

Pneumonia por “*Pneumocystis carinii*”: tratar ou investigar?

SÉRGIO MENNA BARRETO

A incidência da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) no Brasil anda ao redor de 10/100.000, com mais de 15.000 casos novos por ano, conforme o Ministério da Saúde.

As doenças respiratórias são a manifestação inicial mais comum da AIDS. Em necrópsias, 90% desses pacientes apresentam algum tipo de envolvimento pulmonar⁽¹⁾. Cerca de 70% referem pelo menos um episódio de doença respiratória na evolução da doença; 65% têm infecção respiratória com risco de vida e aproximadamente 30% vão a óbito por causa pulmonar^(2,3). As infecções pulmonares causadas pelo *Pneumocystis carinii*, que já estiveram presentes em 75% dos pacientes com AIDS, representam atualmente cerca de 25% das pneumonias em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e são responsáveis por 15% das mortes, refletindo os benefícios das quimioprofilaxias secundária e primária⁽⁴⁻⁶⁾. Os relatos a partir de 1987-88 têm mostrado que as pneumonias bacterianas tornaram-se tão ou mais comuns que a pneumocistose^(7,8). Não obstante o declínio de sua morbimortalidade, a sustentada importância das pneumonias por *P. carinii* deve-se não só ao número significativo de casos novos diagnosticados mas também ao fato de ser um indicador diagnóstico de AIDS em pacientes infectados pelo HIV.

A experiência rapidamente acumulada nos últimos anos no manejo da pneumonia por *P. carinii* (PPC), dando segurança aos médicos frente a uma apresentação considerada típica, levou o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a reconhecer que muitos pacientes estão sendo tratados para PPC sem um diagnóstico confirmado, o que tem reflexos nos critérios diagnósticos para a definição de AIDS para propósitos de vigilância. A AIDS passou a ser diagnosticada com base no diagnóstico presuntivo para PPC, quando o paciente com HIV apresenta dispnéia ao exercício ou tosse não produtiva dentro dos últimos três meses, infiltrado intersticial bilateral difuso na radiografia simples de tórax, pressão parcial arterial de oxigênio < 70mmHg ou gradiente alvéolo-arterial elevado e ausência de evidência de pneumonia bacteriana. A aceitação ao tratamento empírico, que seria um corolário da aceitação do diagnóstico presuntivo, não foi formalmente recomendada pelo CDC como um padrão de procedimento terapêutico^(9,10).

Nos anos iniciais da epidemia por AIDS, a confirmação microbiológica de infecção pelo *P. carinii* era procurada em

virtualmente todos os pacientes infectados pelo HIV e com sintomas respiratórios. A esmagadora sucessão de casos foi desenvolvendo forte convicção nos responsáveis pelo manejo de pacientes *aidéticos* de que o tratamento empírico era uma alternativa segura para o tratamento inicial, desde que baseado em suspeita clínica criteriosa e nos achados da radiografia simples de tórax. A suspeição clínico-radiográfica pode se apoiar em investigação não invasiva complementar, a qual pode aumentar ou diminuir o grau de suspeita, contribuindo para a decisão sobre o emprego ou não do tratamento empírico.

A probabilidade de PPC está significativamente aumentada quando a contagem de CD4 cai abaixo de 200 células/ μ L ou é menor que 20% dos linfócitos circulantes. A probabilidade de PPC no paciente infectado não recebendo tratamento anti-retrovírus ou profilaxia para *P. carinii* é de aproximadamente 65% se a contagem de CD4 é menor que 200 cel/ μ L. Entretanto, com tratamento anti-retrovírus ou profilaxia para *P. carinii*, a probabilidade diminui para 40%. A probabilidade de PPC no paciente com uma contagem de CD4 de 200 a 500 cel/ μ L é de aproximadamente 25% sem e 22% com terapia antiviral ou profilaxia para *P. carinii*. Com uma contagem de CD4 excedendo 500 cel/ μ L a probabilidade para PPC é extremamente baixa, independente do regime terapêutico do paciente⁽¹¹⁾.

Um marcador bastante confiável de pneumocistose é a DHL sérica. Esta se encontra elevada em 83-100% das infecções por *P. carinii*, mas é uma elevação não específica, podendo ser encontrada em outras alterações pulmonares; entretanto, concentrações normais de DHL sérica tornam menos provável o diagnóstico de pneumocistose⁽¹²⁾. Os resultados de outras técnicas de investigação estudadas, tais como a baixa capacidade de difusão, a hipoxemia arterial, a elevação do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, a dessaturação arterial com exercício e a captação pulmonar de gálio-67 são bastante sensíveis mas inespecíficas. Clinicamente, foi sugerido que a presença de lesões orais de leucoplasia ou candidíase com eritrossedimentação elevada pode também reforçar a suspeita clínica, o que é frequentemente encontrado na prática.

A associação de dados clínicos, radiográficos e o apoio de exames laboratoriais sensíveis não excluem uma variedade de outras doenças, infecciosas e não infecciosas, que podem apresentar-se sob forma de dispnéia, infiltrados bilate-

rais e distúrbios do intercâmbio de gases. A lista inclui infecções bacterianas, virais e fúngicas, tuberculose, micobacterioses atípicas, sarcoma de Kaposi, pneumonia intersticial linfocítica, fibrose pulmonar e doenças neoplásicas. Também podem ocorrer manifestações atípicas de PPC, como padrão intersticial em lobos superiores em pacientes que tenham recebido pentamidina aerossolizada.

O diagnóstico de certeza depende da identificação do *P. carinii* em secreções ou em tecido pulmonar. Considerando-se a pobreza de escarro espontâneo para a realização do exame microbiológico, duas técnicas têm sido rotineiramente empregadas para a obtenção de material: a indução de escarro e o lavado broncoalveolar. A biópsia (broncoscópica) transbrônquica é um recurso intermediário e a biópsia por toracotomia, o recurso final para a obtenção do diagnóstico etiológico.

Escarro induzido tem sido uma técnica bem sucedida como investigação inicial em vários centros de referência^(13,14). O exame do material – de expectativa broncoalveolar – produzido pela inalação de um aerossol de solução salina a 3-5% gerado por nebulizador ultra-sônico tem tido sensibilidade mínima de 55% e máxima de 90%. A experiência em outros centros tem sido variável, com taxas mais altas de falsos-negativos. A posição atual é de empregar o escarro induzido – sempre que tecnicamente viável – não como procedimento de triagem em pacientes infectados pelo vírus HIV, mas apenas quando a infecção por *P. carinii* é considerada provável.

O método mais rentável para obtenção de uma amostra adequada para a identificação do *P. carinii* é o lavado broncoalveolar (LBA) por (fibro)broncoscopia^(15,16). A sensibilidade da broncoscopia com LBA excede 90% (aproxima-se a 100%) em pacientes não submetidos a quimioprofilaxia, em virtualmente todos os estudos. Em pacientes usando quimioterapia ou quimioprofilaxia reduz-se a sensibilidade do LBA na obtenção de amostras diagnósticas. Em casos de uso de pentamidina em aerossol estaria indicada a execução do LBA dirigido para os lobos pulmonares mais atingidos pelo processo infiltrativo, conforme radiografia ou cintilograma de tórax, primariamente ou secundariamente a eventual falência do LBA não seletivo^(17,18). A biópsia transbrônquica (BTB) é o recurso endoscópico que tem sido recomendado para a falência das técnicas de LBA em vigência de quimioprofilaxia. A BTB adiciona morbidez potencial e elevação de custos, com pouco ganho em sensibilidade, não sendo, por exemplo, uma técnica usada na rotina de um centro de referência em AIDS como o *San Francisco General Hospital*⁽¹⁹⁾.

Frente à suspeita criteriosa de PPC, duas possibilidades oferecem-se ao médico: iniciar tratamento de forma empírica ou proceder à investigação diagnóstica antes de instituir o tratamento. Intermediariamente, o médico pode antecipar o início do tratamento enquanto desencadeia os procedimentos diagnósticos pertinentes. Ambas as posições bási-

cas têm prós e contras, têm defensores e evidências de apoio na literatura⁽²⁰⁾.

As vantagens da broncoscopia com LBA incluem: (a) a possibilidade de encontrar outro agente infeccioso potencial que poderia progredir sem terapia específica, especialmente pelo uso de corticóide; (b) evitar o tratamento de uma infecção de etiologia presumida com um agente que não cubra todas as possibilidades etiológicas das alternativas diagnósticas e que apresente paraefeitos frequentes; (c) execução mais simples e segura de procedimentos endoscópicos em pacientes com comprometimento menos avançado do intercâmbio de gases, do que em pacientes com falência do tratamento empírico, com hipoxemia mais pronunciada ou debilitados em plena insuficiência respiratória; (d) o fato de não rotular um paciente infectado pelo HIV como sendo portador de AIDS sem confirmação do diagnóstico indexador; o diagnóstico de AIDS se acompanha de grande carga psicológica, bem como predispõe à adição potencial de terapia com agentes tóxicos e freqüentemente não comprovados; (e) bases mais sólidas para a decisão sobre a ventilação mecânica.

É bom lembrar, ademais, que pacientes com AIDS têm 20% mais reações adversas à associação trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) que a população geral; cerca de 25% de pacientes em quimioprofilaxia e até 50% de pacientes em quimioterapia apresentam alguma forma de reação adversa, algumas das quais obrigam a interrupção do seu uso⁽²¹⁾.

As vantagens de dispensar o diagnóstico etiológico através do LBA e iniciar imediata terapia empírica inclui economia de custos materiais e de utilização de recursos médico-assistenciais, eliminação de desconforto relacionado à broncoscopia e proteção do pessoal médico em relação ao risco de contaminação com sangue e fluidos corporais infectados. A terapia empírica deve ter a capacidade de cobrir também bactérias responsáveis por infecções inespecíficas, assim que só deve ser escolhida, de momento, a associação TMP/SMX. Ademais, o tratamento empírico por etiologia presumida derivado de política institucionalmente estabelecida confere credibilidade à ação médica no atendimento primário da população de risco.

A questão da broncoscopia *versus* terapia empírica usando a técnica da análise de decisões foi abordada em termos de impacto sobre a mortalidade por Tu *et al.*⁽²²⁾. O modelo arrolou pacientes não recebendo profilaxia para *P. carinii*, preenchendo os critérios satisfatórios para o diagnóstico de PPC presumida conforme CDC e sintomas pulmonares moderados. Fibrobroncoscopia precoce com tratamento baseado nos seus resultados foi comparado com tratamento empírico (TMP/SMX ou pentamidina e esteróides) e broncoscopia, com LBA e biópsia transbrônquica, naqueles que não respondiam a cinco dias de tratamento. Não houve diferenças essenciais na sobrevivência esperada em um mês nos dois grupos, desde que a probabilidade inicial de infecção por *P.*

carinii fosse igual ou maior que 72%. Os autores concluíram que o tratamento empírico seria uma estratégia superior no cenário apresentado e que a broncoscopia precoce não ofereceu qualquer benefício adicional de sobrevida, tendo sido associado com custos adicionais e desconforto e possível morbidez para os pacientes. Ressalte-se que os dados levantados foram anteriores à queda da morbidade por *P. carinii* na população de risco e do – antes do uso rotineiro de quimioprofilaxia – aumento relativo de outras infecções, como as pneumonias bacterianas e a tuberculose.

Um questionamento importante que não ficou claramente respondido foi o da sensibilidade da broncoscopia com LBA para a identificação de *P. carinii* após cinco dias de tratamento; em espécimes de biópsia transbrônquica o *P. carinii* pode persistir várias semanas, o que confere uma sensibilidade alta para este procedimento – invasivo e potencialmente cruento – após cinco dias de tratamento.

Pozniak *et al.*⁽²³⁾ estudaram de forma não randomizada 25 pacientes, não encontrando diferença na mortalidade de oito semanas entre o grupo de 12 pacientes com broncoscopia precoce e 13 pacientes tratados empiricamente; resposta positiva à terapia empírica foi conseguida em 82% dos casos. Miller *et al.*⁽²⁴⁾ relataram que em 49 pacientes com apresentação clássica de infecção pulmonar por *P. carinii* a estratégia de tratamento empírico poderia ter evitado 44 de 45 broncoscopias realizadas e tratado corretamente 43 de 45 casos (95%); Marino *et al.*⁽²⁵⁾ revisaram o papel da fibrobroncoscopia em 72 de 262 pacientes com AIDS e suspeita de PPC e encontraram que os resultados de sua realização não influenciaram as taxas de mortalidade, o tratamento empregado e a duração da hospitalização.

Em contraposição, Luce e Stover⁽²⁰⁾ avaliaram 77 pacientes sob suspeita clínica de PPC; 44 pacientes (57%) tiveram *P. carinii* identificado por LBA e/ou biópsia transbrônquica; 33 pacientes (43%) não tinham pneumocistose, a despeito das evidências clínicas, e teriam recebido terapia empírica inadequada.

A controvérsia entre a instituição de terapia empírica na apresentação *versus* a definição diagnóstica de infecção pelo *P. carinii* em pacientes infectados pelo HIV seria inteiramente irrelevante se considerarmos que a terapia empírica é o padrão de cuidados para muitos médicos. Um levantamento entre 463 pneumologistas no Reino Unido, questionando as estratégias de manejo em pacientes com HIV, mostrou que 64% dos 266 médicos que responderam escolheram o tratamento empírico para pneumocistose presumida e adicionavam fibrobroncoscopia se houvesse falta de resposta ao tratamento; 31% optavam por broncoscopia imediatamente e tratavam apenas para patógenos que fossem isolados; 5% tratavam sem broncoscopia em quaisquer circunstâncias⁽²⁶⁾.

Nesta edição do *Jornal de Pneumologia*, dois trabalhos originais realizados por Viegas *et al.*^(27,28) abordam a infec-

ção pulmonar por *P. carinii* sob aspectos de diagnóstico e de tratamento. Em um deles estudaram retrospectivamente, através de prontuários médicos, pacientes infectados pelo HIV hospitalizados em pneumonia durante o ano de 1994 em seu hospital. Trinta e sete pacientes eram portadores de PPC; 17 tiveram etiologia confirmada e 20 foram tratados empiricamente. Não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis demográficas, clínicas, radiográficas e laboratoriais comparadas nos dois grupos, exceto para os níveis mais elevados de DHL no grupo com confirmação microscópica, o que foi considerado pelos autores como possibilidade de doença menos grave no grupo de PPC provável; a possibilidade de que alguns desses casos não fossem causados por *P. carinii* e sim decorrentes de infecção bacteriana sensível à medicação empregada não pode ser excluída. Os resultados foram amplamente satisfatórios, com apenas um óbito, no grupo confirmado e igual permanência hospitalar. Este estudo soma-se àqueles que se posicionam favoravelmente ao tratamento empírico de PPC presumida.

A suspeita diagnóstica e o início do tratamento de PPC em pacientes com AIDS e outros estados de imunodeficiência foram estudados retrospectivamente em 27 pacientes com PPC confirmada entre os anos de 1992 e 1994. Nos 17 pacientes com AIDS a suspeita clínica, os procedimentos de diagnóstico e o tratamento para PPC estavam estabelecidos dentro de 24 horas da internação, tendo havido um óbito. Na maioria dos dez pacientes com PPC sem AIDS o tratamento foi iniciado vários dias após a apresentação do quadro pneumônico, tendo havido quatro óbitos. Os autores recomendam que a suspeita de PPC em pacientes imunossuprimidos de qualquer natureza seja levantada precocemente e que a profilaxia para infecção por *P. carinii* seja igualmente considerada em pacientes com ou sem AIDS.

Conclusão – Ressalvando-se que cada caso deve ser individualizado, o estado atual do tema permite estabelecer-se que o tratamento empírico com TMP/SMX contra a infecção pulmonar por *P. carinii* – PPC presumida – é uma razoável opção em cada um dos seguintes cenários:

- Paciente infectado pelo HIV ou classificado como portador de AIDS, CD4 menor de 200 cel/ μ L, com quadro clínico-laboratorial-radiológico compatível de PPC;
- PPC anterior, quadro clínico-laboratorial-radiográfico compatível de nova pneumocistose e o paciente é conhecido como tolerante à medicação anti-*P. carinii* padronizada;
- Suspeita clínica criteriosa em um paciente que deseja tratamento mas recusa broncoscopia, ou a broncoscopia não pode ser realizada.

Tratamento empírico não deveria ser iniciado quando o paciente estiver impossibilitado de receber a associação TMP/SMX, a radiografia de tórax demonstrar achados atípicos, tais como nódulos, massas e derrame pleural, adenopatia ou infiltrado de localização não usual. E, importante, devem ser estabelecidos critérios bem definidos para a avaliação de

falência do tratamento empírico (cinco dias, por exemplo) e da ocorrência de toxicidade; broncoscopia ou outras investigações definitivas deveriam então ser conduzidas de acordo.

REFERÊNCIAS

1. Afesa B, Greaves W, Gren W, Oloponic L, Saxinger C, Frederick W. Autopsy findings in HIV-infected inner city patients. *J AIDS* 1992;5: 132-136.
2. Chan ISF, Neaton JD, Saravolatz LD et al. Frequencies of opportunistic diseases prior to death among HIV-infected. *AIDS* 1995;9/10:1145-1151.
3. Selik RM, Chu SY, Ward JW. Trends in infectious diseases and cancers among persons dying of HIV infection in the United States from 1987 to 1992. *Ann Intern Med* 1995;123:933-936.
4. Dohn MN, Baughman RP, Vigdorth EM, Frame DL. Equal survival rates for first, second, and third episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1992;152:2465-2470.
5. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. *N Engl J Med* 1993;329:1922-1926.
6. Wallace JM, Rao AV, Glassroth J et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523-1529.
7. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1309-1315.
8. Hirschtick R, Glassroth J, Jordan MC et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995;333:845-851.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC surveillance case definitions for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36 (Suppl 1S):3S-15S.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41 (Nº RR-17):1.
11. Masur H, Frederick P, Ognibene F et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1989;111:223-231.
12. Kagawa FT, Kirish CM, Yenokida GG et al. Serum lactate dehydrogenase activity in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia: adjunct to diagnosis. *Chest* 1988;94:1031-1033.
13. Bigby TB, Margolskee D, Curtis JL et al. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 133:525-528.
14. Ng VL, Gartner I, Weymouth LA et al. The use of mucolysed induced sputum for the identification of pulmonary pathogens associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:488-493.
15. Golden JA, Hollander H, Stulberg MS et al. Bronchoalveolar lavage as the exclusive diagnostic modality for *Pneumocystis carinii* pneumonia. A prospective study among patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1986;90:18-22.
16. Griffiths MH, Kocjan G, Miller RF et al. Diagnosis of pulmonary disease in human immunodeficiency virus infection: role of transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage. *Thorax* 1989;44:554-558.
17. Levine SJ, Kennedy D, Shelhamer JH et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by multiple lobe, site-directed bronchoalveolar lavage with immunofluorescent monoclonal antibody staining in human immunodeficiency virus infected patients. *Am Rev Respir Dis* 1992;146: 838-843.
18. Cadranel J, Gillet-Juvin K, Antoine M. Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1103-1106.
19. Huang L, Hecht FM, Stansell JD et al. Suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia with a negative induced sputum examination: Is early bronchoscopy useful? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1866-1871.
20. Luce JM, Stover DE. Controversies in pulmonary medicine: Presumed *Pneumocystis carinii* pneumonia should be treated in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Pro and Con. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1076-1077.
21. Miller R. HIV-associated respiratory diseases. *Lancet* 1996;348:307-312.
22. Tu JV, Biem J, Detski AS. Bronchoscopy versus empiric therapy in HIV-infected patients with presumptive *Pneumocystis carinii* pneumonia: a decision analysis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:370-377.
23. Pozniak AL, Tung KT, Swinburn CR et al. Clinical and bronchoscopic diagnosis of suspected pneumonia related to AIDS. *Br Med J* 1986; 293:797-799.
24. Miller RF, Millar AB, Weller IVD et al. Empirical treatment without bronchoscopy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Thorax* 1989;44:559-564.
25. Marino WD. Is fiberoptic bronchoscopy (FOB) in AIDS cost-and-risk effective? (abstract). *Chest* 1991:41S.
26. Church S, Owen S, Woodcock AA. AIDS and UK respiratory physicians: attitudes to confidentiality, infection control, and management. *Thorax* 1990;45:49-51.
27. Viegas C, MacGregor RR, Collman RG. Management of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients: empiric treatment versus microscopic confirmation. *J Pneumol* 1997;23:69-73.
28. Viegas C, Collman RG. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with and without AIDS: a reappraisal. *J Pneumol* 1997;23:79-82.