



Broncoscopia no diagnóstico das lesões pulmonares dos imunossuprimidos

Wilson Leite Pedreira Jr*, Elnara Marcia Negri**

Palavra-chave: Broncoscopia em imunossuprimido.

Keyword: Bronchoscopy in immunocompromised hosts.

Introdução

Para abordagem diagnóstica das infecções pulmonares deve-se fazer uma diferenciação, entre pacientes imunocompetentes e imunossuprimidos⁽¹⁾. Tal separação se faz necessária devido às diferentes características clínicas e de resposta imunológica entre os dois grupos, acarretando prevalências diversas dos agentes infecciosos pulmonares moduladas de acordo com o estado do sistema imune^(2,3,4).

O pulmão é um órgão bastante acometido, principalmente por infecções oportunistas, nos pacientes imunossuprimidos^(5,6). Este grupo de pacientes está dividido de acordo com o tipo de imunossupressão que o acomete primariamente. Podemos destacar a imunossupressão adquirida (AIDS), a imunossupressão induzida por doenças (doenças linfoproliferativas, aplasia de medula, diabetes etc.). Esta variabilidade vai determinar uma abordagem broncoscópica individualizada a cada apresentação clínica⁽⁷⁾. O predomínio do defeito celular ou humoral também vai determinar a epidemiologia do acometimento pulmonar, sugerindo alguma patologia prevalente. Em alguns casos, são indicados tratamentos empíricos, devido a esta prevalência absoluta de algumas patologias. Porém, de uma maneira geral, principalmente em um país como o nosso, onde existe uma diversidade muito grande de exposição e contaminação por patógenos, onde coexis-

tem diferenças regionais e sócio-econômicas que interferem de maneira importante no estado nutricional prévio, o tratamento empírico passa a ser contra-indicado, sendo necessário o diagnóstico etiológico específico⁽⁸⁾.

Dentre os métodos de diagnóstico das pneumopatias nas imunossupressões, devemos percorrer, como em toda patologia, dos métodos mais simples e menos custosos até os mais invasivos e caros. Geralmente os dados clínicos e laboratoriais são pouco específicos. A radiologia, principalmente alguns dados de tomografia computadorizada, podem ser sugestivos de alguns processos (CMV, em transplantados de medula; alguns tipos particulares de pneumocistoses, etc.)⁽⁹⁾. O exame de escarro muitas vezes é suficiente para o diagnóstico específico, podendo-se lançar mão das técnicas de escarro induzido^(10,11). Esgotadas estas etapas de investigação sem uma boa acurácia ou estando presente uma má evolução, os métodos broncoscópicos são fundamentais no esclarecimento das patologias pulmonares nos imunossuprimidos. Levando-se em consideração que temos etiologias infecciosas diversas, doenças inflamatórias e tumorais, muitas vezes com quadro de rápida evolução, o diagnóstico etiológico broncoscópico específico e precoce se mostra necessário e indispensável⁽¹¹⁾.

Os métodos broncoscópicos apoiados em suporte laboratorial adequado têm mostrado resultados diagnósticos de grande confiabilidade. Isto associado a uma morbidade, elegeram a broncoscopia como eta-

*Supervisor do serviço de Broncoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e INCOR HCFMUSP.

**Médica-assistente do Serviço de Broncoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e INCOR HCFMUSP.

Artigo recebido para publicação no dia 18/04/1999 e aceito no dia 09/06/1999, após revisão.

pa obrigatória na investigação do quadros pulmonares dos imunossuprimidos: dispnéia progressiva e alteração da característica da expectoração (com ou sem alteração ao Rx simples de tórax), ou ainda imagem tomográfica de pneumopatia, tornam necessária a abordagem diagnóstica^(8,9).

A abordagem broncoscópica das pneumopatias dos pacientes imunossuprimidos se faz através da biópsia transbrônquica e do lavado broncoalveolar, realizados conjuntamente, sempre que possível, ou seja, sempre que não exista contra-indicação para biópsia transbrônquica^(13,14). Após a localização radiológica precisa do segmento pulmonar que se quer abordar, para realização do LBA, deve-se utilizar aparelho de calibre externo inferior a 5mm e canal de aspiração mínimo de 2,2mm; é aconselhável que a primeira alíquota, ao invés de desprezada, seja feita com 20ml de água destilada para que seja possível a pesquisa de *Legionella*. Tal pesquisa é, particularmente, importante nos transplantados renais. A seguir, duas alíquotas de 50ml de soro fisiológico são instiladas e recuperadas com pressão de aspiração controlada (menor que 60mmHG), para se evitar o colapso das vias aéreas distais que impede o retorno do fluido do interior dos alvéolos⁽¹³⁾.

Alguns autores relataram uma superioridade tão grande do LBA, que propuseram a realização deste método como única abordagem inicial^(15,16). Esta conduta, ao nosso ver, deve ser adotada com cautela. Estes estudos pressupõem um suporte laboratorial para análise do lavado, poucas vezes disponíveis no Brasil e mesmo em serviços de excelência no exterior. Além disso, alguns diagnósticos requerem análise histológica. Isso, é claro, nas pneumonites intersticiais (linfocíticas ou inespecíficas, reação a drogas), algumas neoplasias (linfomas, Kaposi, entre outros) etc. Paralelamente, a diferenciação entre contaminação e infecção requer, muitas vezes, a manifestação ocasionada pelo microorganismo documentada no próprio tecido pulmonar (notadamente CMV, cândida e *aspergillus*). E, finalmente, grande parte da literatura (também em nossa experiência pessoal) relata resultados aditivos e sinérgicos, utilizando-se LBA e a biópsia transbrônquica^(8,9).

Para a biópsia transbrônquica, utiliza-se uma pinça que é introduzida pelo canal do broncoscópio. O aparelho atinge, em geral, a 5ª geração das vias aéreas. A partir deste ponto, a pinça de biópsia progride às cegas até se perceber uma leve resistência à sua progressão. Neste momento, a pinça é recuada em cerca de 1cm e então aberta. Procedem-se, a seguir, alguns movimentos de "vai-vem" com pinça,

mantendo-se o aparelho em posição fixa. Ao final de uma expiração, solicita-se o fechamento da pinça que é então retirada com um movimento rápido e firme. São retirados em média quatro a seis fragmentos de tecido pulmonar⁽¹³⁾.

Deve-se ter em mente, porém, que alguns pacientes apresentam contra-indicações para BTB:

- Plaquetas em número menor que 50.000/ml
- Tempo de protrombina menor que 60%
- Uremia
- Hipertensão pulmonar
- Ventilação mecânica (reativa)

Estes quadros são presentes em muitos pacientes devido à doença de base, sendo realizado apenas LBA (transplantados de medula, renais urêmicos, de fígado com coagulopatias, plaquetopênicos etc.).

Os microorganismos mais prevalentes nos imunossuprimidos, de uma maneira geral, apresentam o seguinte rendimento diagnóstico, pelos métodos de coleta broncoscópica:

Pneumocystis carinii

A literatura tem relatado um ótimo rendimento do LBA, em torno de 70 a 98%⁽¹⁷⁾. O rendimento deste método está relacionado à coleta com técnica padronizada e o cuidado no tratamento e metodologia laboratorial (técnicas de centrifugação, métodos de coloração: azul de toluidina, prata etc.). Com a evolução das terapêuticas, com a introdução de esquemas profiláticos e a própria mudança da história natural da doença, existe uma maior dificuldade na recuperação do microorganismo para diagnóstico etiológico. A realização de LBA multilobar (com lobos superiores), análise do material com biologia molecular e imunofluorescência tendem a aumentar substancialmente o rendimento. A biópsia transbrônquica mantém um rendimento mais constante, não sendo tão dependente de tecnologia laboratorial.

Tuberculose

Em pacientes com BK negativo no escarro, o LBA pode atingir rendimento em torno de 60% de positividade⁽¹⁵⁾. A utilização de técnicas de enriquecimento e novas técnicas de coloração (Rodamina-auramina) aumentam a sensibilidade do método. A utilização de técnicas de biologia molecular com amplificação (PCR), apesar de promissoras, devem ser encaradas ainda com cautela pelos riscos de falso-positivo. Associando-se a BTB, pode-se chegar entre 75 e 80% de positividade⁽¹⁸⁾. No caso da análise histológica, a imunohistoquímica e a biologia

molecular, quando disponíveis, são técnicas confiáveis que aumentam sobremaneira o rendimento da biópsia.

Citomegalovírus

Este diagnóstico deve ser feito com cuidado em alguns grupos de imunossuprimidos, sendo possível contaminação sem pneumopatia. Porém, ressalta-se a boa positividade diagnóstica do LBA, principalmente quando se analisam conjuntamente os dados de antigenemia⁽¹⁹⁾. Como ressaltado anteriormente, o achado de efeito citopático no tecido pulmonar obtido pela biópsia transbrônquica ajuda na diferenciação de doença e contaminação.

Infecções fúngicas

Rendimento complementar da BTB e LBA, com resultados semelhantes aos das micobacterioses (60 a 70%). Deve-se ressaltar que doenças fúngicas menos comuns em pacientes imunocompetentes podem acometer, com frequência, pacientes imunossuprimidos, como a criptococose, por exemplo, podendo-se recorrer a técnicas de coloração de material específicas. Em áreas endêmicas também se identifica alta prevalência de pneumopatias por fungos, exemplificada pela histoplasmose que é a principal patologia pulmonar em imunossuprimidos em alguns pontos dos Estados Unidos^(5,6).

Bactérias

O diagnóstico de doença bacteriana pulmonar é controverso na literatura, principalmente no que se refere à incidência. As terapêuticas profiláticas e esquemas empíricos introduzidos com alguma frequência interferem no rendimento das tentativas diagnósticas⁽⁸⁾. O lavado broncoalveolar é a técnica broncoscópica de escolha para o diagnóstico broncoscópico, sendo utilizado o mesmo esquema de coleta e análise do material de pacientes imunocompetentes⁽⁹⁾. A valorização de culturas quantitativas com mais de 10^4 unidades formadoras de colônias ajuda no diagnóstico específico⁽²⁰⁾. A forte suspeita de comprometimento bacteriano ou presença de ventilação mecânica talvez sejam das poucas indicações para a utilização do escovado protegido, valorizando-se mais de 10^3 unidades formadoras de colônias. No que se refere a pneumonias por *Legionella*, destaca-se o papel do diagnóstico deste patógeno pelo LBA⁽²¹⁾. A sensibilidade do lavado está relacionada a utilização de técnica adequada de coleta, eventualmente coletada em água destilada, rápido encaminhamento para análise laborator-

al, em laboratório com tecnologia adequada. Sua incidência pode apresentar-se aumentada em alguns grupos de transplantados.

Além das pneumopatias de etiologia infecciosa, temos alguns tipos principais de acometimento:

Pneumonites intersticiais

- Infiltrados inespecíficos ou linfocíticos, secundários a utilização de algumas drogas.
- Quadros de bronquiolite obliterante com pneumonite organizante^(22,23)
- Processos neoplásicos, principalmente linfomas, sarcoma de Kaposi.

Estes diagnósticos broncoscópicos são quase que exclusivamente realizados pela biópsia transbrônquica. Apesar do lavado broncoalveolar poder trazer dados adjuvantes como células neoplásicas, linfocitose ou eosinofilia (reação a drogas), neutrofilia (BOOP), o diagnóstico deve ser histológico. A grande maioria das informações em relação às pneumopatias secundárias à imunossupressão e do papel da broncoscopia no seu diagnóstico advem do conhecimento obtido com a AIDS, e muitas das conclusões podem ser transportadas para os outros grupos. Porém, algumas particularidades são interessantes de serem observadas em cada um dos grupos:

AIDS

A AIDS levou ao aumento na incidência de múltiplas infecções oportunistas, muitas vezes apresentando quadros clínicos semelhantes. Neste cenário, cada vez mais se tem optado pelo diagnóstico etiológico, tentando-se evitar o tratamento empírico, buscando uma melhor relação custo-benefício^(10,11). Um estudo recente⁽²⁴⁾ demonstrou que em um grupo de 77 pacientes com diagnóstico clínico de *P. carinii*, a broncoscopia apontou outro diagnóstico em 43% dos casos. Entretanto, quando já se iniciou algum tratamento empírico, a broncoscopia parece ter sua acurácia diminuída⁽²⁵⁾. Neste contexto, estudos recentes propõem o lavado multilobar para se aumentar a sensibilidade do método⁽²⁶⁾.

Transplantes

Na realização da broncoscopia nos transplantados assim como nos pacientes imunossuprimidos em geral, deve-se ter um cuidado redobrado com a desinfecção do aparelho para se evitar por completo a transmissão de microorganismos a estes pacientes. É aconselhável a aspiração de álcool pelo canal do aparelho antes do exame.

Fígado

Nos pacientes transplantados de fígado, deve-se ressaltar a importância de se avaliar a coagulação antes de se discutir os procedimentos broncoscópicos. O risco de complicações hemorrágicas com um TP inferior a 60% é bastante considerável. Sendo assim, é aconselhável que se faça o LBA isoladamente e, se este não for suficiente, deve-se considerar a biópsia pulmonar a céu aberto, onde a hemorragia pode ser prontamente controlada. Deve-se salientar a incidência das infecções por adenovírus neste grupo de pacientes, sendo portanto a sorologia para vírus de grande valia nesta situação.

Renal

A pneumonia é a infecção mais temida nos pacientes que sofreram transplante renal, acometendo cerca de 10 a 30% destes pacientes. A mortalidade gira em torno de 40 a 60%, números preocupantes que exigem um diagnóstico rápido e preciso para que o tratamento seja o mais precoce e adequado possível. Sendo assim, o LBA tem-se mostrado o método de escolha no transplante renal e sua indicação, além do CMV. O LBA apresenta um ganho diagnóstico em torno de 70%, além de ser um método relativamente seguro. A BTB no transplante renal potencializa o LBA, porém inclui riscos importantes principalmente nos casos de contagem de plaquetas inferior a 80.000, uréia maior que 150mg/dl e quando se trata de crianças menores de cinco anos onde se possível, deve-se lançar mão da radioscopia, para se diminuir os riscos de pneumotórax. O escovado protegido, apesar de mais específico que o LBA é menos sensível apresentando um maior custo sem benefício adicional, também tendo risco apreciável de hemorragias nas situações descritas acima.

Medula

Nos pacientes submetidos a transplantes em geral, porém particularmente nos transplantados de medula óssea (TMO), a prevalência das infecções varia de acordo com o tempo decorrido após o transplante. Sendo assim, como complicações pulmonares precoces no TMO podemos enumerar as decorrentes de neutropenia (fungos e bactérias), aspiração (mucosite + opiáceos) e toxicidade da quimioterapia (hemorragia alveolar, edema pulmonar e pneumonia intersticial). Como complicações tardias ainda prevalecem as infecções por fungos, surgindo nesta fase as micobactérias, além das neoplasias (linfoma, adenocarcinoma). Os vírus, particularmente o CMV e o Herpes, também são importantes nesta

fase, devendo-se ressaltar ainda a bronquiolite obliterante decorrente, na maioria das vezes, de toxicidade por drogas.

Com tantos diagnósticos diferenciais, a broncoscopia no TMO deve ser precoce, procurando-se retirar o máximo de informações do LBA, por ser um método seguro na plaquetopenia, que é tão frequente nestes pacientes. O LBA fornece o diagnóstico em 60 a 80% dos casos, sendo este rendimento diretamente dependente da coleta e processamento adequados do material.

A BTB apresenta risco de sangramento elevado na plaquetopenia, devendo-se considerar a necessidade de biópsia a céu aberto.

Coração

Com o progresso nas técnicas de imunossupressão, os transplantes cardíacos têm sido melhor tolerados e cada vez mais as complicações infecciosas são as responsáveis pelo prognóstico destes pacientes. Nos pacientes imunocomprometidos em geral, com infiltrados pulmonares, a broncoscopia tem-se mostrado bem mais efetiva em fornecer o diagnóstico etiológico. Sendo assim, no transplante cardíaco, a broncoscopia é considerada método de escolha para o diagnóstico precoce de afecções pulmonares.

Pulmão

Avanços clínicos e cirúrgicos tornaram o transplante de pulmão uma alternativa terapêutica possível para algumas doenças pulmonares em estágio final. A diferenciação entre a rejeição e as infecções pulmonares é o principal problema no pós-operatório destes pacientes⁽²⁷⁾. A broncoscopia através do lavado broncoalveolar e da biópsia transbrônquica é bastante útil no diagnóstico destas duas atividades⁽²⁸⁾. Alguns estudos propõem que a broncoscopia seja realizada mensalmente, de maneira preventiva nestes pacientes⁽²⁹⁾. Outra grande utilidade da broncoscopia no transplante de pulmão é sua aplicação para a escolha e seleção do doador, evidenciando principalmente infecções pré-existentes que contraindicariam o uso do órgão para transplante⁽³⁰⁾.

Imunodeficiências primárias

Algumas particularidades são importantes neste grupo de pacientes. Pacientes com neutropenia de curta duração sofrem, quase que exclusivamente, infecções bacterianas típicas e costumam responder bem a terapêutica empírica. Nestes, a broncoscopia fica reservada para os casos onde ocorre falha terapêutica. Já aqueles que apresentam

neutropenia prolongada e severa podem ser acometidos por infecções fúngicas e merecem maior cautela no tratamento empírico. Na maioria das condições de imunodeficiência, a broncoscopia, principalmente através do BAL, parece ser a melhor alternativa diagnóstica, levando-se em conta a relação risco benefício em cada caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Pisani, RJ, Wright AJ. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 221-227.
- 2-Klech H, Hutter C. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (Bal): report of the European Society of Pneumology Task Group on Bal. *Eur Respir J* 1990; 3: 937-974.
- 3-MurrayJF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. *Am Ver Respir Dis* 1990; 141: 1356-1372.
- 4-Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. *Am Ver Respir Dis* 1990b; 141: 1582-1598.
- 5-Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 361.
- 6-Malabonga VM, Basti J, Kamhols SL. Utility of bronchoscopic sampling techniques for cryptococcal disease in AIDS. *Chest* 1991; 99: 370.
- 7-Pedreira Jr WL. Lavado Broncoalveolar. In: Pereira CAC, Carvalho CRR, Nakatani J, ED. *Pneumologia: Atualização e Reciclagem*. São Paulo: Atheneu, 1996: 45-50.
- 8-Baker AM, Bowton DL, Haponik EF. Decision making in nosocomial pneumonia. An analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. *Chest* 1995; 107: 85.
- 9-Rubin AS, Winer-Muram HT, Ellis JV. Diagnostic imaging of pneumonia and its complications in the critically ill patient. *Clin Chest Med* 1995; 16: 45.
- 10-Glenny RW, Pierson DJ. Cost reduction in diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia versus bronchoalveolar lavage as the initial diagnostic procedure. *Am Ver Respir Dis* 1992; 145: 1425.
- 11-Anderson C, Inhaber N, Mengies D. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1570.
- 12-Kukařka DS, O'Brien GM, Furukawa S, Criner GJ. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients. *Chest* 1997; 111: 377.
- 13-Prakash UBS. *Bronchoscopy*. New York: Raven Press, 1994.
- 14-Guilinger RA, Paradis IL, Dauber JH, et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2037.
- 15-De Gracia J, Currull V, Vidal R, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspect pulmonary tuberculosis. *Chest* 1988; 93: 329-332.
- 16-Bach F, Sachs DH. Transplantation immunology. *N Engl J Med* 1987; 317: 489.
- 17-Atzori C, Lu J, Jiang B, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients by using polymerase chain reactions on serum specimens. *J Infect Dis* 1995; 272: 1623.
- 18-Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am Ver Respir Div* 1988; 137: 796.
- 19-Waxman AB, Goldie SJ, Brett-Smith, Matthay RA. Cytomegalovirus as a primary pathogen in AIDS. *Chest* 1997; 111: 128.
- 20-Negri EM, Tucci MR, Silva MF, Carvalho CRR, Pedreira Jr WL. Diagnóstico de Pneumonia em pacientes sob ventilação mecânica: Valor do métodos broncoscópicas. *J Pneumol* 1996; 22: S92-93. Suplemento (resumo).
- 21-Breiman RF. Modes of transmission in epidemic and non-epidemic *Legionella* infection: Directions for further study. In: Barbaree JM, Breiman RM, Dufour AP (Eds). *Legionella: Current status and emerging perspective*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1993: 30.
- 22-Bando K, Paradis IL, Similo S, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 4.
- 23-Tamm M, Sharples LD, Higenbottam TW, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplantation: Surveillance biopsies. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1705.
- 24-Atzori C, Lu J, Jiang B, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients by using polymerase chain reactions on serum specimens. *J Infect Dis* 1995; 272: 1623.
- 25-Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection /study cohort. *Am Ver Respir Dis* 1997; 155: 72.
- 26-Kennedy CA, Goetz MB. Atypical roentgenographic manifestation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Inter Med* 1992; 152: 1390.
- 27-Chaparro C, Maurer JR, Chabertlain D, et al. Causes of death in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 758.
- 28-Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM, et al. A decade of lung transplantation. *Ann Surg* 1993; 218: 310.
- 29-Riou B, Guesde R, Jacquens Y, et al. Fiberoptic bronchoscopy in brain-dead organ donors. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 5.
- 30-Thumway SJ, Hertz, MI, Petty MG, et al. Liberalization of donor criteria in lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 92-158. ■