PNEUMONIA NO PACIENTE IMUNOCOMPROMETIDO HIV NEGATIVO

RELATORES: JOÃO CARLOS CORRÊA, RODNEY LUIZ FRARE E SILVA, SÉRGIO MENNA BARRETO

INTRODUÇÃO

As complicações pulmonares constituem a maior causa de morbidade e mortalidade no hospedeiro imunocomprometido.

Estão esses pacientes sujeitos a risco maior de desenvolver infecção devido à deficiência nos mecanismos básicos de defesa. A granulocitopenia, a disfunção celular, a deficiência humoral, a esplenectomia e a deficiência mecânica (especialmente pela presença de cateteres) são os principais fatores que interferem na defesa orgânica desses pacientes.

Esses vários tipos de defeito associam-se com maior freqüência a determinados microorganismos no desenvolvimento das infecções. Destacam-se as causadas pelo *S. pneumoniae* na falta de defesa humoral, as micobactérias na queda da defesa celular, as bactérias gram-negativas e *S. aureus* nas granulocitopenias (tabela 1).

Dessa forma, a imunodepressão é mais comumente vista em pacientes com leucemia, linfoma, síndrome de imunodeficiência adquirida e naqueles submetidos a terapia imunodepressora relacionados ou não a transplantes de órgãos ou de medula óssea.

Nas pneumonias dos pacientes submetidos a transplante de órgãos (principalmente fígado e rins), duas fases se destacam. A chamada *imediata*, dentro do 1º mês pós-transplante, em que predominam as pneumonias bacterianas hospitalares. A fase *pós-imediata*, que vai do 2º ao 6º mês, caracteriza-se por infecções pulmonares causadas por outros agentes como vírus, fungos, *P. carinii*, micobactérias e outros. Nas primeiras décadas desses transplantes, o envolvimento pulmonar pelo citomegalovírus (CMV) chegou a ter relatos variando sua incidência de 35 a 42% dos pacientes soropositivos.

As pneumonias fúngicas têm no *Aspergillus* seu maior agressor, apresentando-se tanto na forma localizada como na disseminada.

A estatística norte-americana mostra incidência de tuberculose pulmonar de 0,48% entre os transplantados renais. Entre nós, Corrêa *et al.* verificaram incidência de 3% de tuberculose nesse mesmo grupo, principalmente nos dois primeiros anos após o transplante.

A pneumocistose entre esses transplantados varia de 2 a 4%, taxa decrescente depois do uso profilático da associação trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX).

TABELA 2
Progressão temporal de infiltrados pulmonares em HIC

	Rápida	Subaguda	Insidiosa
Causas infecciosas	Bacteriana – Gram-negativa, *S. Aureus, Legionella*	*Pneumocystis, Aspergillus, Mucormycosis*, citomegalovírus	*Pneumocystis, Nocardia, Cryptococcus*, tuberculose
Causas não infecciosas	Embolia, hemorragia, edema pulmonar, leucoaglutinação		Doença por droga, tumor, radioterapia

Testes diagnósticos definitivos

- Hemoculturas ou cultura de outros líquidos corporais positivas para bactérias patogênicas, *H. capsulatum, C. neoformans*
- Escarro (induzido) para *P. carinii* ou *M. tuberculosis*
- Broncoscopia para *P. carinii* ou *M. tuberculosis*
- *Swab* garganta para *C. psittaci, C. pneumoniae* ou *M. pneumoniae*
- Sorologia pareada para *M. pneumoniae, L. pneumophila, C. pneumoniae* ou vírus respiratório

Embora pouco diagnosticada no Brasil, a infecção pulmonar pela *Legionella* não é desprezível em outros países, tendo chegado a 14,9% em pacientes submetidos a transplante de órgãos, com uso prolongado de corticosteróides e com maior tempo de hospitalização.

Em relação aos pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO), as infecções pulmonares causadas pelos diversos agentes constituem a complicação isolada mais comum. Estão relacionadas ao estado imunológico do receptor, de forma que a maioria das pneumonias bacterianas é diagnosticada no período neutropênico, antes da pega.

Além desse defeito maior, podemos deparar-nos com problemas como a destruição de barreiras anatômicas (mucosa respiratória superior) e comprometimento da defesa do tipo reflexo da tosse. Contribui também como elemento importante a ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), que aumenta o risco de infecção oportunista através de mecanismos não completamente definidos.

Entre as causas de pneumonia em que a relação com DECH é mais chamativa estão a pneumonia por CMV e infecções fúngicas, especialmente causadas pelo gênero *Aspergillus*. Defeitos no número e função dos macrófagos seriam responsáveis por essa ocorrência.

Em relação à cronologia, as pneumonias pós-TMO causadas por bactérias e fungos apresentam-se como agentes etiológicos mais comuns nas primeiras semanas do transplante. Viroses como as causadas pelo CMV são mais freqüentemente encontradas após o 2º mês, enquanto a varicela zoster aparece após o 4º mês. A tabela 2 fornece a relação cronológica das complicações pós-TMO, sendo o pulmão o órgão alvo da grande maioria delas.

Diagnóstico

O aparecimento de sintomas respiratórios em um paciente imunodeprimido, tais como dispnéia ou tosse não produtiva, acompanhados de febre, costumam ser os achados iniciais de uma infecção oportunista e que merecem investigação diagnóstica cuidadosa. A radiografia de tórax e a gasometria arterial costumam auxiliar o clínico em sua abordagem diagnóstica inicial. Alterações nesses dois exames muitas vezes confirmam a agressão pulmonar, mas infelizmente não permitem o estabelecimento da causa do processo, que é imperativo para o sucesso do tratamento.

Os achados radiológicos de infiltrado pulmonar em paciente imunodeprimido são basicamente divididos em dois tipos: localizado e difuso. As lesões ditas localizadas ou focais habitualmente representam infecções bacterianas ou fúngicas. Já os infiltrados difusos estão mais relacionados às infecções virais ou causadas pelo *P. carinii*. Nestes o padrão muitas vezes é intersticial, havendo necessidade de afastar-se edema pulmonar, tendo em vista a toxicidade cardíaca de algumas drogas imunodepressoras, bem como a possibilidade da administração de líquidos em excesso.

Ainda no que se refere às lesões localizadas, o auxílio da tomografia computadorizada (TC) pode ser definitivo no acha-

TABELA 3
Critérios diagnósticos e procedimentos usados para infecções pulmonares no paciente imunocomprometido

Tipo de infecção	Critério diagn.	Procedim. diagn.
Bactérias *Legionella* Micobactéria	Gram – culturas Imunofl. – cultura Ziehl – cultura PCR	Esc./hemocult. L.B.A. – Bx TB
Fungos	Direto – cultura	LBA – BTB P.A.F.
Vírus	*Shellvial* Culturas rotina Antigenemia	L.B.A. – Bx TB Soro
P. carinii	Gomori-Giemsa Azul toluidina	Escarro induzido L.B.A. – Bx TB

QUADRO 3
Investigação e tratamento do paciente imunodeprimido

Infiltrado pulmonar

Localizado	**Difuso**
Ex. básicos Hemoculturas Dir-Cult. Escarro T.C. (sinal halo)	Afaste edema Ex. básicos Hemoculturas Escarro induzido Ex. dir.-cultura Fungos e vírus Antigenemia
Antibiótico	**Antibiótico**
Empírico • βlactâmicos + aminogl. • 2 β lactâmicos • Monoterapia (imipenem)	Empírico + • Macrolídeo • SMX-TMP

Resposta	**Sem resposta**		**Resultado (+)**	**Resultado (-)**	
Em 48-72h	LBA – BxTB	PAF	Tto. Específico	LBA - BxTB	
Manter Tto 2-3 sem.	Dx (+)	Dx (-)		Dx (+)	Dx (-)
	Tto	Considerar • Vancomicina • Anfotericina B	Resposta	Tto	Bx céu aberto

do do chamado "sinal do halo" que, embora não patognomônico, é fortemente sugestivo de infecção fúngica, representando área de hemorragia circundando a lesão central.

Os exames de rotina para escarro, bacterioscopia e cultura, podem ser feitos nos pacientes com tosse produtiva. Amostras adequadamente colhidas, que revelam predomínio flagrante de um gram-negativo, por exemplo, podem contribuir muito na etiologia do processo. Na maioria das vezes, porém, a análise do escarro não auxilia muito, pois o processo infeccioso é de instalação súbita, de progressão rápida se não tratado, requerendo procedimento mais agressivo.

Por outro lado, o escarro induzido obtido com o auxílio de nebulização com solução salina hipertônica pode ser definitivo no diagnóstico de pneumonia pelo *P. carinii* ou na identificação de micobactérias.

O procedimento mais comumente usado é a broncofibroscopia com lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia transbrônquica. Hipoxemia não costuma ser um impediente para sua execução, pois costuma ser responsiva à administração de oxigênio suplementar.

Trombocitopenia grave, diátese hemorrágica e ventilação mecânica com altos níveis de pressão positiva representam as contra-indicações maiores do procedimento, principalmente da biópsia transbrônquica.

Bactérias, *P. carinii*, fungos, vírus e micobactérias habitualmente podem ser diagnosticados através de exames direto e culturas obtidas pelo LBA. O uso do cateter protegido tem auxiliado muito no diagnóstico das infecções bacterianas, permitindo maior credibilidade do exame quando o agente é identificado.

A execução da biópsia transbrônquica teria indicação maior na tentativa de identificação citológica de inclusões virais, tais como as do CMV, ou no diagnóstico de infiltrações pulmonares não infecciosas, como as neoplásicas.

A punção pulmonar por agulha fina, transcutânea, constitui outro método diagnóstico eficaz, especialmente nas le-

sões focais periféricas. Tem sensibilidade alta principalmente para fungos (78% na série descrita por Crawford).

Finalmente, se a biópsia transbrônquica não pode ser realizada, o outro procedimento diagnóstico cogitado é a biópsia a céu aberto. Sua execução está associada a maior morbidade e ocasional mortalidade, ficando reservada para situações muito especiais.

Na tabela 3 encontramos critérios diagnósticos e procedimentos usados para cada tipo de infecção pulmonar nos pacientes imunodeprimidos.

O algoritmo de investigação (quadro 3) do paciente imunodeprimido a partir do registro radiológico de um infiltrado pulmonar contempla todas as etapas descritas na busca do diagnóstico etiológico da pneumonia.

Pneumonias bacterianas

As pneumonias bacterianas são mais freqüentes em pacientes imunodeprimidos que apresentam neutropenia, como ocorre entre os submetidos a quimioterapia antineoplásica ou no condicionamento que antecede o transplante de medula óssea. Predominam germes gram-negativos dos gêneros *Pseudomonas, Klebsiella* e *Enterobacter* e gram-positivos, destacando-se o *Streptococcus viridans* e o *Staphylococcus aureus*.

Clinicamente, apresentam-se com quadro febril e alterações radiológicas de consolidação alveolar irregulares, espalhados ou confluentes. A presença de broncograma aéreo costuma ser um dado de grande valia na identificação das pneumonias bacterianas, em especial se a progressão da condensação é rápida.

O tempo e a intensidade de neutropenia relacionam-se diretamente com a maior gravidade e, conseqüentemente, maior mortalidade da pneumonia.

A febre alta em pacientes neutropênicos representa, na absoluta maioria das vezes, a presença de infecção, cujo agente causal predominante é uma bactéria. Tal fato, mesmo na ausência de uma lesão identificável ao radiograma, motiva a realização imediata de diversas culturas e o uso precoce de antibióticos.

Recomenda-se, nessas situações, o uso de um antibiótico betalactâmico com ação anti-*Pseudomonas*: ceftazidima, ticarcilina-clavulanato ou imipenem associada a um aminoglicosídeo (amicacina ou tobramicina), como terapêutica inicial. A vancomicina só deverá ser associada ao tratamento se houver isolamento de um microorganismo que justifique seu uso ou não resposta ao tratamento, em face de seus efeitos colaterais e do aparecimento de germes gram-positivos resistentes a ela. Os fatores estimuladores de colônias de granulócitos e macrófagos não previnem a neutropenia, mas abreviam sua duração; entretanto, estudos recentes não demonstraram diferença significativa em relação à mortalidade, quando comparados com placebo.

Pneumonias fúngicas

As pneumonias causadas por fungos, por sua incidência e morbidade, têm constituído infecções das mais graves no imunodeprimido, chegando a ser responsáveis por 30% das mortes em pacientes submetidos a TMO.

Habitualmente, a localização pulmonar é fruto de disseminação sistêmica do fungo. O uso em larga escala de antibióticos e os períodos prolongados de granulocitopenia, além da corticoterapia, são fatores extremamente importantes na ocorrência da infecção fúngica. Os agentes causais mais freqüentemente encontrados são do gênero *Candida* (*albicans* e *tropicalis*) e *Aspergillus*. São também citados fungos como os do gênero *Mucor, Fusarium, Rhizopus, Petriellidium, Cryptococcus*, Histoplasma e *Coccidioides*.

Clinicamente, as pneumonias fúngicas manifestam-se com quadros febris em pacientes que não respondem à antibioticoterapia. Entretanto, o achado mais significativo é o de uma lesão focal no parênquima pulmonar, vista na radiografia. Quando analisada pela tomografia computadorizada do tórax, tal lesão pode apresentar o chamado sinal do halo, onde se vê consolidação central, com área de menor densidade em volta, constituindo forte indício de pneumonia fúngica, especialmente causada por *Aspergillus*.

A hemocultura, a cultura de escarro e principalmente a cultura do lavado broncoalveolar constituem os meios de identificação dos fungos. Quando esses métodos não demonstram a presença do agente etiológico, existe indicação para aspiração com agulha fina, que permite chegar à caracterização do fungo em 78% das vezes. O percentual de complicações é de 15% em média, em pacientes com plaquetas em torno de 30.000 por mm^3.

O sucesso terapêutico das infecções fúngicas invasivas, com localização pulmonar ou não, depende primordialmente do diagnóstico precoce.

O tratamento agressivo com anfotericina B, com a adição de 5-fluorocitosina, tem levado a ótimos resultados em muitos centros. Nos casos de elevação da creatinina, insuficiência renal ou falha da anfotericina convencional, existe já à disposição a anfotericina B lipossomal, que se tem revelado competente na resolução das infecções fúngicas em pacientes imunodeprimidos. (A promissora anfotericina B de dispersão coloidal, em fase experimental, é outra droga que se tem mostrado eficaz no combate às infecções causadas pelos fungos mais comuns).

O mais importante determinante da sobrevida, entretanto, é a resolução da neutropenia, ou seja, a recuperação medular constitui fator primordial no combate ao fungo, evitando o desenvolvimento de complicações fatais.

Pneumonias por citomegalovírus (CMV)

A infecção pelo CMV é habitualmente resultado de uma reativação endógena do vírus no paciente imunodeprimido. Nos portadores de AIDS sua atuação como patógeno isolado é discutível, aparentemente fazendo parte da agressão pulmonar na fase final da doença, quando múltiplos agentes compõem o processo. A literatura questiona sua presença no pulmão como patógeno ou apenas passageiro.

Por outro lado, todos são unânimes em confirmar a responsabilidade do CMV como agente isolado de pneumonia em pacientes submetidos a TMO. Entre esses, representa a forma mais temida de pneumonia, tendo em vista sua mortalidade chegar a 90%. Seu pico de incidência ocorre na 8ª semana pós-TMO, sendo mais comum em pacientes sorologicamente positivos, que receberam medula também soropositiva.

Clinicamente manifesta-se por tosse seca, dispnéia e febre, muito semelhante a outras pneumonias causadas por outros agentes. A radiografia geralmente revela infiltrados bilaterais, que em fase mais tardia podem evoluir para consolidações difusas. Dos 19 casos relatados até junho de 1993 no Serviço de TMO do Hospital de Clínicas da UFPR, 100% apresentaram hipoxemia, 68% dispnéia, 63% febre, 58% estertores crepitantes e 37% tosse, tendo o quadro clínico se iniciado em média no dia +64 pós-transplante (+29/+166). (O diagnóstico pode ser feito através de cultura de tecido pulmonar ou por identificação histológica de inclusões virais em macrófagos ou pneumócitos).

Têm maior eficácia, porém, o lavado broncoalveolar (LBA) e cultura do centrifugado. Essa cultura *(shell vial)* é realizada em conchas contendo fibroblastos de pele humana, mantidos em meio apropriado. A incubação é de 16 horas e o resultado por imunofluorescência pode ser obtido em 24 horas. A sensibilidade do método é de 96% e sua especificidade é de 100%. Mais recentemente, a maioria dos centros de TMO tem usado nova técnica de detecção da antigenemia em leucócitos e a PCR *(polimerase chain reaction)*, que apresentam alta sensibilidade e especificidade. A antigenemia CMV pode ser detectável de uma a quatro semanas antes do início da doença pelo CMV, o que permite iniciar a terapêutica em estádio precoce.

No que diz respeito à terapêutica, o uso de ganciclovir, de importante ação antivírus, auxiliado por altas doses de imunoglobulina específica, parece alterar significativamente a resposta dos pacientes com pneumonias pelo CMV.

O uso de medicamentos antivirais como profilaxia contra o CMV faz parte da rotina dos pacientes após TMO. O regime mais comumente usado é o de altas doses de aciclovir, o qual tem mostrado redução da infecção com melhora da sobrevida dos pacientes, comprovada em dois grandes ensaios controlados. Outros centros usam ganciclovir e/ou altas doses de imunoglobulinas hiperimunes, cujo poder profilático vem-se consolidando cada vez mais.

Outras infecções virais pulmonares

O *vírus sincicial respiratório (VSR)* é responsável por enorme quantidade de casos de traqueobronquite e bronquiolite em crianças no mundo inteiro, comportando-se de maneira geral de forma benigna. São mais comuns no inverno e podem ocorrer em surtos. No paciente imunocomprometido representa doença grave do trato respiratório inferior, com alta mortalidade.

Clinicamente, manifesta-se na fase inicial de forma muito semelhante ao do paciente não comprometido imunologicamente, isto é, com infecção das vias aéreas superiores precedendo a agressão das vias aéreas inferiores e do parênquima pulmonar como um todo. Nessa fase caracteriza-se por tosse, dispnéia, hipoxemia e aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio.

Para o diagnóstico, é de grande importância a realização precoce da radiografia dos seios da face. Seis dos oito pacientes descritos por Hertz *et al.* (1989) tinham alterações radiológicas sinusais. Reveste-se de grande auxílio diagnóstico a realização do lavado broncoalveolar, que fornece material para a detecção antigênica pelo método de ELISA em 18 horas e para a cultura viral com resultados fornecidos em 2 a 12 dias. Método de menor sensibilidade e especificidade, mas de fácil coleta, é a cultura de secreção nasal, que também permite a identificação do agente viral.

A ribavirina, um nucleosídeo sintético de propriedades antivirais usado precocemente por via oral, parenteral e aerossol, em grande número de casos, consegue diminuir a progressão da doença, permitindo a recuperação do paciente.

As pneumonias causadas por *vírus do tipo herpes simples (VHS)* e *varicela zoster (VVZ)* já representaram parcela importante entre as pneumonias infecciosas dos imunocomprometidos, porém, após o uso de drogas antivirais como o aciclovir para a profilaxia, a incidência caiu bastante.

O quadro clínico caracteriza-se por dispnéia, tosse seca e hipoxemia, junto a alterações radiológicas de tipo difuso, habitualmente bilateral. Além das culturas de material obtido através de LBA, geralmente é alta a incidência de lesões cutâneas precedendo o início da pneumonia.

Pneumonia por *Pneumocystis carinii*

As pneumonias causadas pelo *P. carinii* chegaram a representar 10% das pneumonias em pacientes imunodeprimidos HIV negativos.

Essa incidência caiu vertiginosamente após o uso profilático da associação trimetoprim-sulfametoxazol. O aparecimento dessa forma de pneumonia só tem ocorrido no caso

de alergia à sulfa, não aderência ao tratamento preventivo e, eventualmente, se a infecção anteceder a profilaxia.

O quadro clínico e a investigação diagnóstica, bem como a terapêutica, em nada diferem do descrito para pacientes portadores do HIV, como pode ser observado no quadro 3.

A tabela 4 mostra o tempo aproximado de início das maiores complicações após transplante de medula óssea (TMO).

TABELA 4
Tempo aproximado de início das maiores complicações após TMO

	Meses após transplante											
TMO	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
Bactéria												
Fungo												
Herpes simples					Varicela zoster							
	Pneumocystis carinii											
			CMV									
	Toxic. radioterapia e quimiot.											
						Infecção sinopulmonar bact.						
					Doença obstrutiva das vias aéreas							
	DECH Ag.					DECH Cr.						

DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro