

Artigo de atualização

**Derrame Pleural em pacientes com
Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida**
Pleural effusion in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Alexandre Ciminelli Malizia¹, Denise Duprat Neves²

Resumo

Atualmente, com advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART - *highly active antiretroviral therapy*) a etiologia dos derrames pleurais em indivíduos com HIV positivo é bastante semelhante à observada naqueles não infectados pelo HIV.

Descritores: derrame pleural, Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

Abstract

Currently with the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART) the etiology of pleural effusions in HIV positive individuals is quite similar to that observed in those not infected with HIV.

Keywords: Human Acquired Immunodeficiency Syndrome, pleural effusion

Os autores negam conflito de interesses.

1. Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG, UNIRIO)

2. Professora Associada de Pneumologia da UNIRIO

Email: alexandreciminelli@gmail.com

Introdução

As infecções oportunistas pulmonares são as principais causas de morbidade e mortalidade entre indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). As etiologias destas infecções pulmonares têm relação com a imunidade do paciente, sendo a quantificação e monitoramento dos linfócitos T CD4 de grande utilidade no auxílio diagnóstico da doença pulmonar¹.

Atualmente, com advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART - *highly active antiretroviral therapy*) a etiologia dos derrames pleurais (DP) em indivíduos com HIV é bastante semelhante à observada naqueles não infectados pelo HIV². Assim sendo, a maior parte dos estudos sobre o tema são mais antigos.

Neste artigo abordaremos as principais causas de DP nos indivíduos com infecção pelo HIV e baixa imunidade, seja por desconhecimentos do seu estado, baixa aderência ao tratamento por HAART ou em fases da doença em que o tratamento se mostra ineficaz.

Epidemiologia

Na SIDA o acometimento pleural pode ser uni ou bilateral e decorrente das infecções oportunistas que atingem os pulmões. Em nosso meio, em pacientes com SIDA, 50% dos DP eram de origem tuberculosa, conforme demonstram os achados da biópsia por agulha. Quando o líquido era sero-hemorrágico, observava-se a presença mais amiúde de Sarcoma de Kaposi. DP por *Pneumocystis jirovecii* pode cometer até 8% dos indivíduos infectados por este microrganismo, mas o pneumotórax é muito mais frequente nestes casos. Em levantamento realizado na Flórida (EUA), com 160 pacientes internados com SIDA e DP, 67 casos eram devido a infecções incluindo tuberculose e pneumocistose, 15 devido a insuficiência renal, 2 à hipoalbuminemia e em 33 a causa não foi determinada³.

Outro estudo demonstrou que 2/3 dos DP em pacientes com SIDA são devido às causas infecciosas e 1/3 às causas não infecciosas. Entre as causas infecciosas 31% eram devido a pneumonias bacterianas, 15% à *Pneumocystis Jirovecii*, 8% à tuberculose, 3% à embolias sépticas, 3% à Norcardia, 3% à *Criptococcus* e 2% ao *Micobacterium avium*. Entre as causas não infecciosas: 19% eram devido à hipoalbuminemia, 5% à insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 2% à atelectasias, 2% ao Sarcoma de Kaposi (SK), 2% à uremia e 2% associados com a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA)⁴.

Estudo realizado em hospital de referência para HIV no Rio de Janeiro em 2010, Chibante e colaboradores, descreveram a TB em 48,5%, derrame parapneumônico em 1,5% e empiema 2,5%, além de outras causas infecciosas. Dentre as demais causas: 9,5% eram transudados, Sarcoma de Kaposi presente em 7,5%, Linfoma em 1,5% e Adenocarcinoma em outros 1,5%. Em 24%

dos casos não foi possível identificar a causa para o DP, sendo esta dificuldade maior nos pacientes HIV positivo.

Em vários estudos publicados verifica-se que a prevalência de DP em doentes com SIDA é muito variável (1,7% a 27%), tal como sua etiologia. As características da população estudada podem contribuir para esta variabilidade. Em homossexuais é frequente o derrame pleural secundário à SK, enquanto derrames parapneumônicos e empiema são mais comuns em usuários de drogas intravenosas⁵.

Tuberculose

HIV é importante fator para o desenvolvimento de TB ativa. Estima-se que apenas uma em cada dez pessoas imunocompetentes infectadas por TB irá desenvolver TB ativa ao longo de sua vida, enquanto uma em cada dez infectadas pelo HIV irá desenvolver TB ativa a cada ano¹¹. Além disto, a TB acelera a progressão da infecção pelo HIV para SIDA¹¹. Estudos de autópsia revelaram que 30-40% dos infectados por HIV morrem por TB na África e na Tailândia é descrito que até 50% das pessoas com coinfeção TB e HIV ainda morrem durante o tratamento da TB¹².

No Brasil a TB é infecção pulmonar oportunista mais frequente em pacientes com SIDA. Cerca de 8% dos pacientes diagnosticados com TB tem coinfeção pelo HIV. Os pacientes com coinfeção mais frequentemente apresentam TB extrapulmonar, além de baciloscopia e cultura para TB negativas serem mais comuns¹³. A apresentação clínica da tuberculose vai depender muito da contagem de células CD4+. Assim, os pacientes com melhor perfil imunológico costumam apresentar quadros semelhantes aos pacientes sem infecção pelo HIV, sendo a doença, geralmente, restrita aos pulmões¹.

Em alguns trabalhos a TB é a principal causa de DP em pacientes com SIDA⁶. O comprometimento pleural representa a forma mais frequente da TB extrapulmonar. Frequências variáveis são observadas em diferentes países, de acordo com a prevalência da TB e da sorologia positiva para HIV¹⁴. A TB ganglionar periférica é a segunda forma mais comum de TB extra pulmonar em pacientes sem HIV e a primeira naqueles com HIV¹⁵. Isto porque a TB pleural geralmente associa-se a uma contagem de CD4 > 200 cel/mm³, o que favorece a hipótese de que a pleurite tuberculosa esteja mais relacionada com uma hipersensibilidade do que com a infecção direta do espaço pleural⁶. Em pacientes com imunodepressão o empiema específico pode ser uma complicação de foco pulmonar que se rompe para a cavidade pleural.

O líquido pleural é geralmente turvo e raramente hemorrágico, com proteínas e LDH elevadas. A citologia geralmente apresenta predomínio de linfócitos, habitualmente maiores que 80 a 90%, podendo haver predomínio de polimorfonucleares no início do quadro. A sensibilidade

e especificidade da adenosina desaminase (ADA) é semelhante nos grupos com e sem HIV¹⁶. A positividade da bacterioscopia do líquido pleural é reduzida, exceto nos casos de empiema tuberculoso, sendo a cultura positiva em aproximadamente 10% dos casos¹⁷. A positividade da bacterioscopia aumenta nos pacientes com CD4<200⁷. Cultura de amostra de biópsia pleural tem positividade de até 50% e, a despeito da depressão da função de linfócitos T, surgem granulomas nas amostras de biópsia pleural em 44-88% dos casos⁷. Atualmente podemos utilizar métodos moleculares como o Xpert Mtb/RIF para identificação do Mtb e avaliação sensibilidade a rifampicina. Mas ainda observam-se alguns resultados falso negativos em paciente com TB e HIV¹⁸.

O tratamento da TBP em pacientes com HIV é o mesmo daqueles sem infecção pelo HIV¹⁹.

Derrame parapneumônico e empiema

A pneumonia bacteriana ocorre em aproximadamente 9% dos doentes hospitalizados com HIV. Os derrames parapneumônicos (DPP) são mais comuns nesta população⁶. A distribuição dos microrganismos responsáveis pela pneumonia bacteriana adquirida na comunidade nos doentes com HIV é semelhante à dos pacientes sem HIV⁷.

Em estudo realizado na Espanha, a incidência de DPP foi de 21% em pacientes com HIV comparado a 13% em pacientes sem HIV. Nos doentes com HIV a incidência de bacteremia foi maior (58% vs 18%), os níveis médios de glicose no líquido pleural foram mais baixos e necessidade de drenagens foi maior. Foram mais comuns as culturas de líquido pleural e hemoculturas positivas para *Staphylococcus aureus* e a evolução clínica foi menos favorável. Os níveis mais baixos de glicose indicam uma maior atividade bacteriana ou inflamatória nos doentes com HIV⁸.

A abordagem terapêutica é semelhante à de um DPP em paciente sem HIV, não devendo ser retardada a drenagem torácica devido ao estado de debilidade imunológica⁶.

A incidência de empiema não parece estar aumentada nos pacientes com HIV e pneumonia⁹. Tal fato parece relacionado as alterações nas células mononucleares e na produção de citocinas pelos neutrófilos por ação do HIV. Em outro estudo espanhol encontrou-se uma prevalência de 5,4% de empiemas em pacientes com HIV e pneumonias sendo fator de risco o uso de drogas intravenosas. As principais bactérias envolvidas foram o *S. aureus* (34,8%), *S.pneumoniae* (9%) e a *P. aeruginosa* (9%)¹⁰.

Pneumocystis Jiroveci

Apesar de ser causa frequente de infiltrado pulmonar e pneumotórax em pacientes com SIDA e imunodepressão grave, o *P. jirovecii* (PCJ) é causa rara de

DP. A prevalência de DP em doentes com PCJ varia entre 6-15% e estes costumam ser habitualmente de pequeno volume²⁰.

O líquido pleural tem nível de LDH que excede o limite superior normal, a relação LDH líquido pleural/sérica é geralmente superior a 1. O nível proteico é inferior a 3 e a relação proteínas líquido/sangue é inferior a 50% em praticamente todos os doentes. A contagem diferencial de células pode revelar neutrófilos ou células mononucleares. O diagnóstico é estabelecido pela presença de PCJ no exame citológico²¹.

O tratamento é classicamente realizado com cotrimoxazol. A pentamidina ou a clindamicina associada a primaquina são opções alternativas. A quimioprofilaxia com cotrimoxazol 3x por semana em pacientes com contagem de CD4 < 200 cel/mm³ ou naqueles que tiveram doença com a mesma faixa de CD4. Esta medida deve ser mantida por tempo indeterminado ou até que o número de CD4 mantenha-se em 200 cel/mm³ ou mais por 3 meses consecutivos²².

Neoplásicos

Apesar da população acometida pelo HIV ser tradicionalmente de adultos jovens, a eficácia da terapêutica atual tem permitido uma maior sobrevivência aos pacientes e aumentado o número de idosos vivendo com SIDA. Assim, maior número de pacientes podem passar a apresentar derrames secundários tanto a neoplasias, como também transudatos decorrentes de doenças crônicas degenerativas.

No entanto, há de se destacar a ocorrência de derrames malignos mais frequentes nestes pacientes e que merecem considerações especiais.

Sarcoma de Kaposi

O Sarcoma de Kaposi (SK) é um tumor causado pelo Vírus do Herpes Humano - 8 (HHV-8) também conhecido como Herpesvírus associado a Sarcoma de Kaposi (KSHV). Foi originalmente descrito em 1980 por Moritz Kaposi, dermatologista húngaro. Tornou-se grandemente conhecido por ser uma das doenças definidoras de SIDA. SK é uma doença maligna das células endoteliais linfáticas sendo extremamente agressiva nos pacientes com SIDA ou com outras deficiências imunológicas²³.

O SK é a neoplasia mais comum em pacientes com SIDA. Embora a pele seja o sítio mais acometido na maioria das vezes, outros órgãos e sistemas também podem ser afetados, entre eles o respiratório. Muitas vezes o diagnóstico do acometimento pulmonar pelo SK é bastante difícil, quer pela frequência com que o encontramos na SIDA, quer pela ausência de especificidade do quadro clínico ou pela frequência em que pode vir associado a outras doenças que acometem o pulmão²⁴.

É uma das causas mais comuns em DP em doen-

tes com SIDA, ocorrendo quase que exclusivamente em doentes homossexuais e bissexuais⁶. O SK pleuropulmonar ocorre em aproximadamente 20% dos doentes com SK cutâneo. Ocasionalmente os pacientes com doença pulmonar podem não apresentar acometimento cutâneo, dificultando o diagnóstico.

Apesar dos aspectos radiológicos não serem patognomônicos, alguns aspectos da lesão pulmonar podem ajudar na suspeição do diagnóstico etiológico do DP. Na radiografia simples de tórax geralmente mostra infiltrados bilaterais e em cerca de 50% dos casos de DP o comprometimento é bilateral e podendo ser de grande volume²⁵.

As radiografias de tórax podem ser normais nas fases iniciais ou apresentar infiltração reticular fina que progressivamente se torna mais acentuada. Essas alterações são indistinguíveis das infecções oportunistas. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) mostra aspecto característico de doença peribrônquica e perivascular correspondendo ao comprometimento do tecido pulmonar encontrado em necropsias. Os principais achados na TCAR em pacientes com SK e SIDA foram: espessamento do interstício axial, espessamento dos septos interlobulares, grandes nódulos de contornos irregulares, pequenos nódulos centrolobulares, espessamento irregular das cissuras e áreas de atenuação em vidro fosco. O derrame pleural foi encontrado em 28-76% dos casos e linfonodomegalias medistinais e/ou hiliares em 15-50% dos casos²⁴.

Não é fácil o diagnóstico definitivo de SK pleural. O líquido pleural é geralmente um exsudato de aspecto sero-hemático ou hemático com predomínio de mononucleares. O diagnóstico não pode ser feito por citologia pois é necessária a demonstração de certo padrão histológico e também não pode ser feito por meio da biópsia por agulha porque a pleura parietal não está envolvida (geralmente o acometimento se restringe a pleura visceral). Assim o diagnóstico de certeza só poderá ser obtido através da visualização de lesões características por pleuroscopia e na exclusão de outras causas⁶.

O tratamento atual para o DP por SK consiste em tratar a doença de base, geralmente a SIDA por meio do HAART, com introdução de quimioterapia após a otimização deste esquema²⁶. Como os derrames pleurais podem ser de grande volume e recorrentes podem ser necessárias toracocenteses de alívio e outras medidas²⁷.

Linfomas

Os linfomas malignos são a segunda neoplasia mais comum associada a infecção pelo HIV. A maioria são linfomas não Hodgkin (LNH), tipo B⁹. Outros tipos de LNH acompanham-se mais raramente de DP. Em 1-4% dos LNH relacionados com a infecção pelo HIV ocorre envolvimento pulmonar e o DP surge em 68% destes casos, sendo habitualmente bilateral^{9,28}.

O linfoma primário de cavidade (LPC) é um grupo raro de linfoma de células B que cursa com derrame pleural, pericárdico e peritoneal na ausência de tumor sólido ou envolvimento linfonodal. Há grande evidência que o KSHV está associado ao desenvolvimento de LPC²⁹. Além do KSHV os pacientes com LPC estão muitas vezes infectados com vírus Epstein-Baar⁹.

O líquido pleural é um exsudato que se caracteriza por apresentar geralmente um nível bastante elevado de desidrogenase láctica e eritrócitos. O diagnóstico é estabelecido pela citologia (75%) e/ou biópsia pleural (100%)^{6,9,25}. É frequente a presença de lesões pulmonares e de linfadenopatias em mais da metade dos casos.

Clinicamente os pacientes se apresentam com o estado geral comprometido, imunodepressão habitualmente grave e com baixo nível de linfócitos CD4. O principal fator preditor de pior prognóstico é a não utilização de HAART antes do diagnóstico. A introdução deste tratamento parece frear o progresso da doença²⁹.

Outras Causas

Em pacientes com imunodepressão grave outras infecções oportunistas podem ser causas de exsudato pleural, como nocardiose, criptococose, histoplasmose, candidose, amebíase, aspergilose, citomegalovírus e micobactérias atípicas. Há relatos na literatura de derrame pleural em paciente com HIV causado pelo *Trypanosoma cruzi*³⁰, o que merece especial atenção em áreas endêmicas.

Transudatos causados por hipoalbuminemia, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, pancreatite ou cirrose hepática podem ocorrer em pacientes com HIV da mesma forma que na população geral⁶.

Conclusões

Com o advento do HAART as causas de derrame pleural na população com infecção pelo HIV tendem a se tornar semelhantes àquelas na população sem HIV. O envelhecimento da população vivendo com SIDA aumenta a incidência de doenças crônicas degenerativas e por consequência os transudatos como causa de derrame pleural nestes pacientes pode vir a aumentar. Os exsudatos também são os comumente vistos na população geral.

A observação das principais causas de derrame pleural descritas neste artigo ficará reservada aos pacientes em que, a despeito da moderna quimioterapia, permanecem com imunodepressão grave.

Referências

1. H. C. Infecções Pulmonares na AIDS. Revista do Hospital Pedro Ernesto. 2010.
2. Marjani M, Yousefzadeh A, Baghaei P, Tabarsi P, Moniri A, Masjedi MR, et al. Impact of HIV infection on tuberculous pleural effusion. *Int J STD AIDS*. Apr;27(5):363-9.
3. Tarantino AB. Doenças Pulmonares. 2008.
4. Chibante. Doenças da Pleura. 2001:71-74.
5. Amorim A, Sucena M, Fernandes G, Magalhaes A. [Pleural disease and acquired immunodeficiency syndrome]. *Rev Port Pneumol*. 2004 May-Jun;10(3):217-25.
6. Light RW, Hamm H. Pleural disease and acquired immune deficiency syndrome. *Eur Respir J*. 1997 Nov;10(11):2638-43.
7. Light RW. *Pleural Diseases*. Fourth Edition Lippincott Williams & Wilkins.
8. Gil Suay V, Cordero PJ, Martinez E, Soler JJ, Perpina M, Greses JV, et al. Parapneumonic effusions secondary to community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Eur Respir J*. 1995 Nov;8(11):1934-9.
9. Afessa B. Pleural effusions and pneumothoraces in AIDS. *Curr Opin Pulm Med*. 2001 Jul;7(4):202-9.
10. Hernandez Borge J, Alfageme Michavila I, Munoz Mendez J, Campos Rodriguez F, Pena Grinan N, Villagomez Cerrato R. Thoracic empyema in HIV-infected patients: microbiology, management, and outcome. *Chest*. 1998 Mar;113(3):732-8.
11. Mugusi FM, Mehta S, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch RJ, et al. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Public Health*. 2009;9:409.
12. Cain KP, Anekthananon T, Burapat C, Akksilp S, Mankhatitham W, Srinak C, et al. Causes of death in HIV-infected persons who have tuberculosis, Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2009 Feb;15(2):258-64.
13. H. C. Infecções Pulmonares na AIDS. Revista do Hospital Pedro Ernesto. [Costa]. 2010.
14. Seiscento M C. Diretrizes na Abordagem Diagnóstica e Terapêutica das Doenças Pleurais. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006;32(4):S174-S81.
15. Ktitski AL. Tuberculose. Do ambulatório à enfermaria. 2005;3(6):64.
16. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. *Chest*. 1999 Jul;116(1):97-103.
17. Tisiologia SBdPe. *Prática Pneumológica*. [Livro]. 2010:270-94.
18. Faresin SM. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da EPM-UNIFESP*. 2008:215-54.
19. Tisiologia SBdPe. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on TB *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;35(10).
20. Jayes RL, Kamerow HN, Hasselquist SM, Delaney MD, Parenti DM. Disseminated pneumocystosis presenting as a pleural effusion. *Chest*. 1993 Jan;103(1):306-8.
21. Horowitz ML, Schiff M, Samuels J, Russo R, Schnader J. Pneumocystis carinii pleural effusion. Pathogenesis and pleural fluid analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Jul;148(1):232-4.
22. Barsotti V. Pneumocistose em Paciente com SIDA. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2007;9(4):19-21.
23. Millet A, Singh S, Gittens-Backus G, Dang KA, Shokrani B. An Unusual Case of Invasive Kaposi's Sarcoma with Primary Effusion Lymphoma in an HIV Positive Patient: Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol Med*. 2015:789616.
24. Marchiori E. A Tomografia Computadorizada de Alta Resolução no Estudo dos Pacientes com Sarkoma de Kaposi e SIDA. *Pulmão RJ*. 2005;14:16-20.
25. Khalil AM, Carette MF, Cadranell JL, Mayaud CM, Bigot JM. Intrathoracic Kaposi's sarcoma. CT findings. *Chest*. 1995 Dec;108(6):1622-6.
26. Hoskote SS, Patel VP. Pulmonary Kaposi sarcoma in AIDS. *Mayo Clin Proc*. Oct;87(10):e77.
27. Hamm H, Matthys H. Pleural disease in patients with AIDS. *Curr Opin Pulm Med*. 1997 Jul;3(4):315-8.
28. Eisner MD, Kaplan LD, Herndier B, Stulberg MS. The pulmonary manifestations of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Chest*. 1996 Sep;110(3):729-36.
29. Carbone A, Cesarman E, Gloghini A, Drexler HG. Understanding pathogenetic aspects and clinical presentation of primary effusion lymphoma through its derived cell lines. *AIDS*. Feb 20;24(4):479-90.
30. R CM. Trypanosoma cruzi: tripomastigotes en liquido pleural em um paciente com SIDA. *Revista Chilena de Infectologia*. 2011;28(597-598).

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ

