

Análise etiológica, demográfica e histopatológica pulmonar em autópsias de pacientes com HIV/SIDA – cerca de duas décadas de pesquisa comparando resultados antes e após a introdução de terapia anti-retroviral

Etiologic, demographic and histopathological analysis about autopsies from HIV/AIDS patients – about two decades of research comparing results before and after antiretroviral therapy advent

Aline Domingos Pinto Ruppert¹, Alexandre de Matos Soeiro²,
Vera Luiza Capelozzi², Carlos Vicente Serrano Junior²

Ruppert ADP, Soeiro AM, Capelozzi VL, Serrano junior CV. Análise etiológica, demográfica e histopatológica pulmonar em autópsias de pacientes com HIV/SIDA – cerca de duas décadas de pesquisa comparando resultados antes e após a introdução de terapia anti-retroviral / Etiologic, demographic and histopathological analysis about autopsies from HIV/AIDS patients – about two decades of research comparing results before and after antiretroviral therapy advent. Rev Med (São Paulo). 2013 jan.-mar.;92(1):25-33.

RESUMO: *Objetivos:* Foram estudadas 489 autópsias de pacientes com HIV/SIDA, cuja causa da morte foi insuficiência respiratória aguda, a fim de descrever os dados demográficos, etiológicos e os achados histológicos pulmonares para as diferentes doenças associadas à infecção pelo HIV, comparando períodos pré e pós introdução de esquemas antiretrovirais. *Métodos:* Obtiveram-se dados referentes a idade, gênero e principais doenças associadas a HIV/SIDA encontradas nas autópsias. Os achados histopatológicos pulmonares foram classificados em: dano alveolar difuso, edema agudo de pulmão, hemorragia alveolar e pneumonia intersticial aguda. A probabilidade de que determinada doença associada à HIV/SIDA desenvolvesse padrão histopatológico pulmonar específico foi determinada por regressão logística. *Resultados:* Um total de 355 homens foi estudado. A mediana da idade foi 37 anos. Broncopneumonia esteve presente em 43,3% dos pacientes e pneumocistose em 38%. Análise histopatológica mostrou dano alveolar difuso em 31% e pneumonia intersticial aguda em 23%. A análise multivariada mostrou uma associação significativa entre dano alveolar difuso e: tuberculose miliar, cirrose e sepse grave e, entre pneumonia intersticial aguda e: pneumocistose e citomegalovirose. Houve aumento da prevalência de broncopneumonia, sepse cirrose, e queda em pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* citomegalovirose. *Conclusões:* Consoante com a literatura, nosso estudo mostrou queda da mortalidade por insuficiência respiratória aguda relacionada a algumas infecções oportunistas associadas ao HIV/SIDA, provavelmente devido a combinações eficazes de terapias antiretrovirais. No entanto, observou-se um aumento na prevalência de broncopneumonia, sepse e/ou choque séptico e cirrose hepática nas autópsias. O mais prevalente padrão pulmonar histopatológico foi dano alveolar difuso, que sugeriu uma associação positiva com tuberculose miliar, sepse e cirrose hepática.

DESCRITORES: Síndrome de imunodeficiência adquirida; Insuficiência respiratória/mortalidade; Terapia antiretroviral de alta atividade; Lesão pulmonar/patologia; Autópsias; Masculino.

ABSTRACT: *Objectives:* This study considers 489 autopsies of HIV/AIDS patients who died with acute respiratory failure and describes the demographic data, etiology, and histological pulmonary findings of HIV associated diseases, comparing results before and after introduction of antiretroviral therapy. *Methods:* The following data were obtained: age, sex, and major associated diseases (found at the autopsy). Pulmonary histopathology was categorized as: diffuse alveolar damage; pulmonary edema; alveolar hemorrhage; and acute interstitial pneumonia. Odds ratio of the HIV/AIDS-associated diseases developing a specific histopathological pattern was determined by logistic regression. *Results:* A total of 355 men were studied. The mean age was 37 years. Bronchopneumonia was present in 43% and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in 38% of patients. Pulmonary histopathology showed diffuse alveolar damage in 31% and acute interstitial pneumonia in 23%. Multivariate analysis showed a significant and positive association between diffuse alveolar damage and: disseminated tuberculosis, cirrhosis and sepsis; and acute interstitial pneumonia and: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and cytomegalovirus. After introduction of antiretroviral therapy we observed an increase in prevalence of bacterial bronchopneumonia, sepsis and cirrhosis; and a decrease in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and cytomegalovirus. *Conclusions:* Coherent to literature, this study showed a decrease of respiratory failure mortality associated to some opportunistic infections after antiretroviral therapy introduction. But an increased prevalence of sepsis, bronchopneumonia and sepsis was observed too. The most prevalent pulmonary histopathological pattern was diffuse alveolar damage, which suggested a positive association with disseminated tuberculosis, sepsis and cirrhosis.

KEYWORDS: Acquired immunodeficiency syndrome; Respiratory insufficiency/mortality; Antiretroviral therapy, highly active; Lung injury/pathology; Autopsy; Male.

1º lugar Prêmio Oswaldo Cruz - Área Clínica - COMU 2012.

¹ Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

² Orientador. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Aline Ruppert. e-mail: alinerup@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os pulmões são os órgãos mais acometidos por doenças associadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Insuficiência respiratória aguda (IRA) é a principal razão para a admissão dos pacientes em unidades de terapia intensiva e é a mais importante causa de morte em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), principalmente devido a doenças infecciosas graves, como broncopneumonia e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*¹⁻⁸.

Diversos estudos relatam mudanças na etiologia da IRA após a introdução da terapia anti-retroviral combinada (TARV), com impacto significativo sobre a terapêutica empregada nesse grupo de doentes^{3,6,9}. Porém, há pouca informação recente sobre a patologia pulmonar associada a estas mudanças e sobre as doenças relacionadas ao HIV em autópsias.

Baseado nisso, realizamos um estudo retrospectivo em 489 autópsias de pacientes com HIV/SIDA, cuja causa da morte foi IRA, a fim de descrever os dados demográficos, etiológicos e os achados histológicos pulmonares para as diferentes doenças associadas à infecção pelo HIV, nos períodos pré e pós a introdução de esquemas TARV efetivos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Autópsias

O presente estudo foi desenvolvido em um centro de saúde de complexidade terciária. Entre 1990 e 2008, 26.560 autópsias foram revisadas. IRA foi a causa de morte em 4.710 (17,7%) desses pacientes. Desse total, foram incluídos na pesquisa 489 (10,4%) casos que apresentavam diagnóstico definido de HIV/SIDA. Foi realizada a revisão sistemática de todos os diagnósticos macroscópicos e microscópicos de morte presentes nas autópsias, assim como os prontuários médicos dos pacientes envolvidos. Todas as informações clínicas dos pacientes selecionados neste estudo foram coletadas após a obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido por um membro da família e após a aprovação pelo comitê de ética e pesquisa. Foram excluídos pacientes com menos de um ano de idade e indivíduos sem diagnóstico de IRA e/ou sem o diagnóstico de HIV/SIDA.

Obtiveram-se dados referentes à idade, o gênero e as principais doenças/comorbidades associadas ao HIV/SIDA encontradas nas autópsias.

Análise histológica pulmonar foi realizada em todos os casos. Após uma completa revisão, os achados histopatológicos pulmonares mais prevalentes foram classificados em:

➤ Dano alveolar difuso (DAD): difuso envolvimento e aparecimento temporal uniforme de colapso

alveolar, membranas hialinas, fibrose obliterativa, formação de neoseptos e fibrose moderadamente organizada;

➤ Edema agudo de pulmão (EAP): acúmulo de fluido proteináceo nos espaços alveolares, dando aspecto de granulação e coagulação rósea dentro de tais espaços;

➤ Hemorragia alveolar (HA): presença de sangue nos espaços alveolares e hemossiderina no interior de macrófagos;

➤ Pneumonia intersticial aguda (PIA): septos alveolares alargados e edemaciados, geralmente acompanhados por infiltrado mononuclear inflamatório composto por linfócitos, histiócitos e células plasmocitárias.

Todos os pulmões foram analisados por microscopia, mesmo quando os laudos indicavam os diagnósticos e achados do paciente. Por no mínimo quatro semanas, os pulmões foram fixados em formalina 10%. Foram examinados no mínimo cinco lâminas por pulmão (totalizando dez lâminas por caso). As secções de tecido embebidas em parafina foram coradas com hematoxilina e eosina. Para documentar a presença e a distribuição do largo espectro de agentes infecciosos para os quais a população é suscetível, foram preparados uma variedade de corantes especiais (coloração ácido periódico-Schiff, análise imuno-histoquímica, fluorescência, Ziehl-Neelsen, Gram, Mucicarmine e prata metanamina de Gomori) para os cortes de tecido selecionados. Broncopneumonia bacteriana (BCP) foi definida como a presença de consolidação celular com acúmulo de leucócitos polimorfonucleares nos bronquíolos e alvéolos adjacentes. Para o diagnóstico de citomegalovírus e pneumonia fúngica, a evidência do envolvimento histológico dos pulmões foi requerida com ou sem cultura dos tecidos. Sepses grave e/ou choque séptico foi definido como sepsis com presença de disfunção de órgãos ou diagnóstico clínico de hipotensão arterial, que podem ou não ser responsável à ressuscitação volêmica agressiva. O diagnóstico de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* infecção por micobactérias atípicas foi confirmada usando fluorescência, técnica Ziehl-Neelsen e cultura Lowenstein-Jensen. Os métodos proporcional e bioquímico foram usados para a identificação de todas as culturas positivas.

Análise estatística

A análise descritiva dos dados coletados de 1990 a 2008 incluíram mediana, valores mínimos e máximos. A probabilidade (*odds ratio*) de que determinada doença associada à HIV/SIDA desenvolvesse padrão histopatológico pulmonar específico foi determinada por regressão logística. Todos os procedimentos estatísticos foram executados utilizando o *software SPSS v10.0 statistical*. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

Além disso, foram calculadas separadamente as

prevalências referentes a dados demográficos e etiológicos de dois períodos diferentes:

Período 1: 1990 a 2000 – período pré-TARV e transição – n=319 pacientes;

Período 2: 2001 a 2008 – período em que esquemas efetivos de TARV já estavam bem estabelecidos e aplicados à população – n=170 pacientes.

RESULTADOS

Período total do estudo

Os dados demográficos correspondentes ao período de 1990 a 2008 estão listados na Tabela 1. Um total de 355 (72,6%) homens e 134 (27,4%) mulheres foram incluídos no estudo. A faixa etária mais prevalente foi de 21 a 50 anos (409 pacientes), com mediana de idade de 37 anos.

Observou-se apenas uma doença associada ao HIV/SIDA em 174 (35,6%) casos, duas doenças em 158 (32,3%) casos, três doenças em 81 (16,6%) casos e quatro doenças em 29 (5,9%) casos. Em 47 pacientes (9,6%) não foram identificadas doenças associadas ao HIV/SIDA. As doenças associadas podem ser observadas na

Tabela 2. Considerando o período de 1990 a 2008, BCP esteve presente em 43,3% dos pacientes (212 casos) e foi a complicação mais frequente pulmonar encontrada na autópsia.

A análise histopatológica pulmonar correspondente a este período mostrou DAD em 31,1% dos pacientes (152 pacientes). Os achados histopatológicos pulmonares observados nas diferentes doenças associadas ao HIV/SIDA podem ser conferidos na Tabela 2.

A análise multivariada que relacionou doenças associadas a HIV/SIDA e achados histológicos está exposta na Tabela 3.

Tabela 1. Análise demográfica por gênero e idade extraídos das autópsias dos pacientes com HIV/SIDA cuja causa de morte foi IRA entre os anos de 1990 e 2008

c	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
1 a 20	15	7	22
21 a 49	299	110	409
50 a 70	38	17	55
> 70	3	0	3
Total	355	134	489

Tabela 2. Diagnósticos etiológicos e achados histopatológicos pulmonares observados em autópsias de pacientes com HIV/SIDA que apresentaram IRA como causa de morte entre 1990 e 2008

Doenças Associadas	DAD	EAP	HA	PIA	Total
Broncopneumonia bacteriana	58	23	24	33	212
Pneumocistose	56	3	14	82	186
Sepse grave e/ou choque séptico	105	6	22	30	194
Citomegalovírus	33	1	13	48	103
Tuberculose miliar	39	4	3	10	78
Toxoplasmose	31	8	13	10	94
Tuberculose pulmonar	36	5	10	9	87
Infecção por micobactéria atípica	22	6	2	6	45
Sarcoma de Kaposi	19	2	6	11	52
Tromboembolismo pulmonar	22	10	0	9	58
Neurocriptococose	6	2	0	8	17
Linfoma Não Hodgkin	5	6	3	3	17
Meningite bacteriana	3	0	9	0	19
Linfoma	7	0	0	5	12
Histoplasmose	7	0	4	0	11
Cirrose hepática	16	9	1	5	38
Esquistossomose	8	0	0	0	8
Peritonite aguda	4	0	0	3	7
Endocardite bacteriana	4	0	0	0	4
Criptococose pulmonar	3	3	1	0	10
Neurocisticercose	2	2	0	4	8
Pneumopatia crônica	0	3	0	0	3
Pielonefrite	0	0	2	4	6
Neoplasia maligna disseminada	2	0	0	2	4
Neuropatia	2	0	0	0	2
Úlcera duodenal	4	0	0	4	8
Insuficiência renal aguda	12	0	0	3	15
Pancreatite crônica	4	3	7	3	17
Trombose venosa profunda	4	0	0	0	4
Aspergilose	0	0	0	0	1

Legenda: DAD = dano alveolar difuso; EAP = edema agudo de pulmão; PIA = pneumonia intersticial aguda; HA = hemorragia alveolar.

Tabela 3. Análise multivariada com as principais doenças encontradas em autópsias de pacientes com HIV/SIDA, e suas relações com seus respectivos achados histopatológicos pulmonares

Doenças associadas	Achados histopatológicos pulmonares													
	DAD				EAP				HA				PIA	
	p**	OR	IC 95%	p**	OR	IC 95%	p**	OR	IC 95%	p**	OR	IC 95%		
Broncopneumonia bacteriana	NS	0,686	0,561-0,837	NS	1,293	0,708-2,361	NS	1,653	0,887-3,081	0,001	0,443	0,282-0,696		
Pneumocistose	NS	0,753	0,451-1,255	0,005	0,177	0,042-0,745	NS	0,672	0,275-1,642	0,01	4,904	3,016-7,972		
Sepse grave e/ou choque séptico	0,015	2,987	1,83-4,875	NS	0,325	0,098-1,074	NS	1,157	0,517-2,593	NS	0,588	0,312-1,109		
Citomegalovírus	NS	0,888	0,452-1,744	NS	0,198	0,027-1,468	NS	1,304	0,487-3,497	0,02	3,631	1,938-6,8		
Tuberculose miliar	0,048	1,942	1,024-3,684	NS	0,708	0,21-2,368	NS	0,765	0,227-2,586	0,023	0,321	0,112-0,918		
Toxoplasmose	NS	1,028	0,517-2,044	NS	1,023	0,348-3,008	NS	1,464	0,543-3,945	NS	0,429	0,164-1,121		
Tuberculose pulmonar	NS	1,641	0,821-3,278	NS	0,536	0,125-2,305	NS	1,297	0,437-3,853	NS	0,387	0,134-1,12		
Infecção por micobactéria atípica	NS	1,563	0,653-3,738	NS	2,202	0,713-6,801	NS	0,472	0,062-3,594	NS	0,315	0,073-1,369		
Sarcoma de Kaposi	NS	1,277	0,524-3,111	NS	0,438	0,058-3,331	NS	1,648	0,468-5,806	NS	0,717	0,238-2,162		
Tromboembolismo pulmonar	NS	1,188	0,493-2,865	NS	2,817	0,996-7,973	NS	0,949	0,928-0,969	NS	0,677	0,226-2,032		
Linfoma	NS	3,36	0,56-20,317	NS	0,989	0,979-0,999	0,046	7,048	2,145-43,37	NS	2,201	0,363-13,33		
Cirrose hepática	0,042	3,053	1,041-8,957	NS	1,6	0,347-7,375	NS	0,969	0,953-0,985	NS	0,537	0,118-2,435		
Esquistossomose	NS	1,02	0,997-1,043	NS	0,993	0,986-1,001	NS	0,993	0,986-1,001	NS	1,64	0,147-18,26		

Legenda: DAD = dano alveolar difuso; EAP = edema agudo de pulmão; PIA = pneumonia intersticial aguda; HA=hemorragia alveolar; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; NS = não significativo. **significativo quando $p < 0,05$.

Períodos pré e pós-TARV

Os dados demográficos dos períodos analisados podem ser verificados na Tabela 4. No Período 1 observamos uma prevalência de 21% de mulheres e 79% de homens, enquanto que no Período 2 esses números foram respectivamente de 32% e 68%.

BCP foi doença associada a HIV/SIDA mais prevalente nos dois períodos, conforme observado comparativamente na Tabela 5.

Nos períodos comparados, observamos inversão das prevalências de PIA, antes mais prevalente, e DAD, conforme exposto na Tabela 6.

Tabela 4. Análise demográfica comparativa de idade entre períodos pré e pós-TARV encontrados em autópsias dos pacientes com HIV/SIDA cuja causa de morte foi IRA

Faixa etária (anos)	1990-2000		2001-2008	
	n	(%)	n	(%)
1 a 20	18	5,64	4	2,35
21 a 49	277	86,83	132	77,65
50 a 70	22	6,90	33	19,41
> 70	2	0,01	1	0,01

*n= número de casos

Tabela 5. Comparação entre prevalências de doenças nos períodos de 1990 a 2000 e 2001 a 2008

Doença associada	1990 - 2000		2001 - 2008	
	n	(%)	n	(%)
Broncopneumonia bacteriana	91	36,40	81	47,60
Pneumocistose	68	27,20	17	10
Sepse grave e/ou choque séptico	34	13,60	38	22,40
Citomegalovírus	33	13,20	10	5,80
Tuberculose miliar	19	7,60	14	8,20
Toxoplasmose	18	7,20	14	8,20
Tuberculose pulmonar	17	6,80	11	6,40
Infecção por micobactéria atípica	15	6,00	6	3,50
Sarcoma de Kaposi	11	4,40	7	4,10
Tromboembolismo pulmonar	10	4,40	9	5,30
Neurocriptococose	7	2,80	0	0,00
Linfoma	4	1,60	3	1,80
Cirrose hepática	3	1,20	23	13,50
Insuficiência renal aguda	1	0,40	5	2,90
Criptococose pulmonar	2	0,80	3	1,80
Trombose venosa profunda	1	0,40	4	2,30

*n= número de casos

Tabela 6. Prevalência comparativa de achados histológicos pulmonares encontrados nos períodos analisados

Achados histológicos	1990 - 2000		2001 - 2008	
	n	(%)	n	(%)
PIA	127	40	24	14,1
DAD	114	36	68	40
HA	40	13	19	11,2
EAP	37	12	17	10

Legenda: DAD=dano alveolar difuso; EAP = edema agudo de pulmão; PIA = pneumonia intersticial aguda; HA = hemorragia alveolar. *n = número de casos

DISCUSSÃO

Trata-se do maior estudo em autópsias a incluir dados demográficos, diagnóstico etiológico e os respectivos laudos histopatológicos pulmonares de pacientes com HIV/SIDA, cuja causa de morte foi IRA. Entre os anos de 1990 a 2008, o diagnóstico de HIV/SIDA foi descrito em 489 autópsias. Conforme previamente apresentado, BCP esteve presente em 43,3% e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* em 38,0% dos pacientes. Os padrões histopatológicos pulmonares encontrados foram, em ordem decrescente: DAD em 31,1% dos pacientes, PIA em 23,5%, EAP em 9,4%, e HA em 9,0% dos pacientes. A análise multivariada mostrou uma associação significativa entre DAD e: tuberculose miliar, cirrose hepática e sepse grave/choque séptico e, entre PIA e: pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e citomegalovirose.

Desde as primeiras descrições de HIV/SIDA, o pulmão tem sido o local mais frequentemente afetados pela doença e suas complicações. O envolvimento pulmonar foi relatado em 80-94% dos pacientes com doenças associadas ao HIV/SIDA¹⁰. Apesar dos recentes avanços tecnológicos no diagnóstico, a autópsia permanece como um importante instrumento complementar para a identificação e compreensão das doenças em pacientes com HIV/SIDA¹¹. Estudos recentes têm mostrado diferenças importantes entre os achados de necrópsia e diagnóstico clínico antemortem nesse grupo de pacientes¹⁰⁻¹².

No presente estudo, de 1990 a 2008, observamos uma alta prevalência (17,7%) dos pacientes com HIV/SIDA que tiveram IRA como causa da morte. A maioria dos pacientes analisados foi do sexo masculino (72,6%) e a idade mediana foi de 37 anos, semelhante à descrita por estudos em outros países^{10,11,13,14}.

Em estudo de autópsia de pacientes com HIV/SIDA, realizado nos Estados Unidos, Afessa et al.¹¹ mostraram a presença de dois ou mais diagnósticos associados em 52% dos casos avaliados, o que é consistente com o que observamos em 55% dos casos. Dessa forma, infere-se que uma abordagem terapêutica inicial diferenciada deveria ser aplicada a esses doentes, buscando tratar as manifestações mais prevalente de forma precoce.

Comparando os resultados obtidos nas autópsias de 2001 a 2008 com as de 1990 a 2000, observamos algumas mudanças no perfil da infecção por HIV/SIDA. Em primeiro lugar, houve uma diminuição da incidência anual de pacientes infectados pelo HIV em autópsias, provavelmente devido a uma melhor eficácia e distribuição da TARV, e avanços tecnológicos recentes no diagnóstico. Embora a faixa etária entre 21 e 40 anos de idade continue a ser a mais afetada, houve uma diminuição da parcela de pacientes menores que 20 anos, e um aumento expressivo da população maior que 41 anos, confirmando o processo de envelhecimento desse grupo de pacientes após introdução da TARV. Além disso, parece acontecer o processo de feminização da infecção pelo vírus, com aumento de taxas de prevalência de mulheres de 21% no primeiro período, para 32% no segundo período.

Houve um aumento importante da incidência de BCP (de 36% no primeiro período a 47% no segundo), sepse (de 14% x 22%) e cirrose (de 1,2% x 13,5%). Observou-se ainda uma queda importante nas taxas de prevalência de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (de 27% no primeiro período a 10% no segundo), CMV (de 13,2% x 5,8%), neurocriptococose (de 2,8% x 0%) e infecção por micobactéria atípica (de 6% x 3,5%). As demais doenças mantiveram suas prevalências constantes em ambos os períodos, com inexpressivas oscilações.

BCP foi a doença pulmonar mais frequentemente encontrada nas quase duas décadas de autópsias, e esteve presente em 43,3% dos pacientes (212 casos). Pacientes com HIV/SIDA estão em risco aumentado para pneumonias bacterianas^{13,15,16}. Estudos têm relatado uma incidência 17 vezes maior de pneumonia bacteriana em pacientes infectados com HIV em relação à população geral¹⁷. Efeitos da infecção pelo HIV que predisõem os pacientes a infecções pulmonares incluem a depleção de células T CD4 alveolares, comprometimento da imunidade humoral e alterações funcionais de granulócitos e macrófagos alveolares^{18,19}. Pneumonias bacterianas são responsáveis por mais da metade de todos os casos de IRA em pacientes infectados pelo HIV que necessitam de internação em terapia intensiva⁶. Em nosso estudo, observamos aumento na prevalência de BCP no período pós TARV. O impacto da TARV no desenvolvimento de pneumonia bacteriana com necessidade de cuidados intensivos não é totalmente claro. Alguns estudos demonstraram que não existem grandes mudanças na proporção de pacientes infectados pelo HIV internados na terapia intensiva por BCP²⁰. Já outros, indicam para o aumento na incidência e mortalidade de infecções bacterianas na era pós TARV²¹. As taxas de letalidade de pacientes infectados pelo HIV com BCP chegam a 20% em alguns estudos¹³.

De 1990 a 2008, sepse/choque séptico esteve presente em 40,0% dos pacientes com HIV/SIDA. Na literatura, as taxas de internação em terapia intensiva por sepse e/ou choque séptico em pacientes infectados por

HIV variam de 11% a 23%^{8,22-24}. Nas primeiras décadas do HIV, sepse era responsável por mais de 15% dos casos soropositivos admitidos em terapia intensiva²⁵. Após a introdução da TARV, observou-se uma tendência de aumento da incidência e mortalidade por sepse^{3,20} representando 45% das internações²¹. Esses dados estão consoantes com nosso estudo, que mostrou aumento dos casos de sepse no período pós TARV. Pacientes com choque séptico podem ter disfunção das glândulas adrenais. Em pacientes infectados pelo HIV, a atividade direta do vírus HIV nas glândulas supra-renais, relacionadas com a doenças oportunistas que afetam as mesmas, e os medicamentos usados para o tratamento desses pacientes podem contribuir para a insuficiência adrenal²⁵⁻²⁸. Sendo assim, parâmetros fisiológicos e terapias personalizadas para pacientes infectados pelo HIV com sepse/choque séptico, precisam ser investigadas.

Com a introdução da TARV, uma queda na incidência de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* tem sido um fenômeno mundial. Na literatura, a incidência de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* na população infectada pelo HIV é de 7% a 24%^{4,6,8,22,24,29,39}. Similar à literatura, nosso estudo mostrou a queda de taxas de prevalência de 27% para 10% no período pós TARV. Durante os primeiros anos da epidemia de SIDA, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* resultando em IRA era uma doença quase que invariavelmente fatal⁵. São incontestáveis os avanços no cuidado de pacientes infectados pelo HIV nos últimos anos, entretanto, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, mesmo após a queda, permanece uma das etiologias mais comuns a culminar em IRA com necessidade de UTI em pacientes infectados pelo HIV, e sua mortalidade permanece alta^{4,8,22,30-32}. Estudos recentes têm mostrado inclusive que entre um quarto e um terço de todas as internações em terapia intensiva de pacientes infectados pelo HIV são devido a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*^{6,8,32}.

A tuberculose pulmonar foi encontrada em 17,8% dos casos de 1990 a 2008 em nosso estudo, tendo se mantido praticamente constante nos períodos pré e pós TARV. Estudos de autópsia encontraram a presença de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em 5-59% dos casos³³⁻³⁸. Em todo o mundo é conhecida a importância do *Mycobacterium tuberculosis* na co-infecção em pacientes HIV positivos. Nos países desenvolvidos, a prevalência de tuberculose em autópsias de pacientes com HIV/SIDA tem se apresentado muito menos expressiva do que os países em desenvolvimento³³⁻³⁸.

Infecção pulmonar por citomegalovírus foi encontrada em 21,1% dos pacientes no período todo analisado. Comparando-se eras pré e pós TARV, observou-se queda importante de na prevalência em nosso estudo. Estudos em pacientes com HIV/SIDA têm relatado a presença de infecção por citomegalovírus em 7-81% dos casos^{10,12,18,19,39-44}. Tal infecção é mais frequentemente

diagnosticada em exames *post-mortem* do em vida, o que explica uma discrepância importante entre prevalências clínicas e resultados de autópsias¹⁰.

Infecção micobacteriana atípica apresentou uma baixa taxa de prevalência de 9,2% dos casos. Tal resultado parece ser coerente com a literatura, já que nosso estudo incluiu apenas pacientes que morreram por IRA e micobacteriose atípica pulmonar não é observada com alta frequência nestes doentes^{19,37,39,45}. Houve queda na prevalência de tal infecção após a introdução de TARV.

Presença de cirrose hepática foi identificada em 7,0% dos pacientes. Trata-se de alta prevalência e, provavelmente, subestimada, já que incluiu apenas pacientes com IRA. Como pacientes com HIV/SIDA vêm apresentando maior sobrevida, há aumento crescente de desenvolver complicações não infecciosas e comorbidades associadas à doença e ao tratamento imposto^{46,47}. Em 2007, 25% da população infectada pelo vírus nos Estados Unidos apresentava mais de 50 anos de idade^{48,49} e, estima-se, que em 2015 mais da metade dos pacientes que vivem com HIV/SIDA pertencerão a essa faixa etária⁵⁰. Doenças crônicas associadas ao envelhecimento, tais como cardiovasculares e doenças hepáticas são mais prevalentes e podem progredir mais rapidamente em pacientes com HIV/SIDA⁵⁰⁻⁵⁵. Toxicidades por drogas, co-infecções com os vírus das hepatites B e C e condições médicas como doença pulmonar crônica, insuficiência renal, cardiomiopatia e cirrose são responsáveis por uma percentagem crescente de internações em terapia intensiva em pacientes com HIV/SIDA, conforme observado em nosso estudo⁵⁰⁻⁵⁵.

Com base na análise histopatológica pulmonar de todo o período, DAD foi o padrão mais comum observado (31,1%), seguido pela PIA (23,5% dos casos). No primeiro período, entre 1990 a 2000, notamos que PIA foi o mais prevalente, presente em 40% dos casos, seguido pela DAD (36% dos casos), quando a maior prevalência de PIA foi atribuída a infecções oportunistas (principalmente virais, fúngicas e infecções por micobactérias). O fato de DAD ter se tornado o primeiro em prevalência no período pós TARV (2001 a 2008) pode ser um efeito da ventilação mecânica, redução do número de infecções oportunistas devido introdução do tratamento específico e consequência do desenvolvimento de complicações não infecciosas e comorbidades relacionadas ao envelhecimento (como cardiovascular, pulmonar insuficiência de doenças crônicas, doenças renais e hepáticas) que foram relacionados com maior risco em pacientes infectados pelo HIV/SIDA⁴⁶⁻⁴⁷. Além disso, sepse, que foi a segunda doença mais importante em prevalência, mostrou relação altamente significativa com DAD.

CONCLUSÃO

Consoante com a literatura, nosso estudo mostrou queda da mortalidade por IRA relacionada a

algumas infecções oportunistas associadas ao HIV/SIDA, provavelmente devido a combinações eficazes de TARV. No entanto, observou-se um aumento na prevalência de BCP, sepse e/ou choque séptico e cirrose hepática nas autópsias. O mais prevalente padrão pulmonar histopatológico foi DAD, que sugeriu uma associação positiva com tuberculose miliar, sepse grave e/ou choque séptico e cirrose hepática,

possivelmente secundária a efeitos conhecidos da ventilação mecânica e de comorbidades não infecciosas a que pacientes HIV/SIDA estão mais suscetíveis. Apesar dos recentes avanços tecnológicos em diagnose, a autópsia tem permanecido um importante instrumento complementar para a identificação e compreensão das doenças em pacientes com HIV/SIDA.

REFERÊNCIAS

- Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ, et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. *Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:72-80. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.155.1.9001292>
- Casalino E, Mendoza-Sassi G, Wolff M, Bedos J-P, Gaudebout C, Regnier B, et al. Predictors of short and long-term survival in HIV-infected patients admitted to the ICU. *Chest.* 1998;113:421-29. Available from: <http://publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/21759/421.pdf>
- Casalino E, Wolff M, Ravaud P, Choquet C, Bruneel F, Regnier B. Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV infected patients admitted to an intensive care unit. *AIDS.* 2004;18:1429-33. DOI: 10.1097/01.aids.0000131301.55204.a7
- Narasimhan M, Posner AJ, De Palo VA, Mayo PH, Rosen JM. Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest.* 2004;125:1800-4.
- Wachter RM, Luce JM, Turner J, Volberding P, Hopewell PC. Intensive care of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: outcome and changing patterns of utilization. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:891-6.
- Alves C, Nicolas JM, Miro JM, Torres A, Agusti C, Gonzales J, et al. Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients. *Eur Respir J.* 2001;17:87-93. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/17/1/87.long>
- Nickas G, Wachter RM. Outcomes of intensive care for patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 2001;160:541-7. doi: 10.1001/archinte.160.4.541.
- Afessa B, Green B. Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU. The PIP (Pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors in hospitalized patients with HIV) study. *Chest.* 2000;118:138-45. doi: 10.1378/chest.118.1.138
- Vincent B, Timsit J-F, Auburtin M, Schortgen F, Bouadma L, Wolff M, et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Med.* 2004;30:859-66. doi: 10.1007/s00134-004-2158-z
- Lanjewar DN, Dungal R. Pulmonary pathology in patients with AIDS: an autopsy study from Mumbai. *Hiv Med.* 2001;2:266-71. doi: 10.1046/j.1468-1293.2001.00079.x
- Afessa B, Green B, Chiao J, Frederick W. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. *Chest.* 1998;113:1225-9. DOI: 10.1046/j.1468-1293.2001.00079.x
- Canzian M, Soeiro AM, Taga, MFL, Farhat C, Barbas CSV, Capelozzi VL. Semi quantitative assessment of surgical lung biopsy: predictive value and impact on survival of patients with diffuse pulmonary infiltrate. *Clinics.* 2007;62:23-30. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322007000100005>
- Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors of hospitalized patients with HIV (PIP) study. *Chest.* 2000;117(4):1017-22. doi: 10.1378/chest.117.4.1017
- Soeiro AM, Hovnanian ALD, Parra ER, Canzian M, Capelozzi VL. Post-mortem histological pulmonary analysis in patients with HIV/AIDS. *Clinics.* 2008;63:497-502. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322008000400014>
- Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Pulmonary complications of HIV Infection Study Group. N Engl J Med.* 1995;333(13):845-51. doi: 10.1056/NEJM199509283331305
- Polsky B, Gold JW, Whimbey E, et al. Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1986;104(1):38-41. doi: 10.7326/0003-4819-104-1-38
- Witt DJ, Craven DE, McCabe WR. Bacterial infections in adult patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Am J Med.* 1987;82(5):900-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90150-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(87)90150-1).
- Ohtomo K, Wang S, Masunaga A, Sugawara I. Secondary infections of AIDS autopsy cases in Japan with special emphasis on *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infection. *Tohoku J Exp Med.* 2000;192:99-109. <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.192.99>
- McKenzie R, Travis WD, Dolan SA, Pittaluga S, Feuerstein IM, Shelhamer J, et al. The causes of death in patients with

- human immunodeficiency virus infection: a clinical and pathologic study with emphasis on the role of pulmonary diseases. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:326-43.
20. Nuesch R, Geigy N, Schaedler E, Battagay M. Effect of highly active antiretroviral therapy on hospitalization characteristics of HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(9):684-7. doi: 10.1007/s10096-002-0792-3
 21. Rosenberg AL, Seneff MG, Atiyeh L, Wagner R, Bojanowski L, Zimmerman JE. The importance of bacterial sepsis in intensive care unit patients with acquired immunodeficiency syndrome: implications for future care in the age of increasing antiretroviral resistance. *Crit Care Med*. 2001;29(3):548-56.
 22. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):262-7. Available from: <http://zip.net/bmkJSh>
 23. Khouli H, Afrasiabi A, Shibli M, Hajal R, Barrett CR, Homel P. Outcome of critically ill human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Intensive Care Med*. 2005;20(6):327-33. doi: 10.1177/0885066605281087
 24. 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;135(1):11-7. doi:10.1378/chest.08-0980
 25. Glasgow BJ, Steinsapir KD, Anders K, Layfield LJ. Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol*. 1985;84(5):594-7. Available from: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-01-05>
 26. Pulakhandam U, Dincsoy HP. Cytomegaloviral adrenalitis and adrenal insufficiency in AIDS. *Am J Clin Pathol*. 1990;93(5):651-6.
 27. Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE, et al. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA*. 1984;252(9):1152-9. doi:10.1001/jama.1984.03350090028018
 28. Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med*. 1987;317(13):812-8. doi: 10.1056/NEJM198709243171307
 29. Torres A, El-Ebiary M, Marrades R, et al. A etiology and prognostic factors of patients with AIDS presenting life threatening acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 1995;8(11):1922-8. doi: 10.1183/09031936.95.08111922
 30. Rosen MJ, Clayton K, Schneider RF, et al. Intensive care of patients with HIV infection: utilization, critical illnesses, and outcomes. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):67-71. doi: 10.1164/ajrccm.155.1.9001291
 31. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and outcome patterns for adult *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1985 to 1995: comparison of HIV-associated cases to their immunocompromised states. *Chest*. 2000;118(3):704-711. doi:10.1378/chest.118.3.704
 32. Miller RF, Allen E, Copas A, Singer M, Edwards SG. Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. *Thorax*. 2006; 61(8):716-21. doi: 10.1136/thx.2005.055905
 33. Gill JK, Greene L, Miller R, et al. ICU admission in patients infected with the human immunodeficiency virus: a multicentre survey. *Anaesthesia*. 1999;54:727-32. doi: 10.1046/j.1365-2044.1999.00903.x
 34. Chakraborty R, Pulver A, Pulver LS, Musoke R, Palakudy T, D'Agostino A, et al. The post-mortem pathology of HIV-1-infected African children. *Ann Trop Paediatr*. 2002;22:125-31. doi:10.1001/jama.1984.03350090028018.
 35. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, Bhatt SM, Abdullah F, Ng'ang'a LW, et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24:23-9. <http://zip.net/blkJMq>
 36. Ansari NA, Kombe AH, Kenyon TA, Hone NM, Tappero JW, Nyirenda ST, et al. Pathology and causes of death in a group of 128 predominantly HIV-positive patients in Botswana, 1997-1998. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:55-63. Available from: <http://zip.net/bvkKk7>
 37. Darminio Monforte A, Vago L, Gori A, Antinori S, Franzetti F, Antonacci CM, et al. Clinical diagnosis of mycobacterial diseases versus autopsy findings in 350 patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:453-8. doi: 10.1007/BF01691311
 38. Dhatz MN, Domoua K, Coulibaly G, Traore F, Konan JB, Beaumel A, et al. Pulmonary diseases and retrovirus infections. A pathological study in 70 cases. *Rev Pneumol Clin*. 1993;49:211-5.
 39. Cury PM, Pulido CF, Furtado VM, Palma FM. Autopsy findings in AIDS patients from a reference hospital in Brazil: analysis of 92 cases. *Pathol Res Pract*. 2003;199:811-4. <http://dx.doi.org/10.1078/0344-0338-00500>
 40. Tang HJ, Liu YC, Yen MY, Chen YS, Wann SR, Lin HH, et al. Opportunistic infections in adults with acquired immunodeficiency syndrome: a comparison of clinical and autopsy findings. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39(4):310-5.
 41. Eza D, Cerrillo G, Moore DA, Castro C, Ticona E, Morales D, et al. Postmortem findings and opportunistic infections in HIV-positive patients from a public hospital in Peru. *Pathol Res Pract*. 2006;202:767-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2912516/>
 42. Netto JG, Collarile DC, Borges AF, Biancalana ML, Stefano HN. Necroscopic findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Paul Med*. 1990;108:205-12.
 43. Klatt EC, Shibata D. Cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical and autopsy findings. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112:540-4.
 44. Wallace JM, Hannah J. Cytomegalovirus pneumonitis in

- patients with AIDS. Findings in an autopsy series. *Chest*. 1987;92:198-203. doi: 10.1378/chest.92.2.198
45. Saleeb P, Olivier KN. Pulmonary non tuberculous mycobacterial disease: new insights into risk factors for susceptibility, epidemiology, and approaches to management in immunocompetent and immunocompromised patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(3):198-203. doi: 10.1007/s11908-010-0103-6
 46. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(2):194-200. doi: 10.1097/01.qai.0000179459.31562.16
 47. Braithwaite RS, Justice AC, Chang CC, et al. Estimating the proportion of patients infected with HIV who will die of comorbid diseases. *Am J Med*. 2005;118(8):890-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.12.034>
 48. Mack KA, Ory MG. AIDS and older americans at the end of the twentieth century. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33(Suppl 2):S68-S75.
 49. Operskalski EA, Mosley JW, Busch MP, Stram DO. Influences of age, viral load, and CD4⁺ T-cell p count on the rate of progression of HIV-1 infection to AIDS. *Transfusion Safety Study Group*. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15(3):243-4.
 50. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):542-53. doi: 10.1086/590150
 51. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. 2006;130(5):1326-33. doi: 10.1378/chest.130.5.1326
 52. Goulet JL, Fultz SL, McGinnis KA, Justice AC. Relative prevalence of comorbidities and treatment contraindications in HIV-mono-infected and HIV/HCV-co-infected veterans. *AIDS*. 2005;19(Suppl 3):S99-S105.
 53. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Velez M, Yoffe B. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):240-7. doi: 10.1086/321819
 54. Bonnet F, Morlat P, Chene G, Mercié P, Neau D, Chossat I, Decoin M, Djossou F, Beylot J, Dabis F; Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Causes of death among HIV infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy, Bordeaux, France, 1998-1999. *HIV Med*. 2002;3(3):195-199. doi: 10.1046/j.1468-1293.2002.00117.x
 55. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, Thiébaud R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Law MG, Kirk O, Phillips AN, Lundgren JD; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349(21):1993-2003. doi: 10.1056/NEJMoa030218