

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



Instituto Nacional de Infectologia

Evandro Chagas

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

ANA CARLA PECEGO DA SILVA

INFECÇÃO RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE NO PACIENTE HIV POSITIVO:

Aspectos clínicos e epidemiológicos

Rio de Janeiro

2014

INFECÇÃO RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE NO PACIENTE HIV
POSITIVO:

Aspectos clínicos e epidemiológicos.

ANA CARLA PECEGO DA SILVA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós
Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças
Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia
Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre
em Ciências sob a orientação do Dr. André Miguel
Japiassú e Dr. José Cerbino Neto

Rio de Janeiro

2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

S586 Silva, Ana Carla Pecego da

Infecção respiratória aguda grave no paciente HIV positivo: aspectos clínicos e epidemiológicos / Ana Carla Pecego da Silva. – Rio de Janeiro, 2014.

xiii, 118 f.: il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2014.

Bibliografia: f. 100-118

1. HIV. 2. Infecção respiratória. 3. Etiologia. 4. Prognóstico. I. Título.

CDD 616.9792

ANA CARLA PECEGO DA SILVA

INFECÇÃO RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE NO PACIENTE HIV POSITIVO:

Aspectos clínicos e epidemiológicos.

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção de grau em Mestre em Ciências

Orientadores: Prof. Dr. André Miguel Japiassú

Prof. Dr. José Cerbino Neto

Aprovada em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Rogério Valls de Souza

Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosa
Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz, Brasil

Prof. Dr. Jorge Ibrain Figueira Salluh

Doutor em Clínica Médica
Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Brasil.

Prof. Dr. Marilda Agudo Mendonça Teixeira de Siqueira

Doutora em Ciências (Microbiologia)
Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Brasil.

*Esta tese destina-se àqueles que buscam entender as questões que surgem de suas práticas,
mas acima de tudo, para àqueles que acreditam que devem e podem fazer o melhor,
sempre.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e ao meu irmão, que abraçam os meus ideais como se deles os fossem, sem cobrar *pra quê, por que e para onde*, obrigada pelo apoio irrestrito e incondicional.

A minha avó Ilka, que, acredito eu, apesar de nunca ter lido Guilherme Ockham nem filosofia reducionista, me ensina a buscar as soluções mais simples, tornando a vida mais leve e acima de tudo, mais gostosa.

Aos amigos que acolhem as minhas incertezas e me propulsionam em momentos difíceis, Andrea Varon, Rodrigo Amâncio, Rodrigo Freitas e Emersom Cicilini Mesquita obrigada pelas horas de plantão, pronto-atendimento e ajuda operacional para viabilizar este projeto.

Ao Fernando Passoni, a quem admiro e quem me inspira muito, obrigada pela compreensão e acolhimento de sempre.

Ao Estevão Portela, pelas conversas descontraídas e ao mesmo tempo inspiradoras. *Thank you!*

À Magda Conceição e à toda a equipe da Comissão de Controle de Infecção do Hospital Barra Dor, cuja trajetória profissional nasceu praticamente junto com esse mestrado e que com o apoio e a flexibilização de horário, tornaram esse projeto possível.

Ao Daniel Marinho, cujo fôlego na reta final foi simplesmente uma bomba de oxigênio pra mim!

Ao Sérgio e Ivan Neves que abriram as portas do laboratório de Hematologia, ao Wilson Nascimento que topava levar minhas amostras *voando* antes que o IOC fechasse...

À Maria de Lourdes Aguiar Oliveira, uma especial gratidão por ter me ajudado com os resultados das amostras respiratórias, sempre disposta e motivadora.

Enfim a todas as pessoas que silenciosamente pilaram cada página desse projeto mesmo sem saber muito do que se tratava rs!

Ao André Miguel Japiassú e José Cerbino Neto, que por circunstâncias multilaterais, abraçaram este projeto praticamente em suas *vias de parto*. Obrigada pela dedicação e por aceitaram esse desafio comigo.

Agradeço aos membros dessa banca por me proporcionarem opiniões e sugestões que enriquecerão ainda mais esse trabalho.

“What do you get when you kiss a girl,
you get enough germs to catch
pneumonia...”

Burt Bacharach

Pecego, A C. **Infecção Respiratória Aguda Grave no paciente HIV positivo: aspectos clínicos e epidemiológicos.** Rio de Janeiro, 2014. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A pneumonia é a terceira causa de morte global e a principal causa de morte nos pacientes HIV positivos. Com o advento de técnicas moleculares, a pneumonia viral tem sido identificado em até um terço dos casos. A OMS vem promovendo a vigilância em Infecção Respiratória Aguda Grave/Severe Acute Respiratory Infection (SARI), definida por febre, e tosse, e início de sintomas há menos de dez dias e hospitalização. Por sua vez, o MS promove a vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), cuja definição passa pelo pré-requisito da Síndrome Gripal (SG). A SG é definida por início súbito de sintomas: tosse ou odinofagia e cefaléia ou mialgia ou artralgia. No intuito de explorar os aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção respiratória, foi realizado um estudo prospectivo no INI-IPEC. Para cada paciente HIV positivo internado com tosse e febre há menos de 30 dias, foram pesquisados germes habituais, fungos e *Mycobacterium spp* em hemocultura, *Mycobacterium spp* em escarro, *Streptococcus pneumoniae* e *Legionella pneumophila* sorotipo-1 em urina e vírus respiratórios pela técnica rt-PCR em swab nasofaríngeo. As características clínicas foram extraídas do prontuário até o desfecho do estudo, alta ou óbito. Do total de 49 pacientes incluídos, a mediana de idade foi de 38 anos e a maioria encontrava-se em fase avançada de imunodepressão pelo HIV, apesar de 78% já terem sido expostos à TARVc. A mediana de início de sintomas foi de dez dias, 73% apresentavam Raio-X de tórax com infiltrado multilobar, 80% pontuaram zero ou one no escore de gravidade CRB65, 67% necessitaram de oxigenioterapia e/ou de VNI nas primeiras 72 horas de admissão, 31% evoluíram para VM e o óbito ocorreu em 18.3%. A carga viral indetectável foi protetora em relação ao desfecho óbito. Os fatores relacionados à mortalidade foram o nadir de CD4, a identificação microbiológica, a VM, o uso de aminas e a ocorrência de infecção hospitalar. A pontuação dois-quatro no CRB65 não foi significativamente associado ao óbito, mas o CRB65 acrescido da oximetria de pulso (SatO <90%) sim. Do total, 27 pacientes que preencheram o critério SARI, as características clínicas foram similares ao da população geral incluída nesse estudo e foram identificados nove vírus, porém, o *Mycobacterium tuberculosis* foi isoladamente o agente mais comum presente em seis pacientes, seguido pelo *Streptococcus pneumoniae* e *Pneumocystis jirovecii* presentes cada um em quatro pacientes. Os dois casos de *Cryptococcus neoformans* e a única *Legionella pneumophila-1* ocorreram nos pacientes não-SARI. A expressão “início súbito de sintomas” presente no critério do MS, não se aplica à população HIV/SIDA, devido à sobreposição de doenças e sintomas. Considerando como ponte de corte “10 dias de início de sintomas”, houve a captação de 11 pacientes e 3 vírus. Apenas um dos três influenza identificados foi captado por ambas as abordagens de vigilância. Os outros 2 casos deixaram de ser captados por apresentarem 20 e 30 dias de início de sintomas, respectivamente. A falta de uma clara definição no tempo de início de sintomas no critério proposto pelo MS pode prejudicar a padronização da vigilância de influenza na população HIV positiva, impossibilitando a comparação de incidências entre unidades, territórios ou com países que utilizem o critério da OMS. A possibilidade de excreção viral prolongada do influenza no paciente em fase de SIDA, aponta para a necessidade de revisão do critério SARI e SRAG nessa população. Em locais onde a tuberculose é endêmica, a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* deve ser investigada mesmo em pacientes com < dez dias de início de sintomas.

Palavras-chave: 1- HIV; 2- infecção respiratória; 3- etiologia; 4- prognóstico.

Pecego, A C. Rio de Janeiro, 2014. **Severe Acute Respiratory Infection in the HIV positive patient: clinical and epidemiological aspects.** Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Pneumonia is the third global cause of death and among the HIV population is the leading one. Introduction of PCR technique enables viral detection in up to one third of the cases. WHO points at the need to strengthen Severe Acute Respiratory Infection surveillance, which has recently been redefined as: fever, and cough, and ten days of onset of symptoms and need for hospitalization. On the other hand, Brazilian Ministry of Health (MH) promotes surveillance on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), which primarily involves the need to fill influenza-like illness case definition known as: “suddenly onset” of fever and cough or odinophagia and one of the following symptoms headache or myalgia or arthralgia. In order to explore the clinical and epidemiological aspects of respiratory infection in the HIV population, a prospective observational study was conducted at INI-IPEC. For each HIV positive patient hospitalized with fever and cough and up to 30 days of symptoms onset, blood cultures were taken to explore bacterial, fungus and *Mycobacteria spp* infection, sputum for *Mycobacterium spp*, urine for *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila-1* antigen detection and nasopharyngeal swabs for a panel of virus detection through rt-PCR. Clinical data were extracted from chart through a standardized questionnaire until death or hospital discharge. Among the 49 patients included, the median age was 38 years old and the majority of them presented at HIV associated late-stage disease, despite 78% being HAART exposed. The median time of symptoms onset and hospital entry were ten days, 73% of them exhibited a multilobar X-Ray infiltrate and 80% scored zero or one point at CRB65 score. Despite the low scoring, 67% needed non-invasive ventilation support and/or oxygen therapy in the first 72 hours of admission, 31% underwent mechanical ventilation (MV) and overall mortality found were 18.3%. Factors associated with mortality were CD4 nadir cell count, microbiological identification, vasoactive drugs, MV and hospital-acquired infection. Scoring two-four points at CRB65 could not predict death but CRB65 + pulse oxymetry below 90% was significantly associated with mortality. The clinical and epidemiological aspects of the 27 patients with SARI were similar to those of the whole population included and the microbiological agents identified, in descending order, were: nine virus, *Mycobacterial tuberculosis* (TB) was the main agent identified in six patients and *Streptococcus pneumoniae* and *Pneumocystis jirovecii* each one in four patients. The two *Cryptococcus neoformans* and the only case of *Legionella pneumophila-1* were identified only in non-SARI patients. The expression “suddenly onset” of symptoms, for SARS definition in Brazil, did not apply to HIV/AIDS population in this study, due to late-HIV associated disease and the overlapping of other opportunistic diseases. If one consider “10 days of symptoms onset”, 11 patients could be retrieved and 3 virus identified. Only one out three influenza cases were captured by both approaches. The other 2 influenza slipped surveillance due to 20 and 30 days of onset of symptoms, respectively. The lack of a clear cut-off on the Brazilian SARS case-definition may jeopardize the standardization of SARS surveillance in the HIV/AIDS population, which, in turn, precludes incidence comparison between region and countries that relies on the OMS criteria. The possibility of prolonged viral shedding in this population points at the need for adapting SARS and SARI influenza surveillance for HIV/AIDS patients. In places where TB is endemic, *Mycobacterium tuberculosis* should be pursued as a cause of respiratory illness in hospitalized HIV/AIDS patients, despite less than ten days of fever and cough.

Keywords: 1- HIV; 2- respiratory infection; 3- etiology; 4- prognosis

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação da gravidade da pneumonia pela pontuação no escore CRB-65 e respectivas probabilidades de morte	Pág. 15
Tabela 2	Características clinico-epidemiológicas de pacientes HIV/SIDA internados no INI-IPEC com história de febre e tosse e com início de sintomas há menos de 30 dias. Os resultados estão distribuídos entre os desfechos óbito e sobreviventes e são apresentados como percentil e mediana (intervalo interquartil).	Pág. 35
Tabela 3	Avaliação da pontuação no score CRB65 ≥ 2 pontos com e sem a oximetria de pulso quanto ao risco de admissão em CTI e mortalidade.	Pág. 36
Tabela 4	Agentes etiológicos encontrados em pacientes HIV positivos com quadro de febre e tosse de início há menos de 30 dias	Pág. 39
Tabela 5	Codeteccção por grupo de agente etiológico em paciente HIV positivo com febre e tosse, há menos de 30 dias : Mycobaterium tuberculosis, vírus, bactérias e fungos	Pág.40
Tabela 6.	Etiologia da (1) Infecção Respiratória Aguda Grave (SARI); da (2) Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) com ponto de corte de 10 dias; (3) para o grupo pacientes que não preenchem nenhum dos dois critérios e (4) para o total de pacientes incluídos nesse estudo (4).	Pág. 43
Tabela 7	Características clínicas dos pacientes HIV positivos com e sem SARI, de acordo com a definição de caso da OMS.	Pág. 47
Tabela 8	Apresentação clínica e etiologia da infecção respiratória nos pacientes HIV positivos com até 30 dias de início de sintomas.	Pág. 48

LISTA DE FIGURAS

- | | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Figura 1 | Rede Global de Vigilância em Influenza / The WHO Global Influenza Surveillance Network (GISN) | Pág. 3 |
| Figura 2 | O espectro da infecção por influenza na população e os respectivos métodos de vigilância | Pág. 5 |

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Pessoas vivendo com o HIV no Brasil (www.data.sus.gov.br)	Pág. 7
Gráfico 2	Incidência da primeira-hospitalização por pneumonia em pacientes com e sem a infecção pelo HIV na Dinamarca, 1995-2007.	Pág. 9
Gráfico 3	Proporção de óbitos por AIDS com causa associada à pneumonia segundo região e ano de óbito, Brasil 2002 a 2011.	Pág. 10
Gráfico 4	Gravidade da pneumonia de acordo com o score PSI no momento da hospitalização comparando 58 pacientes HIV positivos com 1072 HIV negativos (CAP – community acquired pneumonia)	Pág. 14
Gráfico 5	Distribuição dos pacientes de acordo com a pontuação no escore CRB-65 (roxo) e pela apresentação de Raio-X de tórax multilobar na admissão (verde) e necessidade de Ventilação Não-Invasiva nas primeiras 72horas (vermelho)	Pág. 37
Gráfico 6	Distribuição do percentual de identificação para 1 patógeno, 2 patógenos, ≥ 3 patógenos e para pacientes sem identificação microbiológica	Pág. 38
Gráfico 7	Distribuição do número de monoinfecção e de coinfeção por agente etiológico	Pág. 41
Gráfico 8A	Distribuição dos pacientes pelos critérios SARI/OMS e SRAG (MS). Considerando 30 dias de início de sintomas como ponto de corte do MS	Pág. 42
Gráfico 8B	Distribuição dos pacientes de acordo com os critérios SARI/OMS e SRAG/MS, considerando 10 dias de início de sintomas como ponto de corte do MS.	Pág. 42

- Gráfico 9 Distribuição dos sintomas pela classificação SARI, SRAG e para Pág. 44
pacientes que não preencheram nenhum dos critérios (não-
SARI/SRAG)
- Gráfico 10 Distribuição dos sintomas de acordo com o grupo de principais Pág. 45
agentes etiológicos

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ARI	Acute Respiratory Infection
CDC	Centers for Disease Control
CAPO	Community-Acquired Pneumonia Organization
CAPTNEZ	Community Acquired Pneumonia Competence Network
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRB65	Confusion; Respiratory rate; blood pressure; age 65
EUA	Estados Unidos da América
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GISN	Global Influenza Surveillance Network
HA	Hemaglutinina
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV	Human Immunodeficiency Virus
hMPV	human Metapneumovírus
ICU	Intensive Care Unit
ILI	Influenza-Like Illness
INI	Instituto Nacional de Infectologia
LBA	Lavado Broncoalveolar
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NA	Neuroaminidase
NTX	Neurotoxoplasmose
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
rt-PCR	Polymerase Chain Reaction – real time
PJP / PCP	Pneumocystis jirovecii pneumonia / Pneumocystis carinii pneumonia
PSI	Pneumonia Severity Index

rRNA	Ribossomal Nucleic Acid
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SARI	Severe Acute Respiratory Infection
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TARVc	Terapia Antirretroviral combinada
TB	Tuberculose
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UNAIDS	United Nations Programme on HIV/AIDSMS
VSR	Vírus Sincicial Respiratório
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Infecção pulmonar no adulto – epidemiologia	2
1.2 A infecção respiratória no paciente HIV positivo na era HAART	6
1.3 Etiologia e aspectos clínicos da infecção pulmonar no paciente HIV positivo.....	10
1.4 A pneumonia bacteriana no paciente HIV positivo.....	11
1.5 Avaliação clínica quanto ao risco de mortalidade pela PAC.....	12
1.6 A Pneumonia por Pneumocystis Jirovecii (PJP)	16
1.7 Tuberculose no paciente HIV positivo – aspectos clínicos	17
1.8 Etiologia viral	18
1.9 O vírus influenza – morfologia e replicação viral	19
1.10 A infecção pelo vírus influenza	20
1.11 Influenza e HIV	21
1.12 Outros vírus	22
1.13 Coinfecção	24
2. JUSTIFICATIVA	26
3. OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo geral	27
3.2. Objetivos específicos	27
4. METODOLOGIA	28
4.1 Desenho do Estudo	28
4.2 Critérios de inclusão	28
4.3 Critérios de exclusão	28
4.4 Avaliação clínica	28
4. 5. Coleta de material biológico e identificação dos agentes etiológicos de interesse	29
4.6 Análise dos dados	31

4.7 Considerações éticas.....	31
4.7.1 Consentimento Informado	31
4.8 Armazenamento das amostras biológicas.....	32
5. RESULTADOS	33
6. DISCUSSÃO	49
6.1 Apresentação clínica.....	49
6.2 Etiologia	51
6.3 Mortalidade por PAC em pacientes HIV positivos	70
6.4 Prevenção de PNM / aspectos relacionados a pneumonia bacteriana recorrente	76
7. CONCLUSÃO	79
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
ANEXO A - Sumário do escore CURB65:	100
ANEXO B - Pneumonia severity index (PSI)	101
APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	102
APÊNDICE B - Ficha de investigação clínico-epidemiológica.....	105
APÊNDICE C - Fluxograma das etapas e procedimentos do estudo	108

1. INTRODUÇÃO

Desde a descoberta da infecção pelo HIV em 1981, quando 15 jovens abriram o quadro de imunodeficiência com uma pneumonia agressiva e rapidamente fatal, a infecção pulmonar segue reconhecidamente como uma importante causa de morbimortalidade nesse grupo (Huang *et al.*, 2011). Ainda que o impacto dessa infecção tenha sido amortecido com o surgimento da terapia antirretroviral combinada (TARVc), popularmente conhecida por coquetel, a pneumonia ainda é hoje a principal responsável por admissões hospitalares, admissões em UTI e causa de morte em pacientes HIV/AIDS (Soogard *et al.*, 2008; Sarkar *et al.*, 2013). Em países onde a TARVc não é acessível, a pneumocistose se destaca como a principal causa de infecção respiratória no HIV e, em países desenvolvidos e/ou que fornecem a TARVc, a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) prevalece (Segal *et al.*, 2011). Naqueles países onde a tuberculose é endêmica, como o Brasil, essa moléstia recai desproporcionalmente sobre a população HIV positiva e representa uma importante causa de pneumonia e de internação hospitalar (Pacheco *et al.*, 2008; Morris *et al.*, 2011). Com o advento de técnicas moleculares para a detecção de vírus, a etiologia da PAC está sendo reescrita e a magnitude da pneumonia viral vem sendo cada vez mais reconhecida. No Brasil, o uso da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (rt-PCR) para a pesquisa viral acontece no contexto da vigilância epidemiológica guiada pelo Ministério da Saúde e com enfoque em influenza. Em março de 2011, após a pandemia de influenza A (H1N1)pdm09, a Organização Mundial de Saúde propôs uma mudança no critério SARI-Severe Acute Respiratory Infection, que passa a vigorar a partir de janeiro de 2014, flexibilizando-o no intuito de aumentar a captação de casos graves de influenza (Global Epidemiology Surveillance Standards for Influenza, WHO, 2014).

Esse trabalho visa delinear os aspectos clínicos da infecção pulmonar no paciente HIV positivo e destacar os principais agentes etiológicos num contexto que combina alta incidência de tuberculose e ao mesmo tempo amplo acesso à terapia antirretroviral, bem como acesso à técnicas diagnósticas mais sofisticadas como a Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (rt-PCR) para a pesquisa de diversos agentes virais além do vírus influenza. Além disso, visa compreender o que o critério SARI/OMS, representa em termos de etiologia da infecção respiratória na população HIV positiva, comparando-o com o critério de vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), proposto pelo Ministério da Saúde.

1.1 Infecção pulmonar no adulto – epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde estima aproximadamente 450 milhões de casos de pneumonia anualmente (WHO 2010). Em países em desenvolvimento a incidência pode ser cerca de cinco vezes maior quando comparada a países desenvolvidos e atualmente representa a principal causa de morte no mundo por doença infecciosa. Atualmente a etiologia viral é confirmada em até 1/3 dos casos, mas acredita-se que possa representar uma fração bem maior quando aplicadas técnicas diagnósticas mais sofisticadas (Ruuskanen *et al.*, 2011; Wiemken *et al.*, 2012). Apesar do impacto global, a Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) não é uma doença de notificação compulsória. Os dados de incidência não são bem definidos, pois a população-base ou a população de risco dentro da qual os casos de PAC se apresentam (denominador da fórmula de incidência), nem sempre é conhecida (Wiemken *et al.*, 2012).

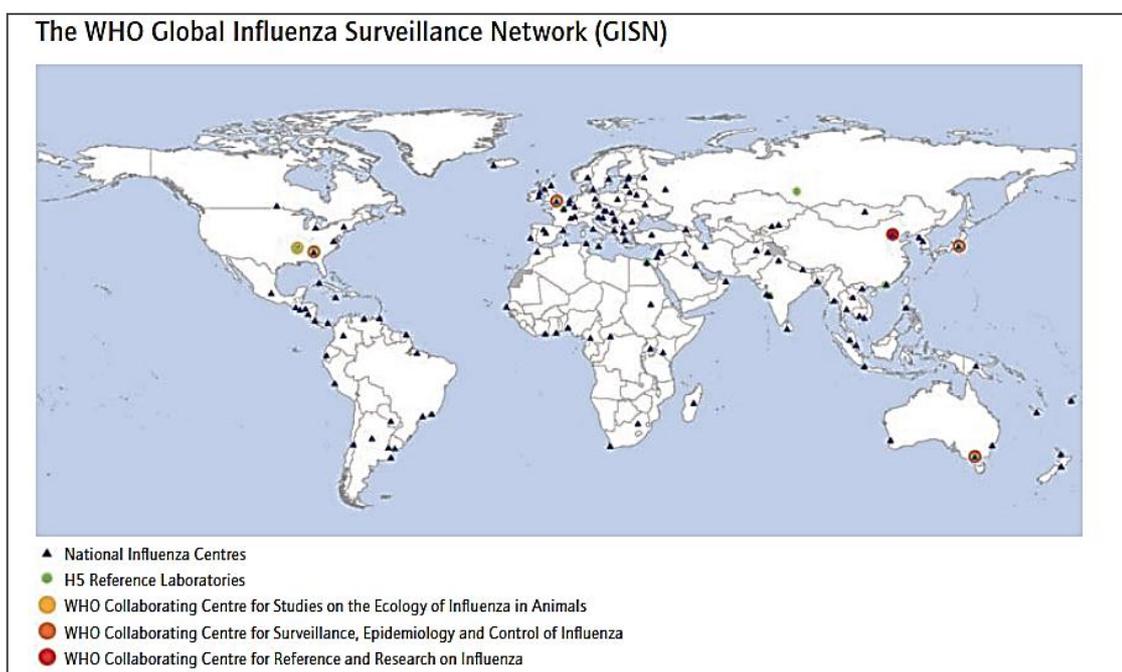
A vigilância epidemiológica engloba a vigilância clínica e microbiológica, podendo ocorrer em escala/nível global, regional, nacional ou local. Ela é necessária não somente para definir a incidência da PAC e o seu impacto individual, social e econômico, mas também para identificar os agentes etiológicos mais comuns e por fim, monitorar patógenos ditos emergentes. A nível global, a Community – Acquired Pneumonia Competence Network (CAPTNEZ), a Coorte Internacional de Colaboração em PAC (ICCC) e a Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO), concorrem na coleta de dados considerando um maior enfoque na etiologia bacteriana. A rede CAPO, fundada em 2001, se destaca pela sua maior abrangência, envolvendo 25 países que juntos congregam 122 centros divididos em quatro regiões: 1- Região 1: EUA e Canadá; 2- Região 2: Europa; 3- Região 3: América Latina e 4- Região 4: Ásia, África e Austrália. Nos EUA, por exemplo, estima-se que a incidência de PAC seja de aproximadamente 1600 casos por 100.000 habitantes com cerca de 15% a 30% de hospitalização com um impacto econômico de U\$17 bilhões de dólares (Wiemken *et al.*, 2012 e Myint *et al.*, 2013).

A vigilância para infecções respiratórias virais, com ou sem pneumonia, têm como foco principal o vírus influenza. De fato, o vírus influenza é reconhecido pela sua capacidade de causar epidemias sempre que um novo subtipo, decorrente de um shift antigênico, atinge uma população suscetível, a listar no século XX: a Gripe Espanhola em 1918-1919 causada pelo H1, a Gripe Asiática em 1957 causada pelo H2, a Gripe de Hong-Kong em 1968 causada pelo H3 e a gripe Russa em 1977-1978 causada pelo H1N1. A primeira pandemia do século

XXI ocorreu em 2009, foi causada pela influenza A(H1N1)pdm09 e ficou conhecida como Gripe H1 (Treanor, *in* Mandell 7th ed, pág 2265).

Durante a pandemia de influenza A(H1N1)pdm09, a vigilância epidemiológica da rede CAPO, em conjunto com a Rede Global de Vigilância em Influenza e com os respectivos Núcleos de Vigilância como, por exemplo, o Centers for Disease Control (CDC) and Prevention, possibilitaram a caracterização clínica dos casos iniciais e alguns fatores de risco para influenza grave foram rapidamente identificados (figura 1)

Figura 1 – Rede Global de Vigilância em Influenza



Fonte: GISN, WHO Map production (http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/)

Já em 2009, passada a fase de enfrentamento inicial da pandemia do H1N1, o Brasil declarou-se como sendo um país “com transmissão sustentada” (Informe Executivo no. 03, MS, 2010). A partir de então, os esforços em vigilância epidemiológica direcionaram-se para os casos graves e casos com potencial para complicação. Segundo o Protocolo de Tratamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) do Ministério da Saúde de 2013, SRAG pode ser definida como: Indivíduo de qualquer idade, com Síndrome Gripal (conforme definição abaixo) e que apresente dispnéia ou os seguintes sinais de gravidade: saturação arterial de oxigênio $\text{SaO}_2 < 95\%$ em ar ambiente; sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com idade; piora nas condições clínicas de doença de base; hipotensão em relação a pressão arterial habitual do paciente (quadro1).

Quadro 1 - Definição de síndrome gripal e de casos graves de influenza para adultos, segundo a Organização Mundial de Saúde 2014 e o Ministério da Saúde 2013.

OMS, janeiro 2014	Ministério da Saúde, 2013.
<p>Definição de caso - ILI: Infecção respiratória aguda com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febre aferida $\geq 38\text{ C}^\circ$; • e tosse • Com início dos sintomas há menos de 10 dias 	<p>Definição de Síndrome Gripal: Indivíduo que apresente febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico.</p>
<p>Definição de caso - SARI: Infecção respiratória aguda com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • história de febre ou febre aferida $\geq 38\text{ C}^\circ$; • e tosse; • e com início de sintomas há menos de 10 dias • e que necessite de hospitalização 	<p>Definição de SRAG: Indivíduo de qualquer idade, com Síndrome Gripal e que apresente dispneia ou os seguintes sinais de gravidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saturação de $\text{SpO}_2 < 95\%$ em ar ambiente; • Sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade; • Piora nas condições clínicas de doença de base; • Hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente.

Quadro elaborado pela própria autora da tese.

Fonte: Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza, WHO 2014 e Protocolo do Tratamento de Síndrome Respiratória Aguda Grave, MS 2013.

No entanto não há nenhum conjunto de sinais e sintomas que sejam específicos para a infecção respiratória por influenza e qualquer sistema de vigilância com recrutamento baseado na apresentação clínica do paciente vai perder alguns casos de influenza e captar outros vírus bem como outros patógenos.

Em março de 2011, a Organização Mundial de Saúde (OMS), propôs uma revisão dos critérios de Infecção Respiratória Aguda Grave (SARI) como parte do programa global de vigilância em Influenza fora do período de surtos epidêmicos ou pandêmicos, que passou a ser estudada e avaliada em termos de sensibilidade, especificidade e custo. Essa revisão tem como objetivo simplificar a definição de SARI e uniformizar mundialmente a coleta de dados ([http://www.who.int/influenza/resources/documents/technical _ consultation / en/index.html](http://www.who.int/influenza/resources/documents/technical_consultation_en/index.html)). A partir de janeiro de 2014, SARI pode ser definida por infecção respiratória aguda com história de febre ou febre $\geq 38^\circ\text{C}$ acrescido de tosse, com início há menos de dez dias e que necessite de hospitalização (quadro 1) (Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza, OMS, 2014).

Cabe salientar que a vigilância em SARI/SRAG é etapa fundamental na implementação de um programa de monitoramento em influenza. Nesse sentido, os países com recursos financeiros e humanos limitados, devem priorizar a sua rede de monitoramento para os casos graves (SARI) sob o modelo básico de vigilância e se possível estender a cobertura para casos leves (ILI) a moderados (ARI) sob os modelos intermediários e avançados respectivamente. Entende-se por *ILI – influenza-like illness* e *ARI – acute respiratory infection* como definições propostas para vigilância de pacientes ambulatoriais e *SARI – severe acute respiratory infection*, como definição para vigilância de casos que necessitem de hospitalização (figura 2).

Figura 2 - O espectro da infecção por influenza na população e as respectivas abordagens de vigilância



Fonte: Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza, OMS, 2014

A vigilância de SARI/ SRAG visa identificar a população de risco para complicação por influenza, monitorar os subtipos evolucionários e aqueles associados com influenza grave, monitorar a resistência aos antivirais e otimizar os parâmetros de sensibilidade e especificidade dos critérios de vigilância e dos métodos diagnósticos, que juntos constituem

os pilares para mitigar o impacto dessa virose na população bem como adequar as estratégias para o seu controle.

Como mencionado anteriormente, apesar do critério SARI ser bastante sensível para suspeição de uma infecção por influenza, ele é ao mesmo tempo pouco específico, na medida em que outros vírus e também agentes bacterianos são responsáveis por febre e tosse de início há menos de dez dias e que necessitam de hospitalização (WHO 2014). A aplicabilidade desse critério visando a busca ativa do vírus influenza na população HIV positiva é ainda mais questionável uma vez que a infecção pelo HIV parece atenuar a entrada do vírus influenza nas células do trato respiratório, o que justificaria uma apresentação clínica mais branda e portanto, menos hospitalizações. (Peters *et al.*, 2011, Martinez *et al.*, 2011). Por outro lado, uma vez hospitalizado mesmo que após dez dias do início dos sintomas, há evidências que sugerem que a identificação viral após esse período é possível uma vez que indivíduos imunocomprometidos têm maior tempo de clareamento viral (Souza *et al.*, 2010)

É importante salientar que SARI/SRAG não são equivalente à pneumonia. Na realidade, muitos dos casos de SARI/SRAG relacionados ao vírus influenza representam exacerbações de doenças pulmonares crônicas e /ou cardíacas (Global technical consultation: global standards and tools for influenza surveillance, WHO, 2011) e que a definição de caso agora recomendada pela OMS tem como finalidade a vigilância epidemiológica e não a de direcionar o tratamento para influenza.

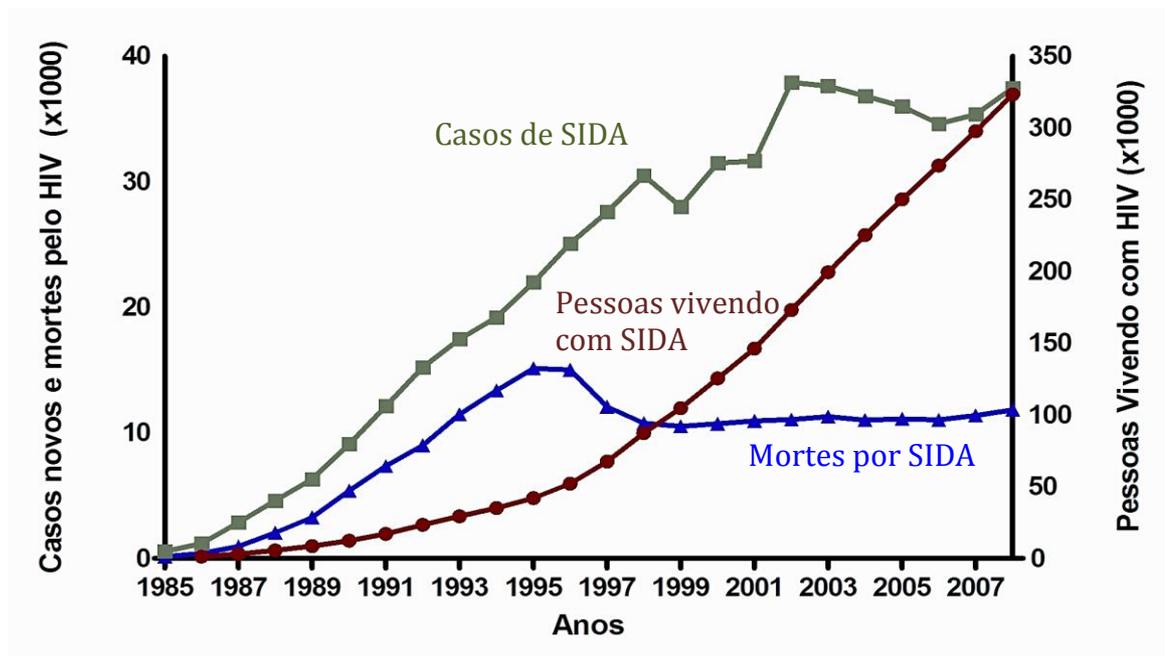
1.2 A INFECÇÃO RESPIRATÓRIA NO PACIENTE HIV POSITIVO NA ERA HAART

Segundo o relatório de 2011 da UNAIDS, o número de pessoas que se infectam com o vírus da imunodeficiência humana vem decaindo desde 1999, ocasião em que a epidemia atingiu o platô em casos novos notificados, com exceção dos países do Leste Europeu e Ásia Central, onde a epidemia encontra-se em franca ascensão motivada pelo uso de drogas injetáveis. O mesmo comportamento é observado no número de mortes relacionadas ao HIV que vem reduzindo após a introdução da Terapia Antirretroviral de Alta Potência, tanto em adultos quanto em crianças, (UNAIDS 2009). No Brasil, segundo estimativas do Ministério da Saúde, 656.701 pessoas estão infectadas pelo HIV na faixa etária de 15 a 49 anos, sendo a

prevalência do HIV de 0,6%. As regiões Sul e Sudeste englobam 80% dos casos notificados. (Ministério da Saúde, 2010)

Com a introdução da TARVc ou HAART (Highly Active Antirretroviral Therapy), o bloqueio da replicação viral é possível e a restauração, ainda que parcial, do sistema imune muda a história natural da evolução da infecção pelo HIV. Os benefícios da TARVc são avaliados laboratorialmente pela redução da carga viral plasmática e pelo aumento da contagem de linfócitos TCD4. (Anderson *et al.*, 1998; Behbahani *et al.*,2000; Autran *et al.*, 2001). Muitos trabalhos traçam paralelo entre a era pré e pós-terapia antirretroviral e mostram uma queda importante na mortalidade por doenças definidoras de AIDS. Houve uma redução brusca da incidência de infecções oportunistas principalmente Pneumonia por *Pneumocystis jirovecci* e *Neurotoxoplasmose* acompanhada do aumento da expectativa de vida dessa população. Ao passo que mais pessoas vivem com o HIV e por tempo prolongado, neoplasias, doenças cardiovasculares e infecções bacterianas outras vem ganhando destaque, como a pneumonia bacteriana (Wunderink *et al.*, 2012; Pacheco *et al.*, 2009).

Gráfico 1 - Pessoas vivendo com HIV no Brasil



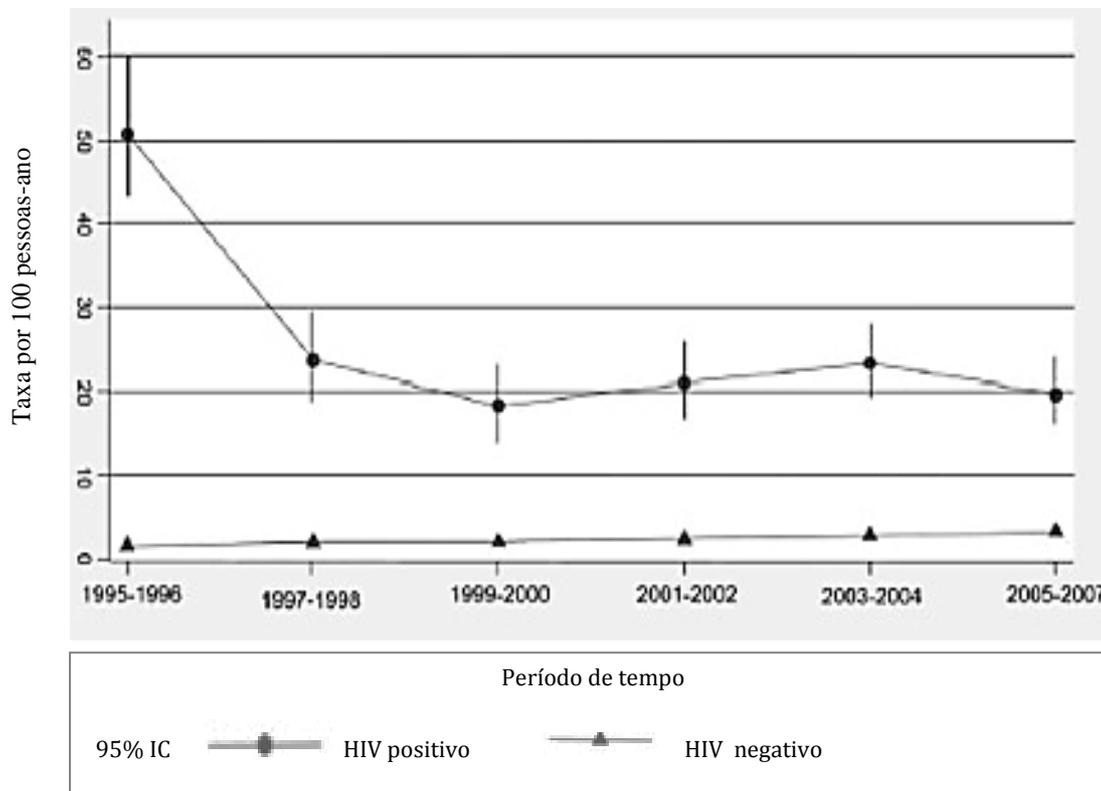
Fonte: DATASUS: www.datasus.gov.br/

A despeito da introdução da HAART com a conseqüente diminuição dos casos de pneumonia bacteriana, esta ainda permanece muito mais comum nessa população. A influência da depleção de linfócitos TCD4 no risco de pneumonia faz com que essa entidade clínica represente um marcador de imunodepressão e em 1992, o CDC revisou e ampliou os

critérios clínicos para SIDA e sugeriu que a pneumonia bacteriana recorrente, definida por ≥ 2 episódios/ano, seja entendida como doença definidora de AIDS (Touchie *et al* 1996., Bartlet *et al*, 2012). Sem tratamento adequado da infecção pelo HIV, o risco de aquisição de pneumonia bacteriana aumenta proporcionalmente em função da redução da contagem de células TCD4, sendo de 2.3, 6.8, e 10.8 episódios por 100 pessoas-ano estratificados em TCD4 > 500 , 200–500, e ≤ 200 células por mm³, respectivamente ($p=0.022$ para cada comparação) (Cordero *et al.*, 2000).

Dados de incidência, além de muitas vezes inexatos pois a população-base nem sempre é conhecida, são bastante diversos já que deve ser levado em consideração o status imunológico do paciente pela contagem de linfócitos TCD4, o acesso à terapia antirretroviral, a vacinação prévia para pneumococos e influenza e as condições de desenvolvimento sócio-econômicas do local. Dada essa combinação de fatores, estima-se que a pneumonia bacteriana ocorra entre 5,5-29/100pessoas-ano na população soropositiva comparados a 0,7-10/100pessoas-ano na população soronegativa para o HIV (Sarkar *et al.*, 2013). Outro estudo bastante elucidativo em relação à taxa de incidência de pneumonia na população HIV na era HAART comparando com a população HIV negativa ocorreu na Dinamarca, onde há um controle mais estrito dos registros de saúde e dados demográficos de uma forma geral, baseados em um número de identificação único e registro eletrônico integrado de todos os dados em atendimento ambulatorial e hospitalar. A Dinamarca também fornece atendimento médico bem como HAART gratuitamente para todo HIV positivo residente no país. Com isso, verificou-se que houve uma queda de 50.6 hospitalizações por pneumonia/1000 pessoas-ano em 1995-1996, ano de início de implementação da HAART, para 19.7 hospitalizações por pneumonia/1000 pessoas-ano em 2005-2007 (95% IC, 16.2-23.8), porém, neste último período do estudo percebe-se que a taxa de incidência de hospitalizações por pneumonia é de 6.3 x maior que a população geral, controlado pelo fator idade (95% IC, 5.1 – 7.7). Essa diferença persiste após analisar um subgrupo de pacientes HIV positivos com CD4 > 500 céls/mm³, taxa de incidência de 5.9x maior (95% IC, 4.2 – 7.6) (Sogaard *et al.*, 2008).

Gráfico 2 - Incidência da primeira-hospitalização por pneumonia em pacientes com e sem a infecção pelo HIV na Dinamarca, 1995-2007.

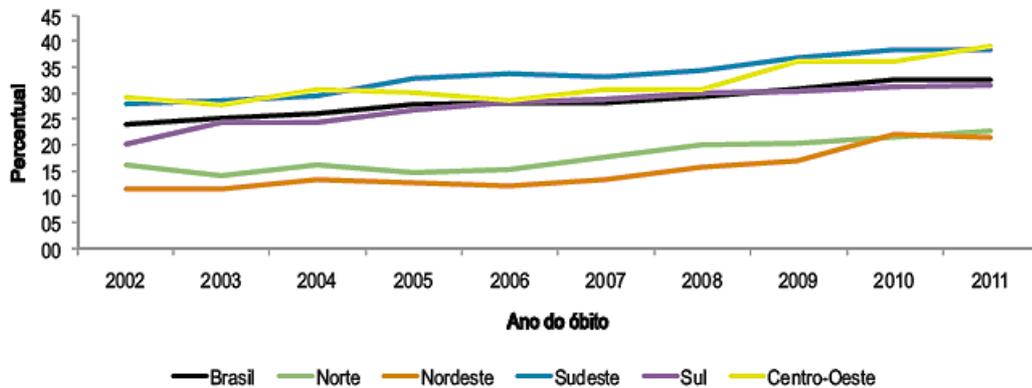


Fonte: Soogard *et al.*, 2009

Também em outros países desenvolvidos como na Inglaterra, por exemplo, ou ainda em países com amplo acesso à HAART, a queda do número de PAC não ocorreu na mesma proporção que as infecções oportunistas e atualmente representa a principal causa de admissão hospitalar (Crothers *et al.*, 2011).

No Brasil, do total de 136.692 óbitos no período de 2000 a 2011 que tiveram como AIDS a causa definidora, em 35,8% deles esteve associado a “doenças do aparelho respiratório”, 27,7% à pneumonia e 14,3% à tuberculose. Progressivamente percebe-se uma tendência ao aumento proporcional de óbitos por AIDS quando se tem o diagnóstico de pneumonia associada (Gráfico 3) (Boletim Epidemiológico DST/AIDS, MS 2012). De fato, a infecção pulmonar representa hoje, na era da TARVc (HAART), a principal causa de internação no paciente HIV positivo, bem como a principal causa de admissão em UTI (Japiassú *et al.* 2010).

Gráfico 3 - Proporção de óbitos por aids com causa associada a pneumonia segundo região e ano de óbito, Brasil 2002 a 2011.



Fonte: MS/SVS/DASIS/Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).

Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento de pneumonia e parecem ser mais frequentes na população de HIV positivos são: o alto consumo de tabaco, alcoolismo e uso de drogas ilícitas (Osmond *et al.*, 1999). De fato, o fumo parece atenuar a resposta imunológica e virológica ao HAART (Morris *et al.*, 2011).

Portanto, percebemos que um maior número de pacientes vive com a infecção crônica pelo HIV e que neste subgrupo de pessoas as infecções bacterianas, principalmente a Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) são mais prevalentes (Morris *et al.*, 2011 e Pacheco *et al.*, 2009).

Com tudo isso, em recente meta-análise sobre um panorama dos estudos clínicos em doenças infecciosas percebe-se que há uma desproporcional representatividade de estudos com enfoque em tratamento da infecção pelo HIV/AIDS e pela hepatite C e em estudos em vacina para influenza em detrimento de estudos com enfoque voltado para a abordagem de pacientes HIV positivos sintomáticos respiratórios (Goswami *et al.*, 2013).

1.3 ETIOLOGIA E ASPECTOS CLÍNICOS DA INFECÇÃO PULMONAR NO PACIENTE HIV POSITIVO

Diferente dos imunocompetentes, os pacientes soropositivos para o HIV apresentam uma variedade maior de microrganismos responsáveis por quadros de infecção respiratória. Além dos vírus e bactérias típicas e atípicas, fungos e *Mycobacterias spp* são frequentemente recuperados nessa população bem como infecções por mais de um agente etiológico parece

ser comum (Wunderink *et al.*, 2012, Garbino *et al.*, 2008). Esse fenômeno depende em parte, da presença ou não de doenças endêmicas, da imunidade do indivíduo, do acesso a terapia antirretroviral e do nível de desenvolvimento socioeconômico de um país/região que reflete em níveis de educação e de saúde preventiva da respectiva população (Sheth *et al.*, 2011; Niederman *et al.*, 2012; Shankar *et al.*, 2013) . A apresentação clínica também é influenciada pela contagem de linfócitos TCD4 e, portanto do acesso e adesão à TARVc. Independente da situação, o *Streptococcus pneumoniae* é o agente bacteriano mais comumente recuperado em quadros de infecção respiratória aguda ainda que os dados sejam mais robustos para países bem desenvolvidos ou naqueles em que a TARV é fornecida gratuitamente (Hull *et al.*, 2008, Segal *et al.*, 2011 e Sarkar *et al.*, 2013).

A situação pode ser bastante diferente quando analisamos dados de países em que nem a HAART e nem a profilaxia para *Pneumocystis jirovecii* (PJP) estão amplamente disseminadas. O mesmo se aplica para aqueles pacientes cujo diagnóstico da infecção pelo HIV foi feito tardiamente, muitas vezes no momento de uma infecção oportunista ou ainda em países com alta incidência de tuberculose. Nesse contexto, a pneumocistose pode ser a principal causa de internação hospitalar por infecção respiratória. A tuberculose por sua vez, é muito mais prevalente na população soropositiva e em países onde ela é endêmica, representa uma importante causa de pneumonia. Na África Subsaariana, por exemplo, a tuberculose pulmonar supera os casos de pneumonia bacteriana (Murray *et al.*, 2013).

A etiologia viral, que chega a representar um terço dos casos de pneumonia no adulto, ainda não foi sistematicamente pesquisada na população HIV positiva e nem estratificada a sua incidência pela contagem de linfócitos TCD4. As inferências, ainda que discretas, são feitas a partir de relatos de casos e pequenos estudos isolados e parece ocorrer em torno de 4-18% dos casos (Garbino *et al.*, 2008; Marrie *et al.*, 2012 e Haas *et al.*, 2012).

1.4 A PNEUMONIA BACTERIANA NO PACIENTE HIV POSITIVO

Historicamente o *Streptococcus pneumoniae* têm sido o principal agente da PAC, assim como também da meningite bacteriana e da otite média (McCullers *et al.*, 2006). Mais de 90 sorotipos são conhecidos baseados na distribuição antigênica da cápsula polissacarídea. O pneumococo coloniza a nasofaringe de aproximadamente 20-50% das crianças e de 8-30% de adultos saudáveis. Apesar da queda de 50% na incidência da doença pneumocócica invasiva após a introdução do HAART, esta ainda permanece 35 vezes maior quando

comparada a indivíduos soronegativos para o HIV (Segal *et al.*, 2011) . Na Inglaterra, por exemplo, apesar do uso de HAART e da vacinação anti-pneumocócica, 24% das infecções graves por pneumococo incidem na população HIV positiva o que representa 28% das mortes por pneumonia no país (Boulware *et al.*, 2007). A bacteremia por *Streptococcus pneumoniae* também conhecida por doença pneumocócica invasiva, parece ser mais comum nos pacientes HIV positivos principalmente quando não estão em uso de HAART (Hull *et al.*, 2008, Perilló *et al.*, 2010). Em segundo e terceiro lugar encontram-se o *Haemophilus influenzae* e o *Staphylococcus aureus* respectivamente (Hull *et al.*, 2008).

O isolamento de bactérias Gram negativas, como a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Klebsiella pneumoniae*, também parece ser mais comum em quadros respiratórios de pacientes soropositivos advindos da comunidade (Madeddu *et al.*, 2010, Hara *et al.*, 2012).

Seja pela apresentação clínica distinta seja pela necessidade de técnicas laboratoriais mais dispendiosas que dificultam a pesquisa rotineira dessas bactérias, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* são conhecidos sob a categoria de “agentes atípicos” e juntos representam 20-28% dos casos de PAC (Marrie *et al.*, 2012). Em um estudo prospectivo realizado no Hospital Universitário Vall d’Hebron, Barcelona- Espanha, 166 pacientes HIV positivos foram internados com diagnóstico de pneumonia, totalizando 189 episódios ao longo de 5 anos. *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* e Bacilos Gram-negativos foram identificados em 31,7%, 5,9%, 3,2% e 5,5% dos casos respectivamente. Em 45,2% remanescentes, não foi possível identificar o agente causal (Curran *et al.*, 2008). Em se tratando de infecção por *Legionella spp*, apesar de mais de 50 espécies e 16 sorogrupos já terem sido identificados, a *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 é responsável por mais de 70% dos casos. A pesquisa de antígeno urinário para esse agente apresenta alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico ainda que não tenha sido avaliado adequadamente na população HIV positiva.

1.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA QUANTO AO RISCO DE MORTALIDADE PELA PAC

A pneumonia bacteriana tende a ser mais grave, principalmente quando a contagem de linfócitos TCD4 é inferior a 200 células (Martinson *et al.*, 2011). De fato, uma proporção considerável de pacientes HIV/SIDA com pneumonia evolui com insuficiência respiratória e necessitam de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) seja pela gravidade da

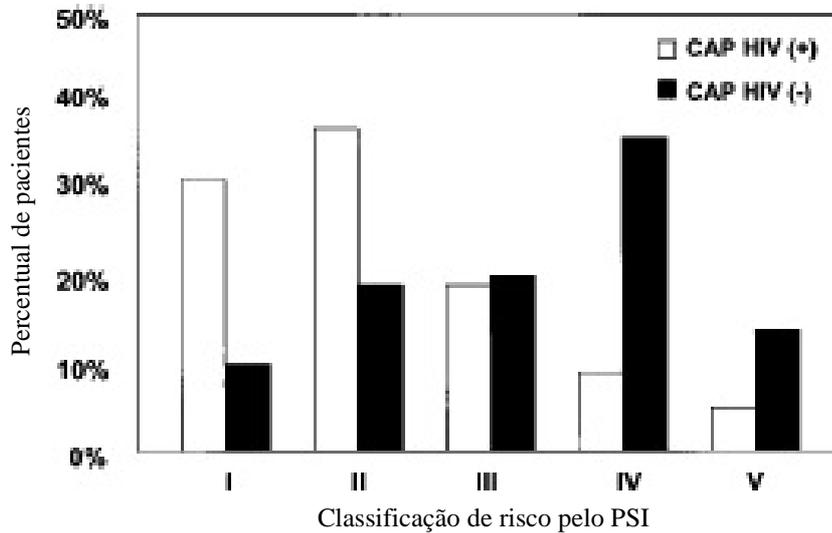
doença per se seja por dificuldade de acesso aos serviços de saúde (Silva *et al.*, 2010). Além do risco de evolução desfavorável para insuficiência respiratória, cabe ressaltar que uma parcela ainda maior desses pacientes irá se apresentar com quadro clínico de sepse grave no momento da admissão (Morris *et al.*, 2002 e Japiassú *et al.*).

Atualmente existem várias escalas de gradação da severidade da PAC e o seu prognóstico em relação à mortalidade em 30 dias, sem fazer distinção para a etiologia já que o diagnóstico, quando realizado, é tardio em relação à necessidade de se instituir terapia antimicrobiana e à tomada de decisão quanto à alocação de recursos. De acordo com a pontuação na escala estima-se um risco de mortalidade em 30 dias que quando a pontuação no score é baixa sugere que o paciente possa ser liberado pra casa fazendo uso de antimicrobianos orais. Em caso de risco intermediário deverão ser avaliados outros fatores para a decisão de liberar para tratamento supervisionado ou para a internação hospitalar. Em se tratando de score alto e, portanto alto risco para mortalidade, indica-se a internação hospitalar podendo esta ocorrer em Unidade de Terapia Intensiva conforme a pontuação e a disponibilidade de leitos.

É importante ressaltar que nenhuma dessas escalas de gradação de severidade contemplou pacientes imunodeprimidos pelo HIV em sua concepção. O Índice de Gravidade em Pneumonia ou Pneumonia Severity Score (PSI) (vide anexo B) foi desenvolvido no intuito de identificar aqueles pacientes com baixo risco de mortalidade e, portanto, candidatos à terapia ambulatorial e é recomendado pela ATS – American Thoracic Society e pela IDSA – Infectious Diseases Society of America. A idade avançada e as comorbidades clínicas são valorizadas nesse score, o que pode vir a subestimar a gravidade da pneumonia nos pacientes HIV positivos, pois geralmente esses são mais jovens e tem menos comorbidades.

Outro ponto relevante é que quando os escores foram aplicados retrospectivamente excluíram pacientes cuja investigação diagnóstica recuperou *Pneumocystis jirovecii* ou *Mycobacterium tuberculosis* (Christensem *et al.*, 2005, Chew *et al.* E Curran *et al* 2008). Esses autores sugerem que o PSI score tem boa correlação com o prognóstico na população HIV positiva, mas Christensen e cols apontam para um excesso de hospitalização por PAC nessa população, pois a grande maioria apresentam baixo PSI score (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Gravidade da pneumonia de acordo com o score PSI no momento da hospitalização comparando 58 pacientes HIV positivos com 1072 HIV negativos (CAP – community acquired pneumonia).



Christensen *et al.*, 2005.

Por sua vez, a Sociedade Torácica Britânica e a Sociedade Brasileira de Pneumologia, enfatizam o benefício de uma ferramenta de fácil aplicação na prática diária sem a necessidade de exames laboratoriais e com a agilidade necessária em um ambiente de sala de emergência (Myiant *et al.*, 2013; Diretrizes da Pneumonia no adulto imunocompetente, Sociedade Brasileira de Pneumologia, 2009). A partir da escala CURB-65 (vide anexo A), onde para cada acrônimo em inglês pontua-se 1 ponto temos que C= confusão mental, U= Uréia > 7mmol/l ; R= frequência respiratória ≥ 30 ipm, B= pressão sanguínea (Pa diastólica <90mmHg ou a PA diastólica ≤ 60 mmHg) e 65= ≥ 65 anos; onde a mortalidade para 0 pontos= 0.7%, 1pt=2.1%, 2pts=9.2%, 3 – 5 pts= 15-40%, propôs a retirada do “U” de uréia a fim de excluir a necessidade de análise laboratorial do sangue e sugeriu-se que o acrônimo em inglês *CRB65* fosse utilizado. Depois de avaliado em quase 2000 pacientes, o *CRB65* apresentou o mesmo valor discriminatório (Bauer *et al.*, 2006). O risco de morte para 0 pontos é em torno de 0.9%, 1 ponto de 5.2%, 2 pontos de 12% e 3 - 4 pontos de 31.2% Pacientes com pontuação zero podem ser liberados para tratamento domiciliar com antibioticoterapia oral. Pacientes com pontuação 1 ou 2 estão com maior risco de morte, especialmente a pontuação 2 e devem ser candidatos à internação de acordo com a evolução clínica e suas comorbidades e pacientes com pontuação 3-4 devem ser internados e avaliados quanto a necessidade de terapia intensiva. (BTS, 2009 e Consensur II).

Recentemente, o Grupo de Trabalho em Pneumonia da América Latina, propôs dentre outras diretrizes, a aplicação do score CRB65 acrescido da oximetria de pulso no manejo inicial da pneumonia, trabalho este conhecido por ConsenSur II (Bantar *et al.*, 2010).

Cordero e colaboradores (2000) demonstraram que em pacientes HIV/AIDS com infecção respiratória, a presença de pelo menos um dos seguintes achados se correlacionou com maior risco de morte quando comparado ao grupo de HIV que não preenchiam nenhum desses critérios (letalidade de 13,1% x 3,5%): 1- PaO₂ < 60mmHg ou PaO₂/FiO₂ ≤ 250mmHg ou necessidade de ventilação mecânica; 2- Radiografia de tórax mostrando infiltrado multilobar, cavidade ou derrame pleural; 3- progressão da lesão pulmonar evidenciada por aumento em 50% da imagem na radiografia de tórax dentro de 48h da admissão; 4- choque séptico; 5- complicações extrapulmonares e 6- alteração do estado mental e 7- CD4 <100 células/mm³ (Cordero *et al.*, 2000).

A pneumonia bacteriana no paciente HIV positivo, entendida no contexto de doença oportunista, é um marco não somente de imunossupressão mais avançada como também um indicador de menor sobrevida. Alguns autores questionam a influência das infecções pulmonares graves na morbimortalidade em longo prazo (Tsigrelis *et al.* 2006, Zumla *et al.* 1992, Miller-Catchpole *et al.*,1989). O *Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group*, mostrou que a sobrevida após o primeiro episódio de pneumonia diminuiu para 24 meses, quando comparado aos 37 meses nos pacientes HIV positivos que não desenvolveram pneumonia, controlados pelo CD4. O mesmo pode ser observado com a tuberculose, indicando que tanto a pneumonia quanto a tuberculose podem ser cofatores que aceleram a imunossupressão e a evolução clínica do paciente HIV. (Segal *et al.*, 2011). Já a associação entre infecção viral e piora da sobrevida a longo prazo ainda não foi explorada na população HIV positiva.

Tabela 1 – Classificação da gravidade da pneumonia pela pontuação no escore CRB-65 e respectivas probabilidades de morte.

Característica	Pontuação	Pontos acumulados	Probabilidade de morte
Nenhuma	0	0	0.9%
Confusão mental	1	1	5.2%
FR ≥ 30 ipm	1	2	12.0%
PA sistólica < 90mmHg *	1	3	31.2%
Idade > 65 anos	1	4	31.2%

Fonte: Adaptado de Bauer TT *et al.*, 2006

1.6 A PNEUMONIA POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECI* (PJP)

Antes da era HAART, cerca de 80% dos pacientes soropositivos desenvolviam PCP em algum momento do curso de sua infecção pelo HIV (Sarkar *et al.*, 2013) e foi considerada a principal doença definidora de AIDS tanto nos Estados Unidos quanto na Europa. Dados do Hospital Geral de São Francisco mostram que a média de diagnóstico da infecção por PCP caiu de 250 casos/ano até 1993 para 30 casos/ano em 2000, salientando para o impacto positivo que a terapia antirretroviral pode vir a ter nessa infecção. Atualmente, os pacientes que desenvolvem PJP ou desconheciam a sorologia para o HIV no momento do diagnóstico ou não aderem à terapia antirretroviral permitindo, em ambos os casos, que a contagem de TCD4 seja ≤ 200 céls/mm³, momento em que a doença mais se instala. A profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim nos pacientes com TCD4 seja ≤ 200 céls/mm³ reduz significativamente o risco de desenvolver PJP (Bartelt ed).

A apresentação da PJP pode ter início agudo ou subagudo de tosse sem expectoração, cansaço, dispnéia progressiva, onde a ausculta pulmonar frequentemente é normal, porém a radiografia de tórax revela múltiplos padrões de acometimento do parênquima sendo o mais comum um infiltrado reticular bilateral difuso partindo dos hilos. Esse padrão é conhecido como dissociação clínico-radiológica (Walzer, *in* Mandell 7th ed, pág. 3377). Hipoxemia e aumento da desidrogenase láctica corroboram o diagnóstico que é confirmado pela detecção do fungo em amostras respiratórias utilizando dentre outros métodos, a técnica de imunofluorescência indireta ou a técnica da Reação em Cadeia da Polimerase com a pesquisa da fração 18S do gene do rRNA do PJP.

Atualmente a incidência da pneumonia pelo *Pneumocystis jirovecci* varia enormemente conforme o acesso ao diagnóstico precoce pela infecção pelo HIV, pelo acesso e adesão à HAART e pelo recurso diagnóstico envolvido. Considerando esses fatores, estima-se que 4-38.% das infecções respiratórias no paciente HIV sejam atribuídas a esse fungo. Quando não tratada rápida e adequadamente, a mortalidade é alta. Se por um lado a apresentação clínica mais característica em um paciente HIV positivo com baixa contagem de linfócitos TCD4 não suscita dúvidas quanto ao início imediato da terapia específica, por outro, apresentações atípicas e baixa suspeição clínica subestimam a real incidência. Estudos recentes em países em desenvolvimento como Uganda, Kenya e Tanzânia mostram que uma parcela considerável dos casos de pneumonia bacteriana que não melhoravam com antibioticoterapia eram atribuídas à infecção pelo PJP (Worodria *et al.*, 2003, Chakaya *et al.*,

2003 Kibiki *et al.*, 2007 and Worodria *et al.*, 2010). A coinfeção de pneumonia bacteriana e PJP ocorreu em 4% dos 145 casos suspeitos de tuberculose, mas pode chegar à 13-18% dos casos (Murray *et al.*, 2013)

1.7 TUBERCULOSE NO PACIENTE HIV POSITIVO – ASPECTOS CLÍNICOS

O risco de um indivíduo imunocompetente desenvolver tuberculose é em torno de 5-10% durante toda a sua vida enquanto que no paciente soropositivo sem HAART esse risco é de 10-15% ao ano (Pawlowski *et al.*, 2012). No Brasil, é a principal coinfeção e a principal causa de morte. O Rio de Janeiro têm o maior coeficiente de incidência de tuberculose do Brasil e essa carga de doença se reflete sobremaneira na população soropositiva (Pacheco *et al.*, 2008)

A infecção HIV-TB carrega peculiaridades tanto na apresentação clínica como para se estabelecer o diagnóstico de tuberculose pulmonar/disseminada. Por exemplo, é sabido que a duração dos sintomas da tuberculose pulmonar no paciente HIV positivo é mais curta quando comparada aos pacientes soronegativos e que as manifestações clínicas variam de acordo com a contagem de CD4 (Martinson *et al.*, 2011). Entre indivíduos com altas contagens de linfócitos TCD4, a apresentação subaguda com tosse, perda de peso, sudorese noturna e infiltrados e/ou cavitação em ápice se assemelham aos indivíduos soronegativos. Já naqueles com contagem inferior a 200 células, a doença pode ser de início aguda ou subagudo, prevalecendo sintomas constitucionais como emagrecimento importante, febre crônica e linfadenopatias e eventualmente hepatoesplenomegalia (Hira *et al.*, 1998). A doença pode adquirir caráter invasivo no pulmão com infiltrados reticulonodulares que podem ficar restritos as bases do pulmão ou ainda adquirir um aspecto miliar com disseminação para outros órgãos. Não raramente, o parênquima pulmonar se apresenta livre na radiografia de tórax em indivíduos com a doença disseminada. (Von Reyn *et al.*, 2011).

Em relação ao diagnóstico algumas considerações são importantes. Em locais onde a tuberculose é endêmica, já foi observado que 12-32% dos pacientes com cultura do escarro positiva para o bacilo da tuberculose, apresentam radiografia de tórax normal (Gray *et al.*, 2013). Mesmo na tuberculose pulmonar, que é a principal apresentação clínica a despeito da sorologia positiva para o HIV, as formas abacilíferas são mais comuns diminuindo o rendimento do exame do escarro. A indução do escarro, o emprego da fibroscopia brônquica, a coleta de hemoculturas utilizando meios de cultivo específico para *Mycobacterium spp* e

biópsias de medula-óssea e linfonodos ou demais órgãos envolvidos são demandas específicas para se estabelecer o diagnóstico de tuberculose pulmonar e /ou disseminada nesses pacientes (Silva *et al.*, 2010, Zumla *et al.*, 2013).

A tuberculose pulmonar também pode ser confundida com pneumonia bacteriana (Okwera *et al.*, 2013). Um estudo em Botswana corrobora a imprecisão do diagnóstico clínico ao mostrar que somente metade dos 197 HIV positivos com suspeita clínica-radiológica inicial de tuberculose teve tuberculose confirmada. O diagnóstico etiológico foi realizado em 71% dos pacientes, *Mycoplasma pneumoniae* foi isolado em 17%, *Pneumocystis jirovecci* em 3% e etiologia bacteriana em 27%. Chama a atenção nesse estudo o percentual de coinfeção com dois ou mais patógenos (Lockman S. *et al.*, 2003).

Em pacientes recentemente tratados para tuberculose, um novo quadro pulmonar frequentemente sugere uma reinfeção. No entanto, alguns estudos investigaram a etiologia dessa nova infecção pulmonar. Harris e cols e Okwera e cols encontraram tuberculose em apenas 40% e 18% respectivamente dentre os pacientes com tosse há mais de duas semanas, porém com baciloscopias dos escarros negativos sendo a PJP e bactérias os agentes etiológicos mais comuns. Cabe ressaltar que nenhum dos dois estudos investigou a etiologia viral.

De uma forma geral, o coeficiente de mortalidade por tuberculose também é maior do que na população soronegativa para o HIV (38% x 12,4%) e apesar da diminuição importante com o uso da terapia antirretroviral combinada que atinge o ápice da proteção com 4-5 anos de tratamento, ainda permanece mais alta que indivíduos HIV-negativos (Gary *et al.*, 2013). Nesse contexto, a HAART precoce vem sendo estudada como ferramenta de controle da epidemia não só de HIV, por diminuir a transmissão sexual em indivíduos que atingem carga viral indetectável como também de controle da epidemia da tuberculose por aumentar a imunidade e prevenir a reativação e consequente multiplicação do bacilo (Zumla *et al.*, 2013; Gray *et al.*, 2013, Martinson *et al.*, 2011 e Lawn *et al.*, 2010).

1.8 ETIOLOGIA VIRAL

Em se tratando de pneumonia viral, pelo menos 26 vírus respondem por cerca de 25% dos casos de PAC (Ruuskanen *et al.*, 2012). A emergência da Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo coronavírus em 2003, a pandemia de influenza A(H1N1)pdm09 e a ameaça da

gripe aviária pelo influenza H5N1 têm suscitado maior interesse pela pesquisa viral em quadros respiratórios graves. Aliado à demanda epidemiológica, a técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) forneceu um incremento diagnóstico na medida em que pode ser de 2-5x mais sensível para a detecção viral quando comparada as técnicas convencionais como sorologia, detecção de antígenos e cultura de células (Ruuskanen *et al.*, 2011). Outro avanço no campo diagnóstico com a técnica da PCR é o reconhecimento de que infecções por mais um tipo viral bem como infecções mistas (virais-bacterianas) são mais comuns do que se conhecia. O que antes acreditava-se ocorrer em cerca de 5% das casos, hoje sabe-se que cerca de 15% das infecções respiratórias em adultos são do tipo mistas e que em crianças esse percentual pode atingir 30% (Ruuskanen *et al.*, 2011). Com isso, tem-se reescrito a epidemiologia dessas infecções a fim de melhor entender o impacto da etiologia viral nas infecções respiratórias da comunidade ainda que, em se tratando de população HIV positiva, o conhecimento acerca dessa epidemiologia ainda recaia sobre pequenos estudos e poucos relatos de casos.

Mais uma vez a sintomatologia não parece auxiliar quanto ao provável diagnóstico etiológico. Um estudo realizado na Suíça entre 2003 e 2006, utilizando a técnica da rt-PCR para avaliar a presença de 17 diferentes vírus respiratórios em 55 pacientes HIV positivos, mostrou que dentre os 58 lavados broncoalveolares (LBA) realizados, houve a identificação de vírus respiratórios em 11 deles (18,6%). Coronavírus foi detectado em três (27,3%), vírus influenza em dois (18,2%) e os demais vírus: parainfluenza-2 (PIV - 2), PIV - 3 e PIV - 4, bocavírus, metapneumovírus humano e rinovírus A cada um uma única vez. A coinfeção viral-bacteriana e viral-fúngica totalizaram 36% dos pacientes. Cabe ressaltar que em 90% dos pacientes havia a suspeita clínica inicial de uma infecção oportunista, o que não se confirmou posteriormente. A mediana de CD4 dessa população era de 55 céls/mm³. (Garbino *et al.*, 2008).

1.9 O VÍRUS INFLUENZA – MORFOLOGIA E REPLICAÇÃO VIRAL

Atualmente existem cinco gêneros de influenza: *Influenzavírus A*, *B* e *C* considerados como influenza propriamente ditos, além dos *Isavírus* e *Thogotovírus*. Todos estes gêneros possuem genoma sob a forma de ácido ribonucléico (RNA) de fita simples, com polaridade negativa e segmentado, características essas que os agrega na família Orthomyxoviridae. (Fauquet & Fargette, 2005). A partícula viral consiste numa estrutura pleomórficas, medindo

100 nanômetros de diâmetro composta por 0,8 a 1% de RNA (um RNA de fita simples), 5 a 8% de carboidratos, 20% de lipídeos e 70% de proteínas. É dotada de um envelope externo no qual encontram-se inseridas as duas glicoproteínas de superfície hemaglutinina (HA) e a neuroaminidase (NA), sendo as duas as principais estruturas antigênicas do vírus influenza.

A Hemaglutinina é uma proteína trimérica, presente no envelope viral, formada por monômeros ligados de forma não covalente. Cada monômero possui uma subunidade HA1 e HA2. A primeira participa na adsorção do vírus e a segunda na fusão do envelope viral com a membrana endossomal. No vírus A, já foram descritos 16 HA. Já o vírus B não possui subtipos. A Neuraminidase é uma proteína tetramérica com atividade sialidase, também presente no envelope viral, responsável pelo brotamento do vírus recém-sintetizado, a partir da membrana celular. Atualmente são conhecidas 9 NA. O oseltamivir, peramivir e zanamivir agem inibindo a neuraminidase, a enzima responsável por clivar a ligação glicosídica de ácido siálico e assim, impedindo a liberação de novas partículas virais da célula hospedeira. Portanto, os inibidores de NA tentam impedir que a infecção se perpetue (Ison, 2011).

A aquisição de novos genes por rearranjo, pode ocorrer quando dois vírus de diferentes subtipos infectam a mesma célula hospedeira, e durante o processo de replicação viral, ocorre a troca de segmentos gênicos, de tal forma que surge um subtipo viral diferente dos dois iniciais. Esse processo é conhecido como shift antigênico e ocorre no influenza A, gerando subtipos potencialmente pandêmicas. Já o drift antigênico, são mutações graduais e pontuais nos genes da HA e NA, podendo ocorrer no influenza A e no influenza B, gerando novas cepas, para as quais a vigilância epidemiológica deve ficar atenta para a composição da vacina anual. (Holmes *et al.*, 2009).

1.10 A INFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA

A transmissão do vírus influenza ocorre pela inalação de partículas virais advindas de gotículas da tosse e do espirro ou através do contato direto, quando as mãos entram em contato com superfícies contaminadas e é levada à conjuntiva nasal. Após vencer a barreira física imposta pelo muco produzido no epitélio respiratório, o vírus pode aderir e penetrar nas células colunares ciliadas do trato respiratório superior e inferior, onde ocorrerá a replicação.

A infecção pelo vírus influenza apresenta-se sob um espectro que varia desde quadros brandos aparentemente assintomáticos até insuficiência respiratória aguda. Classicamente tem

início abrupto de febre acima de 38°C, cefaléia, calafrios e tosse seca acrescido de mialgia, prostração, anorexia, lacrimejamento excessivo, rinorréia, hiperemia conjuntival e eventualmente diarreia (Treanor, *in* Mandell 7th ed, pág, 2265).

A excreção viral ocorre em espécimes do trato respiratório e pode ser detectada 24h antes do início dos sintomas, atingindo um pico entre 24-48h de sintomas e decaindo rapidamente até praticamente desaparecer entre o 5º e o 10º dia de doença. Portanto, idealmente a pesquisa viral pelo swab nasofaríngeo deve ocorrer idealmente até o 3º de início dos sintomas. Em crianças e imunocomprometidos, o período de excreção viral parece ser mais prolongado com relato de até 62 dias após o início dos sintomas em pacientes com neoplasias hematológicas (Mesquita, 2013).

Em adultos, as principais complicações são exacerbação de condições crônicas dentre elas a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), a asma, a insuficiência cardíaca congestiva e a pneumonia. No paciente adulto com pneumonia em período de sazonalidade de influenza, este deve ser investigado bem como pneumonia por *Staphylococcus aureus* associada. Naqueles pacientes em uso de terapia específica, as complicações clínicas por influenza não parecem ser atribuídas à resistência viral ao oseltamivir, um inibidor da neuraminidase viral, já que o nível de resistência documentado é extremamente baixo ainda que mais comum dentre pacientes imunodeprimidos. Outras complicações clínicas por influenza são: miocardite, pericardite, crupe, otite, traqueíte, miosite, rabdomiólise e encefalite (Uyeki *et al.*, 2014)

1.11 INFLUENZA E HIV

Em 2009, um novo subtipo que ficou conhecido por influenza A(H1N1)pdm09 foi responsável por uma pandemia. Só no Brasil causou mais de 2000 mortes entre os meses de março e dezembro de 2009 (Ministério da Saúde – Brasil, 2009). Nessa pandemia, diversos grupos de risco para complicações por influenza foram identificados como grávidas, adultos jovens, indivíduos com doenças crônicas e imunodeprimidos e, portanto passaram a fazer parte da recomendação para vacina contra H1N1. (Lapinsky *et al.*, 2009; Kuniyasaki *et al.*, 2009 e Souza *et al.*, 2010).

Alguns aspectos peculiares do binômio HIV-influenza residem no fato de que a infecção pelo HIV parece ser um fator de risco para aquisição de influenza (Mor *et al.*, 2011; Peters *et al.*, 2011) e no maior tempo para o clareamento viral, fato esse também observado

em crianças e outros condições imunossupressoras (Sheth *et al.*, 2011). No entanto não está claro se a imunodepressão pelo HIV pode determinar a evolução para influenza grave acarretando aumento da morbimortalidade. Enquanto alguns autores sugerem que essa relação entre a infecção pelo HIV e a maior gravidade existe (Sheth *et al.*, 2011), outros autores demonstram não haver diferença nas taxas de admissão em UTI, nem na mortalidade, quando comparados com HIV negativos infectados pela influenza pandêmica A(H1N1)pdm09, mas ressaltam que 81% dos soropositivos receberam terapia antiviral com Oseltamivir (Peters *et al.*, 2011). Semelhante resultado foi demonstrado em relação à infecção por influenza A(H1N1)pdm09 e a evolução para pneumonia, taxa de hospitalização e insuficiência respiratória em 56 pacientes HIV positivos em uso de HAART onde 95% apresentava carga viral < 50 cópias. Esse estudo também mostrou não haver diferença quando comparado à população soronegativa. Dentre os 5 pacientes HIV que apresentaram pneumonia, 100% eram tabagistas (Martinez *et al.*, 2011). No entanto, um estudo norte-americano com enfoque na população idosa, portadora de HIV, mostrou que em 2004 a mortalidade por influenza foi significativamente maior quando comparada à população soronegativa pareada pela idade (Mor *et al.*, 2011).

Antes do uso da HAART, CD4 baixo e comorbidades cardiorrespiratórias estavam associados com influenza grave (Radwan *et al.*, 2000). Dependendo do estágio de doença em relação à SIDA, podem ocorrer desfechos clínicos desfavoráveis para a infecção pelo vírus influenza (Barchi *et al.*, 2010; Feiterna-Sperling e tal., 2010; Ormsby *et al.*, 2011; Martinez *et al.*, 2011 e Yu *et al.*, 2011). Apesar dessas incertezas, a população soropositiva ainda é considerada de risco para complicações por influenza e, portanto contemplada em campanhas vacinais no nosso país (Ministério da Saúde, 2013).

1.12 OUTROS VÍRUS

1.12.1 Metapneumovírus humano (MPV-h) – Foi identificado em 2001, em crianças na Holanda. Vários estudos mostraram a sua relevância em crianças com infecção respiratória aguda bem como a similaridade dos sintomas clínicos com Vírus Sincicial Respiratório, chegando a atingir 25% da etiologia viral. Já em adultos a sua prevalência é mais modesta, em torno de 4-7% e com predomínio no inverno e início da primavera. (Marrie *et al.*, 2012 e Haas *et al.*, 2012). Em recente estudo em vigilância epidemiológica realizado em 10 países da América Latina, 7196 swabs nasofaríngeos foram coletados de pacientes

atendidos em hospitais com sintomas Influenza-like (ILI) definidos por febre $\geq 38^{\circ}$ C e tosse/dor de garganta, e foram isolados 32 h-MPV distribuídos entre Nicarágua, Colômbia e Peru sendo que os subtipos A2 e B2 foram os mais prevalentes (Garcia *et al.*, 2012). Enquanto que o h-MPV tem sido responsável por infecções brandas em crianças e adultos, em pacientes imunocomprometidos por neoplasia hematológica o prognóstico é mais reservado com mortalidade em torno de 7% (Haas *et al.*, 2012). Na população HIV positiva ainda não foi sistematicamente estudado e na literatura encontra-se apenas escassos relatos de casos.

1.12.2 Vírus Sincicial Respiratório (VSR) – O VSR é um RNA vírus de fita única dotado de capsídeo viral e de envelope lipídico. É o principal vírus responsável por infecções respiratórias em menores de 2 anos de idade. Estima-se que em média 3% das pneumonias virais em adultos sejam atribuídas ao VSR. Nos EUA, em um estudo retrospectivo de alcance nacional, 2-9% dos idosos admitidos com pneumonia tiveram o VSR como o agente causal com um custo estimado de \$11.000/hospitalização (Han *et al.*, 1999). O principal achado da infecção pelo VSR é a bronquiolite e a pneumonia intersticial. Pequenas ulcerações da mucosa das vias áreas acompanhada de debris celulares e muco tanto nas pequenas quanto nas grandes vias aéreas. Na histopatologia encontramos hiperplasia epitelial brônquica e metaplasia escamosa. A alteração mais característica, no entanto é o efeito citopático com a formação de sincícios, células epiteliais gigantes e multinucleadas com inclusão citoplasmática eosinofílica. Na população HIV positiva adulta, esse vírus foi pouco explorado, através de relatos de casos de pacientes hospitalizados. Até 2012, havia 4 casos de pacientes hospitalizados com VSR (Gupta *et al.*, 2012).

1.12.3 Adenovírus – O adenovírus humano é um vírus de DNA sem reservatório animal conhecido. É o principal vírus isolado de infecções onde há confinamento de adultos, por exemplo, em recrutas militares norte-americanos (Ruuskanen *et al.*, 2011). São sete espécies (A-G) onde para cada espécie existe mais de um sorotipo e para cada sorotipo existem múltiplos genótipos. Pode persistir em estado de infecção assintomática por período prolongado, principalmente em pacientes HIV/SIDA, e subsequentemente causar infecção sintomática (Lee *et al.*, 2013). Normalmente trata-se de uma infecção benigna e com bom prognóstico (Ruuskanen *et al.*, 2011). À exceção de alguns sorotipos, como no caso do sorotipo 14, e em pacientes que sofreram transplante de medula óssea e em pacientes HIV/SIDA, as manifestações clínicas são amplas, com acometimento de múltiplos órgãos e com potencial de gravidade maior. Em pacientes HIV/SIDA com contagem de CD4 < 200

céls/mm³ e com alta carga viral do HIV, adenovírus deve ser considerado como potencial agente de quadros de pneumonia grave, encefalite e hepatite (Lee *et al.*, 2013).

1.12.4 Rinovírus humano – Assim como os enterovírus, pertence à família Picornaviridae. De genoma simples com três regiões, dos quais duas são regiões não transcritas (5' e 3') e uma região que engloba os genes das quatro proteínas do capsídeo (VP1-4) e genes de proteínas não-estruturais, o rinovírus é reconhecidamente um agente de infecção respiratória alta, que afeta principalmente crianças, causando o resfriado comum.

No entanto não se restringe a essa faixa etária e causa infecção em adultos, em recrutas militares e em indivíduos institucionalizados e as manifestações clínicas podem incluir quadros de exacerbação de asma e de doença pulmonar obstrutiva crônica (Garcia *et al.*, 2013). Duas espécies, o rinovírus A e o rinovírus B englobam mais de 100 sorotipos distintos e em 2006, o rinovírus-C foi identificado em quadros de infecção do trato respiratório inferior na África e posteriormente na Ásia, Austrália, Europa e EUA (Lamson *et al.*, 2006) .

1.12.5 Bocavírus - O bocavírus, descoberto em 2005, até o momento não teve seu papel definido como agente responsável por quadros de infecção respiratória mas sim tem sido identificado como um *bystander* inocente, sendo frequentemente isolado de indivíduos assintomáticos (Muller *et al.*, 2009, Ruuskanen *et al.*, 2011 e Lindner *et al.*, 2008)

1.13 CODETECÇÃO

Além da variedade de microrganismos listados acima, a codetecção de patógenos respiratórios parece ser mais comum nessa população, apesar de pouco esclarecida a sua patogêneses bem como a sua real incidência e o impacto no prognóstico.

Inúmeras publicações têm surgido no intuito de entender o sinergismo de bactéria-bactéria, vírus-bactéria e vírus-vírus nas infecções respiratórias e o porquê alguns pares de organismos são mais sinérgicos como influenza e *Streptococcus pneumoniae* (McCullers *et al.*, 2006). A explicação por detrás dessa interação inicialmente se restringia ao modelo de lesão do epitélio ciliar do trato respiratório o que facilitaria a invasão pelo *Streptococcus pneumoniae* e também pelo *Staphylococcus aureus*, comprovado posteriormente em estudos de autópsia na epidemia Asiática em 1957-58. Recentemente outros possíveis mecanismos são evocados tais como: disfunção neutrofílica induzida pelo vírus influenza, ativação neutrofílica e macrofágica nos pulmões o que intensifica a produção local de citocinas

levando a um maior dano tecidual, citotoxinas liberadas pelas bactérias e alterações de clearance bacteriano induzida por vírus como quimiotaxia, fagocitose e lesão celular direta pelas células natural-killers (McCullers *et al.*, 2006).

O isolamento de múltiplos agentes em um único paciente com SIDA e sintomas respiratórios arrastados tem sido demonstrado na literatura ao longo dos últimos anos (Shankar *et al.*, 2006 , Lockman S. *et al.*, 2003 e Koopman *et al.*, 2000).

2. JUSTIFICATIVA

A despeito da TARVc, as infecções respiratórias permanecem sendo mais prevalentes na população HIV positiva e representam a principal causa de internação hospitalar com enorme impacto na morbimortalidade a curto e a longo prazo. Enquanto que a pobreza e a dificuldade de acesso à terapia antirretroviral mantém a tuberculose e a pneumocistose no *ranking* da etiologia da infecção pulmonar em alguns países, em outros, mais desenvolvidos e com acesso à TARVc, o *Streptococcus pneumoniae* se sobressai. Com a implementação da técnica da rt-PCR, a epidemiologia da infecção pulmonar vem sendo reescrita com maior enfoque na etiologia viral, ainda que pouco explorada na população HIV positiva. No entanto, a apresentação clínica é inespecífica e nem sempre é possível a inferência do diagnóstico etiológico baseado em sinais e sintomas.

Recentemente, a OMS propôs um novo critério de SARI na tentativa de otimizar a vigilância em influenza, flexibilizando os conceitos e otimizando a sensibilidade. O que de fato SARI pode vir a representar na população HIV positiva ainda não foi explorado em termos de agente etiológico e apresentação clínica.

Dada à importância das infecções pulmonares no curso da infecção pelo HIV bem como do pouco conhecimento da epidemiologia e da morbimortalidade local dessas infecções, surge a necessidade de um estudo que busque a identificação dos agentes etiológicos de maior interesse em um cenário que combina alta prevalência de tuberculose, acesso gratuito à TARVc e implementação da rt-PCR. Além disso, urge a necessidade de analisar as características clínico-epidemiológicas, com enfoque em SARI, que possam vir a contribuir para um melhor manuseio clínico e na redução da mortalidade por infecção respiratória nesta população.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Caracterização dos aspectos clínicos e etiológicos da infecção respiratória no paciente HIV positivo com enfoque em SARI.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Descrever as características clínicas e os agentes etiológicos de interesse da infecção pulmonar na população de pacientes HIV/AIDS com até 30 dias de início dos sintomas.

3.2.2 Avaliar o critério SARI proposto pela OMS e o critério de SRAG atualmente vigente pelo MS, com relação a captação de casos e os agentes etiológicos envolvidos.

3.2.3 Identificar possíveis determinantes sociodemográficos, microbiológicos e clínicos relacionados aos desfechos óbito e necessidade de UTI.

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo observacional realizado no Centro de Internação do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-IPEC). Foram incluídos pacientes portadores de HIV/AIDS, com quadro clínico de infecção respiratória com início dos sintomas de até 30 dias, no período de 17 de maio de 2012 a 17 de dezembro de 2013.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com HIV/AIDS hospitalizados com febre mesmo que referida e tosse, com início de sintomas há menos de 30 dias. Após a aplicação do TCLE (Apêndice A) e a aceitação dos termos e condições da pesquisa, foram coletadas amostras de secreção respiratória, swab de nasofaringe, sangue e urina para identificação dos agentes etiológicos de interesse (Apêndice C). Adicionalmente, os dados clínicos e epidemiológicos foram extraídos do prontuário médico, e transcritos em um instrumento de coleta de dados (Apêndice B).

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes internados com sintomas respiratórios decorrentes de broncoaspiração ou de causas não infecciosas como descompensação de doenças cardiovasculares.

Pacientes que demonstraram não entender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) ou que recusarem a participar do estudo.

Pacientes menores de 18 anos.

4.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Para cada paciente, foi aplicado uma ficha de investigação (Apêndice B) que avalia aspectos da infecção pelo HIV como carga viral (foram considerados indetectáveis valores inferiores a 400cópias/mL) e contagem de linfócitos CD4 na admissão (ou resultado mais próximo dentro de um intervalo de até 3 meses da data da admissão hospitalar), nadir da contagem de linfócitos TCD4, infecção oportunista prévia, uso de quimioprofilaxia para PJP ou NTX, uso de TARVc e comorbidades. Foi considerado exposto à TARVc qualquer dose

prescrita independente da adesão do paciente. Aspectos sociodemográficos de interesse foram idade, sexo, tabagismo, álcool e consumo de drogas ilícitas. Aspectos relacionados à apresentação clínica da SRAG como apresentação radiológica, tempo de sintomas, sintomas associados e gradação da gravidade clínica pelo score CURB-65 acrescido de oximetria de pulso, conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia - 2009 (Anexo A) foram explorados. Pneumonia microbiologicamente confirmada foi definida como: (1) febre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$); (2) (novo) infiltrado pulmonar no Raio-X para o qual causas não infecciosas foram excluídas; (3) diagnóstico etiológico por: hemocultura, sorologia pareada, líquido pleural, escarro (induzido) com cultura, aspirado brônquico, ou secreção traqueal ($\geq 10^6$ cfu/ml), lavado broncoalveolar (LBA) $\geq 10^4$ cfu/ml, LBA escovado protegido ($\geq 10^3$ cfu/ml) e biópsia transbrônquica. O diagnóstico presumido de pneumonia foi feito na presença de Raio-X de tórax compatível e com resposta terapêutica aos antimicrobianos. (Diretrizes Brasileiras de Pneumologia – 2009). Pacientes com radiografia de tórax normal porém com tomografia de tórax mostrando infiltrado e/ou consolidação foram considerados com diagnóstico de pneumonia. A avaliação da dispnéia foi realizada no momento da admissão por equipe de fisioterapia especializada. O desenvolvimento de infecção hospitalar ao longo da internação, a necessidade de aminas vasoativas, de ventilação de suporte (invasiva e não invasiva) e evolução para óbito foram registrados.

4. 5. COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO E IDENTIFICAÇÃO DOS AGENTES ETIOLÓGICOS DE INTERESSE

4.5.1 Secreções respiratórias

4.5.1.1 Escarro espontâneo: foram coletadas três amostras em dias consecutivos para pesquisa de *Mycobacterium spp*. Na impossibilidade de fornecer escarro espontâneo e frente à suspeita de tuberculose e com escarro(s) espontâneo(s) negativo(s), procedeu-se à técnica do escarro induzido: 5ml de solução salina 3% foram nebulizados utilizando nebulizador ultrassônico para induzir a tosse. Além da pesquisa pelo exame direto pela técnica de Ziehl-Neelsen, o material também foi enviado para cultura automatizada BACTEC® MGIT™ 960 e cultura em meio sólido de Lowenstein-Jensen. A identificação da espécie de *Mycobacterium spp* foi realizada pelo método convencional, separando o complexo *Mycobacterium tuberculosis* pelos testes de niacina, nitrato e catalase (Kent e Kubica, 1985, CDC Atlanta).

4.5.1.2 Swab de nasofaringe: foi coletado até o terceiro dia da admissão hospitalar para todo paciente incluído nesse estudo, utilizando-se dois swabs de rayon introduzido em cada narina e um swab inserido pela boca até a parte posterior da faringe e inseridos no meio de transporte, tubo Falcon com 1,5mL de solução estéril PBS pH 7,2. As amostras foram encaminhadas ao laboratório de análises clínicas do IPEC, refrigeradas a 4 – 8°C e posteriormente transportadas até o Laboratório de Vírus Respiratório e do Sarampo do IOC/FIOCRUZ, num intervalo entre coleta e recebimento do material pelo IOC inferior a 24 horas. Os agentes virais pesquisados pela reação multiplex de PCR em tempo real (rt-PCR) pelo kit disponibilizado pelo CDC foram: Vírus Sincicial Respiratório (RSV), Adenovírus (Adheno), Influenza A, Parainfluenza 1-3 (PIV-1-3), Metapneumovírus humano (HMPV), rinovírus (Rhino).

Sondas foram marcadas no terminal 5' com 6 carboxifluoresceína (FAM) e com quencher Blackhole – 1 dT'' (Biosearch Technologies, Inc., Novato, CA) . Os ensaios foram feitos seguidos rigorosamente as instruções do CDC.

4.5.1.1.3 Lavado Broncoalveolar: não foi sistematicamente solicitado, ficando a critério do médico assistente. Foi considerado no diagnóstico etiológico da PAC quando realizado nos primeiros três dias da internação hospitalar. Nesse caso uma alíquota foi enviada ao Laboratório de Bacteriologia e amostra considerada positiva para pneumonia bacteriana em caso de cultura quantitativa $\geq 10^5$ para secreção traqueal e cultura quantitativa $\geq 10^4$ para LBA. Uma amostra foi enviada para a pesquisa de *Mycobacterium spp* (exame direto e cultura conforme descrito acima). Uma amostra também foi enviada ao laboratório de micologia para a pesquisa de fungos, exame direto e cultura e imunofluorescência indireta para a pesquisa de PJP. Para a pesquisa viral, um swab de rayon foi embebido na amostra respiratória e enviado ao Laboratório de Vírus Respiratório e do Sarampo do IOC/FIOCRUZ.

4.5.2 Sangue

4.5.2.1 Hemocultura: para todo paciente incluído no estudo, foram coletados 2 sets de 20mL cada, com intervalo de no mínimo 15 minutos entre eles segundo o manual de coleta de hemocultura do Center for Disease Control (CDC), antes do início da antibioticoterapia. Os frascos foram processados pelo método de automação BactAlert® (Healthcare-bioMerieux). A identificação da espécie bacteriana e o antibiograma foram realizados através do sistema Vitek2 com complementação manual em bancada, quando indicado. Essa técnica visa a identificar bactérias aeróbias usuais. Uma alíquota de 9 mL

em sangue EDTA ou 5ml em meio de cultura BACTEC foi coletada para a pesquisa de *Mycobacterium spp* conforme técnica descrita acima.

4.5.2.2 Plasma: Naqueles pacientes sem carga viral e/ou contagem de linfócitos TCD4 nos últimos 3 meses precedentes da internação, foi realizada a quantificação da carga viral do HIV pelo método de b-DNA no Laboratório de AIDS e Biologia Molecular do IOC/FIOCRUZ e contagem de linfócitos TCD4 pelo método de citometria de fluxo.

4.5.3 Urina: Foram coletados 30 ml de urina para pesquisa de antígeno de *Streptococcus pneumoniae* e de *Legionella pneumophila* sorotipo-1 pelo teste rápido imunocromatográfico. As amostras que não puderam ser processadas no mesmo dia foram armazenadas entre 2-8°C por até 14 dias, conforme orientação do fabricante *BinaxNow*®.

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Foi feita uma análise descritiva da população de portadores de HIV/AIDS com início de sintomas de até 30 dias de evolução com posterior enfoque em SRAG, bem como do grupo de pacientes com boa evolução e resolução clínica e do grupo com o desfecho desfavorável. Foram utilizados os testes do Qui-quadrado ou Exato de Fisher, Teste U de Mann-Whitney, quando apropriados, em análise univariada para identificar os fatores determinantes relacionados com os desfechos.

Variáveis numéricas contínuas serão apresentadas como medianas e intervalo interquartil e as variáveis categóricas em frequência. Foi considerada significância estatística quando $p < 0,05$.

4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética do INI-IPEC sob o CAAE 01153912.8.0000.5262.

4.7.1 Consentimento Informado

Foi considerada responsabilidade do pesquisador assegurar que a cada participante do estudo foi dada uma explicação que contemplasse os objetivos, metodologia, benefícios e

potenciais riscos desse estudo. Conforme elucidado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a coleta do swab de nasofaringe, a coleta de urina e uma amostra de cinco ml sangue no primeiro dia de internação, foram os únicos exames que diferiram da prática médica em vigência na época desse estudo. Cada participante pode assinar voluntariamente e datar o TCLE antes de sua participação. Foi garantido ao paciente o direito de se recusar a participar do estudo ou de se retirar a qualquer momento por qualquer razão. Para aqueles pacientes que evoluírem para Insuficiência respiratória antes da aplicação do TCLE, este foi oferecido ao familiar responsável. O TCLE foi aplicado em duas vias, a via original está guardada com os demais registros do estudo com o pesquisador principal e a outra via entregue ao paciente.

4.8 ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

As amostras de plasma e soro foram armazenadas em freezer -20° C (até duas semanas) e compartimento de Nitrogênio líquido (-70° C), no Laboratório de Imunofarmacologia, do Instituto Oswaldo Cruz (Pavilhão Haity Moussatché).

5. RESULTADOS

Foram incluídos 49 pacientes com febre e tosse de início de sintomas há menos de 30 dias, dos quais 55% eram homens. As características clínicas estão apresentadas na tabela 2 e divididas em dois grupos de acordo com desfecho clínico: óbito ou sobreviventes. Os pacientes apresentaram uma mediana de idade de 38 anos e 29% eram usuários de crack/cocaína, igual ao percentual de tabagistas (29%) e 16% relatavam abuso de álcool.

Em relação à infecção pelo HIV a mediana de CD4 na admissão e a mediana do nadir de CD4 foram respectivamente de 80 células/mm³ (24-274) e de 58 céls/mm³ (9-156) e a maioria dos pacientes já eram sabidamente portadores do HIV há algum tempo como evidenciado pela mediana do tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV de 84 meses (13-141). Em 78% deles, a terapia antirretroviral combinada havia sido recomendada e prescrita porém apenas 25% desses tinham atingido carga viral indetectável (definida por < 400cópias/mL) na admissão, com mediana de carga viral de 21.208 cópias/mm³. Infecções oportunistas (≥ 1 episódio) já havia sido previamente documentada (não incluindo a tuberculose) em 33% deles e quase a metade (49%) já haviam tido tuberculose pulmonar, extrapulmonar ou disseminada. Aspectos relacionados a prevenção de pneumonia foi observado na minoria dos pacientes pois apenas 7 pacientes (14%) estavam sob quimioprofilaxia primária e/ou secundária para PJP/NTX e a vacinação prévia para influenza e para *Streptococcus pneumoniae* só foi realizada em 8 pacientes (16%) e em 7 pacientes (14%) respectivamente.

Aspectos relacionados à apresentação clínica da infecção respiratória mostram que os pacientes demoram para procurar atendimento pois a mediana de dias entre o início dos sintomas e a procura pelo INI-IPEC foi de 10 dias (6-20).

Em 3 pacientes a radiografia de tórax foi normal e a tomografia computadorizada não foi realizada e em 2 pacientes a radiografia de tórax foi normal porém a TC mostrava infiltrado/consolidação, de forma que a pneumonia foi confirmada por imagem em 46/49 dos pacientes. Nos 44 pacientes com diagnóstico de pneumonia apenas pela radiografia, o acometimento de mais de um quadrante (infiltrado multilobar) foi uma constante, presente em 31 pacientes (73%) sendo que em 24/44 (55%) havia o acometimento dos 4 quadrantes. Na admissão 35% dos pacientes apresentavam $paO_2 < 70$ mmHg e necessidade de ventilação não-invasiva do tipo macronebulização ou CPAP (continuous positive air pressure), desde que iniciada nas primeiras 72 horas da internação, ocorreu em 67% dos pacientes. As medianas

da contagem de leucócitos, do percentual de neutrófilos imaturos (bastões) e da proteína C-reativa foram de 7330 células/mm³ (4570 – 10930), 7% (4-13) e 12mg/dL (8.7-20.4) respectivamente.

Em relação ao desfecho clínico, 9 pacientes (18%) adquiriram infecção hospitalar sendo a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica a mais comum ocorrendo em 5 pacientes. A necessidade de ventilação mecânica invasiva ocorreu em 15 (31%) pacientes e foi necessário iniciar aminas vasoativas para controle hemodinâmico em 11 (23%). Por fim, 9 (18%) pacientes evoluíram para o óbito, todos ocorrendo na UTI.

Do total de 49 pacientes, 27 preencheram o critério de SRAG pela OMS. A identificação microbiológica ocorreu em 33 pacientes (67%). Vírus foi identificado em 17 pacientes (36%) e a coinfeção ocorreu em 30% dos casos (tabela 2).

Com o intuito de identificar possíveis fatores determinantes do desfecho, foi realizada uma análise univariada entre sobreviventes e não sobreviventes. A única variável relacionada com a infecção pelo HIV que se mostrou associada ao óbito foi o nadir de CD4 sendo a mediana de 24 (5-53) células/mm³ entre o grupo de não-sobreviventes comparado à 94 (14-240) células/mm³ entre os sobreviventes, $p=0.04$. Dentre as características clínicas, aquelas que foram significativamente mais prevalentes nos pacientes que evoluíram para o óbito foram: o Raio – X com infiltrado multilobar presente em 100% vs 56%, $p=0.046$, a aquisição de infecção hospitalar durante o período de internação em 55.5% vs 10%, $p=0.006$, o uso de ventilação mecânica 100% x 15%, $p<0.001$ e o uso de aminas 100% x 5%, $p=0.0001$. Em relação à etiologia, a codeteção foi significativamente mais prevalente nos pacientes que evoluíram para o óbito 67% vs 25%, $p=0.04$ assim como a identificação microbiológica que ocorreu em todos os 9 (100%) pacientes que faleceram vs 23 (57%) nos sobreviventes, $p=0.02$. O tempo de início de sintomas até a internação inferior a 10 dias foi significativamente mais prevalente no grupo de sobreviventes 65% vs 11%, $p=0.02$ e analogamente a mediana de dias de início de sintomas também foi menor de 7 dias (5-15) vs 15 dias (14.5-30), $p=0.02$.

Tabela[D1] 2 – Características clínico-epidemiológicas de pacientes portadores de HIV/SIDA internados no Hospital Evandro Chagas (IPEC) com história de febre e tosse e com início de sintomas há menos de 30 dias. Os resultados estão distribuídos entre os desfechos óbito e sobreviventes e são apresentados como percentil e mediana (intervalo interquartil).

Variables	Total N=49		Óbito N= 9		Sobreviventes N= 40		P-valor
		% ou (IQ)		% ou (IQ)		% ou (IQ)	
Idade (anos)	38	(34-43)	38	(33-41)	38	(34-43.5)	1.00
Sexo (masculino)	27	55%	3	33%	24	60%	1.00
Crack/Cocaina + - Cannabis sativa	14	29%	4	44%	10	25%	0.25
Tabaco	14	29%	1	11%	13	33%	0.41
Álcool	8	16%	1	11%	7	18%	1.00
Tempo diagnóstico do HIV (meses)	84	(13-141)	22	(1-105)	90	(21-147)	0.10
Nadir CD4	58	(9-156)	24	(5-53)	94	(14-240)	0.04
CD4 na admissão (cels/mm3)	80	(24-274)	51	(7-82)	107	(25-372)	0.16
Carga viral (cópias/mm3)	21.208	(172 - 116.371)	97.361	(154.465– 119.738)	16.731	(77-105.165)	0.45
Exposição à TARVc	38	78%	5	56%	33	83%	0.18
Carga viral < 400 cópias/mm3	12	25%	0	-	12	30%	0.04
TB prévia	24	49%	3	33%	21	53%	0.29
História de IO	16	37%	2	22%	14	35%	0.17
Profilaxia PJP /NTX	7	14%	0	-	7	18%	0.32
Vacina de influenza	8	16%	0	-	8	20%	0.17
Vacina de pneumococo	7	14%	0	-	7	18%	0.33
Raio- X multilobar	31	73%	9	100%	23	56%	0.046
Dias de sintomas	10	(6-20)	15	(14.5-30)	7	(5-15)	0.02
Sat O2 < 90%	15	31%	6	67%	9	22.5%	0.016
Leucócitos (cels/mm3)	7330	(4435 – 11330)	7100	(4250- 12995)	7915	(4373- 10898)	0.96
Proteína –C reativa (mg/dL)	12	(8.7-20.4)	19	(11.7-20.4)	11.8	(8.2-20.5)	0.23
VNI < 72h	33	67%	8	89%	25	63%	0.32
VM	15	31%	9	100%	6	15%	<0.001
Infecção hospitalar	9	18%	5	56%	4	10%	0.006
Drogas vasoativas	11	23%	9	100%	2	5%	<0.001
Identificação microbiológica	33	67%	9	100%	23	58%	0.022
Identificação viral	17/47	36%	3	34%	14	32%	1.00
Codeteccção	14/49	(29%)	4	44%	10	25%	0.25

CD4 admissão: dado faltando para 2 pacientes; Carga viral na admissão: dado faltando para 5 pacientes ; rt-PCR realizado em 47 pacientes; Raio-X com infiltrado/consolidação em 44 pacientes
VNI = ventilação não-invasiva ; VM – ventilação mecânica ; IO – infecção oportunista

De acordo com o CRB65, 20 (41%) pacientes não pontuaram em nenhum dos itens contemplados no escore e foram classificados como CRB65=0, 19 pacientes (39%) foram classificados como CRB65= 1 ponto, 9 (18%) pacientes como CRB65 = 2 pontos e 1 (2%) paciente atingiu 3 pontos. Nenhum paciente atingiu 4 pontos no escore. Dos pacientes com pontuação zero e um ponto, 10 pacientes (50%) e 10 pacientes (79%) respectivamente necessitaram de VNI que foi iniciada dentro das primeiras 72 horas de admissão hospitalar e em igual proporção, apresentavam Raio-X de tórax com acometimento multilobar (gráfico 5). A mediana de escore CRB65 foi significativamente maior nos pacientes que evoluíram para o óbito 1 (1-2) vs 1 (0-1), $p < 0.001$ (resultado não apresentado em tabela). A pontuação ≥ 2 pontos foi significativamente associada ao óbito sendo 4.5x mais comum naqueles que morreram (IC95% 0.94 – 21.92) com sensibilidade e valor preditivo positivo (VPP) de 85% e 87% porém especificidade e valor preditivo negativo (VPN) de 44% e 40% respectivamente (tabela3).

Tabela 3 - Avaliação da pontuação no score CRB65 ≥ 2 pontos com e sem a oximetria de pulso quanto ao risco de admissão em CTI e mortalidade.

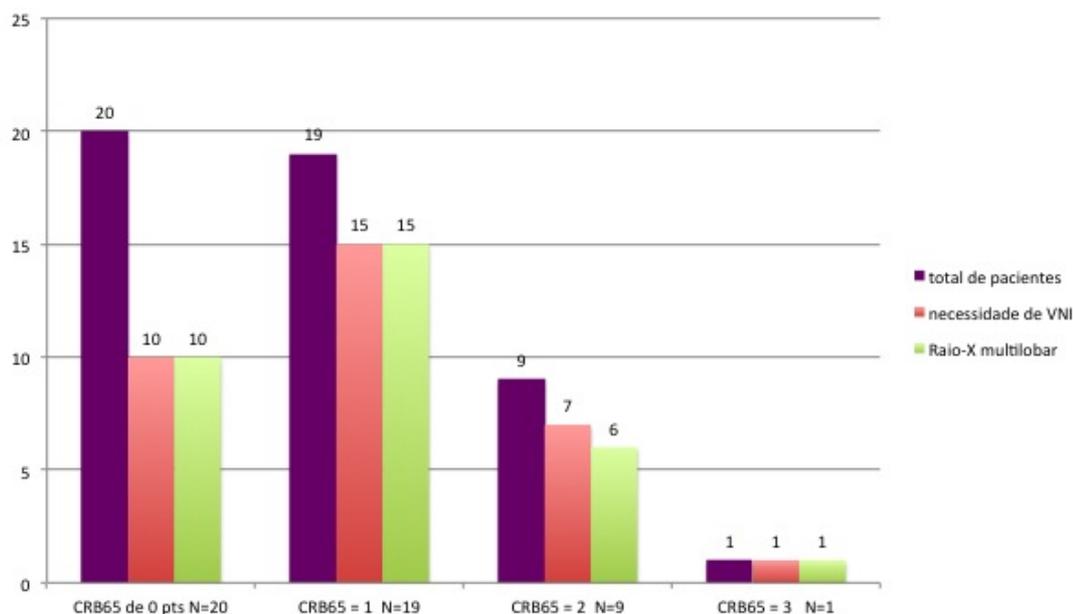
Escore	N	Necessidade de admissão em CTI				Mortalidade			
		p-valor	RR (95% IC)	S ----- VPP	E ----- VPN	p-valor	RR (95% IC)	S ----- VPP	E ----- VPN
CRB 65 2 – 4 pontos	10	0.48	1.79 (0.44 – 7.26)	83% ----- 64%	26% ----- 50%	0.069	4.53 (0.94 – 21.92)	85% ----- 87%	44% ----- 40%
CRB 65 2 – 4 pontos + SaTO2 < 90%	15	0.063	3.65 (1.06 – 12.56)	76% ----- 72%	52% ----- 58%	0.0051	10.5 (1.87 – 59.1)	75% ----- 94%	78% ----- 42%

C – confusão mental; R- frequência respiratória; B- blood pressure; 65 – idade ≥ 65 anos; S- sensibilidade; E- especificidade; VPP- valor preditivo positivo; VPN- valor preditivo negativo.

Foi possível melhorar o desempenho do escore para predição de mortalidade quando acrescentamos a oximetria de pulso na avaliação inicial do paciente com ganho de 1 ponto para aqueles com SaTO2 <90%. Assim sendo, o nível de significância estatística atingiu um p-valor de 0.0051 com RR de 10.5 (IC95% 1.87 – 59.1) e VPP de 94% porém VPN ainda muito baixo. Extrapolando a aplicabilidade do escore para avaliar a necessidade de admissão

em UTI percebemos que, mesmo acrescentando um ponto para SaTO2 <90%, não foi possível alcançar significância estatística nem VPP, que permaneceu inferior a 80% apesar de um ganho considerável no RR e com Intervalo de Confiança mais seguro (tabela 3).

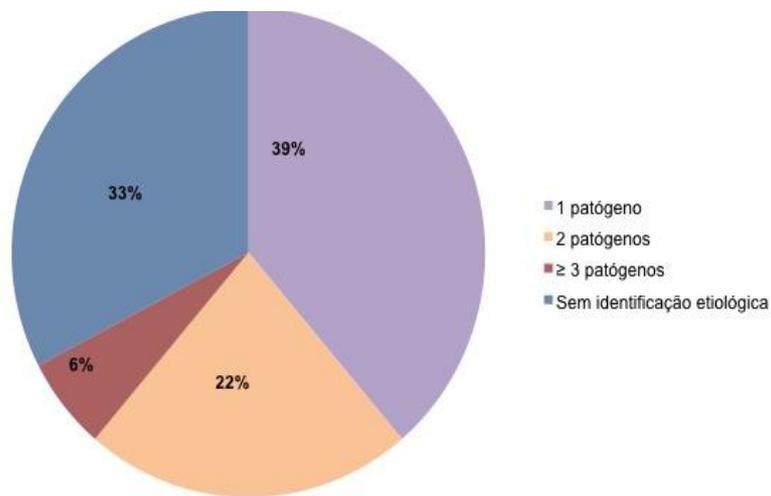
Gráfico 5 - Distribuição dos pacientes de acordo com a pontuação no escore CURB – 65 (roxo) e pela apresentação de Raio-X de tórax multilobar na admissão (verde) e necessidade de Ventilação Não-Invasiva nas primeiras 72 horas (vermelho).



A mediana de idade de 38 anos foi igual entre os dois grupos e o uso de álcool, tabaco e drogas ilícitas inalatórias não foi capaz de discernir sobreviventes de não sobreviventes bem como a vacinação prévia para influenza e para pneumococos, nem a história prévia de tuberculose, de infecção oportunista (IO) ou o uso de quimioprofilaxia para IO's.

Em relação à etiologia, foi possível identificar o agente etiológico em 33 (67%) pacientes e vírus foram identificados 22 vírus em 17 pacientes (tabela 2). A infecção foi polimicrobiana em 14/49 (29%), sendo que houve identificação de 2 patógenos em 11 (22%) pacientes e ≥ 3 patógenos em 3 (6%) pacientes (gráfico 6).

Gráfico 6 - Distribuição do percentual de identificação de um patógeno, dois patógenos e \geq três patógenos e do percentual de pacientes sem identificação microbiológica.



Vírus foi o grupo de agentes mais comuns, enquanto que o *Mycobacterium tuberculosis* foi isoladamente o agente mais comum acometendo 13 (27%) pacientes. Foram identificados 22 vírus em 17 (33%) pacientes sendo o principal deles o rinovírus em 11 (22.5%) seguido pelo Vírus Sincicial Respiratório em 5 (10%), Influenza A em 3 (6%), Metapneumovírus humano em 2 (4%), e Parainfluenza-2 em 1 (2%) paciente. O *Streptococcus pneumoniae* foi a principal bactéria ocorrendo em 7 (14%) pacientes. A seguir, o *Pneumocystis jirovecii* foi recuperado em 5 (10%), o *Cryptococcus neoformans* em 2 (4%) e *Legionella pneumophila* sorotipo 1 e *Pseudomonas aeruginosa* ocorreram 1 em cada paciente (tabela 4 e 5).

Tabela 4 - Agentes etiológicos (N e %) encontrados em pacientes HIV positivos com quadro de febre e tosse de início há < 30 dias.

Total de microorganismos identificados = 51	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	13 (24%)
Vírus	22 (41%)
- RV	11
- VSR	5
- Influenza A	3
- H3	2
- H1	1
- MPVh	2
Bactérias	9 (17%)
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	7
- <i>Legionella pneumophila-1</i>	1
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Fungos	7 (15%)
- <i>Pneumocystis jirovecii</i>	5
- <i>Cryptococcus neoformans</i>	2

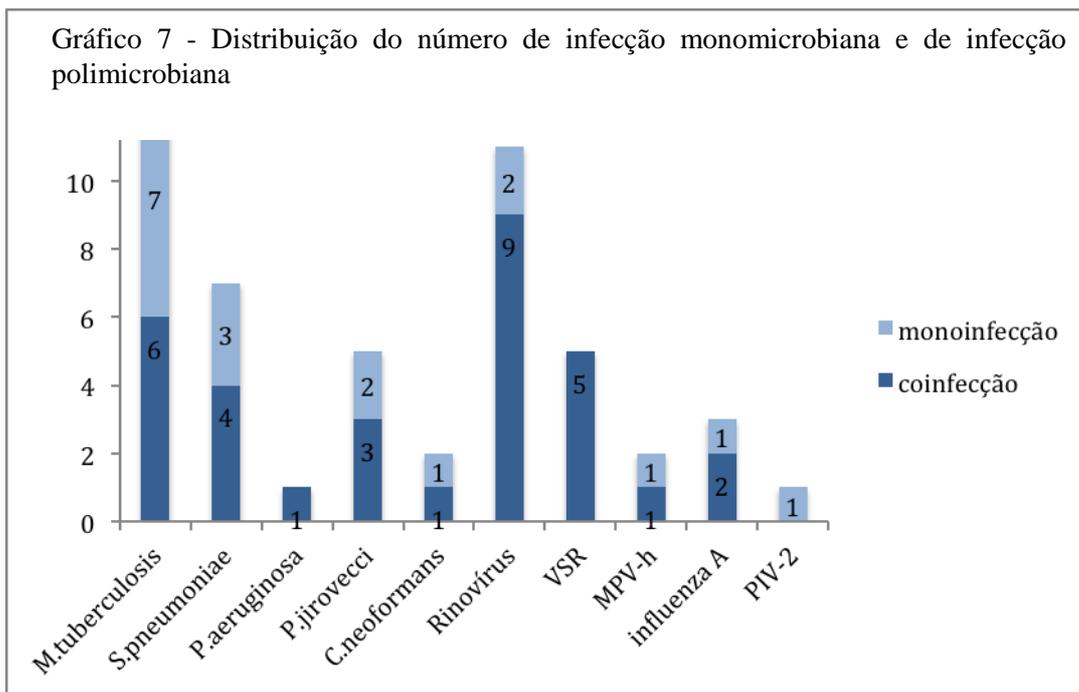
RV – rinovírus humano; VSR – vírus sincicial respiratório; MPVh – metapneumovírus humano; FLU A3 – influenza A H3; PIV- parainfluenza-2; TB – tuberculose; PJP – *Pneumocystis jirovecii*; *C. Neoformans* – *Cryptococcus neoformans*; *P.aeruginosa* – *Pseudomonas aeruginosa*

Tabela 5- Codeteccção por grupo de agente etiológico, em paciente HIV positivo com febre e tosse há < 30 dias. : Mycobaterium tuberculosis, vírus, bactérias e fungos.

Codeteccção	N pacientes
TB + Rinovírus	2
TB + VSR	1
TB + VSR + Rhino	1
TB + hMPV	1
TB + PJP	1
RSV+ FLU A H3	1
<i>S. pneumoniae</i> + RV	2
<i>S. pneumoniae</i> + RV + VSR + FLU A H3	1
<i>P.aeruginosa</i> + Rinovírus	1
<i>C. neoformans</i> + VSR + RV	1
PJP + RV	1
PJP + <i>S. pneumoniae</i>	1
Total de codeteccção	14 pacientes

RV – rinovírus humano; VSR – vírus sincicial respiratório; MPVh – metapneumovírus humano; FLU A3 – influenza A H3; PIV- parainfluenza-2; TB – tuberculose; PJP – *Pneumocystis jirovecci*; *C. Neoformans* – *Cryptococcus neoformans*; *P.aeruginosa* – *Pseudomonas aeruginosa*

No gráfico 7, percebemos que 9 dos 11 (82%) rinovírus se apresentaram na forma de infecção polimicrobiana assim como todos os 5 VSR (100%), 2 dos 3 influenza (75%), 1 de 2 MPV-h, 4 dos 7 *Streptococcus pneumoniae* (57%), 1 dos 2 *Cryptococcus neoformans* (50%), 3 dos 5 (60%) *Pneumocystis jirovecci* e a única *Pseudomonas aeruginosa*. O *Mycobaterium tuberculosis* foi identificado juntamente com 5 vírus e 1 fungo, totalizando 6 coinfeccções num total de 13 isolados (46%) (gráfico 7).



De acordo com o critério proposto pela Organização Mundial de Saúde, 27 (55.1%) pacientes apresentaram Infecção Respiratória Aguda Grave (SARI). Para a análise de SRAG pelo Ministério da Saúde, há a necessidade do paciente preencher como pré-requisito a Síndrome Gripal, que é caracterizada entre outros aspectos pelo “início súbito” de sintomas. Como o “início súbito de sintomas” não é facilmente identificado pelo paciente HIV positivo em fase avançada de SIDA, devido à sobreposição de doenças e sintomas, optamos por analisar os resultados a partir de dois pontos de cortes baseados na data do início dos sintomas até a chegada ao INI-IPEC. O primeiro ponto de corte foi realizado com até 30 dias de início de sintomas e correspondeu a 24 pacientes onde apenas 11 deles também estavam inseridos no critério da OMS. A seguir, o segundo ponto de corte foi realizado com até 10 dias de início de sintomas correspondendo a 11 pacientes, os mesmos que preenchem o critério da OMS, 2014 (gráfico 8A e 8B). A partir daí, caso diminuíssemos o ponto de corte, apenas diminuiríamos o número de pacientes que preencheriam o critério SRAG/MS, bem como o número de pacientes que compartilhariam das duas definições.

Gráfico 8A. Distribuição dos pacientes pelos critérios SARI/OMS e SRAG/MS, considerando 30 dias de início de sintomas como o ponto de corte do MS.

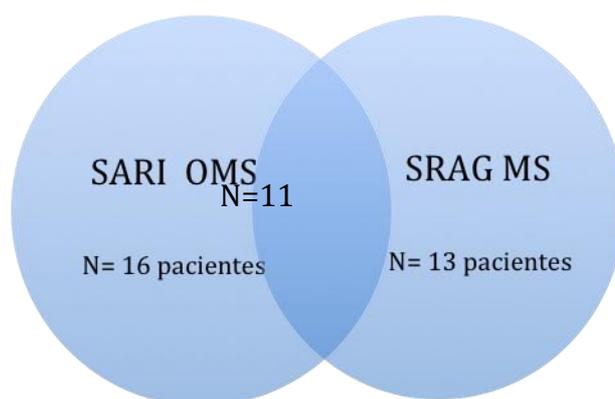
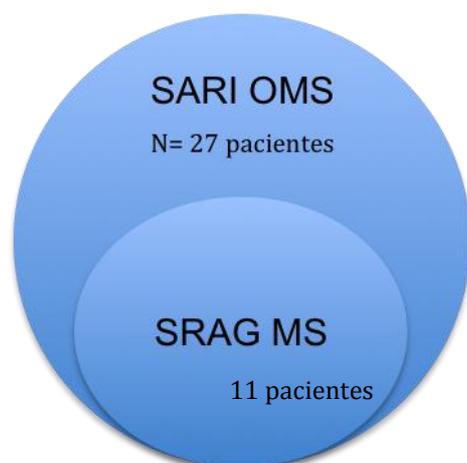


Gráfico 8B. Distribuição dos pacientes de acordo com os critérios SARI/OMS e SRAG/MS, considerando 10 dias de início de sintomas como ponto de corte do MS.



A etiologia da SARI nos 27 pacientes HIV positivos foi variada. O grupo de vírus foi o principal responsável (4 RV, 2 HMPV, 1 FLU A, 1 RSV e 1 PIV-2), seguido em ordem decrescente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecci* e *Legionella pneumophila* sorotipo 1. Isoladamente, o principal agente etiológico da SARI OMS foi o *Mycobacterium tuberculosis* identificado em 6 pacientes. A codetecção foi presente em 6 (22%) pacientes com SARI. Mantendo o ponto de corte de 10 dias de início dos sintomas para a avaliação dos pacientes que preencheram a definição de caso de SRAG do

Ministério da Saúde, foram identificados 10 agentes em 11 pacientes, não havendo codeteção. Vírus foi identificado em três pacientes seguido pelo *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecci* cada um igualmente em dois pacientes cada. Para os 22 pacientes que não preencheram nenhum dos dois critérios e portanto tinham mais tempo de início dos sintomas ou não apresentaram síndrome gripal, a codeteção ocorreu em 41% dos casos, *Mycobacterium tuberculosis* permaneceu como principal agente etiológico seguido do grupo de vírus (7 RV, 4RSV e 3 FLU A), *Streptococcus pneumoniae* em três pacientes, *Cryptococcus neoformans* em dois, *Pneumocystis jirovecci* e *Pseudomonas aeruginosa*, cada um em um paciente (tabela 6).

Tabela 6 – Etiologia da (1) Infecção Respiratória Aguda Grave (SARI) e da (2) Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) com ponto de corte de 10 dias. Etiologia apresentada também para o grupo de pacientes que não preenchem nenhum dos critérios (3) e para o total de pacientes incluídos com febre, tosse e início de sintomas há menos de 30 dias (4).

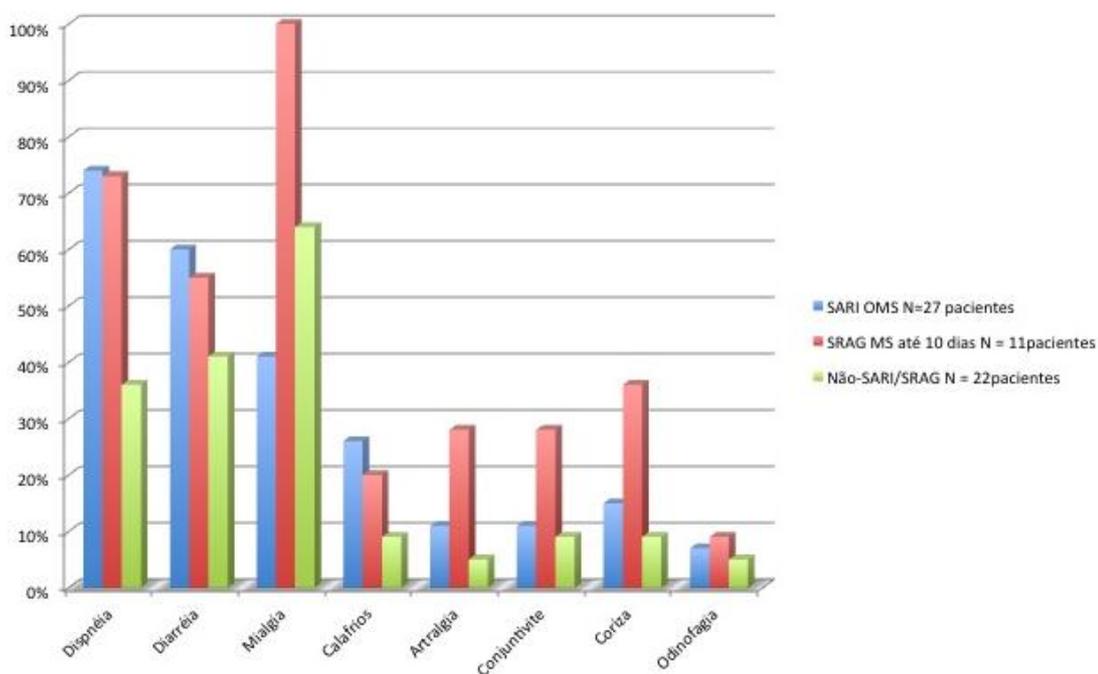
	Vírus	TB	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PJP	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Legionella pneumophila -1</i>
(1) SARI, OMS 2014 N= 27	9	6	4	4	0	1
(2) SRAG, MS 2013 até 10 dias. N=11	3	2	2	2	0	1
(3) Non – SARI OMS e non–SRAG MS 10 dias N=22	13	7	3	1	2	0
(4) Febre e tosse de até 30 dias	22	13	7	5	2	1

Pseudomonas aeruginosa somente foram identificados no grupo de pacientes que não preencheram nenhum dos dois critérios (3) e não estão áfico 9 na tabela.

Optamos por analisar os sintomas que podem estar relacionados com infecção por vírus respiratórios e que são contemplados na ficha epidemiológica de SRAG do SINAN/MS (Sistema de Informação de Agravos de Notificação / Ministérios da Saúde) e que são: tosse, febre, diarreia, mialgia, artralgia, conjuntivite, coriza e odinofagia. De acordo com a distribuição dos pacientes pelos critérios da OMS (azul), do MS (vermelho) e para os pacientes que não preencheram nenhum dos dois critérios (verde), percebemos que os sintomas mais prevalentes, além de tosse e febre, foram a dispnéia em aproximadamente 70% e a diarreia em aproximadamente 60% dos pacientes, sem diferença com relação aos critérios da OMS e o do MS. Podemos perceber que, com exceção do sintoma mialgia que é um dos pré-requisitos do critério do MS, portanto presente em 100% desses, a artralgia, conjuntivite e coriza foram infrequentes nos três grupos com uma tendência de maior prevalência nos

pacientes SARI, segundo o a OMS. Tosse e febre não estão representados por serem pré-requisitos de ambos os critérios e por terem sido utilizados para definir a população de inclusão no estudo e portanto presente em 100% dos casos, independentemente do sistema de vigilância adotado (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Distribuição dos sintomas de acordo com a classificação SARI/SRAG e para pacientes que não preencheram nenhum dos dois critérios.

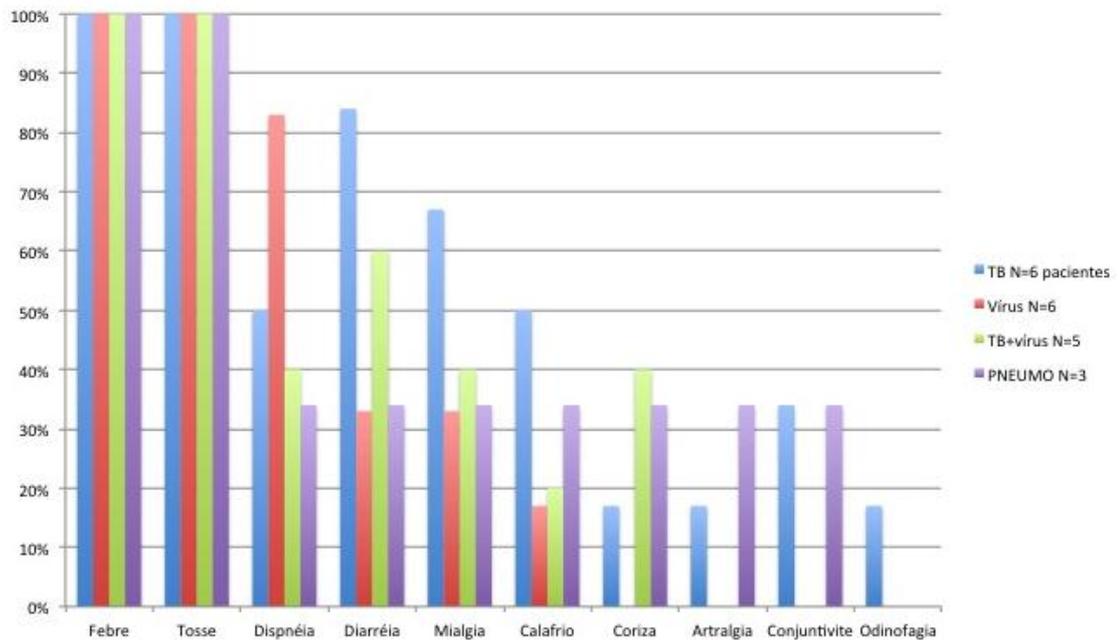


Os sintomas descritos acima também foram analisados por grupo de agentes etiológicos e a única codeteção estudada foi a tuberculose + vírus por ter sido a mais prevalente (gráfico 10). Percebemos que sintomas como artralgia e conjuntivite, não foram relatados pelos pacientes onde a etiologia viral foi confirmada e que coriza foi relatada pelos pacientes com detecção de múltiplos agentes e por poucos pacientes com tuberculose e com pneumonia por *Streptococcus pneumoniae*. Independentemente da etiologia, os sintomas mais prevalentes além de tosse e febre foram: dispnéia, diarréia e mialgia. A dispnéia se sobressaiu no grupo de pacientes com identificação viral presente em aproximadamente 80% dos casos e a diarréia no grupo e pacientes com tuberculose e no grupo de pacientes com tuberculose + vírus, presente em aproximadamente 80% e 60% dos casos respectivamente.

A caracterização clínica dos 27 pacientes com SARI e dos 22 pacientes sem SARI segundo a OMS, está sumarizada na tabela 7. Todas as variáveis se distribuíram de forma homogênea entre os dois grupos. O tempo de diagnóstico da infecção HIV/SIDA não foi

diferente entre os dois grupos, sendo de 91.5 meses (10.5–144.5) para pacientes com SARI e de 84 meses (11.75-135.3) para pacientes sem SARI. Também não houve diferença para o nadir de linfócitos CD4 que foi de 53 céls/mm³ (8-148) e de 76 céls/mm³ (7-240), assim como para a contagem de CD4 na admissão que foi de 80 céls/mm³ (25-319.5) e de 76 céls/mm³(9-288.5) e tampouco para a carga viral que foi de 5,079 cópias/mL (0.75-91,469) e de 1,236 cópias/mL (5,5-54813), respectivamente. Tampouco houve diferença quanto à frequência de identificação microbiológica e o percentual de codeteccção.

Gráfico 10 - Distribuição dos sintomas de acordo com os principais agentes etiológicos



A carga viral foi indetectável em menos de um terço dos pacientes apesar da exposição à TARVc na maioria deles, em 74% no grupo SARI e 82% no grupo sem SARI, respectivamente. Aproximadamente metade dos pacientes já tinham tido tuberculose prévia e a infecção oportunista prévia esteve presente em 33% nos pacientes com SARI e em 41% nos pacientes sem SARI. Os aspectos relacionados à prevenção de infecção foram infrequentes nos dois grupos. A profilaxia para PJP/NTX, a vacina para influenza e a vacina para *Streptococcus pneumoniae* (pneumo-23) esteve presente em menos de 20% dos pacientes. Em relação à apresentação clínica da infecção respiratória, também não houve diferença com relação à presença ou não do critério da OMS. O Raio-X foi multilobar em 63% dos pacientes com SARI e em 68% dos pacientes sem SARI, o leucograma foi de 8700 céls/mm³ (5.400-11.730) e de 7.100 céls/mm³ (4.058-11.193) e a proteína-C reativa foi de 11.5mg/dL (7 – 21.86) e de 13.22mg/dL (8.92 – 20.4) respectivamente.

Tabela 7 - Características clínicas dos pacientes HIV positivos com e sem SARI, de acordo com a definição de caso da OMS.

Variáveis	SARI OMS 2014 N=27 pacientes	sem SARI OMS* N=22 pacientes
Tempo do diagnóstico da infecção pelo HIV (meses)	91.5 (10.5-144.5)	84 (11.75-135.3)
Nadir de CD4 céls/mm3	53 (8-148)	76 (7-240)
CD4 céls/mm3 na admissão	80 (25-319.5)	76 (9-288.5)
Carga viral (cópias/mL) na admissão	5.079 (0.75-91,469)	1.236 (5,5-54813)
Carga viral indetectável ²	6 (22%)	6 (27%)
Exposição à TARVc	20 (74%)	18 (82%)
Tuberculose prévia	13 (48%)	11 (50%)
IO prévia	9 (33%)	9 (41%)
Profilaxia para PJP /NTX	4 (15%)	3 (14%)
Vacina influenza	3 (11%)	4 (18%)
Vacina pneumo 23	4 (15%)	3 (14%)
Raio-X com infiltrado multilobar	17 (63%)	15 (68%)
Leucócitos (céls/mm3)	8700 (5.400-11.730)	7100 (4.058-11.193)
Proteína-C reativa (mg/dL)	11.5 (7 - 21.86)	13.22 (8.92 - 20.4)
Pacientes com identificação microbiológica	17 (63%)	16 (73%)
Codeteção	6(22%)	8 (36%)

* pacientes com > 10 dias de início de sintomas
CD4 admissão disponível para 47 pacientes; Carga viral na admissão disponível para 44 pacientes.

Apesar de em uma primeira análise a contagem de linfócitos CD4 na admissão não ter sido significativamente diferente entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes resolvemos explorar alguns dados clínicos e etiológicos de acordo com o grau de imunodepressão, entre aqueles com contagem de CD4 < 200 células e aqueles com > 200 células/mm³ na admissão (tabela 8). As características capazes de distinguir os dois grupos foram: os pacientes com CD4 < 200 células/mm³ na admissão eram mais jovens com mediana de idade de 35 vs 40 anos, p= 0,008; apresentavam carga viral do HIV mais elevadas 12.534 cópias/mm³ vs 86 cópias/mm³, p=0.008, o nadir de CD4 e a contagem de CD4 na admissão eram significativamente mais baixos com p=0.0002 e P<0.0001 respectivamente.

Além disso, o infiltrado no Raio-X era multilobar em 79.3% vs 47%, $p=0.048$, não exibiam leucocitose importante com uma mediana de 5860 céls/mm³ vs 10400 células/mm³, $p=0.004$ e apresentaram mais tuberculose 40% vs 6%, $p=0.03$, do que o grupo com linfócitos TCD4 >200 células/mm³. As variáveis que marcariam pior prognóstico como uso de VNI, uso de VM, aminas e infecção hospitalar não foi diferente entre esses dois grupos. Óbito apesar de ter sido 3 x mais comum em número absoluto e aproximadamente 2 x mais comum em percentual no grupo com CD4 < 200, não alcançou significância estatística. *Streptococcus pneumoniae* foi mais comum em pacientes com CD4 > 200céls/mm³ (Tabela 8).

Tabela 8. Apresentação clínica e etiologia da infecção respiratória nos pacientes HIV positivos com até 30 dias de início de sintomas. (tabela feita a partir de CD4 na admissão, estão faltando 2 doentes)

Variáveis	CD 4 < 200 N= 30		CD4 > 200 N= 17		P valor
	N	% (IQ)	N	% (IQ)	
Idade (anos)	35	(30-41)	40	(37.5-48)	0.008
Sexo (masculino)	18	60%	7	41.2%	0.24
Crack/Cocaína+ - marijuana	8	27%	7	41.2%	0.34
Tabaco	9	30%	5	29%	1.00
Álcool	5	17%	2	12%	1.00
Tempo do diagnóstico do HIV (meses)	69	(5.5-136)	128	(21-146)	0.47
Nadir CD4 (céls/mm ³)	27	(6 – 64)	243	(152 – 406)	0.0002
CD4 na admissão hospitalar (céls/mm ³)	41	(7 – 61)	496	(264 – 635)	<0.0001
Carga Viral na admissão hospitalar (cópias/mm ³)	12.534	(1104-116.054)	86	(0-21.209)	0.008
Exposição à TARVc	21	70%	15	88%	0.28
TB prévia	14	47%	8	47%	1.00
Infecção Oportunista prévia	7	23%	8	47%	0.11
Profilaxia para PJP /NTX	6	20%	1	6%	0.39
Vacina influenza	3	10%	5	29%	0.11
Vacina pneumococo	2	6%	5	29%	0.08
Raio-X com infiltrado multilobar	23/29	79%	8/17	47%	0.048
Leucócitos (céls/mm ³)	5860	(3910- 9728)	1040 0	(7715- 13590)	0.004
paO ₂ <70mmHg na admissão hospitalar	12/19	63%	3/6	50%	0.65
Proteína –C reativa	11.65	(6.28 – 18.9)	19	(11-25.3)	0.014
VNI < 72h	22	73%	11	65%	0.74
Ventilação Mecânica	10	33%	3	18%	0.32
Infecção Hospitalar	7	23%	2	12%	0.45
Drogas vasoativas	9	30%	1	6%	0.07
Óbito	7	23%	2	12%	0.45
SARI OMS 2014	15	50%	11	65%	0.37
SRAG MS 2013 10 dias	5	17%	5	29%	0.13
Vírus	11	37%	8	47%	0.55
TB	12	40%	1	6%	0.03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	3%	5	29%	0.02
Microrganismos oportunistas	9	30%	1	6%	0.07

6. DISCUSSÃO

6.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A partir dos resultados apresentados acima, verificamos que os pacientes portadores do HIV que foram internados no INI-IPEC por motivo de febre e tosse e com início de sintomas há menos de 30 dias são jovens, na sua maioria sabidamente soropositivos há aproximadamente 7 anos (mediana de 84 meses) e gravemente imunossuprimidos. Pouco mais de um terço deles já tinha apresentado Infecção Oportunista (IO) prévia e quase metade já tinha tido tuberculose. Os valores baixos de nadir de CD4 e contagem de CD4 na admissão mostram que a imunossupressão se perpetuou a despeito do acesso à TARVc (tabela 2). Esses achados não se distribuíram de forma diferente quando analisamos de acordo com os pacientes que preencheram ou não o critério de SARI pela OMS, mostrando que o tempo entre o início dos sintomas e a internação hospitalar não está associado ao nível de imunodepressão do paciente (tabela 7).

Um estudo publicado por Tuschie e cols no início da era TARVc mostrou que 50% dos pacientes HIV positivos admitidos com pneumonia já tinham tido alguma IO prévia e a mediana de CD4 na admissão foi de 70cells/mm³, não muito diferente dos pacientes apresentados por Barbier e cols em 2009, muitos anos depois de implementação da TARVc. Nesse último estudo, os pesquisadores avaliaram a PNM grave com admissão em UTI e mostraram que 40% já tinham tido IO prévia, porém em 29% deles o HIV foi descoberto no momento da internação. Na nossa casuística apenas 2 pacientes descobriram ser HIV positivos na ocasião da internação hospitalar e outros 5 pacientes haviam recebido o diagnóstico há menos de 3 meses, todos com valores bem baixos de CD4. Esse achado é consistente com outros estudos que ressaltam que o diagnóstico da infecção pelo HIV é tardio, muitas vezes revelado pela própria doença oportunista bem como tardio é também o início da TARVc, quando já houve grande depleção linfocitária (Cardoso *et al.*, 2010).

O longo período entre o início dos sintomas e a procura por atendimento médico observado em nossa pesquisa, com mediana de 10 dias (6-20), esteve significativamente associado ao óbito ($p=0.02$). Este achado é compatível com outros resultados encontrados na literatura. O estudo de Ormsby e cols, apontou para a demora entre o início dos sintomas e a procura pelo primeiro atendimento hospitalar em pacientes portadores do HIV infectados com o influenza A(H1N1)pdm09. Este atraso esteve estatisticamente associado ao maior

tempo de hospitalização, à ventilação mecânica (VM) bem como a um maior período em VM e ao óbito (Ormsby *et al.*, 2013).

Em relação à apresentação clínica da infecção pulmonar no paciente HIV positivo, uma das principais características encontradas na literatura é a maior frequência de infiltrado intersticial na radiografia de tórax quando comparada a pacientes HIV negativos, que exibem na maioria das vezes, um padrão alveolar (Touchie *et al.*, 1998; Feldman *et al.*, 2007). A maioria (73%) dos nossos pacientes apresentavam infiltrado multilobar com predomínio intersticial ou misto e este padrão esteve significativamente associado ao óbito ($p=0.046$). Este padrão na radiografia de tórax também esteve associado à imunodepressão mais avançada ($p=0.048$) (tabelas 2 e 8) e ainda que a resposta imune alterada justifique esse achado, alguns casos de pneumocistose, uma pneumonia tipicamente intersticial, se misturam nessa observação. Essa característica se manteve independente do paciente ter preenchido o critério de SARI/OMS (tabela 7).

Outra característica importante que a literatura aponta é que mesmo em vigência de infecção pulmonar grave, os pacientes portadores do HIV, quando em fase avançada de imunossupressão, podem não exibir leucocitose (Feldman *et al.*, 2007). Tanto Touchie e cols como Yone e cols mostraram que pacientes HIV positivos com pneumonia apresentam menos leucocitose quando comparados à pneumonia no paciente soronegativo (Touschie *et al.*, 1996; Yone *et al.*, 2012). A leucopenia < 1000 céls/mm³ e a contagem de CD4 < 100 céls/mm³, por outro lado, já foram demonstrados como fator de risco para mortalidade por PAC em pacientes HIV positivos (Cordero *et al.* e Falco *et al.* 1994, Tumbarello *et al.* 1998).

Os nossos achados são consistentes com os da literatura uma vez que, em nossa pesquisa, a mediana da contagem de leucócitos na admissão foi de 7330 céls/mm³ (4570 – 10930). Esta observação também se manteve a despeito do critério de SARI/OMS (tabela 7).

No entanto, não encontramos associação estatisticamente significativa entre a contagem de leucócitos e o óbito (tabela 2), como encontrado nos estudos acima citados. Verificamos também que pacientes com imunodepressão mais avançada apresentaram valores de leucócitos mais baixos quando comparados aqueles com CD4 > 200 céls/mm³, $p=0.004$ (tabela 8).

Em relação aos biomarcadores investigamos a associação da proteína C-reativa com o desfecho e com a etiologia e verificamos que essa associação não foi capaz de discriminar aqueles que evoluíram para o óbito daqueles que sobreviveram (tabela 2) e tampouco foi diferente dentre os pacientes que preencheram ou não o critério de SARI da OMS (tabela 7).

A proteína C-reativa encontrava-se moderadamente elevada com mediana de 12mg/dL (8.7 – 20.4), e, apesar de não ter sido um bom marcador precoce de associação com o óbito, ela foi significativamente maior no grupo de pacientes com pneumonia pneumocócica e pneumonia viral quando comparada ao grupo com tuberculose pulmonar ($p=0.006$) (tabela não apresentada).

A mesma observação já foi mostrada por outros autores. Schleicher e cols mostraram que em pacientes HIV positivos, tanto a proteína-C reativa como a pro-calcitonina estão significativamente mais elevadas na pneumonia comunitária quando comparada à pneumonia por tuberculose (Schleicher *et al.*, 2005). Sage e cols encontraram resultados semelhantes quando compararam a pneumonia pneumocócica e a pneumonia por TB com a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, mostrando que os valores são significativamente mais baixos nesta última, ressaltando que na infecção por PJP, a proteína C-reativa elevada está associada com o óbito (Sage *et al.*, 2010). A mesma observação foi sugerida no trabalho de Roembke e cols onde a proteína C-reativa $> 5\text{mg/dL}$ estava associada à mortalidade em pacientes HIV positivos com PJP. (Roembke *et al.*, 2014).

Os valores de proteína C-reativa não parecem ser influenciados apenas pela etiologia da PAC, mas também pelo grau de imunodepressão. Nos sujeitos estudados em nossa pesquisa, a mediana de 11.35 mg/dL (6.28 – 18.9) foi significativamente menor no grupo de pacientes com $\text{CD4} < 200 \text{ céls/mm}^3$ quando comparados ao grupo de pacientes com $\text{CD4} > 200 \text{ céls/mm}^3$ ($p=0.014$).

Cabe ressaltar a escassez de estudos na literatura avaliando o valor prognóstico da proteína C – reativa na pneumonia viral e a sua capacidade em distinguir agentes etiológicos na PAC no paciente HIV positivo (Lala *et al.*, 2002).

Bjork e cols foram mais além, ao avaliar os valores basais de proteína-C reativa no grupo de pacientes HIV com $\text{CD4} > 350 \text{ céls/mm}^3$ e identificar que níveis basais elevados estão associados com o risco de desenvolver pneumonia (2.94 mg/mL in cases vs. 1.93 mg/mL nos controles; $p = 0.02$) (Bjork *et al.*, 2013). Essa associação não foi encontrada por McComsey e cols em um estudo semelhante, muito embora tal estudo tivesse uma amostra menor e apresentasse uma mediana de CD4 de 240 cels/mm³ (McComsey *et al.*, 2014).

6.2 Etiologia

A etiologia da PAC, ainda que possa exibir peculiaridades entre países e até mesmo entre regiões diferentes dentro de um mesmo país, parece ser influenciada muito mais pelo

perfil do paciente e pelos recursos diagnósticos disponíveis (Nierdeman *et al.*, 2012). No paciente HIV positivo, esta varia conforme a presença local de doenças endêmicas, do acesso à terapia antirretroviral e à quimioprofilaxia para PJP, dos níveis educacionais da população e dos recursos financeiros de cada país (Nierderman *et al.*, 2012; Okwera *et al.*, 2013; Murray *et al.*, 2013).

No presente estudo, houve a identificação etiológica em 67% dos pacientes portadores do HIV que internaram no INI-IPEC com tosse, febre e início dos sintomas há menos de 30 dias. Para a interpretação da etiologia dos pacientes aqui estudados, é importante ressaltarmos que a hemocultura para germes habituais, para fungos e para *Mycobacterium spp*, bem como a pesquisa do antígeno urinário para *Streptococcus pneumoniae* e *Legionella pneumophila* sorogrupo-1 e o swab nasofaríngeo para a pesquisa viral, foram sistematicamente coletados em todos os pacientes, conforme explicitado na metodologia. No entanto, a pesquisa de *Mycobacterium spp* pelo escarros espontâneo e induzido, a pesquisa do PJP pelo escarro induzido e a pesquisa de bactérias usuais, fungos (inclusive o PJP) e *Mycobacterium spp* pela técnica do LBA, ficou à critério da rotina dos médicos do INI-IPEC, de forma que os escarros espontâneos, induzidos e o LBA não foram coletados de forma padronizada e sistemática. Foram considerados agentes etiológicos, aqueles cujos resultado foi referente ao exame coletado até as primeiras 72hs de admissão hospitalar.

Mycobacterium tuberculosis foi isoladamente o agente mais comum presente em 13 pacientes (27%) (tabela 4), independente do tempo de início de sintomas, que teve mediana de 14.5 dias (7-30). De fato, esse estudo foi conduzido em um cenário peculiar, que mistura alta endemicidade para tuberculose com amplo acesso à terapia antirretroviral. O Rio de Janeiro apresenta o maior coeficiente de incidência de tuberculose do Brasil (Pacheco *et al.*, 2008) dado esse ratificado pela alta incidência de tuberculose prévia (49%) nos nossos pacientes, e dos treze casos de TB identificados, cinco (38%) eram reincidentes. A mediana de início de sintomas em pacientes com TB foi de 14.5 dias (7-30), a mediana da proteína-C reativa foi de 11.7 (8.7 – 12.04) e os sintomas associados mais comuns foram diarreia e mialgia. O diagnóstico foi realizado em 70% dos casos pelo exame do escarro espontâneo ou induzido, sendo que o lavado broncoalveolar foi responsável pela identificação de 4/13 dos casos fornecendo resultado imediato com BAAR positivo em 3 deles. A hemocultura, apesar de ser um exame menos invasivo, menos dispendioso e menos laborioso do que o lavado broncoalveolar, fornece um diagnóstico mais tardio. O *Mycobacterium tuberculosis* foi recuperado do sangue em 6/13 (46%), sendo que dessas 6 bacteremias, 3 pacientes já tinham

recebido diagnóstico pelo exame direto do escarro e os outros 2 pacientes tiveram a pesquisa do BAAR positiva pela broncoscopia.

Em países onde a tuberculose é endêmica, essa etiologia deve ser exaustivamente pesquisada em pacientes HIV positivos. Na nossa casuística dos 24 pacientes com tuberculose prévia, 4 (17%) confirmaram TB e o diagnóstico só foi possível quando a técnica de escarro induzido foi acrescida na investigação uma vez que o escarro espontâneo foi negativo em todos eles. Essa observação é semelhante ao encontrado por Okwera e cols em Kampala, Uganda, em pacientes HIV positivos com história prévia de tuberculose pulmonar, que compareciam ao atendimento ambulatorial para a investigação de tosse há mais de 2 semanas.

Dos 178 pacientes com exame direto do escarro espontâneo negativo, 33 (18.5%) identificaram tuberculose quando realizaram o escarro induzido (Okwera *et al.*, 2012). Nesse mesmo estudo, o *Pneumocystis jirovecii* foi identificado em 12 pacientes (6.7%) (Okwera *et al.*, 2013).

A pesquisa pelo bacilo da tuberculose é recomendada sempre que a tosse excede 2 semanas (MS 2012). No entanto, 5 dos nossos pacientes com tuberculose pulmonar confirmada tiveram tempo de início de sintomas ≤ 7 dias. Lockman e cols investigaram a etiologia de casos suspeitos de tuberculose em Botswana e verificaram que o sintoma “tosse há menos de 2 semanas”, apesar de presente em 24 dos 229 incluídos, se correlacionava com a cultura do escarro positiva para tuberculose. Nesse estudo, em que 86% dos pacientes eram HIV positivos com mediana de CD4 de 85cél/mm³, o *Mycobacterium tuberculosis* foi o principal agente etiológico dos pacientes com sintomas há mais de 2 semanas, confirmando a suspeita clínica inicial. Bactérias comuns foram identificadas em 27% dos pacientes, *Mycoplasma pneumoniae* em 17% e *Pneumocystis jirovecii* em 3%. *Streptococcus pneumoniae* foi raramente identificado uma vez que uma parcela significativa dos pacientes havia usado antibióticos entre o 3^o e o 14^o dia precedentes à investigação. Nos pacientes HIV positivos, a codeteção foi frequente e ocorreu em 19% dos casos de tuberculose, em 100% dos casos em que o *Cryptococcus neoformans* foi isolado e em mais de 80% dos casos de pneumocistose, apesar do estudo não especificar com qual agente ocorreu a coinfeção. Cabe ressaltar que alguns pacientes necessitaram de 6 escarros para identificar o bacilo da tuberculose e em 29% dos pacientes não foi possível identificar o agente etiológico (Lockman *et al.*, 2003).

Em nossa pesquisa, a etiologia viral foi a segunda principal causa de PAC nos pacientes HIV positivos atendidos no INI-IPEC, e esses casos serão discutidos mais abaixo

dentro do conceito de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e de Infecção Respiratória Aguda Grave (IRAG).

Em nossa casuística, bactéria foi a terceira causa mais identificada, acometendo 9 (18%) pacientes (tabela 4). O *Streptococcus pneumoniae* foi o principal agente bacteriano identificado em 7 pacientes, sendo que em quatro (57%) deles havia codeteção de mais de um agente. A seguir, 1 *Pseudomonas aeruginosa* foi isolada na hemocultura da admissão e no LBA realizado nas primeiras 72hs de internação e 1 *Legionella pneumophila* sorotipo-1 através da pesquisa do antígeno urinário.

Diferentemente da *L. pneumophila* e do *Streptococcus pneumoniae*, que foram sistematicamente investigados na urina, germes habituais ou bactérias comuns bem como bactérias atípicas não são rotineiramente pesquisados pela técnica do Gram, na amostra do escarro, nos pacientes que internam no INI-IPEC, recaindo a possibilidade de identificar esses agentes sobre a hemocultura. Bactérias atípicas tampouco foram investigadas pela sorologia pareada ou pelo escarro, sendo que essa investigação poderia ser feita ainda enquanto os pacientes estão internados, pois a mediana de permanência hospitalar foi de 13 dias (9-23). Isso justifica a etiologia bacteriana ter sido subestimada em nossa casuística, pois mesmo em se tratando de pacientes severamente imunocomprometidos, a etiologia bacteriana fica em 1º ou em 2º lugar.

O fato de termos identificado o *Streptococcus pneumoniae* como o principal agente bacteriano da PAC está alinhado com diversas publicações sobre a etiologia da infecção respiratória, mostrando a preponderância desse agente, independente da imunodepressão (Cordero *et al.* 2003; Feldman *et al.* 2007; Curran *et al.*, 2008; Segal *et al.*, 2011; Okwera *et al.* 2013 ; Feikin *et al.*, 2013) . No entanto, nossos achados mostram que alguns casos podem se apresentar sob a forma de infecção polimicrobiana.

Um dos nossos pacientes, em fase avançada de SIDA, apresentava infecção por *Streptococcus pneumoniae* confirmada pelo antígeno urinário e infecção pelo PJP confirmada em lavado broncoalveolar. Foi admitido com CRB65+SaTO2 de 3 pontos e Raio X com infiltrado intersticial multilobar. Este paciente evoluiu com necessidade de ventilação mecânica e teve alta hospitalar 14 dias após a admissão. Outros 3 pacientes tiveram a codeteção de vírus respiratórios, sendo o principal deles, o rinovírus. Dos dois pacientes com codeteção de rinovírus, a evolução clínica foi favorável porém, 1 paciente no qual houve a codeteção de três agentes: rinovírus, Vírus Sincicial Respiratório e Influenza AH3, apresentou critérios de gravidade, com CRB65 + SaTO2 marcando 4 pontos. Este paciente evoluiu para o óbito 13 dias após a admissão hospitalar. A infecção pneumocócica *per se* já é

um evento grave em pacientes HIV positivos principalmente em fase avançada de SIDA (Segal *et al.*, 2011) mas é possível que a coinfeção com PJP e com múltiplos vírus tenham influenciado negativamente na evolução clínica desse paciente (Mc Cullers *et al.*, 2006).

Convém ressaltar que nenhum dos pacientes com infecção documentada por *Streptococcus pneumoniae* haviam sido previamente vacinados para tal.

Quando analisamos os 3 isolados de pneumococo onde não houve codetecção de outros agentes, verificamos que o tempo de início de sintomas até a procura pelo INI-IPEC foi menor, de 8 dias (5-15), a leucocitose era expressiva com mediana de 13.880 céls/mm³ (6180-14.810), a proteína-C reativa era de 20.32 mg/dL (2.6 – 26.1) e a mediana de CD4 368 céls/mm³ (240-496). Apesar da amostra pequena, acreditamos que há, sim, uma diferença tanto na apresentação clínica quanto no grau de imunossupressão apresentados pelos pacientes que desenvolvem pneumonia pneumocócica, uma vez que esses pacientes tendem a apresentar CD4 mais elevado (vide tabela 8) bem como uma resposta inflamatória medida pela proteína-C reativa mais intensa. Essa observação é corroborada por Cilloniz e cols 2014, em estudo prospectivo de 331 pacientes HIV positivos com PAC, no qual o *Streptococcus pneumoniae* foi mais comum naqueles pacientes com CD4 > 200, com a carga viral indetectável e com a proteína-C reativa de 22mg/dL (Cilloniz *et al.*, 2014).

Em nosso estudo, do total de sete pneumococos identificados, cinco foram pelo exame da urina, três pela hemocultura e dois pelo líquido/abscesso pleural. Consideramos resultados de urina positivos pacientes com resultados fracamente positivos presente em 2 casos (qualquer intensidade de banda visível) e pacientes com resultados fortemente positivos presente em 3 casos (banda \geq banda do teste controle positivo). Nenhum desses 5 pacientes apresentaram pneumonia nos 3 meses precedentes à internação, o que poderia fornecer resultados falso-positivos para a infecção vigente.

Considerando que, no hospital onde esse estudo foi desenvolvido, o exame padrão-ouro para o diagnóstico definitivo de pneumonia pneumocócica só pode ser feito pela presença de Cocos Gram positivos aos pares e/ou pelo crescimento de *Streptococcus pneumoniae* em líquidos estéreis (uma vez que não há cultura desse agente no escarro), quando acrescentamos a técnica da pesquisa do antígeno urinário de *Streptococcus pneumoniae* à hemocultura, que é um exame mais simples e menos invasivo, houve um incremento de 9.6% na detecção desse agente (3 resultados positivos dentre 31 hemoculturas negativas). Para o cálculo de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos, o exame da pesquisa do antígeno urinário foi comparado ao padrão-ouro na mesma instituição e encontramos 75%, 93%, 60% e 96% respectivamente. Houve 2 resultados

discordantes, nos quais o antígeno urinário foi repetidamente negativo para 1 paciente cuja a hemocultura foi positiva e para um paciente com líquido pleural com presença de cocos Gram positivos aos pares, sugestivo de *Streptococcus pneumoniae*. Entretanto, a acidificação da urina com NH₄Cl para dissociar complexos antígenos-urinários seguida da neutralização do pH e retestarem para pesquisa do Ag urinário, não foi realizada pela nossa equipe, o que poderia justificar a discordância pelo menos em parte do caso em que houve a presença de bacteremia pneumocócica.

Boulware e cols estudaram a performance do mesmo teste (Binaxnow® teste imunocromatográfico) em 70 pacientes com diagnóstico microbiológico confirmado por hemocultura e/ou pelo escarro, dos quais 47 eram pacientes HIV positivos. Encontraram sensibilidade de 81%, especificidade de 98%, VPP de 98% e VPN de 82%, sem diferença quanto à sorologia para a infecção pelo HIV. Em revisão sistemática de 25 estudos envolvendo pacientes HIV negativos, encontraram uma sensibilidade agrupada de 74% (95% CI: 72%-77%) e especificidade agrupada de 94% (95% CI: 93%-95%), corroborando nossos resultados (Boulware *et al.*, 2007).

Um dos mais importantes estudos em PAC em pacientes HIV positivos, pela natureza multicêntrica e sistematização na inclusão e investigação etiológica, foi conduzido por Cordero e cols envolvendo vários hospitais em diferentes cidades da Andaluzia, Espanha. Foram incluídos 190 casos confirmados de PAC por bactérias comuns em pacientes HIV positivos com mediana de CD4 de 125.3 ± 198.1 céls/mm³. Além de ter reafirmado o *Streptococcus pneumoniae* como o principal agente etiológico em 38.9% (74/190), esse estudo apontou para *Pseudomonas aeruginosa* em 17.9% (34/190) como a segunda principal causa, *Haemophilus influenza* em terceiro lugar e *Staphylococcus aureus* a quinta causa em 5.8% (11/190). Como a probabilidade de morte em caso de choque séptico e tratamento antimicrobiano empírico inadequado atingiu de 85%, os autores sugerem que em pacientes HIV positivos com choque séptico por pneumonia, a *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* sejam contemplados empiricamente. A infecção foi polimicrobiana em apenas 2% dos casos e como mencionados acima a etiologia micobacteriana e a pneumocistose não foram reportadas.

Em um estudo conduzido na Tailândia, a etiologia da PAC em 29 pacientes HIV positivos hospitalizados, com mediana de CD4 de 148.9/mm³ (1-1688) foi representada em maior parte, pelas bactérias Gram-negativas, possivelmente devido à técnica de coloração pelo Gram, realizada no escarro. Nesse estudo, a *Klebsiella pneumoniae* e *Mycobacterium tuberculosis* foram identificados em 4 pacientes cada, seguido do *Haemophilus influenzae*. O

vírus influenza foi detectado em 2 (7%) pacientes sendo que em 1 deles havia a codeteção com *K. pneumoniae* (Hara *et al.* 2011). Pelo mesmo motivo, Okwera e cols identificaram *Moraxella catarrhalis* em 16.7% (8/48), *Haemophilus influenzae* em 16.7% (8/48), *E.coli* em 12.5% (6/48) e *Pseudomonas aeruginosa* em 10.4% (5/48). Ainda assim, confirmaram o *Streptococcus pneumoniae* como o principal agente bacteriano, presente em 20.8% (10/48) dos 178 pacientes HIV positivos com pesquisa negativa para *Mycobacterium spp.* (Okwera *et al.*, 2013).

Nosso estudo mostrou que *Pseudomonas aeruginosa* pode ser uma causa de pneumonia em pacientes HIV positivos, ainda que se trate de um evento raro e não relacionado com os níveis de CD4, como já salientado por outros autores (Curran *et al.*, 2008). O único caso de pneumonia por *P.aeruginosa* recebeu tratamento empírico inadequado e evoluiu para insuficiência respiratória no 4º dia, apesar de macronebulização e ventilação com pressão positiva contínua nas primeiras 72h de internação hospitalar, culminando com o óbito a despeito de cuidados em Unidade de Terapia Intensiva. Apresentava 15 dias de início de sintomas, 498 linfócitos CD4/mm³ e carga viral indetectável na admissão. Não foi captado pelo escore CRB65 nem CRB65+SaTO₂, apresentando como fatores de pior prognóstico a radiografia de tórax com infiltrado multilobar, sepse (FC=143bpm e febre), plaquetas de 100.000 e paO₂ de admissão de 68mmHg. Apresentava IRC em tratamento conservador como comorbidade e Uréia de 144mg/dL.

Haemophilus influenzae, como mostrado pelos estudos acima citados, é tido como importante causa de pneumonia no HIV positivo, ainda que distante do *Streptococcus pneumoniae*, normalmente figura entre os cinco principais agentes (Cordero *et al.*, 2003, Curran *et al.*, 2008, Segal *et al.*, 2011). Não foi possível avaliar a incidência desse agente na nossa população uma vez que a cultura do escarro não era realizada com frequência e a hemocultura não apresenta bom rendimento para esse agente.

Legionella pneumophila, como mencionado acima, foi sistematicamente investigada através da pesquisa do antígeno urinário. Nosso único caso foi identificado em um paciente de 53 anos, do sexo masculino. Apresentava CD4 de 496cél/m³ e carga viral indetectável, era previamente vacinado para pneumococo e o escore CRB65 na admissão foi equivalente a 1 ponto. Recebeu tratamento empírico adequado e a alta hospitalar ocorreu após 16 dias de internação, devida à suspeita inicial de pneumocistose pelo Raio-X com infiltrado multilobar intersticial e pneumotórax espontâneo. Apesar de ter sido nosso único caso de *Legionella pneumophila*, nossos achados são consistentes com o reportado por Curran e cols, que mostraram que esse agente etiológico tende a ser mais facilmente detectado em pacientes HIV

positivos com CD4 alto e carga viral indetectável e vacinados previamente para pneumococo quando comparado àqueles que não receberam vacinação ($p=0.083$) e que não parece trazer maior morbidade quando comparado a pneumonia pneumocócica (Curran *et al.*, 2008).

Pneumocystis jirovecii foi identificado em 5 (10%) dos nossos pacientes sendo que 3 (60%) deles havia a codeteção com os seguintes microrganismos: *Streptococcus pneumoniae*, tuberculose e rinovírus humano 1 em cada paciente (tabela 4 e 5). A codeteção/coinfecção na pneumocistose é relatada em torno de 13-18% (Murray *et al.*, 2013) mas pode chegar a valores bem mais altos (Lockman *et al.*, 2003). Porém, nem todos os 49 pacientes foram sistematicamente investigados para tal, ficando a critério do médico assistente a solicitação do escarro induzido ou do LBA.

Um estudo conduzido em Uganda, onde a suspeita inicial era de tuberculose, porém o exame direto do escarro foi negativo, mostrou que a incidência de pneumocistose pode ser bem maior do que a relatada por outros autores que investigaram o PJP em países da África Subsaariana, vide o estudo de Lockman e cols que identificou em 3% e Okwera e cols que identificou em 6,7%, ambos já mencionados acima (Wasserman *et al.*, 2013; Schofflen *et al.*, 2013; Nowaseb *et al.*, 2014). Nesse estudo de Uganda, Worodria e cols mostraram que dos 83 pacientes adultos HIV positivos submetidos à broncoscopia, a pneumocistose foi identificada em 38.6%, seguida pela tuberculose em 24.% e pela etiologia bacteriana em 8.4% (Worodria *et al.*, 2003).

Na era pré-HAART, 70-80% dos pacientes desenvolveriam PJP em algum momento do curso de sua doença (Murray *et al.*, 2013). Como nossa população consistia de pacientes com mediana de CD4 <100 céls/mm³ e baixa adesão à quimioprofilaxia acreditamos que PJP possa ter sido subdiagnosticado ainda que seja evidente a queda na incidência dessa patologia após a introdução da terapia antirretroviral combinada (Segal *et al.* 2011). No estudo acima de Okwera e cols, 66.3% tinham CD4 acima de 200 céls/mm³ e os demais pacientes reportavam uso de quimioprofilaxia para PJP em 86.7%, o que pode ter resultado em menor incidência de PJP.

O *Pneumocystis jirovecii* é reconhecidamente um agente de pneumonia grave com necessidade de UTI. Dada à baixa confirmação etiológica para esse agente em nosso hospital, 19 pacientes receberam tratamento empírico para PJP e desses, 11 (58%) pacientes necessitaram de cuidados de terapia intensiva sendo que 6 (32%) evoluíram para o óbito. Barbier e cols, em 10 anos de análise retrospectiva de uso de HAART, reforçaram a importância do *Streptococcus pneumoniae* como principal agente bacteriano da PAC seguido por *Pseudomonas aeruginosa*, mas ressaltou que o PJP foi a isoladamente o agente etiológico

mais comum da pneumonia grave com necessidade de admissão em UTI. A tuberculose foi a segunda IO mais comum (Barbier *et al.*, 2009). A mortalidade de PCP varia de 45%-80% (Barbier *et al.*, 2009) e tem sido menor nos últimos anos devido em parte à melhoria nas estratégias de ventilação mecânica e abordagem do paciente com sepse grave (Barbier *et al.*, 2009 e Murray *et al.*, 2011).

Se por dificuldades diagnósticas ou por questões individuais ou locais, o fato é que mesmo na era pré-HAART a prevalência de *Pneumocystis jirovecii* em países de baixo nível sócio-econômicos nunca foi tão elevada quanto em países desenvolvidos (Elvin *et al.*, 1989, Carme *et al.*, 1991, Batungwaayo *et al.* 1994, Aboya *et al.*, 1992). Schoffelen e cols identificaram 1055 infecções pelo PJP dentre os 13,844 HIV positivos acompanhados na coorte Ducth ATHENA. A incidência de PJP como IO reveladora da infecção pelo HIV foi menor em pacientes originados da África Subsaariana quando comparados aos pacientes do Leste Europeu, Austrália e Nova Zelândia [aOR 0.21 (95% 0.15 – 0.29)] (Schoffelen *et al.*, 2013).

Outro microrganismo que se destacou como causa de PAC em nossos pacientes foi o *Cryptococcus neoformans* identificado em 2 pacientes (tabela 4). No primeiro caso o paciente apresentava CD4=21 céls/mm³ e o fungo foi identificado em LBA e na medula óssea e no segundo paciente com CD4=128 céls/mm³, o fungo foi identificado no sangue e a pesquisa no líquido foi negativa (hemaglutinação em látex, exame direto e cultura) bem como a pesquisa em material respiratório para todos os outros agentes incluídos nesse estudo. Apesar de não figurar entre as principais causas, o *Cryptococcus neoformans* é reconhecidamente um agente de pneumonia adquirida na comunidade em pacientes com SIDA (Harris *et al.*, 2012) e normalmente ocorre quando os níveis de CD4 ficam abaixo de 50céls/mm³. O infiltrado intersticial pode confundir com PJP ainda que não há um achado característico à radiografia de tórax, podendo apresentar consolidação, derrame pleural, padrão miliar e até radiografia de tórax normal (Huang *et al.*, 2009). A identificação desse agente merece investigação de meningite criptocócica associada, que é a manifestação clínica mais comum desse agente em pacientes com SIDA e que pode ser oligossintomática na fase inicial (Watanabe *et al.*, 2008; Bradley *et al.*, 2008; Huang *et al.*, 2009). Nós identificamos 4 *Cryptococcus neoformans* em pacientes HIV positivos que se apresentavam com febre, tosse e início de sintomas há menos de 30 dias, no entanto excluímos 2 pacientes com acometimento do sistema nervoso central. Fora do contexto da infecção pelo HIV, a pneumonia criptocócica é evento ainda mais raro e associada à doenças /fatores imunossupressores (Bradley *et al.*, 2008).

Na nossa casuística, 33% dos pacientes ficaram sem etiologia definida comparável aos 30% (Worodria *et al.*, 2003), 40% (Kibiki *et al.*, 2007) e 50% (Okwera *et al.*, 2013) reportados na literatura. Esse percentual varia conforme os métodos empregados na investigação diagnóstica e no uso prévio de antibióticos.

Vírus foi o segundo principal agente etiológico em nossa população sendo identificado 22 vírus em 17 pacientes (tabela 4). O rinovírus humano (RV) foi o principal deles, seguido pelo Vírus Sinsicial Respiratório (VSR), Metapneumovírus humano (MPVh), Influenza A (Flu A) e Parainfluenza-2 (PIV-2) (tabela 4). Algumas considerações sobre os critérios de vigilância, dentro dos quais os pacientes foram analisados, serão discutidas a seguir.

Diferentemente da vigilância virológica, que além de outros objetivos detecta tipos e subtipos virais circulantes e monitora a resistência aos antivirais, a vigilância epidemiológica tem como objetivo descrever a sazonalidade da influenza, monitorar o espectro de apresentação da doença desde casos brandos até casos graves e o seu padrão de distribuição anual. Além disso, busca entender o impacto da doença na população e identificar os grupos que estão em maior risco para complicação, servindo de subsídeo para decisões estratégicas dentro e fora dos períodos epidêmicos, como por exemplo definir prioridades de atendimento e alocação de recursos. Nesse contexto, a definição de casos de síndrome gripal ou ‘influenza-like illness’ e de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ou Infecção Respiratória Aguda Grave/Severe Acute Respiratory Infection (SARI) é de suma importância (Protocolo de Tratamento de Influenza, MS, 2013). Critérios mais abrangentes são mais sensíveis na captação de casos porém resultam em um percentual elevado de resultados negativos e geram carga de trabalho e custo adicionais que nem sempre estão disponíveis. Ao passo que critérios menos subjetivos e mais restritos resultam numa menor capacidade de detectar casos mas tornam a probabilidade de um teste ser positivo maior (Global Epidemiological Surveillance Standard for Influenza, OMS 2014).

Baseado nessa balança de Sensibilidade e de Especificidade é que o critério febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ foi substituído por “febre mesmo que referida” uma vez que excluía muitos pacientes que não registravam a temperatura, permanecendo assim tanto no critério da OMS quanto no critério do MS. No entanto, a vigilância epidemiológica de SRAG do MS passa pelo pré-requisito de preencher a definição de síndrome gripal, “*febre de início súbito...*” (vide tabela 1). Ao entrevistarmos os pacientes para avaliar a inclusão no estudo verificamos que a expressão “febre de início súbito” era de difícil interpretação. Os pacientes HIV positivos em fase avançada de doença são polissintomáticos seja por fraqueza, emagrecimento ou por sensação de mal estar e que nesses casos o início súbito da febre não era claro para o

investigador pela possibilidade de sobreposição de doenças. Portanto para os objetivos desse estudo, passamos a adotar como critério de inclusão a tríade “febre, tosse e início dos sintomas há menos de 30 dias”.

Em março de 2011 a Organização Mundial de Saúde propôs como definição de caso para Síndrome Gripal, a substituição de “início abrupto de febre” para “infecção respiratória aguda” por melhor relacionar a definição com uma condição clínica reconhecida pelos médicos e que abrange uma gama de possíveis diagnósticos. O aperfeiçoamento da definição de caso também passou pela deleção do sintoma “dor de garganta” por se relacionar negativamente com influenza e assim ganharia em especificidade (WHO global technical consultation: global standards and tools for influenza surveillance, Geneva, Switzerland 8-1-march, 2011) sustentado por estudos antecedente que verificaram que os sintomas mais importantes para captação de casos de influenza eram a febre, tosse e mialgia ou fadiga e que o sintoma odinofagia é mais provavelmente indicativo de doença por outro agente causal (Monto *et al*, 2000, Bolvin *et al*, 2000 and Gall *et al*, 2005). Por fim, em janeiro de 2014, a OMS como SARI, todo paciente com febre (mesmo que referida), tosse, início de sintomas há menos de 10 dias e que necessite de hospitalização (OMS, 2014).

Há um evidente interesse global na vigilância de SARI/SRAG uma vez que permite monitorar formas graves de influenza bem como identificar possíveis novos agentes com alto potencial gravidade como foi o caso do coronavírus em 2003 e mais recentemente do influenza H5N1. Como esse estudo tem o carácter exploratório e como se trata de população com SIDA onde existe a possibilidade de maior tempo de excreção viral do influenza, resolvemos coletar amostras respiratórias para detecção viral até 30 dias de início de sintomas e posteriormente analisar os resultados dentro do conceito de vigilância em SARI pela OMS e de SRAG pelo MS.

Ao aplicarmos o critério de vigilância em SRAG do MS mesmo pareado pelos mesmos 10 dias de início de sintomas proposto pela OMS, percebemos que o critério do MS resulta numa menor captação de casos (11 pacientes) quando comparado ao critério da OMS (27 pacientes) por acrescentar o conceito de síndrome gripal como pré-requisito (figura 5A e 5B). Apenas um dos três casos de influenza foi captado pelos critérios de vigilância da OMS e do MS. Os outros dois casos de influenza não foram captados por nenhum dos dois critérios devido ao tempo de início de sintomas ser maior do que dez dias. Pelo mesmo motivo “tempo de início de sintomas”, esses dois casos de influenza tampouco teriam sido captados na vigilância virológica que preconiza a coleta da amostra respiratória idealmente até o terceiro dia podendo se estender até o sétimo dia de início de sintomas. A nossa casuística é pequena

para corroborar qualquer hipótese, no entanto, pacientes imunodeprimidos seja por corticosteróide, seja por transplante de órgãos sólidos ou hematopoiéticos, pacientes em hemodiálise, pacientes HIV positivos e crianças têm um maior tempo de clareamento viral e portanto a excreção viral é mais prolongada também. Isso justificaria o vírus influenza ter sido detectado com tanto tempo de início dos sintomas nesses dois pacientes (Radwan *et al* 2000; Neuzil *et al*, 1999).

No que diz respeito à sazonalidade, nossos dois casos de influenza sazonal foram detectados no ápice da circulação desse subtipo conforme o Boletim Informativo em Influenza da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS, do ano de 2012. Segundo esse relatório, o vírus influenza A(H1N1)pdm09 foi a cepa predominante durante praticamente o tempo todo em que se detectou a circulação do influenza, somente invertendo essa relação da semana epidemiológica 33-37. O influenza sazonal (A ou B) começou a ser detectado na semana epidemiológica (SE) 21, atingiu o ápice da SE 26-30 e se estendeu até a SE 37. O primeiro caso foi detectado na SE 26 e o segundo caso na SE 29, que coincidem com meado de junho até início de julho.

Já o nosso caso de influenza A(H1N1)pdm09 foi detectado em abril de 2013, data que coincide com o início da circulação desse subtipo viral na população brasileira, segundo o Boletim Epidemiológico em Influenza da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS, 2013. O influenza A(H1N1)pdm09 prevaleceu sobre os demais vírus ainda que, em 2013, houve maior circulação do influenza sazonal quando comparado à 2012 (Boletim Informativo em Influenza da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS do ano de 2012 e 2013).

Além dos agentes virais, SARI pela OMS na população HIV positiva atendida no INI-IPEC, pode significar uma variedade de outros agentes. Infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* foi de fato o agente isoladamente mais comum recuperado em seis pacientes. O *Streptococcus pneumoniae*, importante agente de infecção respiratória aguda na comunidade, foi identificado em quatro pacientes, *Pneumocystis jirovecii* em quatro pacientes e *Legionella pneumophila* em um paciente. Como se pode perceber em nossos achados, a sensibilidade do critério proposto pela OMS e em menor parte pelo MS, não se restringe a detectar agentes virais tampouco o vírus influenza. Como se pode verificar em nossos achados, SARI na população com HIV/SIDA pode representar uma miscelânea de agentes etiológicos e até mesmo infecções polimicrobianas e o *Mycobacterium tuberculosis* deve ser considerado em pacientes com < dez dias de início de sintomas, em locais onde a TB é endêmica.

Influenza é tido como o principal agente etiológico da pneumonia viral com necessidade de internação (Ruuskanen *et al.*, 2011). Identificamos 3 (6%) casos de influenza

mas, o retardo na procura por atendimento médico (como a mediana do tempo de início de sintomas até a chegada ao hospital foi de 20 dias), pode ter contribuído para a nossa baixa detecção de influenza. Quando há circulação do vírus influenza na comunidade, este pode ser detectado na maioria dos pacientes quando a coleta da espécime respiratória ou da sorologia ocorre até o terceiro dia do início dos sintomas, como salientado por Monto e cols, ainda que esse estudo tenha sido conduzido em pacientes ambulatoriais (Monto *et al.*, 2000)

Em relação aos nossos 3 casos confirmados de influenza, 1 deles foi causado pelo influenza A(H1N1)pdm09 e foi identificado numa paciente feminina de 40 anos de idade, usuária de cocaína e em acompanhamento pelo serviço de psiquiatria por apresentar episódios de síndrome conversiva/transtorno somatiforme e depressão. Ela apresentava febre alta de 40°C acompanhada de cefaléia, calafrios, tosse com expectoração e diarreia, cujos sintomas haviam iniciado há 3 dias. Exibia 10.400 leucócitos/mm³ sem desvio para formas jovens e frequência respiratória de 20 ipm, mas, relatava dispnéia de leve intensidade. Apresentava CRB65 = 0 pontos e Raio-X de tórax normal (não realizou tomografia computadorizada de tórax). A paciente fez uso apenas de cefuroxime e azitromicina e teve alta no 4º dia de internação sem intercorrências.

Os outros 2 casos foram identificados apenas como influenza A H3, ambos detectados com tempo de sintomas prolongados e na presença de RSV em um dos pacientes e de RSV + RV + *Streptococcus pneumoniae* no outro paciente. Além de febre e tosse, o primeiro paciente tinha 54 anos, era do sexo masculino, a contagem de CD4 revelou 10 cels/mm³ e apresentava como comorbidades: diabetes mellitus, púrpura trombocitopênica trombótica e insuficiência renal crônica em tratamento conservador e fazia uso de cocaína e maconha. Foi internado com dispnéia de intensidade 7 (0-10), FR= 38 ipm, SatO₂ 90%, Raio-X com infiltrado misto acometendo os 4 quadrantes, evoluiu com insuficiência respiratória e admissão na UTI no 2º. dia de internação vindo a falecer pouco mais de 24 horas após. Na admissão foi iniciado antibioticoterapia com Piperacilina-tazobactam, azitromicina e sulfametoxazol-trimetropina. Esse paciente deixaria de ser captado pelo sistema de vigilância da OMS pelo critério tempo e no Ministério da Saúde por não ter preenchido a definição de Síndrome Gripal pois não apresentou nem mialgia, nem artralgia e nem cefaléia, apenas febre e tosse.

O outro paciente tinha 54 anos, era do sexo feminino, apresentava CD4 de 283cels/mm³, ex-tabagista e já tinha tido tuberculose pulmonar prévia tratada adequadamente. Apresentava hepatite C como comorbidade. Foi internada com FR= 40 ipm, SatO₂ 90% porém negava dispnéia, Raio-X com infiltrado misto acometendo os 4 quadrantes

e evoluiu com insuficiência respiratória e rebaixamento do nível de consciência sendo admitida na UTI no terceiro dia de internação. Influenza foi codetectado com VSR e rinovírus. Evoluiu quatro dias depois com infecção primária da corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa* tratada com Piperacilina-tazobactam e foi a óbito uma semana após. Na admissão foi iniciado antibioticoterapia com Cefuroxime, azitromicina e no quarto dia acrescentado o esquema anti-tuberculostático. Esse paciente deixaria de ser captado pelo sistema de vigilância da OMS e do MS pelas mesmas razões do paciente acima. Apesar do impacto do HIV na evolução da infecção por influenza não está bem definido, nossos dois pacientes evoluíram para o óbito. Razões relacionadas ao pior desfecho nesses dois casos foram: nenhum dos nossos pacientes fez uso empírico de Oseltamivir uma vez que não preenchiam a definição de caso conforme o Protocolo de manejo da influenza 2013, aquisição de infecção da corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa*, bacteremia por *Streptococcus pneumoniae* e a própria infecção pelo HIV como discutida abaixo.

Em relação ao impacto da imunossupressão na evolução da infecção por influenza, acredita-se que pacientes HIV positivos assim como os transplantados, a corticoterapia e pacientes em terapia de substituição renal, estejam em maior risco para complicações por influenza, como exacerbação de DPOC, pneumoniae e descompensação das doenças de base (Protocolo de tratamento de influenza, MS, 2013). Com base nisso, a Infectious Diseases Society of America (IDSA), o Centers for Disease Control (CDC) e o Ministério da Saúde recomendam a vacinação anual de pacientes portadores do HIV.

De fato, antes do uso da TARVc, alguns estudos sugeriram um aumento nas taxas de hospitalização e óbito por influenza (Radwan *et al.*, 2000; Neuzil *et al.*, 1999; Lin *et al.*, 2001). Porém na era HAART, a mortalidade pelo vírus influenza na população soropositiva não parece exceder ao da população geral, ainda que possa haver um excesso de hospitalização por complicações cardiopulmonares durante o período de influenza (Neuzil *et al.*, 2003; Kusinaki *et al.*, 2009). Dados extraídos da pandemia de influenza A(H1N1)pdm09 comprovam essa observação. Nos EUA, não houve correlação entre os casos graves, pneumonia e óbito pelo influenza A(H1N1)pdm09 e a sorologia positiva para o HIV (Jain *et al.*, 2009) e no Canadá, dentre os casos confirmados admitidos em UTI, não houve uma sobre-representação de pacientes HIV positivos (Kumar *et al.*, 2009). O mesmo fato foi observado no México nos primeiros meses da pandemia (Domínguez-Cherit *et al.*, 2009). Ainda durante a pandemia, Martini e cols acompanharam 56 pacientes HIV positivos e 168 pacientes HIV-negativos, todos com influenza A(H1N1)pdm09 confirmados que compareciam na Emergência do Hospital de Clínica em Barcelona-Espanha com sintomas

respiratórios. Os pacientes soropositivos apresentaram menos pneumonia (9% vs 27%, $p=0.0045$) e menos insuficiência respiratória (9% vs 21%, $p=0.045$) que pacientes HIV-negativos ainda que esse grupo tinha mais comorbidades como a DPOC em 26% e 11% eram de mulheres grávidas. Os pacientes HIV positivos em sua maioria apresentavam $CD4 > 200$ cels/mm³ e carga viral indetectável (Martini *et al.*, 2011).

No Brasil, ainda durante o período da pandemia, percebeu-se um excesso de hospitalização de pacientes HIV positivos sem correlação com pior desfecho (Oliveira *et al.*, 2009). Ormsby e cols mostraram que para pacientes hospitalizados com influenza A(H1N1)pdm09, a carga viral do HIV indetectável devido à TARVc foi significativamente associada à maior sobrevida (Ormsby *et al.*, 2013).

No entanto, faltam dados para afirmar que a TARVc seja a responsável pelo desfecho semelhante da infecção pelo influenza quando comparado a pacientes imunocompetentes e mesmo que assim o fosse, nem todos os pacientes soropositivos têm acesso à terapia antirretroviral. Na África Subsaariana, somente 10-15% da população infectada pelo HIV se beneficia da TARVc. Portanto em cenários desfavoráveis ou quando existe imunodepressão avançada, a infecção pelo influenza ainda representa importante causa de morbimortalidade (Cohen *et al.*, 2013; Tempia *et al.*, 2014).

Em relação à vacina para influenza, há evidências do seu benefício na população HIV positiva. Apesar de alguns estudos apontarem para uma menor produção de anticorpos em resposta à vacinação para influenza (Bradak *et al.*, 1999; Horster *et al.*, 2010) e ainda que esse resultado possa ser melhorado com o uso de adjuvantes, os objetivos finais da imunização que são, em última análise relacionados muito mais à redução de morbimortalidade do que a uma resposta humoral imediata adequada, parecem estar sendo atingidos (Fine *et al.*, 2001; Cooper *et al.*, 2012). Em um estudo envolvendo pacientes HIV positivos residentes de uma casa repouso/institucionalizados, verificou-se menor incidência e menos complicações por influenza naqueles pacientes vacinados (Fine *et al.*, 2001). Um outro estudo prospectivo também encontrou menos casos de influenza naqueles pacientes HIV positivos previamente vacinados 6.1% vs 21.2% naqueles não – vacinados. E por fim, um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, mostrou uma redução de risco na incidência de sintomas respiratórios de 20% de 49% - 29% $p=0.004$ dentre pacientes soropositivos (Yamanaka *et al.*, 2005). Os três casos de influenza encontrados em nosso estudo ocorreram em pacientes não vacinados.

À parte as discussões sobre critérios de vigilância em influenza, um dos pontos mais relevantes desse trabalho foi constatar que a infecção respiratória no HIV positivo pode se

apresentar como uma infecção polimicrobiana em quase 30% dos casos e que uma proporção considerável da PAC sem etiologia definida podem ser provavelmente atribuídos à pneumonia viral. Dos 16 pacientes com identificação viral pelo swab nasofaríngeo, em 5 deles o vírus foi o único agente responsável pelo quadro infeccioso. O VSR + Flu A H3 se apresentaram juntos em um paciente, rinovírus em dois pacientes e HMPV e PIV-2 cada um em um paciente. Os demais 11 pacientes com identificação viral também tiveram o diagnóstico concomitante de outros agentes. Nesses pacientes o principal vírus foi o rinovírus seguido pelo VSR e pelo HMPV.

Rinovírus foi o principal vírus encontrado independente do sistema de vigilância adotado. Apesar de ser frequentemente associado à influenza-like illness (ILI) em crianças, já em adultos a sua importância não é tão evidente (Garcia *et al.*, 2013). Em se tratando de SARI/SRAG, o seu papel é inclusive questionável, ainda que surtos com pneumonia grave tenham sido identificados em indivíduos idosos institucionalizados (Ruuskanen *et al.*, 2011). Nos nossos resultados percebemos que o rinovírus foi identificado em pacientes com mediana de tempo de início de sintomas de 15 dias (8-20) e em 82% dos casos havia um outro agente responsável pelo quadro respiratório de forma que atribuir ao rinovírus a etiologia da SARG/SARI e dos pacientes não-SARI se torna tarefa hercúlea, podendo ser simplesmente um agente bystander.

Um estudo de vigilância envolvendo 8 países da América Latina (El Salvador, Colômbia, Venezuela, Peru, Equador, Argentina e Paraguai) fez o rastreamento nasofaríngeo em 3375 indivíduos com ILI, onde a mediana de idade foi de 3 anos (1 mês – 25 anos), e identificou rinovírus em 16% dos casos, sendo os sorotipos mais comuns o A e sorotipo C. Não foi possível identificar um padrão sazonal específico destacando que em regiões tropicais, esse vírus se distribui ao longo de todo o ano (Garcia *et al.*, 2013). Esse resultado é compatível aos resultados do estudo conhecido por Tecumseh-Michigan Study, onde o rinovírus foi responsável por 17.6% das consultas médicas por síndrome gripal com prevalência constante durante quase o ano todo, sendo que em países de clima temperado ocorre um pico no final do inverno (Monto *et al.*, 2002). Nos nossos pacientes, a maioria dos casos (82%) ocorreu entre junho e novembro, abarcando todo o período do inverno e boa parte da primavera.

Vírus Sinsicial Respiratório foi o segundo principal agente viral da infecção respiratória. Tem sido apontado como um dos principais agentes da PAC em adultos, só perdendo para o influenza, ainda que em pacientes HIV positivos tenha sido pouco explorado (Simões *et al.*, 2001). Por exibir um infiltrado misto predominantemente intersticial pode ser

confundido com PJP (Cunha *et al.*, 2012) até porque os relatos de casos de pacientes com VSR internados até 2012 ocorreram em pacientes com contagem de CD4 baixa. Outro achado interessante é a contagem de leucócitos normais (Falsey *et al.*, 2006). Assim como no relato de caso de Gupta e cols, a maioria dos nossos pacientes com VSR (75%) tinha CD4 > 200 cels/mm³.

Metapneumovírus humano foi descrito em 2001 em crianças na Holanda e vem cada vez mais sendo reconhecido como importante causa de infecção respiratória em adultos. Foi escrito pela primeira no Brasil em 2003. Talvez pela sua proximidade genética como PIV e com o VSR, um de suas características é a sibilância e exacerbação de asma (Walsh *et al.*, 2008, Haas *et al.*, 2012). Durante 4 invernos consecutivos em Nova York, Walsh e cols analisaram 1386 adultos hospitalizados com diagnóstico admissional de PAC, exacerbação de DPOC ou descompensação de insuficiência cardíaca congestiva, infecção de vias aéreas superiores, ILI, asma ou insuficiência respiratória de causa infecciosa. Nesse estudo HMPV foi responsável por 8.5% dos casos e os principais sintomas encontrados foram dispnéia (98%), tosse (94%), expectoração (74%) e febre (53%), temperatura média de 37.8°C e o principal sinal foi o sibilos em 82% dos casos. Não houve menção à infecção pelo HMPV em pacientes portadores do HIV (Walsh *et al.*, 2008).

Outro trabalho evidencia a gravidade em potencial da infecção pelo HMPV ao pesquisar influenza, VSR e HMPV em idosos institucionalizados em casa de repouso com sintomas respiratórios. Dos 6 (21%) casos confirmados de HMPV todos tiveram febre e a mediana de duração dos sintomas foi de 14.5 dias (7-22) e 50% faleceram com diagnóstico de pneumonia (Boivin *et al.*, 2007).

Haas e cols reforçam a capacidade do HMPV de causar doença grave em indivíduos debilitados incluindo pacientes com imunossupressão ao descrever três relatos de caso em pacientes de 24, 38 e 73 anos de idade sendo que os dois últimos evoluíram para o óbito, ambos portadores de DPOC (Haas *et al.*, 2012).

Parainfluenza 1-3 tem sido menos estudado em infecção respiratória aguda em adultos, especialmente o PIV-2. Nosso caso foi relacionado a uma mulher, severamente imunocomprometida pelo HIV (CD4=25 cels/mm³) com início de sintomas há 07 dias de tosse, febre e expectoração, com contagem de leucócitos normais, Proteína-C reativa de 21 e Raio-X de tórax com consolidação unilobar. Teve alta após 7 dias de internação sem intercorrências.

Por fim, verificamos que a codeteção de múltiplos agentes foi marcante ocorrendo em quase 30% dos pacientes (tabela 2) e foi mais comum no grupo de pacientes com tempo

de sintomas > 10 dias (tabela 6). O modelo mais estudado de coinfeção é a interação vírus-bactéria. Além da disfunção ciliar, a neuroaminidase viral pode expor receptores bacterianos antes cobertos pelos resíduos de ácido siálico ou então levar à lise das células epiteliais do trato respiratório inferior expondo proteínas da matriz extracelular, o que em ambos os casos facilita a adesão por bactérias como o *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Moraxella catarrhalis*. Além desses mecanismos, a infecção viral aumenta a expressão de vários receptores proteicos necessários à replicação bacteriana dentre eles PAF-r, ICAM-1, proteína-G dentre outros e diminui a resposta celular à bactérias por induzir IFN-gama que prejudica a atividade macrofágica, IFN-alfa e IFN-beta que inibem o recrutamento de neutrófilos para o sítio da infecção (Bosch *et al.*, 2013). A interação vírus-fungo, fungo-bactéria, vírus-vírus e fungo-fungo ainda não foi explorada em humanos.

Em relação ao prognóstico de pacientes com infecção polimicrobiana não se sabe ao certo se a coinfeção determina um pior desfecho ou se alguns agentes são simplesmente colonizadores, não participando da patogenia da doença. No estudo prospectivo de Cordero e cols, onde foram incluídos 355 pacientes HIV positivos com pneumonia bacteriana, a infecção polimicrobiana (bactéria-bactéria) ocorreu em 4 pacientes, todos com doença grave (Cordero *et al.*, 2000). A associação entre influenza A(H1N1)pdm09 e infecção oportunista foi avaliada em um grupo de pacientes HIV positivos internados com sintomas respiratórios e verificou-se que resulta em maior tempo de hospitalização, maior necessidade de ventilação mecânica e óbito (Ormsby *et al.*, 2013). Um inventário microbiológico para a pesquisa de vírus, bactérias e Mycobacterias foi conduzido durante 3 anos numa área rural do Kenya. Foram incluídos 569 pacientes com Infecção Respiratória Aguda (IRA) onde a codeteção ocorreu em 29% dos casos, sendo mais comum em pacientes HIV positivos (40%) sem correlação com a gravidade (Feikin *et al.*, 2012). Lockman e cols ao investigar a etiologia nos casos suspeitos de tuberculose encontrou coinfeção em 25% sendo que nos pacientes HIV positivos foi de 40% (Lockman *et al.*, 2003) e por fim mais um exemplo de coinfeção foi explorado por Hara e cols em 29 pacientes soropositivos com PAC. Nesse estudo a autora encontrou 10% de coinfeção, sem correlação com a gravidade. Apesar dos estudos supracitados terem trabalhado com uma amostra pequena, a coinfeção ou a detecção de mais de um agente causal parece ser mais comum no paciente HIV positivo, ainda que existam incertezas também quanto ao prognóstico dessas infecções polimicrobianas.

Cabe ressaltar que a pesquisa de antígenos virais pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (rt-PCR) em swab nasofaríngeo para se estabelecer a causa da pneumonia não é isenta de críticas. De uma maneira geral, as técnicas moleculares são mais

sensíveis que cultura de vírus ou testes sorológicos e têm permitido preencher a lacuna quanto a etiologia da pneumonia de causa desconhecida, mas é possível que uma parcela dos resultados positivos sejam simplesmente uma colonização acidental do que verdadeiramente uma infecção sintomática. Recentemente, Singeton e cols propuseram avaliar a infecção vs colonização viral dividindo as infecções virais em dois grupos de acordo com o fração atribuída ao patógeno, pela fórmula $(RR-1)/RR$ (onde RR é obtido pela proporção entre casos hospitalizados/casos assintomáticos de um determinado vírus). O grupo um seriam os vírus conhecidos com alto fator de contribuição de doença como o VSR, o metapneumovírus humano e alguns influenza-vírus e o grupo dois seriam os vírus com baixo fator de contribuição de doença como o rinovírus, o adenovírus e o coronavírus uma vez que esses últimos são detectados com quase a mesma frequência entre pacientes hospitalizados e aqueles assintomáticos ambulatoriais (Singeton *et al.*, 2010). O mesmo cálculo foi aplicado por Feikin e cols para avaliar os casos de Infecção Respiratória Aguda no Kenya considerando a razão de chances (OR) ao invés do risco relativo ($OR - 1/OR$) com $p < 0.05$ (Feikin *et al.*, 2012).

A pesquisa de vírus respiratórios do sítio da infecção seria o ideal, no caso pela coleta do lavado broncoalveolar, mas não é técnica simples e nem isenta de riscos e de eventual contaminação pela flora respiratória superior. O pneumotórax é uma complicação em potencial para pacientes HIV positivos onde existe a suspeita de pneumocistose. Portanto, a pesquisa pela técnica rt-PCR através do swab nasofaríngeo segue como método mais disponível e seguro ainda que um resultado positivo mereça interpretação judiciosa para atribuir, ao agente identificado, a causa da pneumonia (Ruuskanen *et al.*, 2011).

Em relação aos sintomas que podem sugerir infecção viral, verificamos que além de febre e tosse, a mialgia, a dispnéia e a diarreia foram os mais prevalentes. Conforme o gráfico 10, percebemos que os demais sintomas típicos de infecção viral como coriza, conjuntivite, artralgia e eventualmente odinofagia são raramente presentes, independente do critério de vigilância adotado (gráfico 9). A presença de odinofagia, ainda contemplada no critério de Síndrome Gripal do Ministério de Saúde, foi presente em apenas 3 pacientes e não resultou em nenhuma captação adicional de caso SRAG. Achados semelhantes foram reportados por Lopez-Aldeguer quando avaliaram casos de influenza grave em pacientes soropositivos mostrando que tosse, febre e dispnéia são os sintomas mais comuns e sintomas típicos de infecção viral são raramente encontrados, assim como foi a diarreia (Lopez-Aldeguer *et al.*, 2012).

Acreditamos que a diarreia possa ser um sintoma comum da infecção pelo HIV em fase avançada assim como demonstrado por Feldman et cols, conhecido como sintomas constitucionais e que na nossa casuística o percentual elevado de diarreia se dê em maior parte pela progressão da SIDA. A cefaléia, raramente pesquisada em estudos avaliando PAC foi relatada em 32.1% dos pacientes HIV vs 15.3% dos pacientes HIV negativos ($p < 0.0001$) (Feldman *et al.*, 2007) e presente em 35% dos pacientes HIV positivos com influenza grave (Lopez-Aldeguer *et al.*, 2012).

No entanto não há nenhum conjunto de sinais e sintomas que sejam específicos para a infecção respiratória por influenza ou por qualquer outro vírus respiratório e qualquer sistema de vigilância com recrutamento baseado na apresentação clínica do paciente vai perder alguns casos de influenza e captar outros vírus bem como outros patógenos (OMS, 2011).

Em revisão sistemática realizada por Call e cols, a combinação de sintomas que mais predizem infecção por influenza em adultos maiores que 60 anos foram tosse, febre e início agudo (LR 5.4; 95% CI 3.8 – 7.7), febre e tosse (LR 5.0 ; 95% CI 3.5 – 6.9) e coriza diminuía chance de infecção por influenza em adultos (LR 0.47 ; 95% CI 0.24 – 0.92). É importante destacar que esses estudos foram conduzidos em população com síndrome gripal e não naqueles com SARI/SRAG, não havendo investigação etiológica abrangente e tampouco reportaram envolvimento de indivíduos HIV positivos (Bolvin *et al*, 2000 and Gall *et al*, 2005).

6.3 MORTALIDADE POR PAC EM PACIENTES HIV POSITIVOS

A análise da mortalidade da PAC na população como um todo não é dependente não é dependente exclusivamente da gravidade da pneumonia. Outros fatores influenciam: a idade, a etiologia, a presença de comorbidades, a imunidade do paciente e o acesso ao sistema de saúde e por conseguinte, ao tratamento adequado. No Reino Unido e em outros países com sistema de saúde semelhante, a mortalidade geral da PAC em pacientes menores de 75 anos varia de 5%-10% atingindo 14% nas piores casuísticas (Lim *et al.*, 2009). Arnold e cols , ao analisarem dados da rede CAPO, mostraram que a mortalidade da PAC em países como Canadá e Estados Unidos fica em torno de 7.3% comparado aos 13.3% da América Latina (Arnold *et al.*, 2013). Quando há a necessidade de admissão em UTI, essa taxa sobe para aproximadamente 39% (Lim *et al.*, 2009).

A mortalidade encontrada no nosso estudo foi de 18%, subindo para 23.3% para aqueles pacientes com $CD4 < 200$ e atingindo 42% para pacientes admitidos na UTI. Apesar

de termos encontrado uma mortalidade hospitalar elevada, nossos resultados estão alinhados a outras publicações conduzidas na era da TARVc. Segundo Cordero e cols, a mortalidade da PAC em pacientes HIV positivos varia de 2.6% a 27% sendo maior em pacientes com CD4 < 200 (Cordero *et al.*, 2000) e principalmente em pacientes com CD4 <100 (Curran *et al.*, 2008). Ao analisar Injúria/Lesão Pulmonar Aguda, Mendez-Tellez e cols verificaram que, dos 66 pacientes HIV positivos admitidos em UTI, dos quais 43 foram devidos à pneumonia, a mortalidade hospitalar foi de 44% (Mendez-Tellez *et al.*, 2010).

Nosso estudo falhou em demonstrar que o CD4 baixo na admissão foi preditor de óbito (tabela 2 e tabela 7). Tanto a mediana de CD4 na admissão ($p=0.16$) como o CD4 < 200 ($p=0.45$) e CD4 \leq 100 ($p=0.49$) não estiveram associados ao óbito, apenas o nadir de CD4 (27 vs 94 cels/mm³, $p=0.04$) esteve. Esse nosso resultado vai de encontro ao publicado por alguns autores (Cordero *et al.*, 2000; Feldman *et al.*, 2007; Hara *et al.*, 2011). Cordero e cols mostraram que CD4 < 100 cels/mm³ está significativamente associado à mortalidade em 30 dias por PAC. Uma possível explicação é que nossos pacientes eram, de uma maneira geral, muito imunossuprimidos com mediana de CD4 de 107cels/mm³ (25-372) no grupo de sobreviventes, o que necessitaria de uma amostra bem maior para detectar uma possível diferença estatisticamente significativa. Quando analisamos a carga viral na admissão, percebemos que para aqueles pacientes com carga viral indetectável, a mortalidade intrahospitalar foi significativamente menor ($p=0.04$). Isto sugere haver um benefício da TARVc no desfecho da pneumonia comunitária em pacientes HIV positivos.

Algumas publicações avaliando o impacto da infecção pelo HIV no prognóstico da pneumonia sugerem haver maior risco de mortalidade hospitalar quando comparado a pacientes imunocompetentes (Touchie *et al.*, 1999; Feldman *et al.*, 2007; Johnson *et al.* 2003). No estudo de Touchie e cols, 32 pacientes HIV positivos foram avaliados retrospectivamente e pareados por sexo e idade com 33 pacientes soronegativos. Os autores mostraram que a mortalidade hospitalar foi de 25% comparada a 0% na população soronegativa ($p=0.002$), quase metade dos pacientes tiveram pneumonia por PJP e que não houve diferença no uso de ventilação mecânica entre os grupos, o que poderia vir a influenciar no desfecho.

Feldman e cols, em parceria com o International Pneumococcal Study Group Grupo, analisaram os dados de hemocultura positiva para o *Streptococcus pneumoniae* de dez países diferentes, onde a maioria dos casos foi devido à pneumonia. Dos 768 pacientes incluídos, 200 eram HIV positivos e quando ajustados por idade e por gravidade de doença, pacientes HIV tinham quase cinco vezes mais chance de morrer [OR 4.56 (2.1 – 9.7), $p<0.0001$]. Por

sua vez, mostraram que os níveis baixos de CD4 tem impacto negativo na mortalidade da pneumonia pneumocócica que cursa com bacteremia. O nível de CD4, segundo esses mesmos autores, deve ser levado em conta, uma vez que foi significativamente mais baixo naqueles que evoluíram para o óbito, $p < 0.05$ (Feldman *et al.*, 2007). E por fim, Johnson e cols analisaram 176 pacientes HIV positivos e mostraram que o grupo de pacientes com SIDA tinham 3 vezes mais chances de morte por pneumonia enquanto internados e 10 vezes mais chances de mortalidade em 01 ano, quando comparados com pacientes soronegativos. Já naqueles pacientes menos imunossuprimidos, como por exemplo os pacientes portadores do HIV não –SIDA, tinham duas vezes mais chance de morte por pneumonia durante a internação e quatro vezes mais chance de óbito em um ano (Johnson *et al.*, 2003).

Já outros autores falham em encontrar uma associação entre a infecção pelo HIV e o pior prognóstico. Yone e cols, em análise retrospectiva de 62 pacientes HIV positivos com mediana de CD4 de 211 cels/mm³ (97.5 – 331) internados por PAC comparados à 44 pacientes HIV negativos, mostrou que a mortalidade hospitalar apesar de alta, não foi significativamente diferente entre os grupos, 14.5% vs 9%, ($p=0.4$), apesar de não terem pareados os grupos pela idade por exemplo. Cabe ressaltar que, 87% dos pacientes HIV positivos foram internados com pontuação de 0 (zero) e de 1 (hum) no escore CRB65 (Yone *et al.*, 2012).

De fato, nos últimos 13 anos de terapia antirretroviral combinada tem sido demonstrado um aumento na sobrevida dos pacientes HIV positivos e especula-se que esses tenham atingido mortalidade intra-hospitalar por PAC semelhante à população soronegativa (Christensen *et al.*, 2000). Com isso, uma avaliação precisa e confiável da gravidade da pneumonia para o melhor manejo desses pacientes têm sido perseguida através da aplicação de escores de gravidade, já validados previamente na população soronegativa para o HIV (Restrepo *et al.*, 2012). Além de terem sido inicialmente desenhados para pacientes imunocompetentes, cada escore apresenta peculiaridades inerentes àquelas variáveis contempladas na pontuação. O escore CURB65 pontua pela idade superior à 65 anos e por apresentar confusão mental na avaliação inicial, características estas que não são representativas da população HIV positiva de uma maneira geral, que são pacientes muito jovens e que não exibem confusão mental com a mesma frequência que pacientes idosos. O escore PSI também pontua muito pela idade (acima de 70 anos), de forma que ambos os escores podem subestimar a gravidade da pneumonia em pacientes HIV positivos.

Sanders and colleagues conduziram um estudo retrospectivo do tipo caso-controle, baseado no score Prognostic Severity Index (PSI). Dos 284 pacientes imunodeprimidos,

apenas 37 eram HIV positivos dos quais 19 (51%) tinham $CD4 < 100$ cells/mm³. A mortalidade foi avaliada para cada imunossupressão e verificou-se que esses pacientes assim como os transplantados de órgãos sólidos e uso de drogas imunossupressoras tinham baixo risco de mortalidade intrahospitalar (4.3%) quando comparados aos transplantados de medula óssea, quimioterapia, radioterapia torácica e neoplasias hematológicas (mortalidade de 20%). Com esse resultado sugeriu-se que pacientes HIV positivos tem o mesmo risco de mortalidade hospitalar por pneumonia comunitária quando comparados a pacientes imunocompetentes. Também foi avaliado o índice de concordância dos itens contemplados no escore PSI e verificou-se que a discriminação é similar em relação as comorbidades e aos demais itens contemplados no escore (Sanders *et al.*, 2006).

Outro estudo contemporâneo ao de Sanders, e cols e com metodologia semelhante, foi conduzido por Christensen e cols porém de característica multicêntrico e envolvendo 58 pacientes HIV positivos onde a avaliação de CD4 na admissão estava disponível para 42 pacientes que apresentavam uma mediana de 198 (+- 185.38) células/mm³. A mortalidade intrahospitalar para pneumonia comunitária foi semelhante ao observado na população HIV negativa, mostrando que o PSI tem boa correlação com o desfecho porém verificou-se que pacientes HIV positivos são frequentemente hospitalizados com PSI mais baixo do que a população geral. No entanto, nesse estudo de Christensen e cols, foram excluídos da análise a pneumonia por tuberculose e a pneumocistose, por carregarem uma taxa de mortalidade mais alta (Christensen *et al.*, 2005). Um terceiro estudo retrospectivo avaliou 102 pacientes HIV positivos com uma mediana de CD4 de 318 células/mm³ e encontrou uma sobrevida em 30 dias de 96% sendo a maioria deles internados com baixa pontuação no escore (I – III) (Chew *et al.*, 2011).

Finalmente dois estudos avaliaram o PSI escore prospectivamente. O primeiro deles conduzido por Curran e cols, analisou 161 pacientes HIV positivos com pneumonia bacteriana e mostrou que a contagem de linfócitos $CD4 < 200$ não era um bom marcador de necessidade de UTI. No entanto, valores baixos de CD4 aumentaram em 2.4 vezes a chance do paciente se apresentar com escores IV e V, que por sua vez aumentavam a chance do paciente HIV positivo de ser admitido em UTI, em até 17.3 vezes (Curran *et al.*, 2008). O segundo e maior estudo, prospectivo e multicêntrico e com duração de 01 ano, incluiu 355 pacientes HIV positivos atendidos em unidades hospitalares com PAC. Este estudo mostrou haver uma boa correlação do índice prognóstico da Academia Torácica Americana com o desfecho. Assim como em pacientes imunocompetentes, o choque séptico, a $paO_2 < 60$ mmHg, a presença de derrame pleural e a progressão radiológica estiveram associados com

a mortalidade hospitalar na população HIV positiva, sustentando essas observações em análise multivariada. Porém, como este critério passa pela progressão radiológica nas primeiras 48 horas, deixa de ser uma ferramenta interessante na avaliação inicial quanto a decisão de hospitalizar ou não o paciente. Nesse estudo Cordero e cols propuseram hospitalizar os pacientes na presença de 1 dos seguintes critérios: choque séptico, CD4 < 100 céls/mm³, derrame pleural, cavitação ou infiltrado multilobar, sendo que os dois primeiros se correlacionam com óbito e os três últimos se correlacionam com a progressão radiológica nas primeiras 48 horas. (Cordero *et al*, 2000).

No entanto, apesar de estudos com diferentes metodologias sugerirem que há uma boa correlação dos escores de gravidade, principalmente o PSI, entre a população HIV positiva e a população geral, a população HIV positiva não foi contemplada na elaboração e posterior validação dos escores de prognóstico em pneumonia comunitária como o Pneumonia Severity Index score (PSI) ou o CURB 65 score, argumentando-se que trata-se de uma população de risco para evolução desfavorável (Cordero *et al*, 2000 e Curran *et al*, 2008). No score PSI, a idade avançada e as comorbidades são valorizadas, tendendo a subestimar a gravidade da pneumonia em pacientes jovens, no que concerne a hospitalização e a necessidade de UTI (Bantar *et al.*, 2010). Além disso, a maioria desses estudos foram retrospectivos onde a tuberculose e pneumocistose foram posteriormente excluídas da análise (Sanders *et al* 2006, Christensen *et al.*, 2000) o que prejudica a aplicação dos escores no cenário real, uma vez que trata-se de uma ferramenta para ser aplicada na avaliação inicial do paciente quando nem sempre é possível se estabelecer uma etiologia baseada apenas nos sinais e nos sintomas. Além disso, os estudos supracitados apesar de terem incluídos pacientes HIV positivos, estes não apresentavam imunodepressão avançada no momento da avaliação da pneumonia e representavam portanto, uma população com potencial atenuado de evolução desfavorável (Christensen *et al.* 2000, Chew *et al.* 2011; Curran *et al.*, 2008). E por fim, muitos dos estudos acima tampouco estratificaram as análises da mortalidade com base no CD4, já apontado por outros autores como fator prognóstico. Essa avaliação ajudaria no entendimento do real impacto da imunodepressão pelo HIV no desfecho da pneumonia comunitária, na era da terapia antirretroviral combinada (Touchie *et al.*, 1999; Cordero *et al.*, 2000; Johnson *et al.* 2003; Feldman *et al.*, 2007).

Em nosso estudo optamos por explorar o prognóstico da pneumonia no paciente HIV através do score CRB65 na admissão de pacientes HIV positivos, recomendado pelo Consensus II e pela British Thoracic Society. Diferentemente da maioria dos autores supracitados, escolhemos esse score, já validado em pacientes imunocompetentes, por ser

uma ferramenta de fácil aplicação e sem a necessidade de avaliação laboratorial adicional, se valendo apenas de parâmetros clínicos, conforme recomendado pelo Consensur II (Updated acute community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for initial antimicrobial therapy based on local evidence from the South American Working Group (Consensur II). Analisamos como desfechos a necessidade de UTI e a mortalidade. Quando acrescentamos a oximetria de pulso (1 ponto para $\text{SatO}_2 < 90\%$) na avaliação de pacientes com $\text{CRB65} \geq 2$ pontos, melhoramos consideravelmente a capacidade desse escore em discriminar a necessidade de UTI e a mortalidade para pacientes. Pacientes com $\text{CRB65} \geq 2$ pontos apresentavam OR 1.79 (95% IC 0.44 – 7.25) para a necessidade de UTI, p-valor 0.48. Quando acrescido à oximetria de pulso, para pacientes com $\text{CRB65} \geq 2$ pontos + $\text{SaTO}_2 < 90\%$ encontramos OR 3.65 (95% IC 1.06 – 12.56); p-valor=0.063. A análise da mortalidade seguiu a mesma direção no sentido de melhorar a capacidade discriminativa do escore. Os pacientes com $\text{CRB65} \geq 2$ pontos apresentavam OR 4.53 (95% IC 0.94 – 21.92) para mortalidade, p-valor=0.069 e, quando acrescida à oximetria de pulso, o risco de evolução para o óbito para $\text{CRB65} \geq 2$ pontos + $\text{SaTO}_2 < 90\%$, passou para OR 10.5 (95% IC 1.87 – 59.06), p-valor=0.0051. Assim sendo, $\text{CRB65} \geq 2$ pontos + $\text{SaTO}_2 < 90\%$ para a análise da mortalidade,, obtiveram valores de sensibilidade e especificidade próximos do ideal, 75% e 78% respectivamente (tabela 3).

Nossos resultados mostram que, de fato, a maioria dos pacientes são internados com pontuação de 0 (zero) e 1(hum) no escore, 20 (41%) e 19 (39%) dos pacientes respectivamente, conforme salientado por Christensen e cols 2000 e Yone e cols 2013. Contudo, a mortalidade encontrada em nosso estudo para essas respectivas pontuações foi superior à relatada pela validação do escore. Foi possível identificar que a grande maioria desses pacientes apresentavam risco de evolução desfavorável, o que justificaria a internação hospitalar. A $\text{SaTO}_2 < 90\%$ e/ou $\text{paO}_2 < 60\text{mmHg}$ ocorreu em 75% , a presença de infiltrado multilobar na radiografia de tórax em 73% e derrame pleural em 19%, sendo que, esses dois últimos são fatores de risco para a progressão radiológica nas primeiras 48hs, que por sua vez é um fator de risco para mortalidade em PAC (Cordero *et al.*, 2003; ATS, 2009 ; Lim *et al.*, 2009). Outra observação importante foi que a maioria dos nossos pacientes necessitaram de suporte ventilatório nas primeiras 72horas de internação, conforme avaliação do serviço de fisioterapia. E por fim, no nosso estudo, a mortalidade encontrada para o grupo de pacientes com CRB65 de zero pontos foi de 5% ou seja, de 4.1 e de 5.5 vezes maior do que a encontrada pelo escore original CRB65 e CURB65 , respectivamente. Com essa pontuação, esses pacientes poderiam ter sido liberados para tratamento ambulatorial.

Ou seja, corroborado pela maior mortalidade hospitalar por PAC pareado pelo escore e pela alta prevalência de infiltrado multilobar, derrame pleural e necessidade de ventilação não-invasiva e/ou oxigenioterapia na nossa casuística, acreditamos que a morbimortalidade teria sido maior caso esses pacientes com pontuação de zero e um ponto, tivessem sido liberados para tratamento ambulatorial. Características inerentes ao tratamento oferecido durante a internação como suporte ventilatório e oxigenioterapia e níveis ótimos de antibióticos ofertados pela via endovenosa não podem ser excluídas como possíveis redutores do impacto na mortalidade desses pacientes e não foram contemplados nos estudos citados acima que avaliaram o escore CURB65 e o PSI.

Outro ponto importante a ressaltar é que nenhum escore prognóstico leva em consideração “fatores sociais” como por exemplo se o paciente tem “ *stable home environment*” para realização do tratamento em casa e se há ainda a possibilidade de imediato retorno para reavaliação em caso de piora clínica. A capacidade de seguir as recomendações médicas como, por exemplo, tomar as medicações corretas e nos horários especificados e a avaliação quanto à presença de vulnerabilidade em relação à dependência por álcool e drogas, que pode vir a exacerba-se durante o seguimento e comprometer o sucesso do tratamento, são questões que influenciam as decisões médicas quanto a necessidade de hospitalização. Na nossa casuística, 20 (41%) reportavam uso problemático de álcool e/ou drogas ilícitas. Esses fatores sociais, quando não são levados em conta, podem influenciar negativamente no desfecho (Nierderman *et al.*, 2012).

6.4 PREVENÇÃO DE PNM / ASPECTOS RELACIONADOS A PNEUMONIA BACTERIANA RECORRENTE

A adesão à TARVc e a capacidade de seguir protocolos clínicos bem como questões psicossociais inerentes ao paciente, têm sido apontados como fatores impeditivos ao alcance do controle virológico adequado e por conseguinte a recuperação imune, objetivo final da terapia antirretroviral. Além disso, alterações na interação patógeno- hospedeiro e resposta imune local/pulmonar também são inerentes à infecção pelo HIV e são resultados da disfunção das células TCD4, dos linfócitos B com perda de células de memória e da diminuição da resposta imune humoral e também da menor capacidade fagocítica e sinalizadora dos macrófagos alveolares. Essas combinações juntas tornam esses pacientes suscetíveis a infecções pulmonares (Segal *et al.*, 2008). Apesar da incidência de pneumonia

bacteriana ter caído drasticamente após a introdução da terapia antirretroviral combinada (Brodt *et al.*, 1997; Christensen *et al.*, 2000; Sogaard *et al.*, 2008; Wunderink *et al.*, 2012), continua sendo um marco de doença avançada pela infecção pelo HIV, principalmente quando ≥ 2 episódios/ano (Segal *et al.*, 2008, 2011 e Bartlet *et al.*, 2012). Por isso, ao estudarmos as características clínicas da pneumonia nessa população, não é surpreendente encontrarmos uma população tão imunossuprimida aonde a pneumonia conduz à descoberta da sorologia positiva ou como na nossa casuística representa falha terapêutica, seja por resistência viral ou por má adesão.

Apesar de 78% dos nossos pacientes já terem sido exposto à TARVc, apenas 25% apresentavam carga viral indetectável na admissão e somente 14% estavam fazendo profilaxia para PJP, o que mostra que caso não revertida a incapacidade de aderir à terapia antirretroviral, esses pacientes permanecem suscetíveis a novos episódios de pneumonias bem como a outras IO's.

Além dos baixos níveis de CD4, outros fatores de risco para pneumonia bacteriana estão bem estabelecidos como o tabaco, uso de drogas endovenosas, drogas ilícitas inalatórias, alcoolismo, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e a própria pneumonia (Curran *et al.*, 2008). Em relação as substâncias inalatórias, o dano pulmonar relacionado à aspiração de cocaína e mais intensamente ao crack conhecido como “crack-lung disease” ou “pulmão do crack”, é bem conhecido e é resultado da altas temperatura da pasta base de cocaína volatilizada, a presença de impurezas desconhecidas e de restos de aparatos utilizados para a inalação da droga i.e. como pedaços de vidro, que eventualmente são aspirados levam à vasoconstrição pulmonar intensa, à hemorragia e ao edema alveolar e por fim, febre, hemoptise e infiltrado pulmonar se impõem (Megabrne *et al.*, 2013). No Brasil, o crack está amplamente disseminado entre usuários de drogas ilícitas de baixa renda (Santos Cruz *et al.*, 2013). No presente estudo, aproximadamente 7 (14%) pacientes relatavam abuso de álcool, 15 (31%) eram tabagistas e 17 (35%) eram usuários de drogas inalatórias como cocaína, crack e em menor percentual a maconha. Semelhante resultado foi encontrado por Cordero e cols, onde dos 355 pacientes HIV positivos com PAC, 46.4% faziam uso de drogas ilícitas inalatórias, 19.1% de drogas ilícitas endovenosas, 9.3% de alcoolismo. Pneumonia bacteriana recorrente esteve presente em 37.2% (Cordero *et al.*, 2000).

No nosso estudo, não encontramos associação estatisticamente significativa entre o abuso de drogas e a mortalidade (tabela 2). De fato, a dependência química por substâncias sabidamente lesivas ao parênquima e aos alvéolos pulmonares, foram pouco exploradas na literatura como fatores prognósticos para evolução desfavorável da PAC em pacientes HIV

positivos, ainda que representem cerca de um terço dos pacientes portadores do HIV admitidos em UTI, onde a infecção respiratória se destaca (Nickas *et al.*, 2000; Vincent *et al.*, 2004; Croda *et al.*, 2009; Barbier *et al.*, 2009). Lopez-Adeguer mostraram que 67% dos pacientes HIV positivos internados pelo influenza A (H1N1)pdm09 eram tabagistas. Promover a cessação do tabagismo bem como estimular o paciente a procurar tratamento para a sua dependência química devem ser prioridades quando se objetiva a prevenção da pneumonia independente do agente etiológico (Sheth *et al.*, 2011),.

Verificamos também um baixo percentual de pacientes vacinados para influenza e para a pneumonia pneumocócica. Apesar de a grande maioria dos estudos apontarem para uma menor produção de anticorpos em resposta à vacina para influenza na população soropositiva (mais evidente quanto menor for o valor de CD4), e também de haver a possibilidade de aumento da replicação do HIV com consequente viremia induzida pela vacina (Nelson *et al.* 1998, Kroon *et al.*, 1998, Brydak *et al.*, 2000; Tasker *et al.*, 2000; Kusinaki *et al.*, 2009), acreditamos que o baixo percentual de vacinados no nosso estudo se dê em maior parte pela não adesão dos pacientes aos protocolos e diretrizes recomendadas pelos médicos do Instituto Nacional Evandro Chagas. Em alguns casos, durante a coleta de informação com o paciente sobre a vacinação, o mesmo informava que a vacina havia sido indicada pelo médico que o acompanhava nas consultas ambulatoriais. Em nossa casuística, apenas um dos pacientes com infecção por influenza H3 havia sido previamente vacinado. Os mecanismos de disfunção das células T causada pela infecção pelo HIV, envolvidos na patogênese dos graves de influenza, são os mesmos responsáveis pela baixa resposta sorológica à vacina (Cooper *et al.* 2013), o que não justificaria a não recomendação da vacinação para influenza em pacientes portadores do HIV, independente da contagem de CD4. Inclusive, já foi relatado por alguns autores que há uma redução da morbimortalidade nos pacientes previamente vacinados (Fine *et al.*, (2001; Yamanaka *et al.*, 2013). A vacina para pneumococos e a vacina para influenza, estão entre as medidas que tem maior impacto na prevenção da pneumonia e devem ser perseguidas como meta final para os pacientes HIV positivos (Wilson and Schunemann, 2011).

7. CONCLUSÃO

Pacientes HIV positivos que internam por infecção respiratória encontram-se, na sua grande maioria, em fase avançada da infecção pelo HIV. Esses pacientes apresentam Raio-X com infiltrado multilobar e baixo nadir de CD4, características essas que se correlacionaram significativamente com o óbito. A contagem de células CD4 na admissão hospitalar, com mediana de 80 células/mm³, não se mostrou útil para predizer a mortalidade da infecção respiratória/pneumonia em nossa população, que foi bastante elevada.

Os pacientes HIV/SIDA com pneumonia comunitária apresentaram baixa pontuação no escore CRB-65, porém com mortalidade hospitalar superior àquela encontrada em estudos de validação prévia desse escore na população imunocompetente. O acréscimo de 1 ponto para pacientes com oximetria de pulso < 90%, melhorou consideravelmente o desempenho do escore em discriminar a necessidade de UTI e a mortalidade, sem prejuízo quanto ao atraso na avaliação inicial do paciente.

Em relação à etiologia, a codeteção de agentes respiratórios parece ser uma característica comum na população HIV/SIDA. O *Streptococcus pneumoniae* se confirmou como principal agente bacteriano da pneumonia adquirida na comunidade. A pesquisa do antígeno urinário para o *Streptococcus pneumoniae*, não somente forneceu um incremento diagnóstico para os casos que permaneceriam sem etiologia definida como possibilitou o diagnóstico imediato e adequação antimicrobiana. Outro ponto relevante da nossa pesquisa foi constatar que o *Mycobacterium tuberculosis* é causa importante de infecção respiratória aguda no paciente HIV/SIDA positivo. Por sua vez os vírus respiratórios aqui estudados, podem preencher uma lacuna na etiologia da PAC que até então era classificada como de causa desconhecida, ainda que seja necessária uma interpretação judiciosa ao atribuir ao agente viral identificado por swab nasofaríngeo, a causa da pneumonia.

A vigilância em SARI/SRAG para pacientes HIV positivos deve ser prolongada, uma vez que 2 dos 3 casos foram identificados com mais de 10 dias de sintomas. Além disso, o critério de vigilância em Síndrome Respiratória Aguda Grave proposto pelo Ministério da Saúde, mostrou ser de difícil aplicação na prática clínica. Apontamos para necessidade de adaptações no critério que melhor representem os pacientes HIV/SIDA com síndrome gripal e pneumonia comunitária.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abouya YL, Beaumel A, Lucas S, Dago-Akribi A, Coulibaly G, N'Dhartz M, *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia. An uncommon cause of death in African patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Mar;145(3):617–20.
2. Aliberti S, Blasi F. Clinical Stability versus Clinical Failure in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):284–91. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315640>
3. Anderson LJ. Human Bocavirus: A New Viral Pathogen. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2014 Mar 29];44(7):911–2. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/512438>
4. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock GN. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respiratory Medicine* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Mar 29];107(7):1101–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611113001327>
5. Autran B, Carcelain G, Debre P. Immune reconstitution after highly active anti-retroviral treatment of HIV infection. *Adv Exp Med Biol.* 2001;495:205–12.
6. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Larsen RA, Pankey GA, Henderson H, *et al.* Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Mar 29];27(10):937–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-008-0529-z>
7. Bantar C, Curcio D, Jasovich A, Bagnulo H, Arango Á, Bavestrello L, *et al.* Neumonía aguda adquirida en la comunidad en adultos: Actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (Consensur II). *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2010 [cited 2014 Mar 29];27:9–38. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182010000400002&script=sci_arttext
8. Barbier F, Coquet I, Legriel S, Pavie J, Darmon M, Mayaux J, *et al.* Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Mar 29];35(10):1678–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-009-1559-4>
9. Barchi E, Prati F, Parmeggiani M, Tanzi ML. Pandemic (H1N1) 2009 and HIV Co-infection. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2010 Oct [cited 2014 Mar 29];16(10):1643–4. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/10/10-0341_article.htm
10. Bartlett JG, M.D, Gallant JE, M.P.H, Pham PA, D P, *et al.* 2012 Medical Management

of HIV Infection. 16th edition. S.l.: Knowledge Source Solutions; 2012. 616 p.

11. Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human bocavirus infection, Canada. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2006 [cited 2014 Mar 29];12(5):848. Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/5/05-1424.htm>
12. Batungwanayo J, Taelman H, Lucas S, Bogaerts J, Alard D, Kagame A, *et al.* Pulmonary disease associated with the human immunodeficiency virus in Kigali, Rwanda. A fiberoptic bronchoscopic study of 111 cases of undetermined etiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jun;149(6):1591–6.
13. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, THE CAPNETZ STUDY GROUP. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia*. *Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Mar 29];260(1):93–101. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2796.2006.01657.x>
14. Behbahani H, Landay A, Patterson BK, Jones P, Pottage J, Agnoli M, *et al.* Normalization of immune activation in lymphoid tissue following highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Oct 1;25(2):150–6.
15. Bele N, Darmon M, Coquet I, Feugeas J-P, Legriel S, Adaoui N, *et al.* Diagnostic accuracy of procalcitonin in critically ill immunocompromised patients. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2011 [cited 2014 Mar 29];11(1):224. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/224/>
16. Bertino JS. Cost burden of viral respiratory infections: issues for formulary decision makers. *The American journal of medicine* [Internet]. 2002 [cited 2014 Mar 29];112(6):42–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934301010634>
17. Bjerk SM, Baker JV, Emery S, Neuhaus J, Angus B, Gordin FM, *et al.* Biomarkers and Bacterial Pneumonia Risk in Patients with Treated HIV Infection: A Case-Control Study. Hoshino Y, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2014 Mar 29];8(2):e56249. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0056249>
18. Boivin G, Serres GD, Hamelin M-E, Cote S, Argouin M, Tremblay G, *et al.* An Outbreak of Severe Respiratory Tract Infection Due to Human Metapneumovirus in a Long-Term Care Facility. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2014 Mar 29];44(9):1152–8. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/513204>
19. Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, Bogaert D. Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract. Hobman TC, editor. *PLoS Pathogens* [Internet]. 2013 Jan 10 [cited 2014 Mar 29];9(1):e1003057. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1003057>
20. Boulware DR, Daley CL, Merrifield C, Hopewell PC, Janoff EN. Rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia among HIV-infected adults with urine antigen detection. *J Infect*. 2007 Oct;55(4):300–9.
21. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 1997

Nov 15;11(14):1731–8.

22. Brogly N, Devos P, Boussekey N, Georges H, Chiche A, Leroy O. Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *Journal of Infection* [Internet]. 2007 Aug [cited 2014 Mar 29];55(2):136–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445307000394>
23. Broor S, Bharaj P, Chahar HS. Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen. *Journal of biosciences* [Internet]. 2008 [cited 2014 Mar 29];33(4):483–93. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12038-008-0067-y>
24. Brydak LB, Machala M. Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high risk groups. *Drugs*. 2000 Jul;60(1):35–53.
25. Caccia ERB, Watanabe ASA, Carraro E, Leal E, Granato C, Bellei N. Frequency of human bocavirus respiratory infections among at-risk patients in São Paulo, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* [Internet]. 2012 [cited 2014 Mar 29];54(6):307–10. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652012000600003&script=sci_arttext&tlng=pt
26. Cardoso SW, Grinsztejn B, Velasque L, Veloso VG, Luz PM, Friedman RK, *et al.* Incidence of Modifying or Discontinuing First HAART Regimen and Its Determinants in a Cohort of HIV-Infected Patients from Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Apr 15];26(8):865–74. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/aid.2009.0274>
27. Carne B, Mboussa J, Andzin M, Mbouni E, Mpele P, Datry A. *Pneumocystis carinii* is rare in AIDS in Central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1991 Feb;85(1):80.
28. Chakaya JM, Bii C, Ng'ang'a L, Amukoye E, Ouko T, Muita L, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV/AIDS patients at an urban district hospital in Kenya. *East Afr Med J*. 2003 Jan;80(1):30–5.
29. Chew KW, Yen IH, Li JZ, Winston LG. Predictors of Pneumonia Severity in HIV-Infected Adults Admitted to an Urban Public Hospital. *AIDS Patient Care and STDs* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Mar 29];25(5):273–7. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/apc.2010.0365>
30. Choi S-H, Hong S-B, Ko G-B, Lee Y, Park HJ, Park S-Y, *et al.* Viral Infection in Patients with Severe Pneumonia Requiring Intensive Care Unit Admission. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2014 Mar 29];186(4):325–32. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201112-2240OC>
31. Christensen D, Feldman C, Rossi P, Marrie T, Blasi F, Luna C, *et al.* HIV infection does not influence clinical outcomes in hospitalized patients with bacterial community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 15;41(4):554–6.
32. Cilloniz C, Torres A, Polverino E, Gabarrus A, Amaro R, Moreno E, *et al.* Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial

- aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2014 Feb 13;
33. Cohen C, Moyes J, Tempia S, Groom M, Walaza S, Pretorius M, *et al*. Severe influenza-associated respiratory infection in high HIV prevalence setting, South Africa, 2009-2011. *Emerging Infect Dis*. 2013 Nov;19(11):1766–74.
 34. Cooper CL. Pandemic H1N12009 influenza and HIV: a review of natural history, management and vaccine immunogenicity. *Current Opinion in Infectious Diseases* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Mar 29];25(1):26–35. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001432-201202000-00006>
 35. Cordero E, Pachón J, Rivero A, Girón JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, *et al*. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: validation of severity criteria. *The Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2063–8.
 36. Cunha BA, Syed U, Hage JE. Respiratory syncytial virus (RSV) community-acquired pneumonia (CAP) in a hospitalized adult with human immunodeficiency virus (HIV) mimicking influenza A and *Pneumocystis (carinii) jiroveci* pneumonia (PCP). *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Mar 29];41(1):76–82. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147956311002731>
 37. Curran A, Falcó V, Crespo M, Martinez X, Ribera E, Villar del Saz S, *et al*. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Medicine* [Internet]. 2008 Sep [cited 2014 Mar 29];9(8):609–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1293.2008.00603.x>
 38. Daher EF, Silva GB, Barros FAS, Takeda CFV, Mota RMS, Ferreira MT, *et al*. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil: HIV and disseminated histoplasmosis. *Tropical Medicine & International Health* [Internet]. 2007 Sep 14 [cited 2014 Mar 29];12(9):1108–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3156.2007.01894.x>
 39. Davis JL, Morris A, Kallet RH, Powell K, Chi AS, Bensley M, *et al*. Low tidal volume ventilation is associated with reduced mortality in HIV-infected patients with acute lung injury. *Thorax* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2014 Mar 29];63(11):988–93. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2008.095786>
 40. De Amorim Corrêa R, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, Frare RL, Silva APC, Lemos ACM, *et al*. Diretrizes da SBPT. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2009 [cited 2014 Mar 29];35(6):574–601. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n6/v35n6a11.pdf>
 41. Dimopoulos G, Lerikou M, Tsiodras S, Chranioti A, Perros E, Anagnostopoulou U, *et al*. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Mar 29];25(1):12–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094553911001428>

42. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, *et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *Jama* [Internet]. 2009 [cited 2014 Mar 29];302(17):1880–7. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184798>
43. Elvin KM, Lumbwe CM, Luo NP, Björkman A, Källenius G, Linder E. *Pneumocystis carinii* is not a major cause of pneumonia in HIV infected patients in Lusaka, Zambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989 Aug;83(4):553–5.
44. Falcó V, Fernández de Sevilla T, Alegre J, Barbé J, Ferrer A, Ocaña I, *et al.* Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: a prospective study of 68 episodes. *Eur Respir J.* 1994 Feb;7(2):235–9.
45. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis.* 2006 Feb 15;42(4):518–24.
46. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis.* 2006 Feb 15;42(4):518–24.
47. Farias NE, Chester LGC. Tendências da morbimortalidade por AIDS e condições socioeconômicas no município de São Paulo, 1994 a 2001. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2004 [cited 2014 Mar 29];7(4):489–502. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v7n4/11.pdf>
48. Feikin DR, Jagero G, Aura B, Bigogo GM, Oundo J, Beall BW, *et al.* High rate of pneumococcal bacteremia in a prospective cohort of older children and adults in an area of high HIV prevalence in rural western Kenya. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2010 [cited 2014 Mar 29];10(1):186. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/186>
49. Feikin DR, Njenga MK, Bigogo G, Aura B, Aol G, Audi A, *et al.* Etiology and Incidence of Viral and Bacterial Acute Respiratory Illness among Older Children and Adults in Rural Western Kenya, 2007–2010. Halsey ES, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 Aug 24 [cited 2014 Mar 29];7(8):e43656. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0043656>
50. Feldman C, Anderson R. Antibiotic Resistance of Pathogens Causing Community-Acquired Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):232–43. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315635>
51. Feldman C, Klugman KP, Yu VL, Ortqvist A, Chouh CCC, Chedid MBF, *et al.* Bacteraemic pneumococcal pneumonia: Impact of HIV on clinical presentation and outcome. *Journal of Infection* [Internet]. 2007 Aug [cited 2014 Mar 29];55(2):125–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445307000928>
52. Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, Glover L, Zeller B, Wong SJ, *et al.* Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. *Clin Infect Dis.* 2001 Jun 15;32(12):1784–91.
53. Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, *et al.* Human Bocavirus: A Novel Parvovirus Epidemiologically Associated with Pneumonia

- Requiring Hospitalization in Thailand. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2007 Apr [cited 2014 Mar 29];195(7):1038–45. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/512163>
54. Gallant JE, Pham PA, Johns Hopkins University. *Johns Hopkins HIV guide: management of HIV infection and its complications*. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2012.
 55. Garbino J, Inoubli S, Mossdorf E, Weber R, Tamm M, Soccia P, *et al*. Respiratory viruses in HIV-infected patients with suspected respiratory opportunistic infection. *AIDS*. 2008 Mar 30;22(6):701–5.
 56. Garcia J, Espejo V, Nelson M, Sovero M, Villaran MV, Gomez J, *et al*. Human rhinoviruses and enteroviruses in influenza-like illness in Latin America. *Virology journal* [Internet]. 2013 [cited 2014 Mar 29];10(1):305. Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1743-422X-10-305.pdf>
 57. Garcia J, Sovero M, Kochel T, Laguna-Torres VA, Gamero ME, Gomez J, *et al*. Human metapneumovirus strains circulating in Latin America. *Arch Virol*. 2012 Mar;157(3):563–8.
 58. Giannella M, Rodríguez-Sánchez B, Roa PL, Catalán P, Muñoz P, de Viedma DG, *et al*. Should lower respiratory tract secretions from intensive care patients be systematically screened for influenza virus during the influenza season? *Crit Care* [Internet]. 2012 [cited 2014 Mar 29];16:R104. Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/cc11387.pdf>
 59. Goswami ND, Pfeiffer CD, Horton JR, Chiswell K, Tasneem A, Tsalik EL. The state of infectious diseases clinical trials: a systematic review of ClinicalTrials.gov. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e77086.
 60. Greenberg SB. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of medicine* [Internet]. 2002 [cited 2014 Mar 29];112(6):28–32. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934301010610>
 61. Grünberg K, Sterk PJ. Rhinovirus infections: induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 1999 [cited 2014 Mar 29];29(s2):65–73. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2222.1999.00011.x/full>
 62. Günthard HF, Wong JK, Spina CA, Ignacio C, Kwok S, Christopherson C, *et al*. Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2000 Feb;181(2):522–31.
 63. Gupta A, Mody P, Gupta S. A Case of Respiratory Syncytial Virus Infection in an HIV-Positive Adult. *Case Reports in Infectious Diseases* [Internet]. 2012 [cited 2014 Mar 29];2012:1–3. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/criid/2012/267028/>
 64. Gwaltney Jr JM. Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections.

- The American journal of medicine [Internet]. 2002 [cited 2014 Mar 29];112(6):13–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934301010592>
65. Haas LE, de Rijk NX, Thijsen SF. Human metapneumovirus infections on the ICU: a report of three cases. *Annals of intensive care* [Internet]. 2012 [cited 2014 Mar 29];2(1):1–6. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1186/2110-5820-2-30>
 66. Han LL, Alexander JP, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: an assessment of disease burden. *Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1999 [cited 2014 Mar 29];179(1):25–30. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/content/179/1/25.short>
 67. Hara K, Yahara K, Gotoh K, Nakazono Y, Kashiwagi T, Imamura Y, *et al.* Clinical study concerning the relationship between community-acquired pneumonia and viral infection in northern Thailand. *Internal Medicine(Tokyo, 1992)* [Internet]. 2011 [cited 2014 Mar 29];50(9):991–8. Available from: http://beid.ddc.moph.go.th/research/admin/file_full/BEID_Research_Full_5056.pdf
 68. Hargreaves NJ, Kadzakuanja O, Phiri S, Lee CH, Tang X, Salaniponi FM, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients being registered for smear-negative pulmonary tuberculosis in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001 Aug;95(4):402–8.
 69. Harris JR, Lindsley MD, Henchaichon S, Poonwan N, Naorat S, Prapasiri P, *et al.* High Prevalence of Cryptococcal Infection Among HIV-Infected Patients Hospitalized With Pneumonia in Thailand. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2014 Mar 29];54(5):e43–e50. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir903>
 70. Hayden FG. Introduction: emerging importance of the rhinovirus. *The American Journal of Medicine.* 2002;112(6):1–3.
 71. Herrero F, Olivas J. Microbiology and Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):220–31. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315634>
 72. Hira SK, Dupont HL, Lanjewar DN, Dholakia YN. Severe weight loss: the predominant clinical presentation of tuberculosis in patients with HIV infection in India. *Natl Med J India.* 1998 Dec;11(6):256–8.
 73. Homes EC. RNA virus genomic: a world of possibilities. *J Clin Invest.* 2009;119:2488–95
 74. Horster S, Laubender RP, Lehmeier L, Ankerst DP, Eberle J, Reinert R, *et al.* Influence of antiretroviral therapy on immunogenicity of simultaneous vaccinations against influenza, pneumococcal disease and hepatitis A and B in human immunodeficiency virus positive individuals. *Journal of Infection* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 Mar 29];61(6):484–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445310002926>
 75. Hosseinneshad A, Rapose A. Cryptococcal meningoencephalitis after H1N1

- influenza. Case Reports [Internet]. 2012 Jan 10 [cited 2014 Mar 29];2012(jan10 1):bcr1120115224–bcr1120115224. Available from: <http://casereports.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bcr.11.2011.5224>
76. Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, Boon S d., Kovacs J, Meshnick S, *et al.* HIV-Associated Pneumocystis Pneumonia. Proceedings of the American Thoracic Society [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2014 Apr 15];8(3):294–300. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.201009-062WR>
 77. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. Respirology [Internet]. 2009 May [cited 2014 Mar 29];14(4):474–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1843.2009.01534.x>
 78. Hull MW, Phillips P, Montaner JSG. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS. Chest. 2008 Dec;134(6):1287–98.
 79. Hull MW, Phillips P, Montaner JSG. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS. Chest. 2008 Dec;134(6):1287–98.
 80. Huson MAM, Stolp SM, van der Poll T, Grobusch MP. Community-Acquired Bacterial Bloodstream Infections in HIV-Infected Patients: A Systematic Review. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2014 Mar 29];58(1):79–92. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cit596>
 81. Jacob ST, Pavlinac PB, Nakiyingi L, Banura P, Baeten JM, Morgan K, *et al.* Mycobacterium tuberculosis bacteremia in a cohort of HIV-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda-high frequency, low clinical sand derivation of a clinical prediction score. PLoS ONE. 2013;8(8):e70305.
 82. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, *et al.* Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. New England Journal of Medicine [Internet]. 2009 [cited 2014 Mar 29];361(20):1935–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0906695>
 83. Jambo KC, Sepako E, Fullerton DG, Mzinza D, Glennie S, Wright AK, *et al.* Bronchoalveolar CD4+ T cell responses to respiratory antigens are impaired in HIV-infected adults. Thorax [Internet]. 2011 May 1 [cited 2014 Mar 29];66(5):375–82. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2010.153825>
 84. Johnson DH, Carriere KC, Houston S, Jin Y, Predy G, Gill J, *et al.* Hospitalization for community-acquired pneumonia in Alberta patients with human immunodeficiency virus infections: a case control study. Can Respir J. 2003 Aug;10(5):265–70.
 85. Kahn JS. Epidemiology of Human Metapneumovirus. Clinical Microbiology Reviews [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2014 Mar 29];19(3):546–57. Available from: <http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.00014-06>
 86. Kibiki GS, Beckers P, Mulder B, Arens T, Mueller A, Boeree MJ, *et al.* Aetiology and presentation of HIV/AIDS-associated pulmonary infections in patients presenting for bronchoscopy at a referral hospital in northern Tanzania. East Afr Med J. 2007 Sep;84(9):420–8.

87. Kim JS, Lim CS, Kim YK, Lee KN, Lee CK. Human Bocavirus in Patients with Respiratory Tract Infection. *The Korean Journal of Laboratory Medicine* [Internet]. 2011 [cited 2014 Mar 29];31(3):179. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3343/kjlm.2011.31.3.179>
88. Klein MB, Lu Y, DelBalso L, Cote S, Boivin G. Influenzavirus Infection Is a Primary Cause of Febrile Respiratory Illness in HIV-Infected Adults, Despite Vaccination. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2007 Jul 15 [cited 2014 Mar 29];45(2):234–40. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/518986>
89. Klein MB, Yang H, DelBalso L, Carbonneau J, Frost E, Boivin G. Viral Pathogens Including Human Metapneumovirus Are the Primary Cause of Febrile Respiratory Illness in HIV- Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2014 Mar 29];201(2):297–301. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/649587>
90. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmion BP, *et al.* Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* [Internet]. 1998 [cited 2014 Mar 29];158(3):998–1001. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.158.3.9711092>
91. Kroon FP, Rimmelzwaan GF, Roos MT, Osterhaus AD, Hamann D, Miedema F, *et al.* Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998 Dec 3;12(17):F217–223.
92. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, *et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *Jama* [Internet]. 2009 [cited 2014 Mar 29];302(17):1872–9. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184799>
93. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2009 [cited 2014 Mar 29];9(8):493–504. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309909701756>
94. Lala SG, Madhi SA, Pettifor JM. The discriminative value of C-reactive protein levels in distinguishing between community-acquired bacteraemic and respiratory virus-associated lower respiratory tract infections in HIV-1-infected and -uninfected children. *Ann Trop Paediatr*. 2002 Sep;22(3):271–9.
95. Lala SG, Madhi SA, Pettifor JM. The discriminative value of C-reactive protein levels in distinguishing between community-acquired bacteraemic and respiratory virus-associated lower respiratory tract infections in HIV-1-infected and -uninfected children. *Ann Trop Paediatr*. 2002 Sep;22(3):271–9.
96. Lamson D, Renwick N, Kapoor V, Liu Z, Palacios G, Ju J, *et al.* MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. *J Infect Dis*. 2006 Nov 15;194(10):1398–402.
97. Lawn SD. Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis

- of HIV-associated tuberculosis: a state of the art review. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2012 [cited 2014 Mar 29];12(1):103. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/103>
98. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2012 [cited 2014 Mar 29];12(3):201–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309911702511>
 99. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piñer R, *et al.* Severe Community- Acquired Pneumonia: Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2009 Feb 15 [cited 2014 Mar 29];48(4):377–85. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/596307>
 100. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Horowitz S, Friedman MG, Leiononen M, *et al.* Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* [Internet]. 1996 [cited 2014 Mar 29];51(2):179–84. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/51/2/179.short>
 101. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, *et al.* BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2014 Apr 21];64(Suppl 3):iii1–iii55. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2009.121434>
 102. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med.* 2001 Feb 12;161(3):441–6.
 103. Lockman S, Hone N, Kenyon TA, Mwasekaga M, Villauthapillai M, Creek T, *et al.* Etiology of pulmonary infections in predominantly HIV-infected adults with suspected tuberculosis, Botswana. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* [Internet]. 2003 [cited 2014 Mar 29];7(8):714–23. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtd/2003/00000007/00000008/art00003>
 104. López-Aldeguer J, Iribarren JA, Valencia E, Barquilla E, Knobel H, Santos J, *et al.* Outcomes in HIV-infected patients admitted due to pandemic influenza. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 Mar 29];30(10):608–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X12001139>
 105. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, *et al.* Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *Jama* [Internet]. 2009 [cited 2014 Mar 29];302(17):1896–902. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184820>
 106. Mackay IM. Human Bocavirus: Multisystem Detection Raises Questions about Infection. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2007 Oct [cited 2014 Mar

- 29];196(7):968–70. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/521311>
107. Madeddu G, Laura Fiori M, Stella Mura M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 May;16(3):201–7.
 108. Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, van Niekerk N, Cutland C, Little T, *et al*. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2006 [cited 2014 Mar 29];193(9):1236–43. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/content/193/9/1236.short>
 109. Malin AS, Gwanzura LK, Klein S, Robertson VJ, Musvaire P, Mason PR. *Pneumocystis carinii* pneumonia in Zimbabwe. *Lancet*. 1995 Nov 11;346(8985):1258–61.
 110. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
 111. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, *et al*. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2014 Mar 29];44(Supplement 2):S27–S72. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/511159>
 112. Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Martinez E, Garcia E, *et al*. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2014 Mar 29];21(2):209–14. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.03.00058802>
 113. Marrie T, Costain N, La Scola B, Patrick W, Forgie S, Xu Z, *et al*. The Role of Atypical Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):244–56. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315636>
 114. Martínez E, Marcos M, Hoyo-Ulloa I, Antón A, Sánchez M, Vilella A, *et al*. Influenza A H1N1 in HIV-infected adults*: Influenza A H1N1 in HIV-positive adults. *HIV Medicine* [Internet]. 2011 Apr [cited 2014 Mar 29];12(4):236–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1293.2010.00905.x>
 115. MBBS AKA, PhD AHHLM, MD SP, more & 2. *Cellular and Molecular Immunology: with STUDENT CONSULT Online Access, 7e*. 7 edition. Philadelphia: Saunders; 2011. 560 p.
 116. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tierney C, Jahed NC, Melbourne K, *et al*. Associations of inflammatory markers with AIDS and non-AIDS clinical events after initiation of antiretroviral therapy: AIDS clinical trials group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Feb 1;65(2):167–74.
 117. McCullers JA. Insights into the Interaction between Influenza Virus and Pneumococcus. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2014 Mar 29];19(3):571–82. Available from: <http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.00058-05>

118. Mégarbane B, Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: features and mechanisms. *Chem Biol Interact*. 2013 Dec 5;206(3):444–51.
119. Mendez-Tellez PA, Damluji A, Ammerman D, Colantuoni E, Fan E, Sevransky JE, *et al*. Human immunodeficiency virus infection and hospital mortality in acute lung injury patients: *Critical Care Medicine* [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 Apr 20];38(7):1530–5. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201007000-00004>
120. Miller-Catchpole R, Variakojis D, Anastasi J, Abrahams C. The Chicago AIDS autopsy study: opportunistic infections, neoplasms, and findings from selected organ systems with a comparison to national data. *Chicago Associated Pathologists. Mod Pathol*. 1989 Jul;2(4):277–94.
121. Ministério da Saúde. Protocolo de Tratamento de Influenza [Internet]. 2013 [cited 2014 Mar 29]. Available from: <http://www.slideshare.net/MinSaude/protocolo-de-tratamento-de-influenza>
122. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *The American journal of medicine* [Internet]. 2002 [cited 2014 Mar 29];112(6):4–12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934301010580>
123. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 2000 [cited 2014 Mar 29];160(21):3243–7. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=485554>
124. Mor SM, Aminawung JA, Demaria A Jr, Naumova EN. Pneumonia and influenza hospitalization in HIV-positive seniors. *Epidemiol Infect*. 2011 Sep;139(9):1317–25.
125. Moreno CM, Solís YO, O’Ryan MG. Human bocavirus: studies in the literature and in Chile. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2009 [cited 2014 Mar 29];26(6):504–10. Available from: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v26n6/art03.pdf>
126. Morris A, Crothers K, Beck JM, Huang L, on behalf of the American Thoracic Society Committee on HIV Pulmonary Disease. An Official ATS Workshop Report: Emerging Issues and Current Controversies in HIV-Associated Pulmonary Diseases. *Proceedings of the American Thoracic Society* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2014 Mar 29];8(1):17–26. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.2009-047WS>
127. Morris A, Creasman J, Turner J, Luce JM, Wachter RM, Huang L. Intensive Care of Human Immunodeficiency Virus–infected Patients during the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2002 Aug [cited 2014 Mar 29];166(3):262–7. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.2111025>
128. Mortensen E, Metersky M. Long-Term Mortality after Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):319–24. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315644>

129. Müller A, Klinkenberg D, Vehreschild J, Cornely O, Tillmann RL, Franzen C, *et al.* Low prevalence of human metapneumovirus and human bocavirus in adult immunocompromised high risk patients suspected to suffer from *Pneumocystis pneumonia*. *J Infect.* 2009 Mar;58(3):227–31.
130. Murdoch DR, Chambers ST. Atypical pneumonia—time to breathe new life into a useful term? *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2009 [cited 2014 Mar 29];9(8):512–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309909701483>
131. Myint PK, Kwok CS, Majumdar SR, Eurich DT, Clark AB, Espana PP, *et al.* The International Community-Acquired Pneumonia (CAP) Collaboration Cohort (ICCC) study: rationale, design and description of study cohorts and patients. *BMJ Open* [Internet]. 2012 May 21 [cited 2014 Mar 29];2(3):e001030–e001030. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmjopen-2012-001030>
132. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, *et al.* Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Apr 17];378(9807):1917–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611610519>
133. Nelson KE, Clements ML, Miotti P, Cohn S, Polk BF. The influence of human immunodeficiency virus (HIV) infection on antibody responses to influenza vaccines. *Ann Intern Med.* 1988 Sep 1;109(5):383–8.
134. Nickas G, Wachter RM. Outcomes of intensive care for patients with human immunodeficiency virus infection. *Archives of internal medicine* [Internet]. 2000 [cited 2014 Apr 20];160(4):541–7. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=485236>
135. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, *et al.* Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Nov;148(5):1418–26.
136. Niederman M, Luna C. Community-Acquired Pneumonia Guidelines: A Global Perspective. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):298–310. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315642>
137. Nowaseb V, Gaeb E, Fraczek MG, Richardson MD, Denning DW. Frequency of *Pneumocystis jirovecii* in sputum from HIV and TB patients in Namibia. *J Infect Dev Ctries.* 2014 Mar;8(3):349–57.
138. Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Human vaccines & immunotherapeutics* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2014 Mar 29];8(2):161–73. Available from: <http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/article/18432/>
139. Okwera A, Bwanga F, Najjingo I, Mulumba Y, Mafigiri DK, Whalen CC, *et al.*

- Aetiology of pulmonary symptoms in HIV-infected smear negative recurrent PTB suspects in Kampala, Uganda: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82257.
140. Ormsby CE, de la Rosa-Zamboni D, Vázquez-Pérez J, Ablanedo-Terrazas Y, Vega-Barrientos R, Gómez-Palacio M, *et al.* Severe 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection and increased mortality in patients with late and advanced HIV disease: *AIDS* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Mar 29];25(4):435–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201102200-00005>
 141. Pacheco AG, Durovni B, Cavalcante SC, Lauria LM, Moore RD, Moulton LH, *et al.* AIDS-Related Tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. Castro A, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2008 Sep 10 [cited 2014 Apr 15];3(9):e3132. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0003132>
 142. Palese P and Shaw M. Orthomyoviridae: The viruses and their replication. *Fields Virology* (ed. By DM Knipe and PM Howley), (2007) pag.1647 – 1690. Lippincott Williams & Wilkins., Philadelphia.
 143. Pereira J, Paiva J, Rello J. Assessing Severity of Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):272–83. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315639>
 144. Perelló R, Miró Ò, Marcos MA, Almela M, Bragulat E, Sánchez M, *et al.* Predicting bacteremic pneumonia in HIV-1–infected patients consulting the ED. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2010 May [cited 2014 Apr 15];28(4):454–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675709000485>
 145. Peters PJ, Skarbinski J, Louie JK, Jain S, New York City Department of Health Swine Flu Investigation Team, Roland M, *et al.* HIV-Infected Hospitalized Patients with 2009 Pandemic Influenza A (pH1N1)--United States, Spring and Summer 2009. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2014 Mar 29];52(Supplement 1):S183–S188. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/ciq036>
 146. Powell K, Davis JL, Morris AM, Chi A, Bensley MR, Huang L. Survival for patients With HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest*. 2009 Jan;135(1):11–7.
 147. Restrepo M, Anzueto A. Global Trends in Community-Acquired Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):211–2. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315646>
 148. Robbins NM, Kumar A, Blair BM. Legionella pneumophila infection presenting as headache, confusion and dysarthria in a human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) positive patient: case report. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2012 [cited 2014 Mar 29];12(1):225. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/225>
 149. Robertson SE, Roca A, Alonso P, Simoes EA, Kartasasmita CB, Olaleye DO, *et al.* Respiratory syncytial virus infection: denominator-based studies in Indonesia,

- Mozambique, Nigeria and South Africa. *Bulletin of the World Health Organization* [Internet]. 2004 [cited 2014 Mar 29];82(12):914–22. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0042-96862004001200007&script=sci_arttext
150. Roembke F, Heinzow HS, Gosseling T, Heinecke A, Domagk D, Domschke W, *et al.* Clinical outcome and predictors of survival in patients with pneumocystis jirovecii pneumonia--results of a tertiary referral centre. *Clin Respir J.* 2014 Jan;8(1):86–92.
 151. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet.* 2011 Apr 9;377(9773):1264–75.
 152. Ryu YJ, Koh W-J, Kang EH, Suh GY, Chung MP, Kim H, *et al.* Prognostic factors in pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Respirology.* 2007 May;12(3):406–11.
 153. Sage EK, Noursadeghi M, Evans HE, Parker SJ, Copas AJ, Edwards SG, *et al.* Prognostic value of C-reactive protein in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *International Journal of STD & AIDS* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2014 Mar 29];21(4):288–92. Available from: <http://std.sagepub.com/lookup/doi/10.1258/ijsa.2010.009551>
 154. Sanders KM, Marras TK, Chan CK. Pneumonia severity index in the immunocompromised. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society* [Internet]. 2006 [cited 2014 Mar 29];13(2):89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2539011/>
 155. Santos Cruz M, Andrade T, Bastos FI, Leal E, Bertoni N, Lipman L, *et al.* Patterns, determinants and barriers of health and social service utilization among young urban crack users in Brazil. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:536.
 156. Sarkar P, Rasheed HF. Clinical review: Respiratory failure in HIV-infected patients—a changing picture. *mortality* [Internet]. 2013 [cited 2014 Apr 15];10(11):12. Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/cc12552.pdf>
 157. Saúde BM da. *Recomendações para o controle da tuberculose: guia rápido para profissionais de saúde.* 2012 Jan 12 [cited 2014 Apr 23]; Available from: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/23>
 158. Schnell D, Mayaux J, de Bazelaire C, Legoff J, Feuillet S, Scieux C, *et al.* Risk factors for pneumonia in immunocompromised patients with influenza. *Respiratory Medicine* [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 Mar 29];104(7):1050–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611110000491>
 159. Schoffelen AF, van Lelyveld SFL, Barth RE, Gras L, de Wolf F, Netea MG, *et al.* Lower incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among Africans in the Netherlands host or environmental factors? *AIDS.* 2013 Apr 24;27(7):1179–84.
 160. Segal LN, Methe BA, Nolan A, Hoshino Y, Rom WN, Dawson R, *et al.* HIV-1 and Bacterial Pneumonia in the Era of Antiretroviral Therapy. *Proceedings of the American Thoracic Society* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2014 Mar 29];8(3):282–7. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.201006-044WR>

161. Shankar EM. Seroprevalence of *Mycoplasma pneumoniae* in HIV-infected patients using a microparticle agglutination test. *Journal of Medical Microbiology* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2014 Mar 29];55(6):759–63. Available from: <http://jmm.sgmjournals.org/cgi/doi/10.1099/jmm.0.46402-0>
162. Shankar EM, Kumarasamy N, Vignesh R, Balakrishnan P, Solomon SS, Murugavel KG, *et al.* Epidemiological studies on pulmonary pathogens in HIV-positive and -negative subjects with or without community-acquired pneumonia with special emphasis on *Mycoplasma pneumoniae*. *Jpn J Infect Dis.* 2007 Nov;60(6):337–41.
163. Sheth AN, Althoff KN, Brooks JT. Influenza Susceptibility, Severity, and Shedding in HIV-Infected Adults: A Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2011 Jan 15 [cited 2014 Mar 29];52(2):219–27. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/ciq110>
164. Short KR, Kroeze EJ, Fouchier RA, Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2014 [cited 2014 Mar 29];14(1):57–69. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147330991370286X>
165. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2010 [cited 2014 Apr 15];10(1):54. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/54/>
166. Simoes EA. Overlap between respiratory syncytial virus infection and influenza. *The Lancet.* 2001;358(9291):1382–3.
167. Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, DeByle C, Pruitt L, Hummel KB, *et al.* Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 Mar 29];82(7):1282–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.21790>
168. Sligl WI, Marrie TJ. Severe Community-Acquired Pneumonia. *Critical Care Clinics* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Mar 29];29(3):563–601. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070413000262>
169. Soeiro A de M, Hovnanian ALD, Parra ER, Canzian M, Capelozzi VL. Post-mortem histological pulmonary analysis in patients with HIV/AIDS. *Clinics* [Internet]. 2008 [cited 2014 Mar 29];63(4):497–502. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322008000400014&lng=en&nrm=iso&tlng=en
170. Sogaard OS, Lohse N, Gerstoft J, Kronborg G, Ostergaard L, Pedersen C, *et al.* Hospitalization for Pneumonia among Individuals With and Without HIV Infection, 1995–2007: A Danish Population- Based, Nationwide Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2014 Mar 29];47(10):1345–53. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/592692>
171. Souza TML, Salluh JIF, Bozza FA, Mesquita M, Soares M, Motta FC, *et al.* H1N1pdm Influenza Infection in Hospitalized Cancer Patients: Clinical Evolution and Viral Analysis. Fessler MB, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2010 Nov 30 [cited 2014 Apr

- 15];5(11):e14158. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0014158>
172. Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2002 [cited 2014 Mar 29];8(9):897–901. Available from: <http://stacks.cdc.gov/ObjectView?pid=cdc:13942&dsid=DS1&mimeType=application/pdf>
 173. Tempia S, Walaza S, Viboud C, Cohen AL, Madhi SA, Venter M, *et al.* Mortality Associated With Seasonal and Pandemic Influenza and Respiratory Syncytial Virus Among Children <5 Years of Age in a High HIV Prevalence Setting--South Africa, 1998-2009. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1241–9.
 174. Torres A, Ramirez P, Montull B, Menéndez R. Biomarkers and Community-Acquired Pneumonia: Tailoring Management with Biological Data. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):266–71. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315638>
 175. Touchie C, Marrie TJ. Comparison of community-acquired pneumonia requiring admission to hospital in HIV-and non-HIV-infected patients. *The Canadian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1996 [cited 2014 Mar 29];7(4):253. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3327412/>
 176. Treanor, JJ (7th ed), “Influenza viruses, Including Avian Influenza and Swine influenza”, in Mandell, Douglas and Bennett’s (orgs.), *Principles and Practices of Infectious Diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010, págs 2265-2288.
 177. Tsigrelis C, Berbari E, Temesgen Z. Viral opportunistic infections in HIV-infected adults. *J Med Liban*. 2006 Jun;54(2):91–6.
 178. Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano K, Ardito F, Pirroni T, Cauda R, *et al.* Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: analysis of risk factors and prognostic indicators. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998 May 1;18(1):39–45.
 179. Uyeki TM. Preventing and Controlling Influenza with Available Interventions. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 [cited 2014 Mar 29]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1400034>
 180. Van Woensel JBM, van Aalderen WMC, Kimpen JLL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ*. 2003 Jul 5;327(7405):36–40.
 181. Vines C, Dean N. Technology Implementation Impacting the Outcomes of Patients with CAP. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):292–7. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315641>
 182. Von Reyn CF, Kimambo S, Mtei L, Arbeit RD, Maro I, Bakari M, *et al.* Disseminated tuberculosis in human immunodeficiency virus infection: ineffective immunity, polyclonal disease and high mortality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Aug;15(8):1087–92.

183. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Archives of internal medicine* [Internet]. 2008 [cited 2014 Mar 29];168(22):2489–96. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=773459>
184. Walzer PD and Smulian AG, (7th ed), “Pneumocystis Species”, in Mandell, Douglas and Bennett’s (orgs.), *Principles and Practices of Infectious Diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010, págs 3377-3390.
185. Wasserman S, Engel ME, Mendelson M. Burden of pneumocystis pneumonia in HIV-infected adults in sub-Saharan Africa: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2013;2:112.
186. Watanabe H, Asoh N, Kobayashi S, Watanabe K, Oishi K, Nagatake T, *et al*. Clinical and microbiological characteristics of community-acquired pneumonia among human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2008 [cited 2014 Mar 29];14(2):105–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X08707815>
187. Waterer G. Community-Acquired Pneumonia: Genomics, Epigenomics, Transcriptomics, Proteomics, and Metabolomics. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):257–65. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315637>
188. Wiemken T, Peyrani P, Ramirez J. Global Changes in the Epidemiology of Community-Acquired Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):213–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315633>
189. Wilson KC, Schünemann HJ. An Appraisal of the Evidence Underlying Performance Measures for Community-acquired Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Mar 29];183(11):1454–62. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201009-1451PP>
190. Winther B. Rhinovirus Infections in the Upper Airway. *Proceedings of the American Thoracic Society* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2014 Mar 29];8(1):79–89. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.201006-039RN>
191. World Health Organization, WHO Global Influenza Surveillance Network. *Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza*. Geneva: World Health Organization; 2011.
192. Worodria W, Okot-Nwang M, Yoo SD, Aisu T. Causes of lower respiratory infection in HIV-infected Ugandan adults who are sputum AFB smear-negative. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 Feb;7(2):117–23.
193. Wunderink R, Mandell L. Adjunctive Therapy in Community-Acquired Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Mar 29];33(03):311–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1315643>
194. Wunderink RG, Niederman MS. Update in Respiratory Infections 2011. *American*

- Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2014 Mar 29];185(12):1261–5. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201203-0540UP>
195. Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M, Kikuchi Y, Takahashi T, Kimura S, *et al.* Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Jun 1;39(2):167–73.
 196. Yone EWP, Balkissou AD, Kengne AP, Kuaban C. Influence of HIV infection on the clinical presentation and outcome of adults with acute community-acquired pneumonia in Yaounde, Cameroon: a retrospective hospital-based study. *BMC pulmonary medicine* [Internet]. 2012 [cited 2014 Mar 29];12(1):46. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/12/46/>
 197. Yoo SD, Cattamanchi A, Den Boon S, Worodria W, Kitembo H, Huang L, *et al.* Clinical significance of normal chest radiographs among HIV-seropositive patients with suspected tuberculosis in Uganda: Normal CXR in patients with suspected TB. *Respirology* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Mar 29];16(5):836–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1843.2011.01981.x>
 198. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Feb 21 [cited 2014 Apr 15];368(8):745–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1200894>
 199. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 1 Viruses resistant to oseltamivir (Tamiflu) identified. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009 Jul 17;84(29):299–399.
 200. Boletim Epidemiológico Aids e DST - 2012 | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais [Internet]. 2014 [cited 2014 Apr 17]. Available from: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2012/boletim-epidemiologico-aids-e-dst-2012>
 201. WHO | Global tuberculosis report 2013 [Internet]. WHO. 2014 [cited 2014 Apr 17]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
 202. WHO | Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza [Internet]. WHO. 2014 [cited 2014 Mar 29]. Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/
 203. WHO | Revised Global Burden of Disease (GBD) 2002 estimates [Internet]. WHO. 2014 [cited 2014 Apr 17]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional_2002_revised/en/
 204. WHO | WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza [Internet]. WHO. 2014 [cited 2014 Apr 17]. Available from: http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/
 205. WHO | WHO global technical consultation: global standards and tools for influenza surveillance [Internet]. WHO. 2014 [cited 2014 Apr 17]. Available from: http://www.who.int/influenza/resources/documents/technical_consultation/en/

206. WHO Regional Office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans [Internet]. 2014 [cited 2014 Apr 17]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/publications/2009/who-regional-office-for-europe-guidance-for-sentinel-influenza-surveillance-in-humans>

ANEXOS

ANEXO A - SUMÁRIO DO ESCORE CURB65:

- **C: confusão mental**
- **U: uréia maior que 20mg/dL**
- **R: frequência respiratória ≥ 30 ipm**
- **B: hipotensão definida por PA sistólica < 90 mmHg e/ou PA diastólica ≤ 60 mmHg**

Adaptado de Lim *et al.*, 2009

ANEXO B - PNEUMONIA SEVERITY INDEX (PSI)

Pneumonia Severity Index (PSI) Scoring System		
Score	Classe de risco do PSI	Mortalidade 30 dias
Classe de risco 1 no PSI score = idade >50 anos e ausência de malignidade, doença cerebro-vascular, renal ou hepática e ausência de confusão mental, Frequência cardíaca < 125 bpm, PA sistólica > 90mmHg, T^o C 35-40		
	1	0.1%
≤ 70 pontos	2	0.6%
71-90 pontos	3	0.9%
91-130 pontos	4	9.3%
> 130 pontos	5	27%

Adaptado de Fine MJ *et al.*, 1997

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Termo de Consentimento LIVRE E ESCLARECIDO

Infecção Respiratória Aguda Grave no paciente HIV positivo: aspectos clínicos e epidemiológicos

Justificativa e objetivos

Infecção respiratória é a principal causa de internação em pacientes com infecção pelo HIV. O objetivo desse estudo é tentarmos identificar as principais causas da infecção respiratória e as condições que possam contribuir para uma infecção mais grave. Por fim, esse projeto vai auxiliar na escolha de um melhor tratamento dessas infecções.

Proposta do Estudo

O Sr (a) _____ está sendo convidado a participar deste estudo que visa identificar os principais agentes causadores das infecções respiratórias e as condições relacionadas a sua doença que possam agravar o quadro clínico.

Explicação dos Procedimentos

Imediatamente após a sua aceitação em participar desse estudo, será por mim coletada amostras de secreção respiratória, sangue e urina. Essas amostras de secreção respiratória e sangue já fazem parte da rotina de todos os pacientes que internam com infecção respiratória aqui no IPEC. O que esse trabalho vem propor, é a coleta de amostras de secreção respiratória para identificação de alguns vírus e bactérias, uma amostra de urina e por fim, amostras de sangue adicionais ao que usualmente já seriam coletadas. Todos os procedimentos estão explicados abaixo:

A amostra de secreção respiratória é coletada pelo nariz e pela boca. Isto significa que um cotonete longo será inserido em cada narina e um cotonete pela boca, para coleta de material. O procedimento é simples, um pouco incômodo, mas indolor e dura menos de 1 minuto. Pode induzir ao reflexo de vômito o que será minimizado pela coleta por profissional experiente. Este procedimento não oferece riscos a sua saúde. Discreto sangramento nasal que cessa sozinho, apesar de raro, pode ocorrer.

Será coletada 01 amostra de sangue de 10 ml no momento da sua inclusão no estudo para pesquisarmos alguns agentes infecciosos, avaliarmos a sua infecção pelo HIV. Para avaliarmos a resposta imunológica, é necessário mais 2 amostras de 5 ml de sangue, que serão coletadas no 3º e no 5º dia da sua internação. Parte desse sangue, 5 ml, será armazenada enquanto durar o projeto, para eventual pesquisa de outros agentes envolvidos em infecções respiratórias.

A coleta de sangue pode acarretar dor, extravasamento de sangue e inchaço no local da punção. No seu caso, será realizada com a técnica adequada, ou seja, aplicação de álcool a 70º três vezes no local da punção, material estéril, e o profissional estará usando luva. Alguns

indivíduos apresentam mal estar e desmaios quando se submetem a coleta de sangue. Neste estudo, a coleta de sangue é feita por um profissional experiente e com todos os cuidados necessários. Caso você costume desmaiar quando coleta sangue, avise um membro da equipe do estudo antes de proceder à coleta de sangue.

Além da secreção respiratória e do sangue, é necessário que você forneça uma amostra de urina coletada por você em pequeno frasco estéril.

Os demais exames a serem considerados nesse estudo são exames que normalmente já seriam realizados no seu atendimento independentemente da ocorrência ou não desse estudo como por exemplo, coleta de sangue para hemograma e bioquímica, coleta de escarro e coleta de hemocultura.

Benefícios

No seu caso pode haver alguns benefícios diretos pois serão realizados exames capazes de identificar com maior precisão os vírus e bactérias causadores de infecção respiratória, do que nos exames de rotina, o que poderá ajudar na escolha de um tratamento mais direcionado para o seu caso. Adicionalmente, este estudo poderá ajudar a entender melhor as infecções respiratórias graves em pacientes com infecção semelhante a sua e futuramente contribuir para o desenvolvimento de um tratamento melhor.

Desconfortos e Riscos

Os desconfortos que podem ocorrer são aqueles relacionados a coleta do swab de nasofaringe e do sangue.

Participação voluntária no estudo

A participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar, bem como cancelar sua participação a qualquer momento do estudo. Esta decisão não afetará de nenhuma maneira os cuidados médicos que lhe serão oferecidos.

Confidencialidade

O seu nome não será mencionado em publicações ou relatórios produzidos para este estudo. Entretanto seu prontuário médico poderá ser consultado pelos profissionais envolvidos no estudo.

Armazenamento de amostras biológicas

As amostras de plasma e soro serão armazenadas por até 48 meses, em freezer -20° C e compartimento de Nitrogênio líquido (-70° C), no Laboratório de Imunofarmacologia, do Instituto Oswaldo Cruz (Pavilhão Haity Moussatché) para eventual realização de novas dosagens e análises.

Se você tem dúvidas

Se você tiver qualquer dúvida sobre o estudo, por favor, telefone para o Dra Ana Carla Pecego no tel: 95105014 ou Dr. Fernando Bozza nos telefones 3865 9574/ 3865-9620 ou 2562-0818 (ramal 224)

APÊNDICE B - FICHA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA

No: _____ NOME: _____ PRONT: _____
internação : __/__/____ inclusão no estudo em: __/__/____
<input type="checkbox"/> Origem IPEC <input type="checkbox"/> Extra-IPEC: _____

CHECK-LIST

<input type="checkbox"/> HMC	<input type="checkbox"/> Citocinas 1	<input type="checkbox"/> Ag urinário Pneumo	<input type="checkbox"/> Chlamydia IgM	<input type="checkbox"/> IgG
<input type="checkbox"/> Citocina 2	<input type="checkbox"/> Citocina 3	<input type="checkbox"/> Ag urinário Legionella	<input type="checkbox"/> Mycoplasma IgM	<input type="checkbox"/> IgG
<input type="checkbox"/> Swab nasofaringe	<input type="checkbox"/> Secreção Respiratória			

QP: _____
Início dos sintomas: _____
Coinfecção 1: _____ Coinfecção 2: _____
Coinfecção com IO: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim: _____
CRB 65: _____ Sato2: _____ Idade: _____
(C: _____ ; R: _____ ; B: _____)
<input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Expectoração <input type="checkbox"/> Hemoptóicos <input type="checkbox"/> PNM prévia: _____ <input type="checkbox"/> DPOC
<input type="checkbox"/> Bronquiectasia
<input type="checkbox"/> Ficha SINAN
Vacina anti-Pneumo: _____ Data: __/__/__
Vacina anti-influenza: _____ Data: __/__/__
Hemocultura: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Germe: _____
Antibiograma: _____
Antígeno Urinário pneumo: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim: Coleta: __/__/__ Resultado: _____
Antígeno Urinário legionella: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim: Coleta: __/__/__ Resultado: _____

Swab de nasofaringe: Não Sim Coleta: ___/___/___

Resultado: _____

Antibioticoterapia 1 : _____

ΔT : _____ Posologia: _____ Tempo: _____

Antibioticoterapia 2: _____

ΔT : _____ Posologia: _____ Tempo: _____

OBS: _____

Antiviral: _____

Raio X: infiltrado intersticial consolidação misto

unilateral bilateral No de quadrantes acometidos: _____

abscesso pneumotórax derrame pleural _____

TC tórax: Não Sim _____

Leucograma admissão: _____

Diferencial: ___/___/___/___/___/___/___/___

Gasometria: ph: ___ paO₂: ___ pCO₂: ___ BE: ___ HCO₃: ___ SatO₂: ___

Ar ambiente Macronebulização: _____

Ventilação não invasiva: Não Sim: _____

Modo: _____

Data início: ___/___/___ Período em VNI: _____

Ventilação invasiva: Não Sim: _____

Data início: ___/___/___ Período em VM: _____

Uso de aminas vasoativas: Não Sim: Duração: _____

Diagnóstico HIV: ___/___ SIDA: Sim Não CD4 nadir: _____ (data: ___/___)

IO prévia: _____ (data: ___/___/___)

IO prévia: _____ (data: ___/___/___)

IO Prévia: _____ (data: ___/___/___)

Tb pulmonar prévia: Não Sim Data: ___/___/___

Atual: CD4: _____ (data: ___/___/___) CV: _____ log: _____ (data: ___/___/___)

Terapia antirretroviral atual: _____

Quimioprofilaxia atual: Não Sim _____

HAART resgate Não Sim

Fatores Sócio – Demográficos

Alcoolismo: _____

Tabagismo: _____

Usuário de drogas ilícitas: _____

Escolaridade (anos completos): _____ No de filhos: _____

Renda pessoal: _____ Renda familiar: _____

Habitação própria: Não Sim N° de cômodos: _____

No de pessoas na mesma casa: _____ Saneamento básico: Não Sim

Morador de rua: Não Sim

APÊNDICE C - FLUXOGRAMA DAS ETAPAS E PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Inclusão	Follow-up	Fim
Pacientes hospitalizados Com infecção respiratória E sintomas < 7 dias		

1°. Ao 3°. Dia de internação		Dia X

- hemocultura, secreção respiratória, urina/ag urinários, e citocinas	- follow-up - alta	ou swab nasofaringe, óbito
/-----preenchimento da ficha / coleta de dados clínicos -----		