doentes (10).

Até à data ainda não foi possível reproduzir o pneumocisto em culturas in vitro axénicas, embora já tenha sido descrito o seu crescimento em co-culturas com recurso a células hospedeiras (10). Esta incapacidade traduz-se numa limitação do estudo da fisiologia e da patogénese deste fungo, tornando difícil expandir o nosso conhecimento relativo ao pneumocisto (21). Grande parte do conhecimento e compreensão do seu ciclo de vida foi gerado a partir da sua observação microscópica, com extrapolação do ciclo de vida de outros fungos ascomicetes (10).

O ciclo de vida do *Pneumocystis jirovecii* é composto por 2 fases, fundamentadas na sua morfologia: a fase da forma trófica ou do trofozoíto e a fase do asco ou do quisto (9,10).

Estas fases foram descritas quando o pneumocisto ainda era considerado um protozoário. Alguns autores consideram ainda uma terceira fase, a fase pré-quística (10).

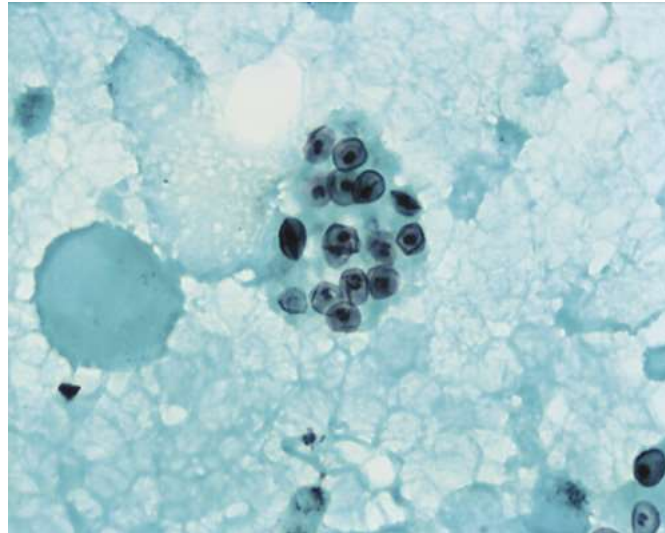
A forma trófica ou trofozoíto é constituída por uma única célula com núcleo, rodeada por uma fina parede celular. Apresenta uma forma irregular e pleomórfica, com um diâmetro entre 1 e 8 μm . O trofozoíto possui múltiplas pseudohifas que ajudam o pneumocisto a ancorar-se nas células hospedeiras, os pneumócitos do tipo I. A maioria das células encontradas nos organismos infetados é haploide, havendo um pequeno número de células diploides. O trofozoíto é a forma metabolicamente mais ativa do pneumocisto (10,32,34). Ao contrário do quisto, o trofozoíto não apresenta uma parede celular e por essa razão não apresenta β -glucanos na sua estrutura, embora expresse glicoproteína de superfície principal (MSG) (34–36).

O pré-quisto é considerado uma fase intermédia entre o trofozoíto e o quisto, ocorrendo durante a reprodução sexual. Tem uma forma mais esférica que o trofozoíto e um diâmetro entre 4 a 8 micrómetros (10).

O quisto ou asco é uma estrutura ascomiceta ou esporo que apresenta uma membrana externa e uma parede celular mais espessa. Tem uma forma arredondada ou oval com um diâmetro entre 4 e 8 μm (Figura 2). Quando maduro, o quisto contém até 8 corpos intraquísticos com 1 μm de diâmetro cada, com uma membrana dupla, núcleo e mitocôndrias. Estas estruturas são libertadas pelo quisto maduro e cada um dos 8 esporocistos haploides resultantes, torna-se num trofozoíto que se une às células hospedeiras. Pelo contrário, o quisto não se encontra ligado às células hospedeiras, permanecendo no lúmen. A parede celular do quisto é composta por 1,3- β -D-glucano, 1,6- β -D-glucano e MSG (10,32,34).

A parede celular do pneumocisto é composta por vários polissacarídeos, como os β -glucanos e quitina, que são essenciais para o crescimento e integridade celular do fungo, tendo igualmente um papel importante na resposta imunológica do hospedeiro (10,11). O 1,3- β -D-glucano é abundante no quisto, mas indetetável no trofozoíto, e a enzima PcGsc-1 glucano sintetase é igualmente expressa quase exclusivamente no quisto. Os β -glucanos são essenciais para a estabilidade do quisto do pneumocisto, pois um inibidor de 1,3- β -D-glucano, consegue impedir o desenvolvimento de quistos viáveis (10). A 1,3- β -D-glucano é igualmente um importante fator pró-inflamatório (36).

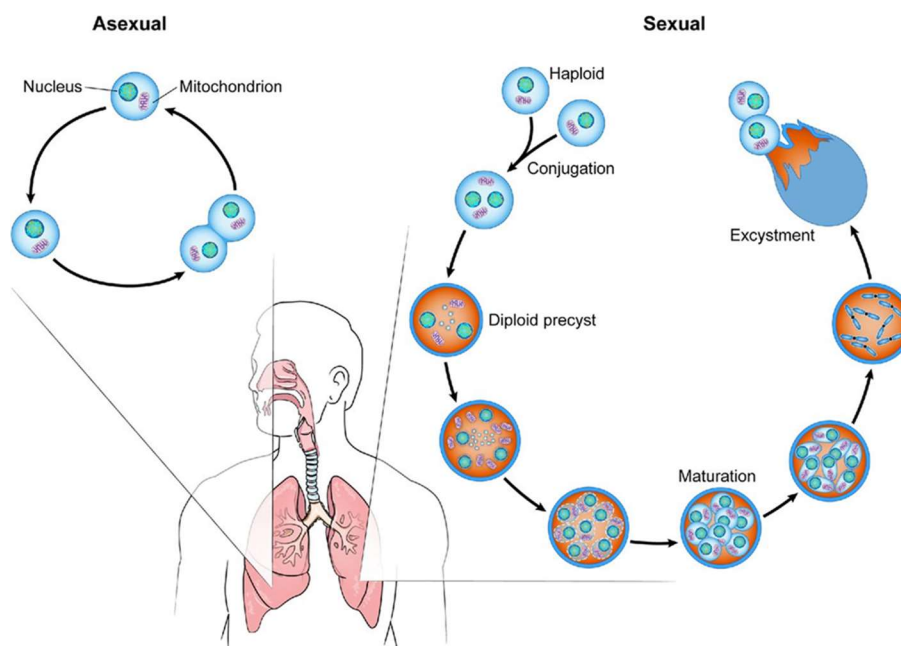
Figura 2: Imagem microscópica de quistos de *Pneumocystis jirovecii*: A preto com 5-6 μm observam-se os quistos, numa amostra de lavado broncoalveolar corada com recurso a Metenamina de prata de Grocott-Gomori (GMS) e ampliada $\times 1.000$. Retirada de (13)



O pneumocisto não tem capacidade para converter fechoesterol e episterol em ergosterol, o que o torna resistente ao tratamento com azóis e explica a presença de colesterol na sua membrana, ao contrário das outras espécies de fungos (33).

O ciclo de vida do *Pneumocystis jirovecii* mais amplamente aceite pela comunidade científica inclui quer uma fase sexuada, quer uma fase assexuada (34) (Fig. 3)

Figura 3: Ciclo de vida do *P. jirovecii*. Imagem retirada de (10)



O trofozoíto expressa um recetor de feromonas, tal como os outros fungos ascomicetes. Sabe-se que estes recetores ao contactarem com feromonas produzidas por outros trofozoítos provocam a união de duas células, formando-se um zigoto (10).

O ciclo sexual do pneumocisto envolve um processo de meiose seguida de mitose, culminando na produção do quisto, contendo oito células filhas, os esporocistos. Durante esse processo, a parede do esporocisto engrossa. A inibição do ciclo sexual usando equinocandinas, que têm como alvo a síntese de 1,3-β-D-glucano, afeta a produção das paredes celulares dos quistos, inibindo o crescimento das formas tróficas. Em modelos animais infetados com pneumocisto e que receberam tratamento com equinocandinas não foi possível a transmissão da infecção, sugerindo assim que a reprodução sexual é necessária para a transmissão (34).

Tal como estão envolvidas no ciclo sexual, as formas tróficas também estão envolvidas no ciclo assexuado (33,34). Ao contrário da maioria das espécies fúngicas, que se reproduzem assexuadamente por meio de “*budding*”, os trofozoítos propagam-se assexuadamente por meio de fissão binária. Após a fusão, as duas formas tróficas passam a ser um esporocisto diploide, que se divide por meiose, gerando os oito esporocistos (32).

Embora ainda existam muitas questões em aberto, há evidências que sugerem que o ciclo sexual é necessário para a transmissão do pneumocisto, sendo que as formas tróficas também podem participar desse processo. Compreender melhor os mecanismos envolvidos no ciclo de vida do *Pneumocystis spp.* pode fornecer informações valiosas para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes contra essa infecção fúngica (34,37).

4.2. Modo de transmissão

A colonização por *P. jirovecii* é bastante frequente, com vários estudos a apontar para uma taxa de colonização até 65% na população imunocompetente (2). Estudos em autopsias também revelaram uma colonização frequente na população geral (38).

Os mecanismos de transmissão entre hospedeiros ainda não se encontram totalmente esclarecidos e continuam por isso a ser alvo de estudo (2,9). A principal via de aquisição do pneumocisto é a via aérea, embora se desconheça se esta ocorre predominantemente via gotícula ou por aerossóis. Uma vez inalado, o fungo usa principalmente as proteínas da matriz extracelular, como a fibronectina e a vitronectina, para se ancorar aos pneumócitos tipo I (9).

O tempo de incubação do pneumocisto permanece por definir, mas estima-se que pode ir até aos 3 meses (39,40).

A transmissão do pneumocisto ocorre tanto em pessoas sintomáticas como em assintomáticas. A colonização por *P. jirovecii* pode ser definida como a presença do fungo em amostras do trato respiratório superior ou inferior num hospedeiro sem sinais ou sintomas respiratórios (32,39). Algumas condições podem favorecer a colonização por *P. jirovecii*, como a presença de doenças crónicas, imunossupressão, gravidez ou qualquer forma de imaturidade do sistema imunológico, como em recém-nascidos (32).

Está demonstrado que o uso de inibidores da síntese de 1,3- β -D-glucano em ratos impede a transmissão do pneumocisto, pelo que se pensa que o quisto seja a forma infetante (32,39).

Atualmente existem duas teorias de aquisição do pneumocisto propostas (39). A hipótese mais clássica contempla uma aquisição primária em algum momento da vida, com período de latência indeterminado, seguido de reativação assim que as condições imunitárias o permitam (41,42). Esta infecção primária ocorreria provavelmente durante a infância (42,43). Esta teoria é apoiada pela presença de anticorpos em 95% das crianças entre os 2-4 anos de idade (38). A infecção inicial seria maioritariamente assintomática, manifestando-se com uma clínica gripal. Mais recente foi sugerido que o primeiro contacto ocorre durante o nascimento, sendo a mãe a principal fonte de contágio. As grávidas foram identificadas como sendo frequentemente portadoras assintomáticas. Pensa-se que tal aconteça devido à diminuição da regulação do eixo dos linfócitos T auxiliares tipo 1 e 17 durante a gravidez, que acontece como mecanismo de tolerância fetal e que resulta numa imunodeficiência moderada (38).

Outra teoria de aquisição propõe que o pneumocisto seja adquirido várias vezes ao longo vida, muitas vezes de forma assintomática, resultando em colonização ou infecção por diferentes genótipos (2). Esta teoria é apoiada pelo estudo de genótipos das amostras respiratórias de infetados e pela existência de surtos de PPJ. Atualmente pensa-se que esta seja a causa mais provável de infecção, na qual a população imunocompetente atua como reservatório do pneumocisto (39,41).

Nos últimos 20 anos, diversos surtos nosocomiais foram detetados em indivíduos imunodeprimidos, principalmente em transplantados renais, mas também em doentes com cancros hematológicos e do tecido conjuntivo (5,42). Revisões de estudos epidemiológicos estimam que o número médio de doentes infetados por surto seja de 12 a 13 doentes, com uma duração dos surtos que pode ir das 2 semanas aos 52 meses (38,42).

A maioria destes surtos parece ocorrer em doentes transplantados, principalmente renais (42,44). Usando métodos de sequenciação genética, em 81% dos casos foi identificada apenas uma estirpe, o que favorece a teoria da transmissão entre humanos ou a partir de fonte comum, em oposição ao conceito tradicional de reativação (5,42). O genótipo do pneumocisto foi associado a uma determinada localização geográfica de diagnóstico, e não o local de nascimento, favorecendo a hipótese de um contágio local nestes casos (39).

Quanto ao local de contágio, nas situações de surtos, pensa-se que este ocorra principalmente em ambiente hospitalar, como salas de espera ou unidades de transplantação, onde estes doentes muitas vezes se concentram (5,39,44).

Posto isto, métodos de sequenciação genética de nova geração (NGS) já foram capazes de detetar vários genótipos no mesmo doente. Sendo improvável que as diferentes estirpes sejam adquiridas ao mesmo tempo, é esperado que a nova infecção e proliferações de exposições anteriores se manifestem ao mesmo tempo. Os indivíduos infetados pelo VIH parecem ser mais propensos a estes casos, sendo a infecção mista a norma (38,39).

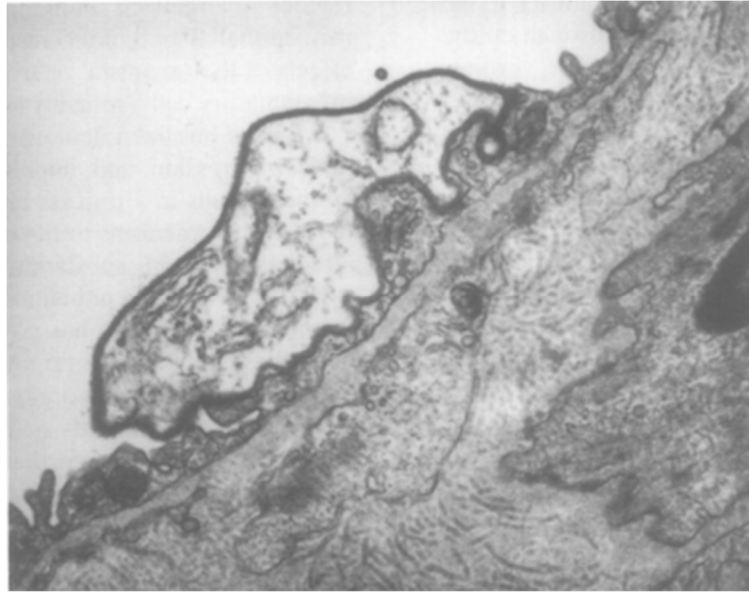
Até à data, apenas o *Centers for Disease Control and Prevention* recomenda o isolamento dos casos de pneumocistose internados em ambiente hospitalar, sugerindo que todos os doentes admitidos no hospital com suspeita ou confirmação de PPJ devam ser isolados num quarto individual, com o uso de máscara cirúrgica FFP1 durante as deslocações (40,42).

4.3. Mecanismos de doença

As infeções oportunistas estabelecem-se quando existe uma perda das respostas da imunidade inata ou adaptativa, o que permite que um agente infeccioso pouco virulento, como o *P. jirovecii*, seja capaz de causar doença (45).

Tendo por base observações microscópicas, sabemos que o pneumocisto se liga aos pneumócitos tipo I, permitindo a transição da fase do trofozoíto para a fase do quisto (Figura 4) (12,41). Esta aderência ao epitélio alveolar provoca uma resposta inflamatória no hospedeiro que causa lesões pulmonares, com conseqüente hipoxia e insuficiência respiratória associada. (41).

Figura 4: Fotomicrografia eletrônica de transmissão de um trofozoíto de *P. carinii* em aderência ao epitélio alveolar. Retirado de (46)



A infecção pelo *P. jirovecii* ativa quer a imunidade humoral, quer a imunidade adaptativa. O pneumocisto contém na superfície celular MSG, com determinantes antigénicos para os linfócitos T e B e que iniciam a resposta imunitária (35).

A β -1,3-glucano na superfície celular do quisto tem um papel na resposta imune ao funcionar como um padrão molecular associado ao patógeno que é reconhecido pelos macrófagos alveolares, células dendríticas e células epiteliais pulmonares, que desencadeiam por sua vez uma resposta por parte dos linfócitos T CD4+. Devido à ausência de β -glucanos, o mesmo não acontece perante o trofozoíto, resultando numa resposta insuficiente por partes dos linfócitos T CD4 (35,36)

Ainda permanece por descobrir o mecanismo, mas sabe-se que a forma trófica consegue suprimir a resposta inflamatória, o que aumenta a sua sobrevivência, permitindo criar um ambiente propício à infecção em doentes imunodeprimidos colonizados (35).

A resposta imune é diferente nos doentes com e sem infecção pelo VIH. Nos infetados pelo VIH, o mecanismo subjacente à imunossupressão é a diminuição da contagem de linfócitos T CD4+, enquanto nos não infetados não se encontra totalmente esclarecida. Nestes últimos teoriza-se que o pneumocisto escape ao sistema imune devido ao mosaicismo de MSG (47). O sistema imunitário dos doentes não infetados pelo VIH é mais robusto que o dos infetados, o que condiciona uma resposta imune e inflamatória mais competente e exuberante. Deste modo, os doentes não infetados têm uma evolução da PPJ mais precipitada e evoluem mais frequentemente para insuficiência respiratória (20,41).

Os linfócitos T CD4⁺ são cruciais para a eliminação do *P. jirovecii* do organismo do hospedeiro. Estudos realizados em modelos animais manipulados para terem uma contagem reduzida de linfócitos T CD4⁺, demonstraram uma maior suscetibilidade para esta doença (36). Este papel crucial dos linfócitos T CD4⁺ explica assim a elevada incidência da PPJ nos doentes infetados pelo VIH, visto que o vírus ataca estas células (41). Por este motivo, a pneumocistose manifesta-se quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ é inferior a 200 células/ μ L ou inferior a 14% do total de linfócitos (9,26,36).

Apesar de crucial, o papel dos linfócitos T CD4⁺ na resposta imune ao pneumocisto ainda não se encontra totalmente esclarecido. Sabemos que estas células participam na coordenação da resposta inflamatória e no recrutamento de macrófagos e monócitos para o local de infeção nos pulmões (35,36,41). O papel dos linfócitos T CD8⁺, na PPJ, permanece desconhecido (41).

Os macrófagos alveolares são células residentes nos espaços alveolares e fazem parte da resposta imune inicial, ao serem responsáveis pela fagocitose dos agentes patogénicos. Também participam no reconhecimento destes agentes (36) Os macrófagos desempenham igualmente um papel importante na resposta imunitária (32). Estudos em ratos demonstraram que a diminuição dos macrófagos leva a um aumento da carga fúngica do pneumocisto nos pulmões (41). Depois de serem ativadas pelo IFN- γ produzido pelos linfócitos T CD4⁺, os macrófagos fagocitam o pneumocisto e eliminam-no recorrendo a espécies reativas de oxigénio e azoto. (36,41). Sabe-se igualmente que o pneumocisto consegue subverter a eficácia destas células, levando-as à apoptose (32). Tanto os macrófagos quanto os linfócitos T CD4⁺ têm um papel crucial na resposta imune através da libertação de citocinas pró-inflamatórias, que produzem lesões a nível pulmonar (41).

O fenótipo dos macrófagos é importante na resposta imune. Em indivíduos imunodeprimidos, os macrófagos tipo M1 são mais prevalentes, embora não sejam tão eficazes na *clearance* do pneumocisto, ao contrário dos macrófagos tipo M2. (35).

Atualmente sabemos que a resposta imunológica e gravidade da doença nos indivíduos imunodeprimidos sem infeção pelo VIH é influenciada por vários fatores, tais como, a idade, comorbilidades, presença de disbiose intestinal, predominância de linfócitos Th1 e pela polarização dos macrófagos para M1. A polarização dos macrófagos tem um papel importante na progressão da PPJ pois induz uma maior lesão pulmonar (20).

Os linfócitos B desempenham um papel, não totalmente compreendido, mas importante na resposta imune contra o pneumocisto. Estas células são responsáveis pela produção de

anticorpos e participam na apresentação de antígenos aos linfócitos T. A inibição da ativação dos linfócitos B leva a uma polarização dos macrófagos de M2 para M1 (20,32,41).

As células dendríticas apresentam antígenos e exercem funções efetoras no pulmão. Quando ativadas, produzem citocinas e migram para o gânglio linfático drenante para ativar a resposta dos linfócitos T. O trofozoíto parece impedir, por mecanismos ainda desconhecidos, a ativação eficaz das células dendríticas, levando a uma resposta deficiente por parte dos linfócitos T CD4+(36).

Os neutrófilos estão envolvidos na resposta inflamatória e não tanto na clearance do pneumocisto. O papel das *Natural Killer Cells* permanece por esclarecer (41).

5. Manifestações Clínicas

Na maioria dos casos, o processo infeccioso ocorre nos pulmões do hospedeiro, devido ao elevado tropismo do *P. jirovecii* pelos pneumócitos tipo I (10).

Sendo a Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* uma infecção oportunista, as manifestações clínicas variam de acordo com o grau de imunossupressão do hospedeiro. Se em hospedeiros imunocompetentes a infecção é normalmente assintomática, nos doentes imunodeprimidos, a história natural da doença é marcada essencialmente por manifestações pulmonares. Mesmo entre os indivíduos imunodeprimidos, a pneumocistose manifesta-se e progride de forma diferente, distinguindo-se dois grupos de doentes, os infetados e os não infetados pelo VIH (Tabela 2) (20).

Tabela 2: Comparação entre doentes VIH positivos e negativos. Adaptado de (13,20).

Características	VIH positivo	VIH negativo
Sinais e Sintomas	triade clássica: dispneia, tosse não produtiva, febre ou temperatura subfebril	febre, dispneia, tosse não produtiva, insuficiência respiratória aguda
Progressão da Doença	início subagudo (dias a semanas)	início agudo dos sintomas, com rápida progressão
Carga Fúngica	alta	baixa
Mortalidade	10-20%	30-75%
Radiografia do Tórax	infiltrados peris-hilares bilaterais simétricos ou difusos	
	frequentemente lesões quísticas/cavitações	frequentemente nódulos, consolidações ou derrames pleurais
Tomografia Computorizada do Tórax	opacidades em vidro despolido bilateral	
	frequentemente lesões quísticas/cavitações	frequentemente com padrão mais generalizado, com nódulos, consolidações ou derrames pleurais

As manifestações da PPJ incluem uma grande amplitude de sinais e sintomas. Os sintomas mais frequentes nos dois grupos são a febre (65%), a dispneia (60%) e a tosse seca (55%) (7). A perda de peso e a dor pleurítica também podem estar presentes, assim como a candidíase orofaríngea que é a coinfeção mais frequente e, igualmente, um indicador de imunossupressão (7,9). Outras coinfeções frequentes são a tuberculose, o sarcoma Kaposi ou a pneumonia bacteriana, presentes em 13-18% dos casos (14).

A tríade clássica da pneumocistose nos doentes infetados pelo VIH consiste num quadro de início subagudo, caracterizado por dispneia progressiva, tosse não produtiva e febre baixa (9,13). Um quadro subagudo com duração de várias semanas e uma progressão lenta dos sintomas e sinais é característico nas infeções em doentes com VIH, ao contrário dos doentes não infetados, em que a pneumocistose se manifesta de forma mais aguda (9,48).

Nos doentes não infetados pelo VIH, mas com condições imunossupressoras de base, a infeção manifesta-se inicialmente com um quadro de sintomas leves e inespecíficos, o que condiciona o seu diagnóstico precoce (13,20). No entanto, ao contrário dos doentes infetados pelo VIH, a pneumocistose sofre um agravamento abrupto e evolui mais frequentemente para hipoxia e dificuldade respiratória (9,13). Isto acontece devido à maior robustez do sistema imunitário destes doentes, o que condiciona uma maior resposta inflamatória (5,9). Pela mesma razão, estes doentes têm mais consolidações pulmonares e um gradiente alveolar-arterial de oxigénio maior, aumentando o risco de necessitarem de ventilação mecânica(32).

Em média, a duração entre o início dos sintomas e o primeiro contacto médico é de 21 dias no caso dos doentes portadores do VIH e de 5 dias nos não infetados pelo VIH (7).

Ao exame objetivo pode identificar-se a presença de ferveores crepitantes na auscultação pulmonar. Contudo, a norma é o doente não apresentar alterações na maioria dos casos ou estas serem inespecíficas (7,48,49).

No caso das crianças sintomáticas, para além dos sintomas típicos, estas podem apresentar outros sintomas como a diminuição de apetite, mal-estar geral e cianose (4).

As manifestações extrapulmonares são raras e podem incluir retinite, necrose digital, lesões ocupando espaço no baço, cérebro, fígado e rins. Estão presentes em 2,5% dos casos em indivíduos infetados pelo VIH e ainda em menor número nos não infetados (7,41). A ocorrência de manifestações extrapulmonares foi associada ao uso de profilaxia com pentamidina aerossolizada (14).

A deterioração clínica ocorre em alguns casos durante os primeiros 4 a 8 dias de tratamento. Esta deterioração não reflete falhas terapêuticas ou ocorrência da síndrome de reconstituição imunológica. Ao que tudo indica, esta resposta pode ser subsequente à lise de pneumocistos no pulmão, durante o tratamento. (13).

A gravidade da PPJ pode ser classificada em 3 graus com base em características da insuficiência respiratória aguda (Tabela 3) (48). Esta classificação é útil para definir a melhor estratégia terapêutica (50).

Tabela 3: Gravidade da PPJ. Traduzida de (50). Legenda: PaO₂: Pressão parcial de oxigénio arterial; SaO₂: Saturação arterial de oxigénio; a.a.: ar ambiente.

Classificação da Gravidade			
Variáveis	Ligeira	Moderada	Grave
Sinais e Sintomas	Aumento da dispneia de esforço com ou sem tosse e suores	Dispneia ao mínimo esforço ou ocasional em repouso, febre com ou sem suores	Dispneia em repouso, taquipneia em repouso, febre persistente, tosse.
PaO ₂ a.a.	>82,5 mmHg	60,75 - 82,5 mmHg	<60 mmHg
SaO ₂ a.a	>96 %	91 - 96 %	<91%
Radiografia Tórax	Normal ou ligeiras consolidações peri-hilares	Consolidações intersticiais difusas	Consolidações intersticiais difusas com ou sem consolidações peri-hilares, poupando os ângulos costofrénicos e ápices.

6. Diagnóstico

Ao contrário de muitos outros microrganismos, a incapacidade de atualmente obter e reproduzir o *P. jirovecii* numa cultura laboratorial, constitui uma importante limitação no diagnóstico definitivo (10). Deste modo, o diagnóstico presuntivo é realizado perante uma suspeita clínica e com base na presença de sintomas típicos, história de imunossupressão, exames imagiológicos com alterações típicas, parâmetros laboratoriais, com a confirmação a ser realizada através da visualização do pneumocisto na coloração de amostras biológicas ou através de métodos moleculares (12,13,51,52).

Antigamente, as amostras utilizadas no diagnóstico eram colhidas com recurso a biópsia pulmonar, mas graças ao avanço das técnicas de diagnóstico, esta foi substituída por métodos menos invasivos (12). Atualmente, a amostra biológica mais fidedigna é o lavado broncoalveolar (LBA), que permite excluir diagnósticos diferenciais comuns ou coinfeções como a tuberculose, a histoplasmose ou o citomegalovírus (12,13).

Embora o LBA seja considerado a amostra respiratória com maior qualidade, a sua falta de padronização, alto custo, necessidade de técnica invasiva na sua aquisição e falta de disponibilidade em ambientes com poucos recursos, podem tornar a sua obtenção impraticável (12). Nestes contextos, a expetoração induzida pode ser utilizada como substituto perante um teste serológico de 1,3- β -D-glucano positivo. No entanto, a sua sensibilidade é muito variável (entre 55-90%), pelo que um resultado negativo não exclui o diagnóstico de PPJ (13,53).

Amostras sanguíneas têm a vantagem de serem facilmente obtidas com baixos custos envolvidos. A presença de *P. jirovecii* no sangue reflete progressão da doença. A identificação de antígenos de *P. jirovecii* na urina pode representar uma abordagem promissora no desenvolvimento de técnicas de diagnóstico molecular não invasivas, mas são necessários mais estudos para avaliar a viabilidade e a eficácia deste método (12).

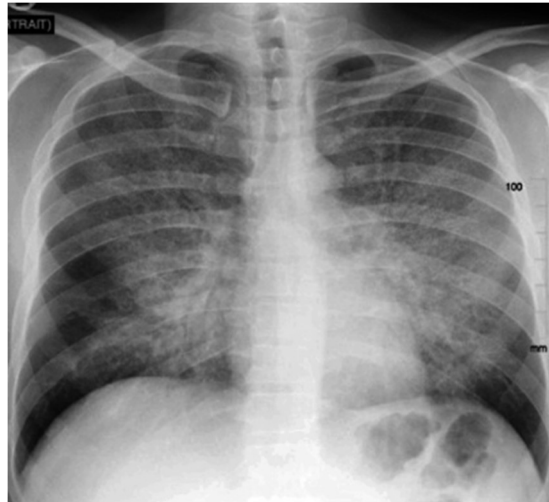
Os métodos de imagem são normalmente o primeiro meio complementar de diagnóstico utilizados nos doentes imunodeprimidos que se apresentam com febre e dispneia (32). No entanto, nenhum exame imagiológico é suficiente para protelar futuros testes confirmatórios (54).

6.1. Métodos de Imagem

6.1.1 Radiografia do Tórax

A radiografia do tórax não permite diferenciar a PPJ de outros diagnósticos (54). Na radiografia pode identificar-se um padrão de infiltrados peri-hilares bilaterais simétricos ou difusos, como observado na figura 5. As regiões apicais são geralmente poupadas, exceto nos casos onde a pentamidina inalada foi utilizada como profilaxia. Nos doentes com infeção pelo VIH está presente um padrão mais difuso com nódulos maiores (5-10 mm) e adenopatias intratorácicas. Uma radiografia normal não permite excluir o diagnóstico de PPJ (7,49,55).

Figura 5: Radiografia do tórax de doente com PPJ: É possível observar infiltrados bilaterais difusos. Retirada de (13).



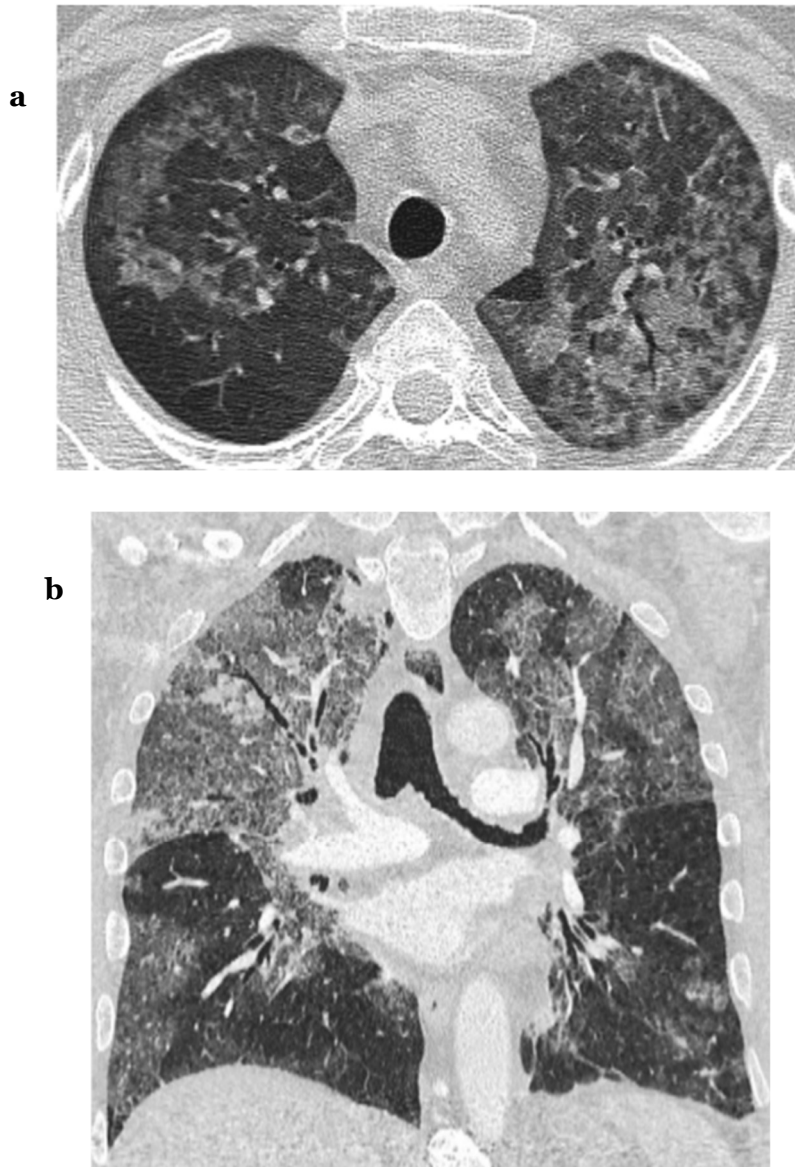
6.1.2 Tomografia Computorizada de Alta Resolução (TCAR)

A Tomografia Computadorizada (TC) possibilita estimar a probabilidade de PPJ e elevar o nível de suspeição clínica (54). A TC permite definir melhor o padrão radiológico da PPJ em comparação com a radiografia, sendo a Tomografia Computorizada de Alta Resolução (TCAR) o exame ideal para este efeito (45).

O padrão tipicamente encontrado é o de opacidades em vidro despolido (GGO), subsequentes a uma alveolite com acumulação de fibrina intra-alveolar, detritos e organismos nos espaços alveolares (7,51,55,56). Este padrão apresenta frequentemente uma distribuição simétrica, com predomínio nas regiões peri-hilares e nos ápices, mas que poupa as zonas periféricas, como observado na figura 6. Os doentes podem ainda apresentar um padrão de mosaicismo na TCAR (51,55).

Figura 6: Achados típicos da PPJ em TCAR. Retirada com legenda traduzida de (51)

- a. PPJ numa mulher de 30 anos sob terapia imunossupressora após transplante de células-tronco hematopoiéticas por síndrome mielodisplásico. A TCAR mostra opacidades em vidro despolido simétricas bilaterais, poupando as regiões subpleurais.
- b. PPJ em um homem febril de 67 anos, anteriormente tratado por linfoma não Hodgkin, com hipogamaglobulinemia grave. A imagem de TCAR no plano coronal destaca o envolvimento predominante dos lobos superiores.



No entanto, em 20% dos casos a distribuição pode ser atípica com predominância nos lobos inferiores. A este padrão podem associar-se ainda a presença de consolidações, que são mais comuns e tendem a desenvolver-se mais rapidamente em doentes sem infecção pelo VIH (51). Nestes doentes é também característico um padrão GGO mais extenso (51). Comparativamente com os doentes infetados pelo VIH, os doentes sem a infecção

apresentam mais frequentemente lesões difusas (86% vs 44%) e menos lesões quísticas (7,56).

Outros achados radiológicos na TCAR incluem nódulos e a presença de um padrão *crazy-paving*, associados a estadios da doença mais avançados (51,56). Achados menos comuns incluem quistos pulmonares, presentes em 3% dos doentes não infetados pelo VIH contra 56% em doentes infetados. Estes quistos são causados por um processo inflamatório de baixa intensidade e longa duração, característicos da PPJ nos doentes infetados pelo VIH. Esta inflamação provoca destruição tecidual e, posteriormente, pneumotórax ou pneumomediastino (7,51,56). Em cerca de 5% dos doentes na fase inicial da SIDA, a PPJ pode manifestar-se na TCAR através da presença de nódulos pulmonares solitários ou múltiplos, de tamanho variável, que refletem uma inflamação granulomatosa (51).

O início do tratamento pode induzir uma melhoria radiológica rápida observada na TCAR. Por outro lado, a falha do tratamento está associado a uma evolução radiológica para um padrão de mosaicismo com distorção arquitetónica e um aumento da densidade de infiltrados pulmonares (Figura 7) (51).

Figura 7: TCAR em doente com agravamento da PPJ: padrão de opacidades em vidro despolido e consolidações extensas em ambos os pulmões, resultado de falha terapêutica num doente transplantado renal, 2 semanas após o início dos sintomas. Adaptado de (51)



Muitas vezes a confirmação microbiológica é difícil ou demorada, pelo que a TCAR representa um meio complementar de diagnóstico fundamental numa primeira abordagem para orientar o diagnóstico. No entanto, devemos ter em atenção que os achados radiológicos obtidos são igualmente característicos de outras entidades clínicas infecciosas e não infecciosas como o edema agudo do pulmão, hemorragia alveolar difusa ou toxicidade por drogas (51,55)

6.2. Parâmetros Laboratoriais

6.2.1 1,3-β-D-glucano

Dado que a 1,3-β-D-glucano está presente na parede celular do quisto, este polissacarídeo tornou-se um alvo potencial dos testes diagnósticos (32).

A deteção da 1,3-β-D-glucano exige apenas uma amostra sanguínea, o que poderia oferecer vantagem diagnóstica sobre outros métodos que utilizam outro tipo de amostras (52). No entanto, a deteção da 1,3-β-D-glucano não permite o diagnóstico definitivo, dado que este polissacarídeo está presente na parede celular de outros fungos, como a candidíase, criptococose e aspergilose (16,53,57). Existem ainda outros fatores que podem ser responsáveis pelo aumento da 1,3-β-D-glucano, nomeadamente a hemodiálise, imunoglobulinas, bacteremia e toma de amoxicilina/ácido clavulânico (52).

Uma meta-análise demonstrou que o teste de deteção da 1,3-β-D-glucano tem performances diferentes em doentes com e sem infecção pelo VIH, sendo que os doentes infetados apresentam uma sensibilidade de 94% ao teste, enquanto os doentes não infetados têm uma sensibilidade de 86% (52). Isto traduz-se numa sensibilidade geral de 91%, o que está em consonância com os resultados obtidos noutros ensaios e revisões (16,52). A mesma meta-análise demonstrou uma baixa especificidade (79%) (52). Um resultado negativo do teste no sangue tem um valor preditivo negativo elevado (97%), o que permite excluir com grau de confiança a ocorrência de infecção (52,53).

Estes testes apresentam outras limitações. Atualmente existem diferentes métodos de medição comercializados, com diferentes sensibilidades e especificidades, não existindo um *cut-off* oficial para que o teste seja considerado positivo (49,52,58). Assim, deve sempre enquadrar-se o teste no contexto clínico do doente e na probabilidade de diagnóstico (52).

Até ao momento, não existem evidências suficientes que fundamentem a utilização do 1,3-β-D-glucano na monitorização terapêutica. Embora um estudo retrospectivo tenha

demonstrado uma correlação inversa entre a queda dos níveis de 1,3-β-D-glucano e a resposta positiva ao tratamento, a elevação destes valores não pode ser correlacionada com a ineficácia terapêutica (53,57).

6.2.1 Lactato desidrogenase (LDH)

Na pneumonia por *P. jirovecii*, a LDH pode estar elevada no sangue, refletindo a presença de lesão e inflamação pulmonar. A LDH não é específica da PPJ e pode inclusive permanecer dentro dos valores de referência, pelo que não permite excluir o diagnóstico. A elevação deste marcador ao diagnóstico e/ou durante o tratamento, pode ser preditivo de gravidade da PPJ, sendo fator de mau prognóstico. (7,12,59).

6.3. Observação microscópica

O *gold standard* para o diagnóstico da PPJ é a observação microscópica do pneumocisto numa amostra de LBA (49).

A coloração com Metenamina de prata de Grocott-Gomori (GMS) permite visualizar a parede celular do quisto e apresenta uma boa especificidade, embora não seja o método mais sensível. A parede do quisto pode ser ainda corada com recurso a colorações de Azul de Toluidina (TBO), Calcoflúor (CFW) e Cresil Violeta. O trofozoíto não pode ser corado pelas técnicas anteriormente descritas (32,35,48,49).

A identificação dos núcleos de organismos de *Pneumocystis* pode ser realizada por meio de colorações Diff-Quick e Wright-Giemsa em todas as fases de desenvolvimento. Uma vez que os trofozoítos predominam sobre os quistos, estas colorações têm alta sensibilidade, embora estejam mais dependentes da experiência do técnico laboratorial, pois o seu padrão de coloração não é estável (35,48,49).

A coloração de Papanicolau pode ser utilizada na deteção de exsudado eosinofílico alveolar (48).

Existem algumas limitações associadas às técnicas de microscopia. A ocorrência de falsos negativos é frequente quando a carga fúngica é baixa ou o número de quistos é diminuto. Isto é mais frequente em doentes não infetados pelo VIH ou sob profilaxia (7,12). Por outro lado, a observação direta do pneumocisto depende do grau de competência técnica do observador (49).

Dentro dos métodos de coloração referidos, aqueles que mostraram maior sensibilidade foram o CW, GMS e TBO.(12).

Os métodos de imunofluorescência (IF) conseguem ser mais sensíveis e específicos do que as colorações convencionais. Este método é de mais fácil execução e menos dependente da perícia técnica do observador para a sua interpretação, permitindo identificar tanto os trofozoítos como os quistos (12,32,48). No entanto, apresenta menor sensibilidade nos doentes não infetados pelo VIH por estes apresentarem menor carga fúngica (9).

6.4. Reação em cadeia da polimerase (PCR)

A técnica de reação em cadeia da polimerase é atualmente o método mais sensível utilizado na deteção do *P. jirovecii* (60). A PCR tem uma sensibilidade de cerca 98% e uma especificidade entre os 91-99,9%. Isto significa que, num indivíduo sintomático, um resultado positivo numa amostra de LBA permite o diagnóstico, enquanto um resultado negativo o exclui (49,53,60,61). Um resultado positivo noutras amostras respiratórias (orofaringe e nasofaringe) permite o diagnóstico, embora um resultado negativo não permita descartar a PPJ (49,53,60).

É importante ressaltar que um teste PCR normal, por si só, não permite distinguir entre infecção e colonização, visto não existir atualmente nenhum consenso quanto a um limite de número de ciclos, que podem variar entre os 27 e 39 ciclos consoante a metodologia usada (8). A distinção entre infecção e colonização deve ser sempre resultado do aliar dos resultados analíticos com um contexto clínico específico. Tal como todos os outros testes, a PCR tem menor sensibilidade para os doentes não infetados pelo VIH, o que exige diferentes valores para o limiar da deteção (12,61,62).

Testes de PCR quantitativos demonstraram ser mais sensíveis do que os testes PCR não quantitativos, permitindo distinguir melhor entre colonização e infecção (7,61,63). Estudos futuros devem ser desenvolvidos de modo a determinar o *cut-off* que permita fazer essa distinção com maior grau de certeza, de modo a ser implementado no meio clínico (63).

Uma das limitações da PCR é o custo e logística de equipamentos (termocicladores, aparelhos de eletroforese e transiluminadores), procedimentos e reagentes associados, que pode ser impeditivo da sua realização em regiões onde os recursos são mais escassos, mas onde porventura a PPJ é mais prevalente (12).

6.5. Amplificação isotérmica mediada por laço (LAMP)

A LAMP é uma técnica de amplificação de ácidos nucleicos em condições isotérmicas que se tem revelado uma alternativa viável à técnica de PCR. Um teste LAMP é capaz de oferecer um diagnóstico rápido, preciso e a custos mais reduzidos, sendo aplicável em várias outras doenças (49).

Estudos recentes demonstraram que a LAMP apresentou valores de sensibilidade (95,4%) e valores preditivos positivos (91,3%) semelhantes à da técnica PCR. Demonstrou ser igualmente específico, sem reatividade cruzada com outras espécies fúngicas. Nesse sentido, o LAMP pode constituir uma boa alternativa à PCR, uma vez que tem taxas de detecção semelhantes e pode ser executado num ambiente isotérmico, exigindo menos recursos e técnicas (12,49).

Esta técnica pode ser utilizada com sucesso em locais com poucos recursos médicos, dadas as suas características particulares, já especificadas anteriormente. (12).

6.5. Sequenciação de nova geração (NGS)

A técnica de sequenciação de nova geração (NGS) é uma ferramenta promissora para o diagnóstico laboratorial de infeções. A principal vantagem dos testes NGS em relação à técnica de PCR é que este pode detetar todos os microrganismos de uma só vez, sem a necessidade de *primers* específicos para cada um deles. Além disso, os testes de nova geração podem identificar microrganismos que não podem ser isolados em culturas tradicionais, o que é particularmente importante em casos de culturas negativas. Contudo, a técnica NGS tem ainda vários obstáculos por ultrapassar, como o alto custo da tecnologia e a falta de capacidade técnica em muitos laboratórios. Posto isto, espera-se que a NGS se torne cada vez mais acessível e amplamente utilizada no diagnóstico de infeções fúngicas no futuro (64).

6.6. Endomicroscopia a Laser Confocal

A endomicroscopia a laser confocal é numa nova técnica diagnóstica de obtenção de imagens em tempo real do pulmão. Esta técnica envolve a inserção de uma sonda pelo canal de trabalho do broncoscópio. Um feixe de laser na extremidade da sonda provoca a

fluorescência dos tecidos, que é registada e posteriormente analisada. Esta técnica identifica o tipo e composição do exsudato interalveolar característico da PPJ, permitindo o diagnóstico. Pese o facto de necessitar de mais estudos para uma melhor clarificação da sua utilidade em meio clínico, este exame apresenta uma especificidade de 89% e uma sensibilidade de 79%, podendo ser uma boa alternativa aos exames já existentes (65).

6. Tratamento

O tratamento empírico da PPJ está indicado em todos os doentes com sintomatologia típica e com alterações imagiológicas sugestivas, mesmo na ausência de confirmação analítica do quadro (5,9). Este não deve ser protelado, aguardando-se a confirmação analítica, visto que o atraso no início do tratamento pode ter consequências nefastas para o doente, aumentando o risco de complicações respiratórias, com necessidade de ventilação invasiva e aumento de mortalidade associada. Para além disso, o pneumocisto mantém-se detetável vários dias após o seu início, permitindo a realização dos estudos analíticos, de forma simultânea com o tratamento, sem perda de capacidade diagnóstica (50).

A presença de colesterol e ausência de ergosterol na membrana celular do pneumocisto impede o tratamento da PPJ com recurso a antifúngicos comuns, como a anfotericina B ou os azóis (5,41).

O tratamento de primeira linha para a PPJ consiste na administração de cotrimoxazol (TMP-SMX). O cotrimoxazol é a combinação de trimetoprim (TMP), que é um análogo da pirimida, com sulfametoxazol (SMX), que pertence à família das sulfonamidas (25).

O trimetoprim e o sulfametoxazol agem sinergicamente para bloquear a síntese do ácido fólico, que é um cofator vital na produção de timidina e purinas. Enquanto o sulfametoxazol atua como um inibidor competitivo da dihidropteroato sintetase, prevenindo a síntese de ácido dihidrofólico, o trimetoprim age a jusante do sulfametoxazol ao impedir a produção do ácido tetrahidrofólico, através da inibição da dihidrofolato reductase. Embora cada agente apresente individualmente atividade bacteriostática, a combinação dos dois torna a sua atividade bactericida, devido ao bloqueio de duas enzimas sequenciais, acabando por inibir a síntese de ácido desoxirribonucleico do pneumocisto (15,41).

A recomendação para o uso de TMP-SMX é justificada por este ser o fármaco mais amplamente estudado para o tratamento da PPJ e por nenhum outro agente ter demonstrado ser superior em termos de eficácia (66).

O tratamento consiste na administração de doses elevadas de TMP-SMX (Tabela 4). A dose convencional num adulto consiste em TMP 15-20mg/Kg/dia e SMX 75-100mg/Kg/dia e a duração habitual do tratamento é de 21 dias (25,67). Em caso de doença grave a via de administração preferencial é a intravenosa (IV), com a via oral (PO) a ser utilizada em caso de melhoria clínica ou doença ligeira a moderada (4). Atualmente, todas as principais

normas e orientações clínicas recomendam este regime como primeira linha terapêutica (Tabelas 4 e 5) (14,29,50,68).

Tabela 4: Principais regimes terapêuticos para a PPJ em adultos, com base nas principais normas e orientações clínicas (14,29,50,68). Legenda: G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase; IV: via intravenosa; PO: via oral; bid: 2 tomas diárias; qd: toma única diária; PaO₂: pressão parcial de oxigênio arterial

Adultos e Adolescentes
Primeira linha – 21 dias
- TMP-SMX, (15-20/75-100 mg) /Kg/dia, repartido em 3-4 tomas IV, ou - TMP-SMX, (15-20/75-100 mg) /Kg/dia, repartido em 3-4 tomas PO
Segunda linha – 21 dias
- Dapsona ¹ 100 mg qd PO + TMP 15 mg/Kg/dia PO em 3 tomas, ou - Atovaquona 750 mg bid PO, ou - Pentamidina 4 mg/Kg qd IV - Primaquina ¹ 30 mg qd PO + Clindamicina (450 mg/6h ou 600 mg/8h) PO
¹ Testar para deficiência G6PD
Corticoterapia adjuvante (se PaO₂ < 70 mmHg ou gradiente alveolar/arterial O₂ > 35 mmHg)
- Prednisona (a iniciar nas primeiras 72 horas) Dia 1-5: 40 mg bid PO; Dia 6-10: 40 mg qd PO; Dia 11-21: 20 mg qd PO

Tabela 5: Principais regimes terapêuticos para a PPJ em crianças, com base nas principais normas e orientações clínicas (13,29,50). Legenda: IV: via intravenosa; PO: via oral; bid: 2 tomas diárias; qd: toma única diária; PaO₂: pressão parcial de oxigênio arterial

Crianças > 2 meses
Primeira linha – 21 dias
- TMP-SMX, (TMP 3,75-5 mg/Kg + SMX 19-25 mg/Kg) a cada 6 horas IV, ou a mesma dose diária repartida por 3 ou 4 tomas PO
Segunda linha – 21 dias
- Pentamidina 4mg/Kg qd IV por infusão >60min (3mg/Kg se toxicidade), ou - Atovaquona 30-40mg/Kg (4-24 meses: 45mg/Kg) bid PO (Dose máxima diária 1500 mg)
Corticoterapia adjuvante (se PaO₂ < 70 mmHg ou gradiente alveolar/arterial O₂ > 35 mmHg)
- Prednisona (a iniciar nas primeiras 72 horas) Dia 1-5: 1mg/Kg bid PO; Dia 6-10: 0,5mg/Kg qd PO; Dia 11-21: 0,5mg/Kg qd PO

Apesar da eficácia clínica comprovada do esquema de tratamento de primeira linha, os estudos que o suportam já têm mais de 25 anos, utilizando, por vezes, metodologias menos corretas e focando em populações que não refletem a realidade atual. Estudos adicionais são necessários de modo a focar, por exemplos, nos doentes transplantados ou imunodeprimidos não infetados pelo VIH, de modo a validar o esquema terapêutico nessas populações (7,66).

A utilização de doses elevadas de TMP-SMX tornou-se a norma no tratamento em adultos (66). A utilização de doses terapêuticas elevadas é responsável pelo aparecimento frequente de efeitos adversos (25). Estes incluem reações de hipersensibilidade, exantemas, distúrbios gastrointestinais, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipercalemia, hiponatremia, mielossupressão, pancreatite ou distúrbios do Sistema Nervoso Central (7,25,67,69). A hipercalemia, mielossupressão e nefrotoxicidade são dose dependente (67,69). Devido à nefrotoxicidade o sulfametoxazol deve ser ajustado à função renal se necessário (Tabela 6) (5,14,29).

Tabela 6: Ajuste renal do tratamento de 1ª linha para a PPJ. Adaptado de (13). Legenda: TFG: taxa de filtração glomerular; IV: via intravenosa; PO: via oral

Adaptação à função renal		
TFG 10-30 mL/min	TFG < 10 mL/min	Diálise
- TMP 5 mg/Kg bid IV, ou - TMP/SMX (1600/380) mg bid PO	- TMP 5 mg/Kg qd IV, ou - TMP/SMX (800/160) mg bid PO	- TMP 5 mg/Kg/dia IV, ou - TMP/SMX (1600/380) mg PO, ambas após diálise

A ocorrência de efeitos adversos leva frequentemente à necessidade de reduzir a dose ou a trocar por um agente de segunda linha. Até metade dos doentes em tratamento podem vir a necessitar de uma alteração do regime terapêutico (67). Em consequência desse facto, vários estudos realizados mostraram que uma redução da dose (TMP 10 mg /Kg) manteve a eficácia de tratamento, com redução significativa dos efeitos adversos e consequentemente, com menos suspensões ou alterações terapêuticas. Estes estudos foram realizados em doentes não infetados pelo VIH (25,67,69).

O uso de corticoides está recomendado no caso de doença grave em doentes infetados pelo VIH, devendo ser iniciado preferencialmente nas primeiras 72 horas (9,13,66). A sua utilização está associada a uma redução da mortalidade (4,9,66). Por outro lado, nos doentes não infetados pelo VIH, a sua utilização é controversa, dado que os estudos não

permitem, até ao momento, uma clarificação quanto à sua eficácia ou ao impacto real na mortalidade dos doentes (9,13,66,70).

Em caso de alergia, efeitos adversos graves ou falência terapêutica está preconizado recorrer a fármacos de 2º linha. Estes incluem a pentamidina, a primaquina, a clindamicina, a atovaquona e a dapsona, cujas doses terapêuticas se encontram descritas nas tabelas 4 e 5 (25,41). Comparativamente ao TMP-SMX, estes fármacos encontram-se menos estudados para o tratamento da PPJ, tendo os estudos até à data demonstrado uma menor eficácia (41,66).

A atovaquona é melhor tolerada comparativamente com o TMP-SMX por apresentar menos efeitos secundários sendo, muitas vezes, a alternativa preferida em relação à primeira linha terapêutica (14,71). Entre os seus efeitos secundários constam as cefaleias, náuseas, diarreia, exantemas e elevação das transaminases (14,50,71).

Em relação à pentamidina, esta não está recomendada sob a forma aerossolizada, devido à sua eficácia limitada e recidivas recorrentes (5,14). O tratamento com pentamidina pode apresentar vários efeitos adversos tais como supressão medular, lesão renal, hipercalcemia, pancreatite aguda, arritmias, hipoglicemia ou hiperglicemia (7,14,29,50). Deve se ser evitada em transplantados pancreáticos (29).

O regime terapêutico de primaquina e clindamicina pode provocar náuseas, vômitos, diarreia, neutropenia, hemólise nos casos de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e metahemoglobinemia (14,29,50). O uso prolongado está igualmente associado ao aumento do risco de infecção por *Clostridioides difficile* (29,50).

No caso da dapsona, a metahemoglobinemia e a hemólise provocada pela deficiência G6PD são efeitos adversos dose dependentes, ao contrário da náusea, exantema e neutropenia (14,50,71).

Nos doentes infetados pelo VIH, o início da TARV não deve ser protelado até ao fim do tratamento, devendo ser iniciada logo que possível. Os estudos existentes demonstram que o início da TARV durante o tratamento não está associado a um aumento de efeitos adversos ou redução da eficácia do tratamento, tendo um efeito positivo na redução da mortalidade. De notar, no entanto, que podem ocorrer episódios da síndrome inflamatória de reconstituição imune (5,9,72,73).

Não existem dados suficientes relativos à segurança e eficácia do tratamento em mulheres grávidas ou em período de amamentação, uma vez que estas populações não são frequentemente incluídas em ensaios clínicos. Nestes casos, a abordagem permanece igual

à dos demais doentes, com o TMP-SMX a ser administrado em 1ª linha, apesar de um pequeno aumento (<1%) do risco de malformações congénitas ter sido observado em estudos de caso-controlo. Acredita-se, no entanto, que os benefícios superem os riscos, uma vez que também foi observado um aumento da mortalidade por PPJ na mesma população (66).

7. Profilaxia

7.1. Profilaxia Primária

A profilaxia primária da pneumocistose consiste na introdução de um regime regular de toma de fármacos em doentes em situação de risco, de modo a evitar o aparecimento da infeção (14).

O aumento das situações de imunossupressão tem aumentado o número de potenciais doentes que beneficiam com a instituição de terapêutica profilática.

Nos doentes infetados pelo VIH, a profilaxia está recomendada em situações em que a contagem dos linfócitos T CD4+ é inferior a 200 células/ μ L ou inferior a 14% da contagem total de linfócitos. Também está recomendada em doentes que apresentem quadros de candidíase orofaríngea recorrente (5). Os critérios para início e fim da profilaxia nos doentes infetados pelo VIH, indicados pelas mais recentes normas e orientações clínicas, encontram-se descritos na tabela seguinte.

Tabela 7: Critérios para o início e fim da profilaxia em doentes infetados pelo VIH. Dados retirados de (14,68).

	<i>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV (2022) - National Institutes of Health</i>	<i>European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines 2022</i>
Início	<ul style="list-style-type: none"> - Linfócitos T CD4+ < 200 células/μL - Linfócitos T CD4+ < 14% linfócitos totais - Linfócitos T CD4+ < 250 células/μL na impossibilidade de realizar TARV, nem monitorizar de 3 em 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfócitos T CD4+ < 200 células/μL - Linfócitos T CD4+ < 14% linfócitos totais - Candidíase orofaríngea recorrente - Presença de outra imunossupressão relevante
Fim	<ul style="list-style-type: none"> - Linfócitos T CD4+ > 200 células/μL >3 meses em resposta à TARV - Linfócitos T CD4+ 100-200 células/μL e carga vírica para o VIH não detetável por 3-6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfócitos T CD4+ > 100 células/μL e carga vírica para o VIH não detetável por mais de 3 meses

No caso dos doentes transplantados, as mais recentes orientações da *American Society of Transplantation* recomendam a instituição de profilaxia em todos os transplantados por pelo menos 6 a 12 meses. Nos doentes com transplante do pulmão, intestino delgado, com

história prévia de PPJ ou em alguns casos selecionados, a profilaxia vitalícia pode ser equacionada (29,74,75). Uma revisão sistemática, aconselha a expandir a profilaxia, em doentes que também apresentem linfopenia, infecções por poliomavírus, vírus BK ou exposição ao rituximab, independentemente da data de transplante (30).

No caso das doenças reumatológicas existe um risco de desenvolver PPJ, quer pela doença em si, quer pelo uso de fármacos imunossupressores (24). As vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasmático de neutrófilos são o grupo com maior risco de PPJ. Existe uma elevada incidência durante o tratamento de indução com ciclofosfamida, pelo que a profilaxia está recomendada nestes casos, pela *European Alliance of Associations for Rheumatology* (24,76).

Não existe recomendação para o início de profilaxia nos doentes sob terapêuticas com agentes biológicos, sem outros fatores de risco, apesar do seu uso aumentar o risco de infecções oportunistas (24,26). A *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* menciona duas exceções a este facto. Uma delas consiste na utilização de anticorpos anti-CD20, como o rituximab, em associação com outros fármacos como os corticoides (prednisolona 20 mg/dia ou dose equivalente por mais de 4 semanas). A outra está associada ao uso de anticorpos anti-CD52, como o alemtuzumab, situação em que está recomendada a profilaxia durante, pelo menos, 2-6 meses ou até se alcançar uma contagem de linfócitos T CD4+ > 200 células/ μ L (77).

Relativamente às doenças hematológicas malignas, a 5th *European Conference on Infections in Leukemia*, recomenda a adoção da profilaxia nos doentes com leucemia linfoblástica aguda (da fase de indução até ao fim da fase de manutenção), nos recetores de transplante de medula óssea alogénicos (desde o transplante até pelo menos 6 meses ou até a imunossupressão desaparecer), nos indivíduos a receber tratamento com alemtuzumab, fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (até pelo menos 6 meses após o fim do tratamento) ou corticoterapia (>20mg/dia de prednisona por mais de 4 semanas) (71).

Relativamente às terapêuticas com corticoides, não se encontra definido um limiar de dose ou duração de tratamento a partir do qual se deve iniciar obrigatoriamente a profilaxia. Uma dose de prednisona superior a 16-20mg/dia por mais de 4 a 8 semanas tem sido referido várias vezes como ponto de partida para iniciar a profilaxia (24,78,79).

A profilaxia nas grávidas pode ser administrada da mesma maneira que os restantes adultos, com a precaução de que no 1º mês poderá ocorrer risco teratogénico (5).

Em crianças, a profilaxia pode ser administrada naquelas com estadio SIDA, com contagem de linfócitos CD4+ < 500 ou em recém-nascidos e bebês com mães infetadas pelo VIH (4).

O regime profilático mais frequentemente adotado consiste na toma de TMP-SMX de forma regular (25). Os principais regimes de profilaxia primária em adultos e crianças segundo as recomendações mais recentes estão descritos na tabela 8 e 9, respetivamente.

Tabela 8: Principais regimes profiláticos da PPJ em adultos, segundo as principais normas e orientações clínicas. Informação retirada de (14,29,68,71). Legenda: G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase; IV: via intravenosa; PO: via oral; bid: 2 tomas diárias; qd: toma única diária.

Adultos
Primeira linha
<ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMX, (80/400 mg) qd PO, ou - TMP-SMX, (160/800 mg) qd PO, ou - TMP-SMX (80/400 mg) 3/semana PO
Segunda linha
<ul style="list-style-type: none"> - Dapsona ¹ 100 mg qd PO, ou - Dapsona ¹ 50mg bid PO, ou - Atovaquona 1500 mg qd PO, ou - Pentamidina Aerossolizada 300 mg /mês <p style="text-align: center;">¹ Testar para deficiência G6PD</p>

Tabela 9: Principais regimes profiláticos da PPJ em crianças, segundo as principais normas e orientações clínicas. Informação retirada de (29,71,80). Legenda: G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase; IV: via intravenosa; PO: via oral; bid: 2 tomas diárias; qd: toma única diária;

Crianças
Primeira linha
<ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMX (150/7500 mg/m²/dia) qd ou bid PO, ou - TMP-SMX (150/7500 mg/m²/dia) 2-3 doses/semana PO, ou - TMP-SMX (150/7500 mg/m²/dia) semanal <p style="text-align: center;">Dose máxima diária: TMP 320 mg e SMX 1600 mg</p>
Segunda linha
<ul style="list-style-type: none"> - Dapsona ¹ 2-4 mg/Kg/dia PO, ou - Atovaquona 45 mg/Kg/dia (máx. 1500 mg) PO, se 4-24 meses, ou - Atovaquona 30 mg/Kg/dia (máx. 1500 mg) PO, se >24 meses, ou - Pentamidina Aerossolizada 300 mg /mês se >5 anos <p style="text-align: center;">¹ Testar para deficiência G6PD</p>

De ressaltar que os indivíduos a tomar pirimetamina e/ou sulfadiazina para o tratamento ou supressão da toxoplasmose não necessitam de realizar profilaxia para a PPJ (68).

Está documentada a presença de efeitos adversos em média dois meses após o início do esquema profilático, particularmente nos regimes com doses maiores de TMP-SMX. A dose de TMP-SMX 160/800 mg qd PO é o regime preferível, mas uma dose reduzida de TMP-SMX 80/400 mg qd PO poderá ser mais tolerável, com menos efeitos adversos (78).

Tal como no tratamento, o TMP-SMX, é o fármaco mais eficaz. No entanto, é também o que apresenta mais efeitos adversos, podendo ser substituído por fármacos de segunda linha, como a dapsona, pentamidina ou atovaquona. Os efeitos adversos são os mesmos observados nos esquemas terapêuticos (81).

A possível resistência à terapêutica TMP-SMX é uma preocupação crescente, já que este fármaco é amplamente utilizado no tratamento e profilaxia. Mutações no gene da diidropteroato sintase foram relatados em todo o mundo. Pensa-se que estas sejam promovidas pelo uso habitual deste fármaco em vários contextos infecciosos, pelo uso como agente profilático e pela livre circulação do pneumocisto na comunidade. Estudos demonstraram que estas mutações estão associadas à resistência ao SMX em amostras laboratoriais. No entanto, a relação entre a presença destas mutações e a resistência ao tratamento com SMX ainda necessitam de mais estudos para melhor clarificação (49,64).

7.2. Profilaxia Secundária

A profilaxia secundária, nos doentes infetados pelo VIH, deve ser realizada após o tratamento e até à reconstituição imunológica, de modo a precaver novos episódios de PPJ, seguindo as diretrizes para a profilaxia primária (14,55). No caso dos doentes sem infecção pelo VIH, após uma avaliação individualizada, aplicam-se as mesmas orientações que nos doentes infetados (5).

8. Conclusão

A pneumocistose é uma infecção pulmonar oportunista que afeta indivíduos com o sistema imunológico comprometido, sendo possível distinguir dois grandes grupos de doentes: os indivíduos infetados e os não infetados pelo VIH. Esta distinção é importante pois cada grupo apresenta características distintas em relação à apresentação clínica e imagiológica, progressão da doença e critérios para a profilaxia. Os profissionais de saúde devem estar cientes destas diferenças, bem como dos grupos de risco, de forma a identificar mais precocemente doentes com suspeita de PPJ, a fim de diagnosticá-los de forma mais célere e conseqüentemente alcançar melhores resultados clínicos.

O facto de não ser possível atualmente reproduzir o *Pneumocystis spp.* em culturas *in vitro* afeta o estudo e a nossa compreensão deste microrganismo. Ainda existem muitas incertezas quanto à fisiologia, transmissão e patogénese deste fungo. Continuar a estudar o *Pneumocystis spp.* permitirá esclarecer melhor estes aspetos, o que poderá alterar a forma como se aborda atualmente a PPJ.

Nos países desenvolvidos, a prevenção da transmissão do VIH e a introdução da TARV contribuíram significativamente para a redução da incidência da pneumocistose. No entanto, com o aumento do número de pessoas imunodeprimidas, decorrente do aumento do uso de medicamentos imunossupressores, da incidência das doenças autoimunes e transplantes, a pneumocistose começa a reemergir como uma doença oportunista importante. É essencial que sejam realizados estudos com o objetivo de caracterizar esses doentes, a fim de entender melhor o risco de manifestação de PPJ nos mesmos. É igualmente importante continuar a desenvolver ensaios clínicos para validar as práticas atuais, no que concerne aos regimes terapêuticos e profiláticos nestes indivíduos.

Se nos países desenvolvidos assistiu-se a uma diminuição dos casos de pneumocistose diagnosticados em doentes com infecção pelo VIH, nos países com menos recursos esta diminuição não se registou. A pneumocistose está intimamente relacionada com esta infecção, pelo que a prevenção e tratamento adequados desta são fundamentais para a redução da incidência da PPJ. Em regiões com recursos limitados, o alargamento da profilaxia aos doentes com fatores de risco é uma medida custo-efetiva, devido à sua eficácia na prevenção da manifestação da PPJ e ao seu baixo custo. É crucial desenvolver e implementar ferramentas diagnósticas mais acessíveis e de fácil implementação em regiões com recursos limitados, como testes LAMP ou de deteção de 1,3- β -D-glucano. Além disso, é essencial estabelecer mecanismos e sistemas de vigilância epidemiológica nestes países, a fim de avaliar a incidência e o real impacto da pneumocistose.

O tratamento de primeira linha para a PPJ envolve o uso de doses elevadas de TMP-SMX, o que resulta numa alta incidência de efeitos adversos. Recentemente, têm surgido estudos que sugerem que uma dose mais baixa de TMP-SMX pode ser igualmente eficaz e apresentar menos efeitos adversos. Para validar esta abordagem terapêutica é fundamental expandir estes ensaios para incluir populações maiores e mais representativas.

A utilização de TMP-SMX tem vindo a aumentar dadas as indicações para profilaxia. Ainda que a resistência terapêutica a este regime não seja relevante, é importante reconhecer e estar alerta para esta possibilidade. Devem ser implementadas estratégias de vigilância para monitorizar e estudar a ocorrência de falhas na terapêutica e na profilaxia.

9. Bibliografia

1. Sokulska M, Kicia M, Wesołowska M, Hendrich AB. Pneumocystis jirovecii—from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Res* [Internet]. 2015 Oct 13 [cited 2022 Nov 9];114(10):3577–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26281787/>. doi:10.1007/s00436-015-4678-6
2. Vera C, Rueda ZV. Transmission and Colonization of Pneumocystis jirovecii. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021 Nov 18 [cited 2022 Nov 2];7(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34829266/>. doi:10.3390/jof7110979
3. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Nov 9];17(11):e334–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774701/>. doi:10.1016/S1473-3099(17)30303-1
4. Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, et al. Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2019 Oct 3 [cited 2022 Nov 4];17(10):787–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31550942/>. doi:10.1080/14787210.2019.1671823
5. White PL, Price JS, Backx M. Therapy and Management of Pneumocystis jirovecii Infection. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2018 Nov 22 [cited 2022 Nov 4];4(4):127. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30469526>. doi:10.3390/jof4040127
6. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non–HIV-Infected Population. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Nov 9];50(8):673–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27242349/>. doi:10.1177/1060028016650107
7. Lee YT, Chuang ML. Pneumocystis jirovecii pneumonia in AIDS and non-AIDS immunocompromised patients – An update. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Nov 4];12(10):824–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004150/>. doi:10.3855/jidc.10357
8. Wills NK, Lawrence DS, Botsile E, Tenforde MW, Jarvis JN. The prevalence of laboratory-confirmed Pneumocystis jirovecii in HIV-infected adults in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Med Mycol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Nov 2];59(8):802–

12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578417/>. doi:10.1093/mmy/myab002
9. Nasr M, Mohammad A, Hor M, Baradeiya AM, Qasim H. Exploring the Differences in Pneumocystis Pneumonia Infection Between HIV and Non-HIV Patients. *Cureus* [Internet]. 2022 Aug 6 [cited 2022 Nov 2];14(8):e27727. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36106266>. doi:10.7759/cureus.27727
10. Skalski JH, Kottom TJ, Limper AH. Pathobiology of Pneumocystis pneumonia: Life cycle, cell wall and cell signal transduction. *FEMS Yeast Res* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Nov 9];15(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071598/>. doi:10.1093/femsyr/fov046
11. Gigliotti F, Limper AH, Wright T. Pneumocystis. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 9];4(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25367973/>. doi:10.1101/cshperspect.a019828
12. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing Pneumocystis jirovecii pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Nov 4];58(8):1015–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32400869/>. doi:10.1093/mmy/myaa024
13. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Respiration* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Nov 4];96(1):52–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635251/>. doi:10.1159/000487713
14. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, Infectious Disease Society of America. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 29]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/>
15. Church JA, Fitzgerald F, Walker AS, Gibb DM, Prendergast AJ. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Nov 9];15(3):327–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25618179/>. doi:10.1016/S1473-3099(14)71011-4

16. Azoulay É, de Castro N, Barbier F. Critically Ill Patients With HIV: 40 Years Later. *Chest* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Nov 4];157(2):293–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31421114/>. doi:10.1016/j.chest.2019.08.002
17. López-Sánchez C, Falcó V, Burgos J, Navarro J, Martín MT, Curran A, et al. Epidemiology and long-term survival in HIV-infected patients with pneumocystis jirovecii pneumonia in the HAART era. *Medicine (United States)* [Internet]. 2015 Mar 9 [cited 2022 Nov 9];94(12):e681. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25816039/>. doi:10.1097/MD.0000000000000681
18. Wasserman S, Engel ME, Griesel R, Mendelson M. Burden of pneumocystis pneumonia in HIV-infected adults in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep 9 [cited 2022 Nov 9];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612639/>. doi:10.1186/s12879-016-1809-3
19. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *Journal of Fungi* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Nov 4];3(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371573/>. doi:10.3390/jof3040057
20. Asai N, Motojima S, Ohkuni Y, Matsunuma R, Nakashita T, Kaneko N, et al. Pathophysiological mechanism of non-HIV Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Respir Investig* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Nov 2];60(4):522–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35501264/>. doi:10.1016/j.resinv.2022.04.002
21. Dangarembizi R, Wasserman S, Hoving JC. Emerging and re-emerging fungal threats in Africa. *Parasite Immunol* [Internet]. 2022 Oct 17 [cited 2022 Nov 2]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175380/>. doi:10.1111/pim.12953
22. 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. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 Nov 9];18(2):196–210. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/BYfHkFVXjkV9VV6j8k6xD4x/?lang=en>. doi:10.1016/j.bjid.2013.10.003
23. Direção-Geral da Saúde, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infecção VIH e SIDA em Portugal – 2022 [Internet]. DGS, INSA; 2022 [cited 2022 Dec 15]. Available from: <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/8383>

24. Vela Casasempere P, Ruiz Torregrosa P, García Sevilla R. Pneumocystis jirovecii in immunocompromised patients with rheumatic diseases. *Reumatol Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Nov 4];17(5):290–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466869/>. doi:10.1016/j.reuma.2020.02.006

25. Haseeb A, Abourehab MAS, Almalki WA, Almontashri AM, Bajawi SA, Aljoaid AM, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Bactrim) Dose Optimization in Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PCP) Management: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Nov 2];19(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35270525/>. doi:10.3390/ijerph19052833

26. Candel FJ, Peñuelas M, Tabares C, Garcia-Vidal C, Matesanz M, Salavert M, et al. Fungal infections following treatment with monoclonal antibodies and other immunomodulatory therapies. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 4];37(1):5–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843275/>. doi:10.1016/j.riam.2019.09.001

27. Sierra CM, Daiya KC. Prophylaxis for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2022 Oct 12 [cited 2022 Nov 2]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36222368>. doi:10.1002/phar.2733

28. Samanta P, Clancy CJ, Nguyen MH. Fungal infections in lung transplantation. *J Thorac Dis* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Nov 2];13(11):6695–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34992845>. doi:10.21037/jtd-2021-26

29. Fishman JA, Gans H. Pneumocystis jirovecii in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Feb 2];33(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077616/>. doi:10.1111/CTR.13587

30. Permpalung N, Kittipibul V, Mekraksakit P, Rattanawong P, Nematollahi S, Zhang SX, et al. A Comprehensive Evaluation of Risk Factors for Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Adult Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 2];2291–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33323766/>. doi:10.1111/CTR.13587

31. Tabanor JA, Lakshminarayanan S. Do patients on biologic drugs for rheumatic disease need PCP prophylaxis? *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Nov

- 4];86(7):449–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291178/>. doi:10.3949/ccjm.86a.18084
32. Eddens T, Kolls JK. Pathological and protective immunity to *Pneumocystis* infection. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Nov 9];37(2):153–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420451/>. doi:10.1007/s00281-014-0459-z
33. Cissé OH, Hauser PM. Genomics and evolution of *Pneumocystis* species. *Infection, Genetics and Evolution* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Nov 4];65:308–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30138710/>. doi:10.1016/j.meegid.2018.08.015
34. Hauser PM, Cushion MT. Is sex necessary for the proliferation and transmission of *Pneumocystis*? *PLoS Pathog* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Nov 4];14(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521646/>. doi:10.1371/journal.ppat.1007409
35. Hoving JC, Kolls JK. New advances in understanding the host immune response to *Pneumocystis*. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Nov 4];40:65–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29136537/>. doi:10.1016/j.mib.2017.10.019
36. Otieno-Odhiambo P, Wasserman S, Hoving JC. The Contribution of Host Cells to *Pneumocystis* Immunity: An Update. *Pathogens* [Internet]. 2019 Apr 19 [cited 2022 Nov 4];8(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31010170>. doi:10.3390/pathogens8020052
37. Hauser PM. *Pneumocystis* Mating-Type Locus and Sexual Cycle during Infection. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [Internet]. 2021 Aug 18 [cited 2022 Nov 2];85(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34132101/>. doi:10.1128/membr.00009-21
38. Dellière S, Gits-Muselli M, Bretagne S, Alanio A. Outbreak-Causing Fungi: *Pneumocystis jirovecii*. *Mycopathologia* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Nov 4];185(5):783–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31782069/>. doi:10.1007/s11046-019-00408-w
39. Alanio A, Bretagne S. *Pneumocystis jirovecii* detection in asymptomatic patients: what does its natural history tell us? *F1000Res* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 9];6:739. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28649366>. doi:10.12688/f1000research.10619.1

40. de Boer MGJ, Walzer PD, Mori S. Healthcare related transmission of *Pneumocystis pneumonia*: From key insights toward comprehensive prevention. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Nov 4];20(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29873156/>. doi:10.1111/tid.12942
41. Gingerich AD, Norris KA, Mousa JJ. *Pneumocystis Pneumonia*: Immunity, Vaccines, and Treatments. *Pathogens* [Internet]. 2021 Feb 19 [cited 2022 Nov 2];10(2):1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33669726>. doi:10.3390/pathogens10020236
42. Yiannakis EP, Boswell TC. Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii pneumonia*: Evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *Journal of Hospital Infection* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Nov 9];93(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996089/>. doi:10.1016/j.jhin.2016.01.018
43. Zakrzewska M, Roszkowska R, Zakrzewski M, Maciorkowska E. *Pneumocystis Pneumonia*: Still a serious disease in children. *J Mother Child* [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2022 Nov 2];23(3):159–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33759428/>. doi:10.34763/devperiodmed.20192303.159162
44. Iriart X, Bouar M Le, Kamar N, Berry A. *Pneumocystis Pneumonia* in Solid-Organ Transplant Recipients. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2015 Sep 28 [cited 2022 Nov 9];1(3):293–331. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29376913>. doi:10.3390/jof1030293
45. José RJ, Periselneris JN, Brown JS. Opportunistic bacterial, viral and fungal infections of the lung. *Medicine (Abingdon)* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Nov 4];48(6):366–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32390758>. doi:10.1016/j.mpmed.2020.03.006
46. Limper AH, Thomas CF, Anders RA, Leof EB. Interactions of parasite and host epithelial cell cycle regulation during *Pneumocystis carinii pneumonia*. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* [Internet]. 1997 [cited 2023 Apr 21];130(2):132–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9280140/>. doi:10.1016/S0022-2143(97)90089-5
47. Hauser PM. Is the unique camouflage strategy of *Pneumocystis* associated with its particular niche within host lungs? *PLoS Pathog* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 4];15(1).

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30677096/>.
doi:10.1371/journal.ppat.1007480

48. Wang RJ, Miller RF, Huang L. Approach to Fungal Infections in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals: Pneumocystis and Beyond. *Clin Chest Med* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Nov 9];38(3):465–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797489/>. doi:10.1016/j.ccm.2017.04.008

49. Tasaka S. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Pneumocystis Pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Nov 4];83(2):132–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32185915>. doi:10.4046/trd.2020.0015

50. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Jan 29];71(9):2405–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550993/>. doi:10.1093/JAC/DKW158

51. Cereser L, Dallorto A, Candoni A, Volpetti S, Righi E, Zuiani C, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia at chest High-resolution Computed Tomography (HRCT) in non-HIV immunocompromised patients: Spectrum of findings and mimickers. *Eur J Radiol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Nov 4];116:116–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153552/>. doi:10.1016/j.ejrad.2019.04.025

52. Del Corpo O, Butler-Laporte G, Sheppard DC, Cheng MP, McDonald EG, Lee TC. Diagnostic accuracy of serum (1-3)- β -D-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Nov 2];26(9):1137–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153552/>. doi:10.1016/j.cmi.2020.05.024

53. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJG, Helweg-Larsen J, Matos O, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients [Internet]. Vol. 71, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford Academic; 2016 Sep [cited 2023 Jan 29]. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/71/9/2386/2237807>. doi:10.1093/JAC/DKW156

54. Hsu JM, Hass A, Gingras MA, Chong J, Costiniuk C, Ezer N, et al. Radiographic features in investigated for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a nested case-control study.

BMC Infect Dis [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2022 Nov 2];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32650730/>. doi:10.1186/s12879-020-05217-x

55. Tasaka S. Pneumocystis Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-infected Adults and Adolescents: Current Concepts and Future Directions. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 9];9(Suppl 1):19–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26327786>. doi:10.4137/CCRPM.S23324

56. Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. Pneumocystis jirovecii pneumonia: High-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. American Journal of Roentgenology [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Nov 9];198(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22623570/>. doi:10.2214/AJR.11.7329

57. McCarthy MW, Petraitiene R, Walsh TJ. Translational development and application of (1→3)-β-D-glucan for diagnosis and therapeutic monitoring of invasive mycoses. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Nov 9];18(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28538702/>. doi:10.3390/ijms18061124

58. White SK, Schmidt RL, Walker BS, Hanson KE. (1→3)-β-D-glucan testing for the detection of invasive fungal infections in immunocompromised or critically ill people. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2020 Jul 21 [cited 2022 Nov 2];2020(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32693433/>. doi:10.1002/14651858.CD009833.pub2

59. Wang Y, Zhou X, Saimi M, Huang X, Sun T, Fan G, et al. Risk Factors of Mortality From Pneumocystis Pneumonia in Non-HIV Patients: A Meta-Analysis. Front Public Health [Internet]. 2021 Jun 16 [cited 2022 Nov 2];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34222179/>. doi:10.3389/fpubh.2021.680108

60. Fan LC, Lu HW, Cheng K Bin, Li HP, Xu JF. Evaluation of PCR in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Pneumocystis jirovecii Pneumonia: A Bivariate Meta-Analysis and Systematic Review. PLoS One [Internet]. 2013 Sep 4 [cited 2022 Nov 9];8(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24023814/>. doi:10.1371/journal.pone.0073099

61. Kidd SE, Chen SCA, Meyer W, Halliday CL. A New Age in Molecular Diagnostics for Invasive Fungal Disease: Are We Ready? Front Microbiol [Internet]. 2019 Jan 14 [cited 2022 Nov 4];10:2903. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31993022>. doi:10.3389/fmicb.2019.02903

62. Summah H, Zhu YG, Falagas ME, Vouloumanou EK, Qu JM. Use of real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients: A meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2013 May 20 [cited 2022 Nov 9];126(10):1965–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23673119/>. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122506
63. Song Y, Ren Y, Wang X, Li R. Recent advances in the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*. *Med Mycol J* [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 9];57(4):E111–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27904052/>. doi:10.3314/mmj.16-00019
64. de la Horra C, Friaza V, Morilla R, Delgado J, Medrano FJ, Miller RF, et al. Update on Dihydropteroate Synthase (DHPS) Mutations in *Pneumocystis jirovecii*. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021 Oct 13 [cited 2022 Nov 2];7(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34682277>. doi:10.3390/jof7100856
65. Shafiek H, Fiorentino F, Cosio BG, Kersul A, Thiberville L, Gómez C, et al. Usefulness of Bronchoscopic Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy in the Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Respiration* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Nov 9];92(1):40–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27362271/>. doi:10.1159/000447431
66. McDonald EG, Butler-Laporte G, Del Corpo O, Hsu JM, Lawandi A, Senecal J, et al. On the Treatment of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: Current Practice Based on Outdated Evidence. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 2];8(12):ofab545. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34988242>. doi:10.1093/ofid/ofab545
67. Tritle BJ, Hejazi AA, Timbrook TT. The effectiveness and safety of low dose trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *pneumocystis pneumonia*: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 2];23(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34553814/>. doi:10.1111/tid.13737
68. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines version 11.1. 2022 Oct [cited 2023 Feb 2];125–7. Available from: <https://eacs.sanfordguide.com/>
69. Butler-Laporte G, Smyth E, Amar-Zifkin A, Cheng MP, McDonald EG, Lee TC. Low-Dose TMP-SMX in the Treatment of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Nov

4];7(5):ofaa112. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32391402>. doi:10.1093/ofid/ofaa112

70. Fujikura Y, Manabe T, Kawana A, Kohno S. Adjunctive Corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Non-HIV-infected Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Nov 9];53(2):55–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27616706/>. doi:10.1016/j.arbr.2016.08.002

71. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Jan 29];71(9):2397–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550992/>. doi:10.1093/JAC/DKW157

72. Schäfer G, Hoffmann C, Arasteh K, Schürmann D, Stephan C, Jensen B, et al. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia): A prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). *AIDS Res Ther* [Internet]. 2019 Nov 15 [cited 2022 Nov 4];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31729999/>. doi:10.1186/s12981-019-0250-2

73. Gopal R, Rapaka RR, Kolls JK. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens. *European Respiratory Review* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Nov 9];26(143). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049128/>. doi:10.1183/16000617.0042-2016

74. Hosseini-Moghaddam SM, Krishnan RJ, Guo H, Kumar D. Cytomegalovirus infection and graft rejection as risk factors for pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Nov 4];32(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29956379/>. doi:10.1111/ctr.13339

75. Brakemeier S, Pfau A, Zukunft B, Budde K, Nickel P. Prophylaxis and treatment of *Pneumocystis Jirovecii* pneumonia after solid organ transplantation. *Pharmacol Res* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Nov 4];134:61–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29890253/>. doi:10.1016/j.phrs.2018.06.010

76. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. [cited 2023

Feb 8]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133

77. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Feb 9];24:S71–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447988/>. doi:10.1016/J.CMI.2018.02.003

78. Pereda CA, Nishishinya-Aquino MB, Brito-García N, Díaz del Campo Fontecha P, Rua-Figueroa I. Is cotrimoxazole prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia needed in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases requiring immunosuppressive therapies? *Rheumatol Int* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Nov 2];41(8):1419–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33656582/>. doi:10.1007/s00296-021-04808-4

79. Gonzalez Santiago TM, Wetter DA, Kalaaji AN, Limper AH, Lehman JS. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients treated with systemic immunosuppressive agents for dermatologic conditions: a systematic review with recommendations for prophylaxis. *Int J Dermatol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Nov 9];55(8):823–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009930/>. doi:10.1111/ijd.13231

80. Ramos JT, Romero CA, Belda S, Candel FJ, Gallego BC, Fernández-Polo A, et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. *Revista Espanola de Quimioterapia* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Nov 4];32(5):410–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31507152/>. doi:10.1111/ijd.13231

81. Li R, Tang Z, Liu F, Yang M. Efficacy and safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of pneumocystis pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunodeficient patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Nov 2];16(3 March). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765022/>. doi:10.1371/journal.pone.0248524