

O papel dos corticoesteroides como terapia adjuvante em pacientes com pneumocistose HIV-negativos

Juliana Flávia Moura da Mata¹, André Pessoa Silva de Bastos², Gabriela Incerti de Paiva Rodrigues³, Beatriz Yumi Asam Maehata⁴, Aline Santos Almeida⁵, Sofia Naves Cantarelli⁶, Diene Landvoigt Wilhelms⁷, João Kleber Silva Schuenck⁸, Fabricio da Silva Freitas⁹, Rhuan Nantes Fontoura Teófilo¹⁰, Carolina Dossena¹¹, Felipe Mota de Moura¹², Clovis de Medeiros Bezerra¹³

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p1896-1907>

Artigo recebido em 18 de Julho e publicado em 08 de Setembro de 2024

Revisão de literatura

RESUMO

Introdução: A pneumocistose, uma infecção pulmonar oportunista grave é associada a grande mortalidade e é comum em pacientes com doenças oncológicas, como leucemias, linfomas, e tumores sólidos submetidos a quimioterapia, assim como em doenças hematológicas, como a aplasia medular e em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea ou órgãos sólidos. O tratamento padrão da pneumocistose envolve a administração de trimetoprima-sulfametoxazol, possuindo opções alternativas como a pentamidina, a atovaquona, ou a clindamicina associada à primaquina, os quais podem ser associados a corticoesteroides, entretanto a eficácia de seu uso ainda é controversa. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados indexadas a Biblioteca Virtual da Saúde, usando como critério de inclusão artigos publicados no período de 2010 a 2024, nos idiomas inglês, disponíveis na íntegra e como critérios de exclusão, artigos duplicados, aqueles sem relação com o tema e revisões de literatura. **Resultas e discussão:** O uso de corticoesteroides junto ao antimicrobiano não reduziu a mortalidade em 30 e 90 dias após o diagnóstico, entretanto, foi capaz de reduzir o tempo de hospitalização em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e possibilitar melhora clínica mais rápida, traduzida em melhores controles de febre, dispneia e controle dos efeitos adversos das demais medicações, aparentando não apresentar malefício para o paciente. Aqueles pacientes que já faziam o uso de corticosteroides antes do diagnóstico de pneumocistose com terapia imunossupressora também tiveram benefício do seu uso em doses anti-inflamatórias mais elevadas, entretanto, houve menor sobrevida. **Conclusão:** Os corticoesteroides podem ser utilizados como terapia adjuvante para pneumocistose pois apresentam benefícios, entretanto estes ainda não estão bem descritos na literatura.

Palavras-chave: Pneumonia por *Pneumocystis*; Corticosteroides; Unidades de Terapia Intensiva

The role of corticosteroids as adjuvant therapy in HIV-negative pneumocystosis patients

ABSTRACT

Introduction: Pneumocystosis, a serious opportunistic pulmonary infection, is associated with high mortality and is common in patients with oncological diseases, such as leukemia, lymphomas, and solid tumors undergoing chemotherapy, as well as in hematological diseases, such as bone marrow aplasia, and in patients undergoing bone marrow or solid organ transplants. The standard treatment for pneumocystosis involves the administration of trimethoprim-sulfamethoxazole, with alternative options such as pentamidine, atovaquone, or clindamycin associated with primaquine. **Methodology:** An integrative review was carried out in the databases indexed in the Virtual Health Library, using as inclusion categories articles published in the period from 2010 to 2024, in English, available in the integration and as exclusion criteria, duplicate articles, those unrelated to the topic and literature reviews. **Results and discussion:** The use of corticosteroids together with antimicrobials does not affect mortality in 30 and 90 days after diagnosis; however, it was able to reduce the time of hospitalization in Intensive Care Units (ICU) and enable faster clinical improvement, translated into better control of fever, dyspnea and control of the adverse effects of other medications, apparently not presenting any harm to the patient. Those patients who had already used corticosteroids before the diagnosis of pneumocystosis with immunosuppressive therapy also benefited from their use in anti-inflammatory doses, however, there was a shorter survival rate. **Conclusion:** Corticosteroids can be used as adjuvant therapy for pneumocystosis as they have benefits, however these are not yet well described in the literature.

Keywords: Pneumocystis; Adrenal Cortex Hormones; Intensive Care Units

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A pneumocistose, uma infecção pulmonar oportunista grave, é causada pelo fungo *Pneumocystis jirovecii*, anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii*. Este microrganismo afeta predominantemente indivíduos imunocomprometidos, nos quais o sistema imunológico é incapaz de controlar a infecção (Yu, 2024). O quadro clínico da pneumocistose é caracterizado por sintomas respiratórios insidiosos, como tosse seca, febre, dispneia progressiva e hipoxemia severa, que pode evoluir para insuficiência respiratória se não tratada adequadamente (Li et al, 2024).

A mortalidade associada à pneumocistose permanece elevada, especialmente em pacientes que não recebem tratamento oportuno ou em casos de falha terapêutica. Tradicionalmente, a pneumocistose está intimamente associada a pacientes com HIV/AIDS, onde a contagem de linfócitos T CD4+ encontra-se drasticamente reduzida (Nseir; Leone, 2024). No entanto, a doença também é comum em pacientes com doenças oncológicas, como leucemias, linfomas, e tumores sólidos submetidos a quimioterapia, assim como em doenças hematológicas, como a aplasia medular e em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea ou órgãos sólidos (Sauvat et al, 2024). Nestes casos, a imunossupressão induzida pelo tratamento é um fator crucial para o desenvolvimento da infecção (Yu, 2024).

O tratamento padrão da pneumocistose envolve a administração de trimetoprima-sulfametoxazol, que atua de forma eficaz contra o *P. jirovecii*. Para pacientes intolerantes a essa terapia, opções alternativas como a pentamidina, a atovaquona, ou a clindamicina associada à primaquina podem ser utilizadas (Aqeel et al, 2024). Apesar disso, a mortalidade e a morbidade associadas à doença permanecem preocupantes, especialmente em pacientes com hipoxemia grave. Neste contexto, a utilização de corticoesteroides como terapia adjuvante tem sido amplamente discutida e empregada, com o objetivo de reduzir a inflamação pulmonar exacerbada pela resposta imune ao patógeno e melhorar a oxigenação dos pacientes (Pirracchio; Venkatesh; Legrand, 2024).

Os corticoesteroides são utilizados por seus potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, sendo recomendados, principalmente, para pacientes com

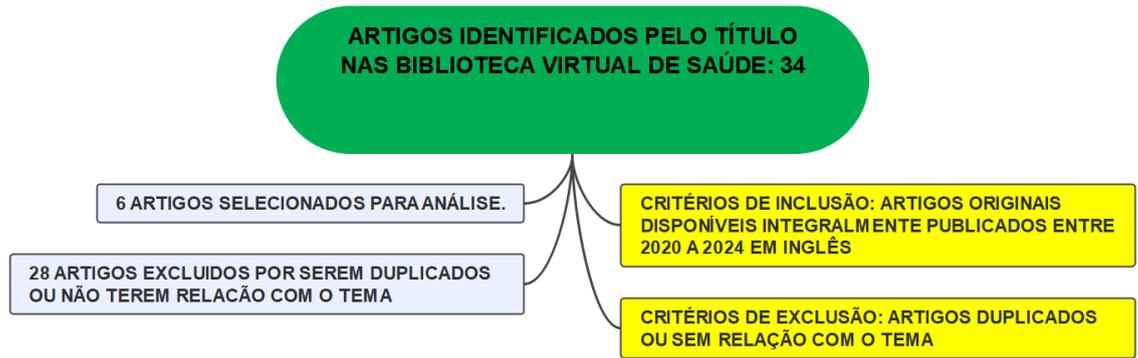
pneumocistose grave e hipoxemia, no entanto, seu uso em pacientes HIV-negativos com pneumocistose ainda é tema de controvérsia (Gupta; Bebell, 2024). Enquanto alguns estudos sugerem que os corticoesteroides podem diminuir a mortalidade e prevenir complicações, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), outros apontam para o risco aumentado de infecções secundárias e o impacto negativo na recuperação imunológica (Garça; Domingos; Peres, 2023). Nesse contexto, este trabalho tem o objetivo de elucidar os benefícios da terapia adjuvante com corticoesteroides em pacientes com pneumocistose.

METODOLOGIA

Uma revisão bibliográfica tem como intuito realizar e análise de artigos e estudos sobre um determinado assunto, sendo uma importante peça para o desenvolvimentos de estudos e pesquisas futuras (Gonçalves, 2019). Assim este estudo trata-se de uma revisão integrativa, realizado através de buscas nas bases de dados indexadas a Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), as quais juntas permitem acesso as plataformas Cientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (Medline) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram determinados como critérios de inclusão artigos originais disponíveis na íntegra, que tenham sido publicados no período entre 2020 a 2024, no idioma inglês, como critérios de exclusão, artigos duplicados, sem relação com o tema e revisões de literatura. As buscas foram realizadas utilizando como descritores os seguintes termos em inglês: “Pneumocystis”; “Adrenal Cortex Hormones”; “Intensive Care Units” sendo o primeiro combinado com os outros dois, utilizando o operador booleano “And”.

Inicialmente, foi realizada uma triagem mediante a análise dos títulos dos artigos coletados na base de dados, foram selecionados 34 artigos. Desse total, foi realizada uma análise dos resumos de seus resumos para seleção final. Dessa forma, foram excluídos 28 artigos, restando 6 para avaliação de conteúdo, os quais compuseram essa pesquisa. O organograma abaixo sintetiza a seleção de artigos para o presente estudo.

Figura 1 – Organograma de seleção dos artigos.



Fonte: Os autores.

RESULTADOS

Foram utilizados artigos que discutiam a relação entre a prescrição de corticoesteroides como terapia adjuvante e os seus benefícios em pacientes portadores de pneumocistose HIV-negativos.

Apenas 6 artigos se enquadraram dentro dos critérios de inclusão. Para melhor compreensão, os estudos foram organizados por descrição de algumas características, tais como: 1º autor, ano de publicação, periódico, tipo de estudo e objetivos como pode ser observado no Quadro 1 abaixo.

Quadro 1 - Distribuição dos dados da pesquisa em relação ao autor, ano de publicação, periódico e objetivo da publicação.

º Autor	Ano	Título	Periódico	Objetivo	Tipo de estudo
1- Toufik Kamel	2024	Pneumocystis pneumonia in intensive care: clinical spectrum, prophylaxis patterns, antibiotic treatment delay impact, and role of corticosteroids	Intensive Care Medicine	Analisar os impactos dos tratamentos para pneumocistose na sobrevida em 6 meses	Prospectivo multicentrico
2- Hao Li	2024	regimen based on the combination of trimethoprim/sulfamethoxazole	BMC Infectious Diseases	Comparar o tratamento de antibioticoterapia	Retrospectivo unicentrico



			with caspofungin and corticosteroids as a first-line therapy for patients with severe non-HIV-related pneumocystis jirovecii pneumonia: a retrospective study		isolada com associação a corticoesteroides em pacientes com pneumocistose HIV-negativos	
3-	Ju Zhang	2022	Outcomes and factors contributing to poor prognosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-negative patients: A cross-sectional retrospective study in a Chinese single center	European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases	Examinar os resultados e os fatores de risco associados de pacientes com Pneumocistose HIV-negativos	Retrospectivo unicentrico
4-	Giorgio Bozzi	2022	Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-negative patients, a frequently overlooked problem. A case series from a large Italian center	International Journal of Infectious Diseases,	Relatar o perfil de pacientes com pneumocistose e o sucesso do tratamento com antibioticoterapia e corticoesteroides	Séries de caso
5-	Mehdi Assal	2021	Prognostic impact of early adjunctive corticosteroid therapy in non-HIV oncology or haematology patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia	PLoS One	Analisar o impacto da administração precoce e tardia de corticoesteroides na sobrevida de pacientes com	Retrospectivo unicentrico



					pneumocistose HIV-negativos.	
6-	William Mundo	2020	Lower Mortality Associated With Adjuvant Corticosteroid Therapy in Non-HIV-Infected Patients With Pneumocystis jirovecii Pneumonia: A Single-Institution Retrospective US Cohort Study	Open Forum Infectious Diseases	Determinar se os corticoesteroides podem reduzir a mortalidade em portadores de pneumocistose HIV-negativos.	Retrospectivo unicentrico

Fonte: Os autores

Discussão

Eficácia e benefícios

Em um estudo retrospectivo francês, 133 pacientes portadores de pneumocistose HIV-negativos foram internados e acompanhados para receberem a antibioticoterapia devida sendo que 66% (n=88) receberam corticoesteroides junto a antibioticoterapia (grupo 1) ou 34% (n=45) após 48h do início da antibioticoterapia (grupo 2) para comparar o efeito na sobrevida de ambas as estratégias. O primeiro grupo obteve tempo médio de internação em UTI de 10 dias, enquanto o segundo obteve 21 dias, mostrando efetividade nos pacientes mais graves, entretanto, não houve diferença significativa na internação hospitalar geral, aos 30 dias, a sobrevida geral dos pacientes foi de 24,1%, portanto, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo 1 e o grupo 2 na taxa de mortalidade deste período (Assal et al, 2021). Estes achados são compatíveis com os descritos no estudo retrospectivo chinês de Li e colaboradores (2024), onde 38 pacientes HIV-negativos portadores de pneumocistose foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro (n=20) prescrito o tratamento combinado de sulfametoxazol + Trimetropima com metilprednisolona e o segundo (n=18) antibiotico em monoterapia com o fito de avaliar a resposta clinica de ambas as estratégias. No desfecho, a resposta clínica do grupo 1 apresentou melhoras mais rápidas em relação ao grupo 2 haja vista menor tempo de febre, efeitos adversos, diarreia, e



farmacodermias. entretanto, não houve diferenças na mortalidade global e tempo de hospitalização entre ambos mas a terapia combinada deve ser a primeira escolha.

No estudo prospectivo multicentrico francês de Kamel e colaboradores (2024) 158 pacientes com pneumocistose foram internados em UTI, sendo que 64.6% (n=102) destes receberam terapia adjuvante com corticoesteroides em dose equivalente a 90mg de prednisona diaria. Em comparação com o grupo que não recebeu corticoesteroides (N=56), não houve diferença na mortalidade em 6 meses.

Taxa geral de mortalidade

Mundo e colaboradores (2020) publicaram um estudo retrospectivo norte-americano onde 28 pacientes HIV-negativos receberam diagnóstico de pneumocistose onde 71,4% (n=20) receberam o tratamento adjuvante com corticoesteroides além da antibioticoterapia que foi prescrita para todo o grupo. Nesse contexto, A sobrevida aumentou significativamente naqueles que receberam corticosteroide adjuvante, com mortalidade de 100% em pacientes que não receberam corticosteroides vs. mortalidade de 60% em pacientes que receberam corticosteroides em 30 dias.

Em outro estudo retrospectivo chines, 30 pacientes também HIV negativos foram estudado para avaliar os fatores de pior prognóstico de sobrevida, sendo que 25 destes receberam corticoesteroides prévios ao diagnóstico de pneumocistose com dose mediana de 40mg/dia de prednisona por 9 meses em média, de forma que em 22 pacientes foi prescrita uma dose de 80mg de prednisona/dia após a internação, sendo a taxa de mortalidade do grupo geral de 30% em 30 dias (Zhang et al, 2022). Dados semelhantes foram constatados No estudo italiano de Bozzi e colaboradores (2022) onde 20 pacientes HIV-negativos com diagnóstico de pneumocistose em vigência de insuficiencia respiratoria foram acompanhados durante a terapeutica com antibioticoterapia e corticoesteroides, no desfecho 20% (n=4) dos pacientes faleceram em 28 dias, representando uma mortalidade de 20%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de corticoesteroides como terapia adjuvante associada a antibioticoterapia não mudou a taxa de sobrevida global em 30 e 90 dias em pacientes



HIV-negativos acometidos com pneumocistose na maioria dos estudos publicados na literatura, entretanto apresentou benefícios de melhora clínica mais rápida e menor necessidade de internação em UTI e ainda reduziu os efeitos adversos da terapia antimicrobiana e sintomática que a condição está associada, sendo recomendado seu uso rotineiro, ainda que o paciente já tenha feito seu uso antes do diagnóstico. Ressalta-se a necessidade de maiores estudos sobre a aplicação em relação a dosagem e a comparação dos benefícios de seu uso em relação ao não uso.

REFERÊNCIAS

AQEEL, Faten et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia Prophylaxis in Patients with ANCA Vasculitis on Rituximab Maintenance Therapy. *Glomerular Diseases*, v. 4, n. 1, p. 152-158, 2024.

ASSAL, Mehdi et al. Prognostic impact of early adjunctive corticosteroid therapy in non-HIV oncology or haematology patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia: A propensity score analysis. *PLoS One*, v. 16, n. 4, p. e0250611, 2021.

BOZZI, Giorgio et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-negative patients, a frequently overlooked problem. A case series from a large Italian center. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 121, p. 172-176, 2022.

Gonçalves JR. Como escrever um artigo de revisão de literatura. *Rev JRG Estud Acad.* 2019;2(5):29-55.

LÉCUYER, Romain et al. Characteristics and prognosis factors of pneumocystis jirovecii pneumonia according to underlying disease: a retrospective multicenter study. *Chest*, v. 165, n. 6, p. 1319-1329, 2024.

LI, Hao et al. A regimen based on the combination of trimethoprim/sulfamethoxazole with caspofungin and corticosteroids as a first-line therapy for patients with severe non-



HIV-related pneumocystis jirovecii pneumonia: a retrospective study in a tertiary hospital. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, n. 1, p. 152, 2024.

LI, Jun et al. Clinical course and prognostic factors of Pneumocystis pneumonia with respiratory failure in non-HIV patients. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 14, p. 1380494, 2024.

MUNDO, William et al. Lower mortality associated with adjuvant corticosteroid therapy in non-HIV-infected patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia: a single-institution retrospective US cohort study. In: *Open Forum Infectious Diseases*. US: Oxford University Press, 2020. p. ofaa354.

NSEIR, Saad; VALADAS, Emilia; LEONE, Marc. Severe Pneumocystis jirovecii pneumonia: time to reassess our practices. *Intensive Care Medicine*, p. 1-3, 2024.

KAMEL, Toufik et al. Pneumocystis pneumonia in intensive care: clinical spectrum, prophylaxis patterns, antibiotic treatment delay impact, and role of corticosteroids. A French multicentre prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, p. 1-12, 2024.

GARÇA, Magda; DOMINGOS, João; PERES, Susana. Pneumocystis jirovecii pneumonia following corticosteroid therapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 56, p. e0553-2022, 2023.

Gupta, Simran; Bebell, Lisa M. When should I give corticosteroids to my patient with Pneumocystis pneumonia?. *Cleveland Clinic journal of medicine*, v. 91, n. 4, p. 217, 2024.

SAUVAT, Léo et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV patients: need for a more extended prophylaxis. **Frontiers in Medicine**, v. 11, p. 1414092, 2024.

PIRRACCHIO, Romain; VENKATESH, Balasubramanian; LEGRAND, Matthieu. Low-Dose Corticosteroids for Critically Ill Adults With Severe Pulmonary Infections: A Review. *JAMA*, 2024.



YU, Songsong; YANG, Tiecheng. Non-HIV Immunocompetent Patient with COVID-19 and Severe Pneumocystis jirovecii Pneumonia Co-Infection. **Emerging infectious diseases**, v. 30, n. 9, p. 1948-1952, 2024.

ZHANG, Ju et al. Outcomes and factors contributing to poor prognosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-negative patients: A cross-sectional retrospective study in a Chinese single center. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 42, n. 1, p. 109-112, 2023.