

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
PNEUMOLOGIA**

ROSEMERI MAURICI DA SILVA

**O ESCARRO INDUZIDO NO DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS
PULMONARES EM PACIENTES POSITIVOS AO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Tese submetida à Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do
grau de Doutor em Medicina: Pneumologia

Porto Alegre – RS

2003

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**O ESCARRO INDUZIDO NO DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS
PULMONARES EM PACIENTES POSITIVOS AO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina, área de concentração Pneumologia.

Orientadores:

Prof. Dr. José da Silva Moreira

Prof. Dr. Paulo José Zimmermann Teixeira

ROSEMERI MAURICI DA SILVA

Porto Alegre

2003

SILVA, Rosemeri Maurici da

O escarro induzido no diagnóstico das doenças pulmonares
Em pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana.

Orientada por José da Silva Moreira e Paulo José Zimmermann Teixeira.
Porto Alegre: UFRGS, 2003.

101f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, 2003.

I. Título 1. Pneumologia 2. Infectologia 3. Broncoscopia
4. HIV 5. Aids 6. Síndrome de imunodeficiência adquirida 7.
Escarro.

**CDU : 616.2
S586e**

“Imaginar é mais importante do que saber, pois o conhecimento é limitado, enquanto a imaginação abarca o universo.”

Albert Einstein

Agradeço especialmente aos pacientes que, no anonimato, possibilitaram a realização deste trabalho, constituindo, sobretudo, a razão de sua existência.

SUMÁRIO

Introdução	1
Objetivo	16
Pacientes e métodos	17
Resultados	28
Discussão	41
Conclusões	62
Anexos	63
Anexo 1- <i>Performance Status Scale/Karnofsky</i>	64
Anexo 2 - Consentimento informado	65
Anexo 3 - Ficha de inclusão	67
Anexo 4 - Parecer da Comissão de Ética do Hospital Nereu Ramos	71
Anexo 5 - Condições definidoras de Aids, pela definição de caso de 1993 do <i>Center for Disease Control (CDC)</i> – EUA	74
Anexo 6 - Nebulímetro	77
Anexo 7 - Ficha de controle da indução de escarro	78
Anexo 8 - Esfregaço	80
Anexo 9 - Banco de dados	82
Referências	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Doenças que motivaram o atendimento	28
Tabela 2 – Características dos pacientes	29
Tabela 3 – Apresentação radiológica de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar.....	30
Tabela 4 – Distribuição de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar segundo o Índice de Karnofsky	30
Tabela 5 – Sintomatologia de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar	31
Tabela 6 – Distribuição dos pacientes segundo a categoria clínica da infecção pelo HIV.....	32
Tabela 7 – Distribuição de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar segundo os resultados do teste espirométrico	32
Tabela 8 – Procedimentos adotados como padrão áureo	33
Tabela 9 – Agentes etiológicos isolados no escarro induzido de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar associada	33
Tabela 10 – Agentes etiológicos isolados, de acordo com o padrão áureo, de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar associada	34
Tabela 11 – Diagnóstico do tipo de doença pulmonar em 54 pacientes HIV positivos	35
Tabela 12 – Rendimento do escarro induzido em 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar associada.....	36
Tabela 13 – Rendimento do escarro induzido, tendo como padrão áureo o lavado broncoalveolar em 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar.....	37
Tabela 14 – Rendimento do escarro induzido no diagnóstico de pneumocistose em 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar.....	38

Tabela 15 – Rendimento do escarro induzido no diagnóstico de pneumonia bacteriana em 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar.....	38
Tabela 16 – Rendimento do escarro induzido no diagnóstico de tuberculose em 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar	39
Tabela 17 – Concordância intra-observador	39
Tabela 18 – Concordância entre observadores	40

RESUMO

A indução de escarro é uma técnica utilizada amplamente para monitorar a inflamação de vias aéreas, porém sua importância como ferramenta diagnóstica de doenças pulmonares em pacientes imunocomprometidos ainda necessita de melhor definição.

Com o objetivo de determinar o seu rendimento no diagnóstico das doenças pulmonares em pacientes positivos ao HIV, no período de janeiro de 2001 a setembro de 2002, foram avaliados todos os pacientes com idade superior a 14 anos, infectados com o vírus da imunodeficiência humana, admitidos no Hospital Nereu Ramos (Florianópolis – Santa Catarina – Brasil). Foram incluídos no estudo aqueles indivíduos que apresentavam manifestações clínicas do aparelho respiratório há pelo menos 7 dias, associadas, ou não, a sinais radiológicos de doença pulmonar. Também foram incluídos indivíduos assintomáticos do ponto de vista respiratório, mas que apresentavam alterações no radiograma de tórax. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, radiológica e laboratorial e realizaram a indução de escarro, seguida pela broncofibroscopia, lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica. As amostras obtidas foram processadas para bacterioscopia pelo método de *Gram* e *Ziehl-Neelsen*, cultura quantitativa para bactérias, exame micológico direto, cultura para micobactérias e fungos, pesquisa de citomegalovírus e *Pneumocystis jiroveci*, bem como celularidade total e diferencial. De um total de 547 pacientes, 54 com idade média de 35,7 anos foram incluídos no estudo. Destes, 79,6% pertencentes ao sexo masculino e 85,2% caucasianos. A contagem média de linfócitos TCD4+ foi de 124,8/mm³. O padrão radiológico mais comum foi o intersticial (44,4%). A pesquisa de agente etiológico resultou negativa em 7 pacientes, sendo que nos 47 casos restantes foram isolados 60 agentes. Dentre os agentes isolados, 46,7% foram *P. jiroveci*; 33,5% bactérias piogênicas e 16,7% *M. tuberculosis*. O escarro induzido apresentou sensibilidade de 57,5%,

especificidade de 42,9%, valor preditivo positivo de 87,1%, valor preditivo negativo de 13,0% e acurácia de 55,6%.

Estes resultados sugerem que, nesta população, a análise do escarro induzido é um procedimento simples, seguro e com bom rendimento diagnóstico.

ABSTRACT

Induced sputum is a useful technique to assess airway inflammation, but its role to the diagnosis of lung disease in the immunosuppressed patients needs more investigation.

To determinate its utility in the diagnosis of lung diseases, from January 1, 2000, to September 30, 2002, HIV positive patients older than 14 years were evaluated at a reference hospital in Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. Patients with respiratory symptoms for seven days or longer, presenting with normal or abnormal chest x-ray and those without respiratory symptoms but with an abnormal chest x-ray were included. All patients were submitted to clinical, radiologic and laboratorial evaluation and after that, bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy were carried out.

The samples were processed for *Gram* and *Ziehl-Neelsen* stains, quantitative cultures for pyogenic bacteria, direct stain for fungi, culture for mycobacteria and fungi, silver stain for *Pneumocystis jiroveci*, as well as total and differential cellularity count.

From the 547 patients evaluated, 54 patients with mean age of 35,7 years, 79,6% male and 85,2% caucasians were included. Mean lymphocyte counts was 124,8/mm³. Interstitial infiltrate was the most frequent radiologic pattern (44,4%). Sixty infectious agents were isolated from 47 patients and no diagnosis was made in 7 patients. Considering etiologic agents, 46,7% were *P. jiroveci*, 33,5% were pyogenic bacteria and 16,7% were *M. tuberculosis*. Sensitivity was 57,5%, specificity 42,9%, predictive positive value 87,1%, predictive negative value 13,0% and accuracy 55,6%.

Based on this data, induced sputum is a helpful technique to the diagnosis of lung diseases in HIV positive patients.

INTRODUÇÃO

Em 5 de junho de 1981, um relato de cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii** oriundos do centro médico da Universidade da Califórnia e Los Angeles (UCLA), foi publicado no *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, o boletim do *Center for Disease Control (CDC – Atlanta – EUA)*. Tratava-se de pacientes homossexuais masculinos, previamente hígidos, que desenvolveram quadro clínico de insuficiência respiratória secundária à pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Chamava a atenção dos relatores o fato de que este microorganismo não acometia pessoas com o sistema imunológico intacto, e, somente em casos esporádicos, crianças com desnutrição severa (GOTTLIEB,2001). Iniciava-se oficialmente, com este relato, a epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida nos Estados Unidos da América (Aids). Talvez nem o mais pessimista dos médicos pudesse imaginar as proporções que tomaria esta nova entidade.

A este relato de casos seguiram-se numerosas publicações. Em 10 de dezembro de 1981, o *New England Journal of Medicine* publicava três artigos originais que descreviam na íntegra as manifestações clínicas de uma síndrome de imunodeficiência adquirida, cuja etiologia permanecia uma incógnita (GOTTLIEB,1981; MASUR,1981; SIEGAL,1981). O primeiro deles relatava a presença de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em quatro homossexuais masculinos previamente hígidos, que apresentavam um defeito na imunidade celular sem etiologia determinada ou conhecida (GOTTLIEB,1981). Achado semelhante era descrito em outros onze pacientes, associado à hipótese de que usuários de drogas intravenosas e homossexuais masculinos constituíam grupos de risco para esta nova enfermidade (MASUR,1981). O terceiro artigo da série

* Será mantida a nomenclatura original (*Pneumocystis carinii*) para relatos de autores anteriores à mudança de nomenclatura para *Pneumocystis jiroveci*, em virtude do compromisso histórico (STRINGER,2002).

publicada, alertava para o fato de que outras formas de apresentação da doença, e não somente a pulmonar, faziam parte da síndrome, tais como lesões ulcerativas perianais por *Herpes simplex* e infecções por *Candida albicans* (SIEGAL,1981).

Pesquisas subseqüentes revelaram que a doença era causada por um retrovírus, denominado vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Somente em 24 de dezembro de 1982, o termo Aids foi utilizado pela primeira vez, e em março de 1985 foi aprovado o teste comercial para detecção do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (SEPKOWITZ,2001).

Com o teste comercial para detecção do HIV disponível, os pesquisadores puderam observar que os casos da UCLA na realidade não foram os primeiros. Anticorpos anti-HIV foram encontrados em amostras coletadas em 1959, e o vírus estava presente em doadores de plasma em 1977. Adicionalmente, havia relatos de casos de doença cuja etiologia não foi determinada em 1979, ou seja, em que a descrição e modo de apresentação em tudo assemelhava-se à Aids dos tempos atuais. Inicialmente associada ao comportamento sexual e ao uso de drogas intravenosas, a detecção do HIV em doadores de plasma alertou a classe médica para outras formas de transmissão, tais como a heterossexual (GOTTLIEB,2001).

Uma vez determinados os comportamentos de risco para aquisição da doença e seu agente etiológico, todos os esforços dirigiram-se ao manuseio das complicações decorrentes da mesma e ao combate ao vírus propriamente dito. Em 1987 foi aprovado o uso da Zidovudina (AZT[®]) em seres humanos e, em 1990, surgiu a terapia anti-retroviral combinada que mudou drasticamente o curso da doença: de condição inexoravelmente fatal para uma afecção crônica e tratável. Com este novo conceito, as atenções voltaram-se para o manuseio das condições que contribuíam com a morbidade da doença, culminando, em 15 de julho de 1995, com a publicação do primeiro consenso para prevenção e tratamento de doenças oportunistas (SEPKOWITZ,2001; STEINBROOK,2001; USPHS/IDSA,1995).

Mesmo com todos os esforços no sentido de controlar a doença, o número de casos aumentou rapidamente a partir dos primeiros relatos. Estima-se que existam hoje, no mundo, 42 milhões de pessoas vivendo com Aids, e que aproximadamente 3 milhões já padeceram deste mal (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE,2002). Estes números impressionantes não são os únicos. Previsões não menos assustadoras apontam que em 2010, de 12 a 25% de todas as crianças em doze países da África serão órfãos da Aids, continente que abriga estatísticas em alguns países da ordem de uma pessoa soropositiva ao HIV para cada cinco habitantes (STEINBROOK,2001;STEINBROOK,2002; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE,2002).

Há ainda um importante contraste entre países no que se refere ao acesso, ou não, ao tratamento anti-retroviral combinado. No ocidente, houve 25.000 óbitos atribuídos à Aids em 2001 e 500.000 pessoas utilizando tratamento anti-retroviral. Na África, houve 2,2 milhões de óbitos em 2001 e 25.000 pessoas utilizando tratamento anti-retroviral combinado (STEINBROOK,2002). Estes números apontam uma diferença significativa em termos de prognóstico relacionado ao uso de tratamento apropriado. Os próximos 20 anos poderão ser diferentes se proporcionarmos o acesso ao tratamento de forma universal e sem discriminações.

A situação não é diferente da epidemia global em países da América Latina, onde existem hoje 1,5 milhões de pessoas vivendo com Aids (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE,2002).

A epidemia pelo HIV no Brasil é um mosaico de subepidemias regionais, e é classificada como concentrada, ou seja: a prevalência da infecção pelo HIV é maior do que 5% em uma ou mais subpopulações com comportamento de alto risco, mas a prevalência entre gestantes atendidas em clínicas de pré-natal é menor do que 5% (BRITO,2001). No Brasil, até março de 2002 haviam sido notificados 237.588 casos de Aids, dos quais aproximadamente 50% já tiveram êxito letal (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE,2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE,2002). A epidemia nacional demonstra uma clara tendência de

heterossexualização, feminização, interiorização e pauperização. Começou nos grandes centros urbanos, onde hoje se verifica o menor aumento relativo da doença. A categoria maior era constituída por homossexuais e bissexuais, e nos dias atuais é heterossexual, com aumento expressivo do número de casos em mulheres. A faixa etária mais atingida situa-se entre os 20 e os 39 anos de idade, perfazendo 70% dos casos notificados (BRITO,2001). Em Florianópolis, até março de 2002 haviam sido notificados 2.177 casos, com uma incidência de 40,9 casos para cada 100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE,2002).

Os números anteriormente citados referem-se aos casos da doença notificados. Embora a notificação da doença seja obrigatória, a condição de portador baseia-se somente em estimativas e praticamente dela dependerá o futuro da epidemia, tanto em nível nacional como mundial.

Com a introdução da terapia anti-retroviral combinada e a atenção à prevenção e tratamento das intercorrências clínicas, observa-se um crescente aumento na sobrevida e uma queda estatisticamente significativa de quase todas as doenças oportunistas. Embora a letalidade também venha diminuindo progressivamente, a Aids é ainda a quarta causa de óbito na faixa etária de 20 a 49 anos de idade em nosso país (BRITO,2001; MINISTÉRIO DA SAÚDE,2002).

O retrovírus que causa a Aids, denominado vírus da imunodeficiência humana, tem como característica principal infectar linfócitos CD4+ (LT4) ou linfócitos auxiliares (*helper cells*), e macrófagos. Tal infecção acarreta diminuição progressiva do número e da função dos LT4, com conseqüente comprometimento da imunidade celular. Esta perturbação na imunidade celular torna o indivíduo susceptível a uma série de infecções oportunistas e processos neoplásicos. Estas alterações na imunidade são variáveis de acordo com o estágio da doença ou duração da infecção no hospedeiro. Embora primariamente a imunidade celular encontre-se acometida, outros defeitos também são percebidos e desempenham importante papel na morbimortalidade da afecção. Os linfócitos T são críticos para a ativação dos linfócitos B e subseqüente produção de imunoglobulinas, que encontra-se comprometida pela desordem primária da imunidade celular. Além

disso, observam-se defeitos funcionais no linfócito B, com perda progressiva nas respostas específicas das imunoglobulinas. Estas alterações sistêmicas são concomitantes a alterações locais. Por exemplo, o trato respiratório, que tem como linhas de defesa importantes os macrófagos alveolares, linfócitos e leucócitos polimorfonucleares, encontra-se amplamente susceptível a uma série de condições clínicas. Os macrófagos apresentam antígenos CD4 e podem ser infectados diretamente pelo HIV. Esta infecção, além de comprometer a resposta de defesa da célula, não é imediatamente citopática, funcionando as mesmas como reservatórios virais. O processo de quimiotaxia também é perturbado, o que resulta em diminuição ou até mesmo ausência de reação granulomatosa. Paralelamente, há também diminuição na quimiotaxia para polimorfonucleares. Estes desarranjos predispõem o indivíduo a infecções oportunistas não somente dependentes da defesa celular prejudicada, como também facilita a infecção por organismos que dependem primordialmente das defesas humorais. Este conceito torna-se importante pelo fato de que o espectro etiológico das doenças, quando abordado por este prisma, torna-se praticamente infinito. Ainda devemos ressaltar que a proliferação de células CD8 dirigida contra células infectadas com o HIV, encontra-se diretamente associada às complicações não infecciosas da doença (DAVIS,1993).

As complicações infecciosas e neoplásicas são as causas mais importantes de morbimortalidade em pacientes infectados com o HIV. Grande número apresenta-se como doenças pulmonares, as quais acarretam grande impacto na sobrevida e na qualidade de vida destes pacientes. Estima-se que, em 65% dos pacientes infectados pelo HIV, o acometimento pulmonar seja a primeira manifestação clínica da síndrome, e que cerca de 80% desses indivíduos tenham alguma manifestação pulmonar no curso de sua doença (SUFFREDINI,1988). Avaliando 1.067 pacientes com Aids, Murray e colaboradores observaram que 41% destes apresentaram problemas pulmonares (MURRAY,1984). Stover e colaboradores, no período de quatro anos de observação de 130 pacientes com Aids, descreveram que 47% destes pacientes apresentaram afecções pulmonares

(STOVER,1985). Com a introdução da terapia anti-retroviral combinada, observou-se uma progressiva diminuição na morbidade e na mortalidade da doença, decorrentes da diminuição da carga viral e do incremento nas contagens de células CD4+. Este efeito deve-se à diminuição da prevalência de várias infecções oportunistas, entre elas a tuberculose pulmonar e a pneumocistose (BOISELLE,2002; SLOTAR,2002). Tal observação encontra-se corroborada pelo fato de que o número de broncofibroscopias e de infecções pulmonares que necessitam de broncofibroscopia tem diminuído de 1990 a 1998, período este coincidente com a introdução da nova modalidade terapêutica (TAGGART,2002).

As manifestações respiratórias infecciosas no paciente com Aids podem ser causadas por qualquer grupo de patógenos, além do fato de que a infecção com o HIV é uma condição dinâmica na qual o estado imune e o risco para agentes etiológicos específicos alteram-se com o tempo, bem como o estágio da doença (HARAMATI,1998).

A pneumocistose, cujo agente etiológico é o *Pneumocystis jiroveci*, é uma das condições mais prevalentes. Até 1980 o agente causador da pneumocistose era considerado um protozoário e somente a partir de 1988 foi classificado como um fungo. Recentemente, observou-se que os organismos do gênero *Pneumocystis* que causam doença em diferentes espécies têm seqüências de DNA diversas, propondo-se a mudança de nomenclatura para os organismos que infectam a espécie humana para *Pneumocystis jiroveci*, ficando o termo *carinii* reservado para outras espécies (STRINGER,2002).

A pneumocistose caracteriza-se pelo início insidioso ou súbito de dispnéia e tosse seca, acompanhada de infiltrado reticular ou reticulonodular perihilar no radiograma de tórax, que pode progredir em poucos dias para consolidação difusa do espaço aéreo. O exame físico, na maioria das vezes, é normal e, em 10% dos casos, não há alteração radiológica (NAIDICH,1991).

Outros fungos também infectam este grupo de pacientes, e tipicamente a doença pulmonar acompanha a doença disseminada. As recidivas são freqüentes apesar do tratamento, e a profilaxia passa a ser imperativa. Outra

característica importante é a alta densidade de microorganismos nas lesões e a pobre formação de granulomas (MURRAY,1990; NAIDICH,1991). Radiologicamente apresentam-se com derrame pleural, adenomegalia mediastinal, infiltrados difusos ou nódulos, sendo que a ausência de alterações imagéticas também pode ser observada. Na Criptococose, cujo agente etiológico é o *Criptococcus neoformans* (variedade *gattii* ou *grubii*), a manifestação mais comum é a meningite, embora o pulmão também seja afetado com certa frequência (MURRAY,1990). A histoplasmose, causada pelo *Histoplasma capsulatum*, tem no pulmão o sítio de acometimento mais comum. O exame radiográfico pode ser normal em até 35% dos casos. Outros agentes menos comuns são o *Coccidioides immitis*, a *Candida sp.* e o *Paracoccidioides brasiliensis* (SLOTAR,2002; MURRAY,1990).

O Citomegalovírus causa retinite em 5% dos casos, e em frequência menor pode ser responsável por pneumonite. Este agente tem sido isolado no lavado broncoalveolar ou no escarro de 30 a 40% dos pacientes com pneumonia por outras etiologias, sendo que o seu papel como causador de doença pulmonar está vinculado à necessidade de isolamento do mesmo em amostras teciduais. No Brasil, a prevalência da citomegalovirose pulmonar encontra-se na faixa de 3% (SLOTAR,2002; MURRAY,1990).

Atualmente as pneumonias bacterianas têm ultrapassado a pneumocistose em termos de frequência em alguns relatos. A presença de mais de dois episódios de pneumonia bacteriana em 1 ano é critério diagnóstico para Aids (BARRETO,1998). Os agentes mais comuns são o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*, embora qualquer bactéria possa ser descrita neste grupo de pacientes (BASELSKI,2000). As pneumonias bacterianas, adquiridas na comunidade e causadas por *Streptococcus pneumoniae*, mostram índices em torno de 18 casos por 1.000 pacientes por ano, cinco vezes o índice encontrado em pacientes imunocompetentes (MURRAY,1990).

A tuberculose pulmonar desempenha um papel importante nas afecções pulmonares neste grupo, especialmente em países onde a prevalência desta doença é alta. Em torno de 8%, os pacientes diagnosticados com tuberculose ativa são co-infectados com o HIV (SLOTAR,2002). O padrão radiológico e clínico da doença reflete a extensão do comprometimento imune, e as formas típicas com cavitação e acometimento dos lobos superiores são infreqüentes. O aspecto mais comum é o de adenopatia mediastinal e infiltrados não-cavitários difusos (NAIDICH,1991). Outras micobactérias, como o *Mycobacterium avium intracellulare*, respondem por número menor de casos. No Brasil, a infecção por micobactérias atípicas não atinge índices superiores a 2% dos casos de infecções pulmonares (SLOTAR,2002).

A toxoplasmose, cujo agente etiológico é o *Toxoplasma gondii*, invariavelmente apresenta-se como doença do sistema nervoso central, porém o trato respiratório também pode ser acometido. Ainda são descritos casos de doença pulmonar por *Strongyloides stercoralis* (MURRAY,1990).

As doenças não-infecciosas respondem pelos casos restantes de acometimento pulmonar. O Sarcoma de Kaposi, que tem como sítio primário de acometimento a pele, nos casos de doença disseminada, pode envolver os linfonodos, o trato gastrointestinal e o pulmão. O envolvimento do sistema respiratório pode ser pleural, parenquimatoso ou de vias aéreas (WHITE,1989).

O linfoma, que é a segunda malignidade mais comum associada ao HIV, não tem no comprometimento torácico a sua maior característica. Também descreve-se associação de neoplasias primárias do pulmão com o HIV. Embora uma relação causal não tenha sido demonstrada, esta entidade parece acontecer neste grupo de pacientes, em idade mais precoce e com maior agressividade (WHITE,1989).

Outras doenças, tais como a pneumonite intersticial linfóide e a pneumonite intersticial não específica, também são descritas. Estas entidades podem estar envolvidas nos casos em que a sintomatologia respiratória não é acompanhada de isolamento de patógenos específicos (WHITE,1989).

O espectro clínico das doenças pulmonares é muito semelhante para os diferentes agentes etiológicos, o que dificulta sobremaneira o diagnóstico baseado somente em sinais e sintomas (STEVENS,2002; MURRAY,1990). Embora algumas condições manifestem-se com maior frequência na dependência do comprometimento imunológico, o qual pode ser monitorado pelas contagens de células CD4+, pode-se encontrar patógenos diferentes em contagens de células as mais variadas. Tal fato exige muito cuidado na interpretação destes valores como único parâmetro para risco de doença pulmonar (KENNEDY,1990). De maneira semelhante deve ser encarada a interpretação dos exames radiológicos, que também é variável para cada agente etiológico dependendo do grau de imunossupressão. Mesmo correlacionando-se aspectos radiológicos com contagens de células CD4+, o número de possibilidades diagnósticas para cada categoria de pacientes ainda é múltipla (SHAH,1997). Sabe-se que pacientes com Aids podem ter alterações radiológicas sem manifestação clínica concomitante e que neste grupo de pacientes a incidência de enfermidades infecciosas, particularmente a tuberculose pulmonar e a infecção por micobactérias não-tuberculosas, é alta (GOLD,2002). Ainda existe a possibilidade de infecções múltiplas em um mesmo paciente, com a presença de dois ou até mais patógenos (PIERCE,1994).

A necessidade de tratamento específico neste grupo de pacientes justifica-se pelo seu alto índice de morbidade e de mortalidade. Em um estudo de necrópsias, 85% dos casos demonstraram uma ou mais doenças respiratórias como causa direta da morte (McKENZIE,1991). Imunocomprometidos são pacientes com potencial para rápida deterioração clínica; a resposta ao tratamento normalmente é retardada em relação aos imunocompetentes e as reações tóxicas ao uso de medicamentos são mais comuns e severas (SPEICH,1993; MASUR,1996). Sabe-se que a instituição precoce de terapia específica e apropriada aumenta a possibilidade de sucesso e diminui a toxicidade (MASUR,1996). Em adição, o tratamento empírico pode resultar em perda da oportunidade diagnóstica e, conseqüentemente, da possibilidade de tratamento

efetivo, influenciando na morbimortalidade e na qualidade de vida destes pacientes, o que faz do diagnóstico etiológico correto um elemento insubstituível em termos de prognóstico. Adicionalmente, sabe-se que a presença de múltiplos microorganismos diminui a sobrevida, e que o tratamento correto das infecções concomitantes tem importante papel prognóstico a curto e a longo prazo (JENSEN,1991).

O diagnóstico baseado em sinais, sintomas e aspectos radiológicos, como relatado anteriormente, não permite a presunção do agente etiológico, tornando-se um exercício árduo e infrutífero. Desta forma, as secreções respiratórias constituem-se no material ideal a ser analisado para a busca do agente infeccioso, e, para isso, existem técnicas de coleta invasivas e não invasivas.

Dentre as técnicas de coleta invasivas, destacam-se a broncofibroscopia com realização de lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica, a biópsia pulmonar a céu aberto, a punção pulmonar aspirativa transcutânea, a mediastinoscopia e a punção-biópsia pleural (HARAMATI,1998).

Dentre as técnicas não invasivas, detacam-se as sorologias, os testes cutâneos, as hemoculturas e a análise do escarro.

Há ainda muita controvérsia sobre o manuseio de pacientes imunocomprometidos e doenças pulmonares, talvez pelo fato de que não existe um estudo diagnóstico que possa isoladamente identificar o agente etiológico de maneira consistente. Apesar de todos os esforços, aproximadamente 50% dos pacientes permanecem sem diagnóstico (SMITH,2001; SANTAMAURO,1999).

As hemoculturas apresentam baixa sensibilidade, porém altíssima especificidade, o que justifica sua realização de rotina principalmente em pacientes imunocomprometidos (SMITH,2001).

A toracocentese com biópsia pleural deve ser realizada sempre que houver derrame pleural significativo. O rendimento desta modalidade diagnóstica na identificação de patógenos é baixa, porém apresenta alta especificidade (SMITH,2001).

A broncofibroscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica é considerada o passo seguinte à análise de escarro. A sensibilidade do lavado broncoalveolar para agentes infecciosos é de 38 a 58%, e a especificidade é de 85% ou mais (SMITH,2001). Para o diagnóstico de pneumonia bacteriana, o ponto de corte de 10^4 ufc/ml no lavado broncoalveolar é considerado significativo e capaz de diferenciar colonização de infecção (SMITH,2001). O uso de biópsia pulmonar transbrônquica de rotina oferece poucos dados adicionais, devendo ser reservada para os pacientes em que o lavado broncoalveolar não foi efetivo em revelar a etiologia do processo, além de fornecer uma amostra de poucos alvéolos em comparação com o lavado broncoalveolar que cobre mais de um milhão deles (SPEICH,1993; SANTAMAURO,1999). Além disso, a realização de biópsia pulmonar transbrônquica aumenta o índice de complicações do procedimento e está contraindicada em pacientes com coagulopatias e hipoxemia severa (SPEICH,1993; GUNDY,1988).

A aspiração torácica transcutânea por agulha, descrita pela primeira vez em 1883, é utilizada na investigação de lesões focais ou massas periféricas, nas quais as outras modalidades diagnósticas resultaram infrutíferas (SANTAMAURO,1999). Para bactérias comuns apresenta sensibilidade de 33 a 88% e especificidade de 75% (SMITH,2001). Tem como complicações mais importantes o pneumotórax que ocorre em aproximadamente 10% dos casos, a hemoptise em 1 a 5% dos casos, e a embolia gasosa (SKERRET,1999).

A biópsia pulmonar a céu aberto é indicada nos casos de lesões difusas e apresenta um material de excelente qualidade para histopatologia e exames microbiológicos. Tem como inconveniente o alto grau de invasividade e o potencial para complicações, além de não ser custo-efetiva para realização de rotina (SMITH,2001).

A análise de escarro é o método menos invasivo disponível e pode ter seu rendimento diagnóstico incrementado quando interpretada de acordo com critérios específicos. Sabe-se que o trato respiratório inferior é virtualmente estéril,

porém quando o indivíduo expectora, este material entra em contato com secreções orofaríngeas, nasais e orais, tornando-se potencialmente contaminado com microorganismos da microbiota residente (YEAGER,1971). Este problema pode ser minimizado, se a coleta do material for supervisionada e se forem adotados critérios de representatividade de vias aéreas inferiores e de ausência de contaminação significativa com o material do trato respiratório superior. Este objetivo é alcançado quando a amostra contém menos de 10 células epiteliais escamosas, mais de 25 neutrófilos por campo de grande aumento e presença de macrófagos alveolares (SKERRET,1999). Sabe-se que aproximadamente 25% das amostras de escarro encaminhadas aos laboratórios para cultura, não são adequadas, o que acarreta grande variabilidade nos resultados e pouca confiabilidade (SKERRET,1999).

A coloração pelo método de *Gram*, descrita em 1883, tem utilidade quando evidencia um morfotipo bacteriano predominante e é interpretada paralelamente à cultura. O grande problema das culturas de escarro é a diferenciação entre colonização ou contaminação, de infecção propriamente dita. O uso de culturas quantitativas é uma alternativa viável para obter esta diferenciação, já que apresentam alta especificidade e tornam menos provável a colonização quando acima de determinado ponto de corte. Pode-se atribuir um papel etiológico ao microorganismo identificado em altas concentrações e um papel contaminante quando presente em baixas concentrações (BAUGHMMAN,1992; LODE,1993; BASELSKI,2000; PIRALI, 1994). As culturas quantitativas diferenciam organismos infectantes de colonizadores quando maiores do que 10^6 ufc/ml (SKERRET,1999). Ainda se pode observar uma correlação clínica positiva com a concentração de bactérias, sendo as amostras com maiores índices presentes em pacientes com manifestações clínicas mais evidentes (PIRALI,1994).

As sorologias e testes cutâneos têm valor limitado em pacientes imunocomprometidos (SKERRET,1999).

As novas técnicas laboratoriais como a reação em cadeia pela polimerase e outras, aumentam muito a sensibilidade diagnóstica, porém necessitam de pessoal técnico altamente qualificado e apresentam alto custo (STEVENS,2002).

Os sinais e sintomas encontrados com maior frequência neste grupo de pacientes são a febre e a tosse improdutiva. O fato de que a maioria dos pacientes não produz expectoração espontaneamente dificulta a abordagem inicial não invasiva, que seria a análise de escarro (SPEICH,1993). Para estes indivíduos que não apresentam expectoração espontânea, pode-se utilizar um método de coleta denominado escarro induzido. Esta técnica foi descrita inicialmente em 1958 por Bickerman, Sproul e Barach que introduziram um método para induzir a produção de escarro por inalação de aerossol hipertônico aquecido. Em 1968, publicações já ressaltavam o conceito de que este novo método era de singular valor no diagnóstico de doenças pulmonares em pessoas que não produziam expectoração espontânea, sendo de especial rendimento em doenças, tais como a tuberculose pulmonar e pneumonias (JONES,1968). A indução de escarro baseia-se no conceito de que alterações no microambiente das vias aéreas, como o pH e a osmolaridade, bem como a ativação de mediadores inflamatórios, podem agudamente aumentar a secreção e tornar possível a obtenção de amostras deste material em pacientes que originariamente apresentavam-se com tosse improdutiva (RUBIN,2002). Trata-se, ainda, de uma técnica de coleta simples, de baixo custo e com escasso índice de complicações, sendo a maioria delas transitória e sem gravidade (LEIGH,1994).

Nos dias atuais, tem sido utilizada amplamente na monitorização de inflamação de vias aéreas, principalmente em indivíduos com asma brônquica. É uma técnica que apresenta resultados promissores na avaliação de doenças intersticiais difusas, tais como fibrose pulmonar idiopática, pneumonites por hipersensibilidade e sarcoidose, porém seu papel diagnóstico ainda precisa ser melhor definido (D'IPPOLITO,2000). Da mesma maneira, a sua importância como ferramenta diagnóstica em pacientes imunocomprometidos ainda necessita de

maior definição (SANTAMAURO,1999). Para alguns patógenos como o *Pneumocystis jiroveci*, e o *Mycobacterium tuberculosis*, este método de coleta já se revelou útil, sensível e específico, porém, para outros patógenos, ainda permanece a dúvida quanto à sua utilidade (COHN,1988; PITCHENIK,1986; BIGBY,1986; CONDE,2000). Pitchenik e colaboradores, demonstraram uma positividade para *Pneumocystis jiroveci* da ordem de 55% (PITCHENIK,1986). Para este mesmo patógeno, Bigby e colaboradores encontraram uma sensibilidade de 56% e um valor preditivo negativo de 39% (BIGBY,1986). Outros estudos demonstraram uma sensibilidade de 74% e um valor preditivo negativo de 58% (NG,1989). Para o mesmo agente etiológico, alguns pesquisadores não encontraram resultados tão satisfatórios. Em um estudo de Rolston e colaboradores, somente 28% dos casos de pneumocistose puderam ser diagnosticados através da análise do escarro induzido (ROLSTON,1988). Um baixo rendimento para o diagnóstico de pneumocistose e outros patógenos também foi descrito por Miller e colaboradores (MILLER,1991). Para o isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* foi descrita sensibilidade de 87% e valor preditivo negativo de 96% (ANDERSON,1995). Conde e colaboradores descreveram sensibilidade de 60%, utilizando cultura para *Mycobacterium tuberculosis* (CONDE,2000). Já Weinberg e colaboradores alcançaram um rendimento de 40% para *Pneumocystis jiroveci* e de 10% para *Mycobacterium tuberculosis* (WEINBERG,1993).

Sabe-se que procedimentos invasivos não são totalmente isentos de risco e que os pacientes com Aids têm uma chance maior do que pessoas imunocompetentes de desenvolver efeitos adversos pelos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, devido à sua fragilidade física e estado imunológico anormal (LUCÉ,1986). Um estudo ideal deveria ter como características primordiais a alta sensibilidade e especificidade, alto valor preditivo positivo e negativo, rápido retorno, ser fácil em sua realização, ser reprodutível e de baixo custo (SMITH,2001). Estes fatores levam à necessidade de definir o exato papel das técnicas não invasivas, que possam ser realizadas de forma rápida, segura,

acessível em instituições nas quais exames de alta complexidade não estão amplamente disponíveis, com baixo custo, e com rendimento diagnóstico aceitável. Dentre os procedimentos não invasivos, a indução de escarro apresenta-se como método promissor no sentido de completar os requisitos acima enumerados.

O Hospital Nereu Ramos, em Florianópolis, é o centro de referência no Estado de Santa Catarina para o manuseio de pacientes com Aids, atendendo aproximadamente 70% da demanda de todo o Estado. Nesta Instituição, o tratamento das afecções pulmonares em pacientes infectados com o HIV é realizado com base nos resultados da broncofibroscopia com realização de lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica. Como o resultado do tratamento desses pacientes e sua sobrevida dependem do correto diagnóstico dos agentes etiológicos, assim como da otimização de procedimentos com relação à sua invasividade, custo e rapidez, propusemo-nos realizar neste Centro de Referência, estudo sobre a acurácia do exame de escarro induzido no diagnóstico etiológico de infecções pulmonares em pacientes positivos ao HIV. Adicionalmente, descreveremos os agentes etiológicos e a frequência das doenças pulmonares diagnosticadas por esta técnica.

OBJETIVO

Determinar o rendimento do exame do escarro induzido no diagnóstico das doenças pulmonares em pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana.

PACIENTES E MÉTODOS

No período de 1º de janeiro de 2001 a 30 de setembro de 2002, foram avaliados todos os pacientes com idade superior a 14 anos, infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), admitidos no Hospital Nereu Ramos (Florianópolis – SC). Foram incluídos no estudo aqueles indivíduos que apresentavam manifestações clínicas do aparelho respiratório há pelo menos 7 dias, associadas, ou não, a sinais radiológicos de afecção pulmonar. Também foram incluídos aqueles indivíduos assintomáticos do ponto de vista respiratório, mas que apresentavam alterações radiológicas pulmonares (GOLD,2002) .

Os critérios de exclusão foram os seguintes: a) tratamento empírico para a condição pulmonar por mais de uma semana (GRACIA,1997); b) uso de tratamento profilático para tuberculose nos últimos 6 meses e/ou pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* nos últimos 30 dias em relação à data de admissão (BARRETO,1998); c) caquexia e comprometimento do estado geral, refletidos por um índice de Karnofsky entre 20 e 30 (**Anexo 1**) (MENDELSON,1991; O'DELL,1995); d) alterações da consciência (obnubilação ou coma) (GUNDY,1988); e) alterações da coagulação (atividade protrombínica < 60% e/ou tempo de tromboplastina parcial ativada > 40 segundos e/ou número de plaquetas inferior a 50.000/mm³) (GUNDY,1988); f) pressão parcial de oxigênio < 80 mmHg, recebendo oxigênio suplementar via cateter nasal, com fluxo de 2 litros por minuto) (GUNDY,1988); g) queda do VEF1 maior que 20% durante a indução do escarro e/ou sinais e sintomas que contra-indicassem o procedimento (EFTHIMIADIS,1997); h) indução de escarro não efetiva; e i) recusa em participar do estudo, ou não colaboração com os procedimentos diagnósticos.

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar, sendo orientados quanto ao estudo e à técnica diagnóstica, e todos assinaram um consentimento informado (**Anexo 2**). Após tal procedimento, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, radiológica e

laboratorial, e cadastrados em ficha de inclusão (**Anexo 3**). Posteriormente foi realizada a indução de escarro e a broncofibroscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica, com intervalo de 24 horas entre os dois procedimentos.

O protocolo de pesquisa foi submetido à Comissão de Ética do Hospital Nereu Ramos (**Anexo 4**).

Métodos clínicos, radiológicos e laboratoriais

A observação clínica consistiu: a) do registro da presença de sinais e/ou sintomas respiratórios por meio de questionário estruturado; b) da avaliação do estadiamento da doença (SPRINZ,1999) e c) da estimativa do índice de Karnofsky (MENDELSON,1991). Os sinais e/ou sintomas respiratórios pesquisados foram: a tosse (produtiva ou improdutiva), dispnéia e estertores crepitantes ou subcrepitantes à ausculta pulmonar. A radiografia de tórax em incidência pósterio-anterior e de perfil é realização de rotina em todos os pacientes admitidos no Hospital Nereu Ramos. Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram, então, tomografia computadorizada de tórax e mediastino. O estadiamento da doença foi feito com base nos critérios do CDC (**Anexo 5**) (SPRINZ,1999; MINISTÉRIO DA SAÚDE,1998). Posteriormente, os participantes realizaram exames laboratoriais, que incluíram tempo de atividade protrombínica, tempo de tromboplastina parcial ativada, contagem de plaquetas, gasometria arterial, contagem de linfócitos T CD4+, e três amostras de hemocultura para bactérias piogênicas. A gasometria arterial foi realizada inicialmente em ar ambiente. Quando a pressão parcial de oxigênio foi igual ou inferior a 60 mmHg, a gasometria foi repetida com o paciente recebendo oxigênio via cateter nasal, com fluxo de 2 litros por minuto, sendo considerados aceitáveis níveis de pressão parcial de oxigênio iguais ou superiores a 80 mmHg.

Técnica para realização da indução de escarro

A indução do escarro foi realizada, utilizando-se um nebulímetro US-800 Air Standard[®] (**Anexo 6**), com taxa de nebulização de 1 ml/minuto +/- 0,2 e tamanho de partículas especificado pelo fabricante de 0,5 a 10 micrômetros; e um espirômetro Microlab 3.500[®], obedecendo o seguinte protocolo (EFTHIMIADIS,1997):

- 1) Armazenar a solução salina na geladeira por 15 minutos antes do uso.
- 2) Checar a data de validade, sendo a condição ideal de uso até três meses antes de expirar o prazo de validade.
- 3) Informar o paciente do objetivo do procedimento e como este será realizado.
- 4) Medir VEF1 e CVF basais com espirômetro portátil Microlab 3.500[®].
- 5) Administrar 200 µg de beta-2 agonista por via inalatória.
- 6) Esperar 10 minutos e medir novamente o VEF1 e CVF (3 medições). Usar o melhor VEF1 após o uso do broncodilatador, para calcular qualquer queda posterior do referido parâmetro.
- 7) Explicar ao paciente como obter o escarro.
- 8) Fazer a nebulização com nebulizador ultrassônico com 9 ml de solução salina a 3%, por um período de 7 minutos.
- 9) Após assoar o nariz e lavar a boca com água, coletar o escarro em um pote apropriado.
- 10) Medir VEF1.
- 11) Se o VEF1 sofrer uma queda menor que 10%, repetir os itens 8,9 e 10, usando 9 ml de solução salina a 4%, por um período de 7 minutos.
Se o VEF1 sofrer uma queda menor que 10%, repetir os itens 8,9 e 10, usando 9 ml de solução salina a 5%.
- 12) Se o VEF1 sofrer uma queda entre 10 e 20%, a concentração de solução salina não é aumentada. Os procedimentos são repetidos com a mesma

concentração de solução salina hipertônica, até 3 inalações de 7 minutos (total de 21 minutos), ou uma queda no VEF1 maior que 20%.

13) Se o VEF1 sofrer uma queda maior que 20%, ou sintomas desconfortáveis ocorrerem, descontinuar as inalações e iniciar tratamento com broncodilatador.

14) Encaminhar o material ao Laboratório de Análises Clínicas e ao Serviço de Anatomia Patológica dentro de, no máximo, 30 minutos após a coleta.

15) Preencher a ficha de controle do exame de escarro induzido (**Anexo 7**).

A análise dos dados espirométricos foi realizada com base nas diretrizes para testes de função pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA,2002).

Nos pacientes com expectoração espontânea, foi também coletada uma amostra de escarro (não induzido), o qual sofreu o mesmo processamento das amostras de escarro induzido. Esta amostra foi colhida pela manhã, prévia à higiene oral ou alimentação e precedida de manobras de assoar o nariz e lavar a boca com água. O paciente era orientado quanto à coleta e expectorava em recipiente apropriado.

Técnica para realização da broncofibroscopia

A broncofibroscopia, com realização de lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica, foi executada utilizando-se aparelho marca Olympus[®], com diâmetro de 2,6 mm. Todas as broncofibroscopias foram realizadas obedecendo à seguinte técnica de exame (STRAUSZ,1998): após jejum de 12 horas, o paciente recebeu orientação pré-exame, com esclarecimento sobre a técnica e possíveis complicações. Foi então colocado em decúbito dorsal e recebeu oxigênio via cateter nasal, com fluxo de 2 litros por minuto. A seguir, procedeu-se à anestesia local com lidocaína geléia a 4%, aplicada nas narinas, e lidocaína spray a 10%, aplicada na orofaringe, seguida de gargarejo e deglutição. O broncofibroscópio foi introduzido por via transnasal, preferencialmente, e, em caso de dificuldade, por via transoral. O exame prosseguiu com a anestesia das

cordas vocais, com 2 ml de lidocaína a 1% sem vasoconstrictor, e verificação de sua mobilidade por manobras de fonação, após a qual realizou-se anestesia da carina traqueal com 2 ml de lidocaína a 1% sem vasoconstrictor. Foi feita a inspeção bilateral da árvore respiratória e anestesia com 2 ml de lidocaína a 1% sem vasoconstrictor, se necessário. Nesse momento, realizou-se a troca do frasco coletor, seguida do lavado broncoalveolar, após encravamento do broncofibroscópio em subsegmento brônquico (onde houvesse maior alteração na tomografia computadorizada; ou no lobo médio ou língula, se o exame radiológico fosse normal). O lavado broncoalveolar foi feito por instilação de solução salina a 0,9%, em alíquotas de 20 ml, por cinco vezes, e aspiração até recuperação de 50 a 75% do volume instilado. Após esta fase, novamente procedeu-se à troca do frasco coletor. Após, foram obtidas 6 amostras de tecido pulmonar por biópsia pulmonar transbrônquica, realizada com pinça de biópsia padrão número 9. Concluídos os procedimentos de retirada de material, foi feita a inspeção, retirando-se a seguir o broncofibroscópio. Quatro horas após a broncofibroscopia, foi realizado exame radiográfico do tórax para diagnóstico de eventuais complicações, especialmente o pneumotórax. Também foram monitoradas outras potenciais complicações, como hemorragia e insuficiência respiratória.

Processamento do escarro induzido e espontâneo

No laboratório de análises clínicas foram feitos esfregaços em lâmina, obedecendo à seguinte técnica (PETRILLO,1987): escolhida uma pequena porção definitivamente purulenta ou grumosa (no caso de amostras não purulentas) do escarro, esta foi tomada com alça de platina e colocada numa das extremidades da lâmina. Para eliminar a contaminação com saliva deste material, a pequena porção de pus ou grumo foi esfregada até a outra extremidade da lâmina, ainda com o auxílio da alça de platina. Esta manobra foi realizada com o objetivo de reter a saliva no trajeto de deslocamento do esfregaço. Desta maneira, conseguimos que a pequena porção purulenta ou grumosa do escarro, na

extremidade final do deslocamento, se apresentasse livre de saliva contaminante (**Anexo 8**). A saliva que ficou no trajeto da lâmina foi removida com o auxílio de papel filtro. A porção de escarro, então livre de contaminação, foi distendida e fixada na lâmina para as colorações.

Foram realizadas colorações de *Ziehl-Neelsen* para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes; lâmina a fresco com hidróxido de potássio, *Giemsa*, *Papanicolaou* e coloração de *Grocott-Gomori* para pesquisa de *Pneumocystis jiroveci* e outros fungos, citológico diferencial, inclusões citomegálicas e parasitas; e bacterioscopia pelo método de *Gram* para pesquisa de bactérias piogênicas. Ainda foram realizadas culturas para bacilos álcool-ácido resistentes (*Löwenstein-Jensen*) e para fungos (ágar *Sabouraud*), e cultura quantitativa para bactérias piogênicas (ágar sangue e ágar *MacConkey*) (MARSHALL,1995; LUNA,1968; BEHMER,1976) .

Uma amostra de escarro foi encaminhada ao Serviço de Anatomia Patológica para exame citopatológico após coloração pelo *Papanicolaou* (LUNA,1968).

Critérios de aceitabilidade para a amostra de escarro

A amostra de escarro foi considerada satisfatória se houvesse menos de 10 células epiteliais escamosas e mais que 25 leucócitos por campo de grande aumento, bem como a presença de macrófagos alveolares (CORDERO,2002; PETRILLO,1987). Se a amostra fosse considerada insatisfatória, isto é, não representativa das vias aéreas inferiores, a indução de escarro seria repetida dentro de 48 horas do procedimento inicial.

Processamento do lavado broncoalveolar

O lavado broncoalveolar foi dividido em duas partes, as quais foram encaminhadas, respectivamente, ao Laboratório de Análises Clínicas e ao Serviço de Anatomia Patológica dentro de, no máximo, 30 minutos após a realização da broncofibroscopia. O exame deste material foi feito com o desconhecimento das características clínicas e radiológicas do paciente, exceto sua condição de HIV positivo.

No laboratório de análises clínicas, a amostra do lavado broncoalveolar foi centrifugada durante 10 minutos, a 2.500 rpm, seguindo-se a confecção de 6 esfregaços em lâmina. Foram feitas colorações de *Ziehl-Neelsen* para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes; lâmina a fresco com hidróxido de potássio, *Giemsa*, *Papanicolaou* e coloração de *Grocott-Gomori* para pesquisa de *Pneumocystis jiroveci* e outros fungos, inclusões citomegálicas, parasitas e citológico diferencial; e bacterioscopia pelo método de *Gram* para pesquisa de bactérias piogênicas. Ainda foram realizadas culturas para bacilos álcool-ácido resistentes (*Löwenstein-Jensen*), para fungos (ágar *Sabouraud*), e cultura quantitativa para bactérias piogênicas (ágar sangue e ágar *Mc Conkey*) (MARSHALL,1995; LUNA,1968; BEHMER,1976).

No Serviço de Anatomia Patológica, após centrifugação do fluido obtido por lavado broncoalveolar por 10 minutos, a 2.500 rpm, foram feitos 6 esfregaços em lâminas, que foram coradas pela técnica de *Ziehl-Neelsen* para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes; *Grocott-Gomori* para pesquisa de *Pneumocystis jiroveci* e outros fungos; *Papanicolaou* para pesquisa de células neoplásicas e inclusões citomegálicas, num total de 2 lâminas para cada coloração (LUNA,1968).

Critérios de aceitabilidade para o exame do lavado broncoalveolar

A amostra obtida por lavado broncoalveolar foi considerada satisfatória se apresentasse células ciliadas, macrófagos alveolares e no máximo 5 a 10% de células epiteliais (BAUGHMAN,1992). Caso fosse considerada insatisfatória, a coleta seria repetida dentro de, no máximo, 48 horas após o primeiro procedimento.

Processamento da biópsia pulmonar transbrônquica

As amostras obtidas por biópsia pulmonar transbrônquica foram examinadas no Serviço de Anatomia Patológica após coloração pelos métodos de *Ziehl-Neelsen*, *Grocott-Gomori* e Hematoxilina-Eosina. Do fragmento de tecido foi também realizado um “in print” em lâmina e corado posteriormente pelo método de *Gram*. Três fragmentos de tecido foram colocados em solução fisiológica e encaminhados ao Laboratório de Análises Clínicas para cultura para BAAR (*Löwenstein-Jensen*), fungos (ágar *Sabouraud*) e bactérias piogênicas (ágar sangue e ágar *Mac Conkey*) (MARSHALL,1995; LUNA,1968; BEHMER,1976).

No caso de amostras insatisfatórias, ou seja, sem estruturas alveolares, a biópsia pulmonar transbrônquica era repetida dentro de, no máximo, 48 horas após o primeiro procedimento.

Critérios diagnósticos das doenças pulmonares

Os seguintes critérios foram utilizados:

1) Pneumonia Bacteriana: infiltração ou consolidação no radiograma de tórax associado à presença de um morfotipo bacteriano predominante na coloração pelo método de *Gram* e cultura quantitativa com 10^4 ou mais ufc/ml na amostra obtida por lavado broncoalveolar e/ou hemoculturas positivas e/ou demonstração do

- agente no “in print”, realizado com amostras de biópsia pulmonar transbrônquica, e/ou isolamento em cultivo da amostra tecidual (MURRAY,1990; SKERRET,1999).
- 2) Tuberculose Pulmonar: cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* na amostra obtida por lavado broncoalveolar e/ou demonstração do agente nas amostras de biópsia pulmonar transbrônquica (MURRAY,1990; MOREIRA,2001).
 - 3) Micobacteriose Atípica: cultura positiva na amostra obtida por lavado broncoalveolar e demonstração do agente nas amostras de biópsia pulmonar transbrônquica (MURRAY,1990).
 - 4) Pneumocistose (*Pneumocystis jiroveci*): identificação do agente na amostra obtida por lavado broncoalveolar e/ou demonstração do agente nas amostras de biópsia pulmonar transbrônquica.
 - 5) Histoplasmose (*Histoplasma capsulatum*), Coccidioidomicose (*Coccidioides immitis*), Criptococose (*Cryptococcus neoformans*) e Paracoccidioidomicose (*Paracoccidioides brasiliensis*): identificação do agente no lavado broncoalveolar ou no tecido pulmonar e/ou isolamento em cultivo (PISANI,1992; MURRAY,1990).
 - 6) Outros fungos: diagnóstico histopatológico (SLOTAR,2002; MURRAY,1990).
 - 7) Pneumonia por citomegalovírus: diagnóstico histopatológico (MURRAY,1990).
 - 8) Sarcoma de Kaposi: diagnóstico histopatológico e/ou visualização de lesões compatíveis com Sarcoma de Kaposi na árvore respiratória (WHITE,1989; JEYAPALAN,1997).
 - 9) Pneumonite Intersticial Linfóide: diagnóstico histopatológico (WHITE,1989).
 - 10) Pneumonite Intersticial Não Específica: diagnóstico histopatológico (WHITE,1989).
 - 11) Doenças parasitárias (Estrongiloidíase – *Strongyloides stercoralis*, Toxoplasmose – *Toxoplasma gondii*): identificação do agente nas amostras obtidas por lavado broncoalveolar e/ou demonstração do agente nas amostras de biópsia pulmonar transbrônquica (MURRAY,1990).
 - 12) Outras afecções pulmonares: diagnóstico histopatológico.

Os pacientes que não preencheram critérios diagnósticos com as amostras obtidas por broncofibroscopia, foram divididos pelos padrões

radiológicos em quatro grupos, com o objetivo de definir os procedimentos adicionais na busca do diagnóstico (VANDER ELS,1996):

Grupo 1 = parênquima pulmonar com lesão intersticial ou mista (alveolar e intersticial). Seria submetido à biópsia pulmonar a céu aberto, sendo que a amostra obtida seria processada de maneira igual à biópsia pulmonar transbrônquica (TRACHIOTIS,1995).

Grupo 2 = parênquima pulmonar com lesão alveolar. Seria submetido à punção pulmonar transcutânea aspirativa, sendo que a amostra obtida seria processada de maneira igual ao lavado broncoalveolar (SKERRET,1999)

Grupo 3 = adenomegalia mediastinal ou derrame pleural sem lesão parenquimatosa associada.

Os pacientes com adenomegalia mediastinal seriam submetidos à mediastinoscopia, sendo que o material obtido seria processado de maneira igual à biópsia pulmonar transbrônquica (HARAMATI,1998).

Os pacientes com derrame pleural seriam submetidos à punção-biópsia pleural. O material seria processado de maneira igual à biópsia pulmonar transbrônquica. O líquido pleural seria processado de maneira igual às amostras obtidas por lavado broncoalveolar, acrescido de dosagens de glicose, LDH, proteínas totais e frações, amilase, adenosina deaminase e pH. Adicionalmente, seriam determinadas as concentrações séricas de glicose, LDH, proteínas totais e frações e amilase (SMITH,2001).

Grupo 4 = exame radiológico do tórax normal. Este grupo não seria submetido a nenhum procedimento adicional, sendo considerada a broncofibroscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica como resultado verdadeiro negativo.

Os pacientes que apresentassem cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*, nas amostras de escarro e amostras obtidas por lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica negativas, não seriam submetidos a nenhum procedimento adicional além da broncofibroscopia, independente do padrão radiológico (MURRAY,1990).

O exame de escarro induzido foi considerado verdadeiro positivo quando foi concordante com pelo menos um dos diagnósticos finais em um paciente específico (PISANI,1992). A demonstração de bactérias piogênicas foi considerada significativa quando se evidenciou um morfotipo bacteriano predominante na coloração pelo método de *Gram* e a cultura revelou um crescimento maior ou igual a 10^6 ufc/ml (SKERRET,1999).

Confirmados os resultados, ao final do estudo, 20% dos casos foram sorteados para reanálise das lâminas pelo mesmo examinador, a fim de estimar a variabilidade intra-observador. O mesmo material foi analisado por um segundo examinador, para estimar a variabilidade entre observadores (PEREIRA,1995).

Análise estatística

As variáveis demográficas, radiológicas e laboratoriais foram sumarizadas como percentagem ou média quando apropriado (DAWSON-SAUNDERS,1990).

Foi determinada a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do escarro induzido, tomando-se como padrão áureo os critérios diagnósticos de afecções pulmonares anteriormente citados (FLETCHER,1991; MENEZES,1999). Adicionalmente, foram descritos os agentes etiológicos identificados e as doenças pulmonares não infecciosas.

Foi estimado o índice de concordância *Kappa* para variabilidade intra-observador e entre observadores. Os valores de *Kappa* maiores do que 0,6 foram considerados relevantes (PEREIRA,1995).

RESULTADOS

No período de 1º de janeiro de 2001 a 30 de setembro de 2002, foram avaliados todos os pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana, acima de 14 anos, admitidos no Hospital Nereu Ramos – Florianópolis – SC. Foram avaliados 547 pacientes, com média de idade de 34,9 anos, dos quais 495 (90,5%) eram caucasianos e 370 (67,6%) pertenciam ao sexo masculino. As doenças que motivaram o atendimento estão demonstradas na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Doenças que motivaram o atendimento

Doenças	n	%
Neurológicas	161	29,4
Gastrointestinais	138	25,2
Pulmonares	89	16,3
Dermatológicas	38	7,0
Genitourinárias	16	2,9
Miscelânea *	105	19,2
Total	547	100

* Reumatológicas, intolerância aos anti-retrovirais, psiquiátricas, afecções mal definidas, linfadenopatias e outras

Dos pacientes com doenças pulmonares, foram incluídos no estudo 58. Trinta e um pacientes não preencheram critérios de inclusão, pois apresentavam manifestações respiratórias há menos de 7 dias.

Quatro pacientes foram excluídos do estudo, 2 por recusa em participar e 2 por coagulopatia.

A amostra de estudo ficou então constituída por 54 pacientes (n = 54).

As características da amostra quanto ao sexo, raça, duração da sintomatologia e contagem de células CD4+ estão descritas na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Características dos pacientes

	n (%)
Idade em anos *	35,7
Sexo	
Masculino	43 (79,6)
Feminino	11 (20,4)
Raça	
Caucasiano	46 (85,2)
Não-caucasiano	8 (14,8)
Duração da sintomatologia em dias *	23,9
Contagem de linfócitos T CD4+ (/mm³) *	124,8

* média

n = 54

Também foram analisadas todas as radiografias e tomografias computadorizadas de tórax e mediastino. A alteração mais observada foi o padrão intersticial (44,4%), seguida pelo padrão alveolar (22,2%). Nenhuma alteração radiológica foi observada em 1,9% dos participantes. O padrão foi considerado misto quando havia componentes de lesão intersticial e alveolar associados.

Tabela 3 – Apresentação radiológica de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar

Apresentação radiológica	n	%
Intersticial	24	44,4
Alveolar	12	22,2
Misto	11	20,4
Derrame pleural sem lesão parenquimatosa	2	3,7
Adenomegalia mediastinal sem lesão parenquimatosa	1	1,9
Normal	1	1,9
Nódulos	1	1,9
Alveolar + Adenomegalia mediastinal	1	1,9
Intersticial + Pneumotórax	1	1,9
Total	54	100

O índice de Karnofsky demonstrou que a maioria dos pacientes situava-se entre 80 e 90, conforme descrito na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Distribuição de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar segundo o índice de Karnofsky

Índice de Karnofsky	n	%
40	1	1,9
50	3	5,6
60	3	5,6
70	9	16,7
80	22	40,7
90	16	29,6
Total	54	100

O sintoma isolado mais freqüente foi a tosse seca (46,3%) e tosse produtiva em 14,8%. A combinação de tosse seca e dispnéia, e tosse seca e febre ocorreram em proporções semelhantes. Apenas um paciente era totalmente assintomático (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Sintomatologia de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar

Sintomatologia	n	%
Tosse seca	25	46,3
Tosse produtiva	8	14,8
Tosse seca + Dispnéia	7	13,0
Tosse seca + Febre	6	11,1
Dispnéia	2	3,7
Dor torácica	1	1,9
Tosse seca + Febre + Dispnéia	1	1,9
Assintomático	1	1,9
Tosse produtiva + Dispnéia	1	1,9
Tosse seca + Hemoptise	1	1,9
Tosse seca + Febre + Dor torácica	1	1,9
Total	54	100

Segundo os critérios do CDC, o maior número de pacientes foi enquadrado na categoria C3 (59,3%) (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes segundo a categoria clínica da infecção pelo HIV

Estadiamento	n	%
A3	1	1,9
B2	2	3,7
B3	12	22,2
C1	1	1,9
C2	6	11,1
C3	32	59,3
Total	54	100

Os resultados da prova funcional pulmonar demonstraram os distúrbios ventilatórios restritivos como os mais freqüentes (**Tabela 7**).

Tabela 7 – Distribuição de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar segundo os resultados do teste espirométrico

Resultado	n	%
Distúrbio Ventilatório Restritivo Leve	15	27,8
Dentro dos limites da normalidade	13	24,1
Distúrbio Ventilatório Restritivo Grave	12	22,2
Distúrbio Ventilatório Inespecífico	7	13,0
Distúrbio Ventilatório Restritivo Moderado	5	9,3
Distúrbio Ventilatório Obstrutivo Moderado com CVF reduzida	2	3,7
Total	54	100

Os procedimentos de coleta necessários para o preenchimento de critérios diagnósticos (padrão áureo) estão sumarizados na **Tabela 8**.

Tabela 8 – Procedimentos adotados como padrão áureo

Procedimentos	n	%
Lavado broncoalveolar	32	59,3
Lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica	12	22,2
Biópsia pulmonar a céu aberto	3	5,6
Biópsia pleural	2	3,7
Hemocultura	2	3,7
Visualização de lesões por broncofibroscopia	2	3,7
Mediastinoscopia	1	1,9
Total	54	100

O agente etiológico mais prevalente foi o *Pneumocystis jiroveci*, seguido pelas bactérias piogênicas. Em 7 casos não foi possível identificar o agente etiológico em nenhum dos testes empregados. O diagnóstico final e os agentes identificados encontram-se descritos nas **Tabelas 9, 10 e 11**.

Tabela 9 – Agentes etiológicos isolados no escarro induzido de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar associada

Agentes etiológicos	n	%
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	16	40,0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	9	22,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	7,5
<i>Streptococcus viridans</i>	3	7,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	7,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	5,0
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2,5
<i>Enterococcus sp.</i>	1	2,5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,5
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	2,5
Total	40	100

Tabela 10 – Agentes etiológicos isolados, de acordo com o padrão áureo, de 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar associada

Agentes etiológicos	n	%
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	28	46,7
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10	16,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	10,0
<i>Streptococcus viridans</i>	4	6,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	5,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3,3
<i>Salmonella sp.</i>	1	1,7
Citomegalovírus	1	1,7
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1,7
<i>Enterococcus sp.</i>	1	1,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,7
<i>Cryptococcus neoformans var. grubii</i>	1	1,7
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	1,7
Total	60	100

Tabela 11 – Diagnóstico do tipo de doença pulmonar em 54 pacientes HIV positivos

Diagnóstico Final	n	%
Pneumocistose	14	25,9
Pneumocistose + Tuberculose pulmonar	7	13,0
Agente etiológico não identificado	7	13,0
Pneumonia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	9,3
Pneumonia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3,7
Tuberculose pulmonar	2	3,7
Sarcoma de Kaposi	2	3,7
Pneumocistose + Pneumonia por <i>Streptococcus viridans</i>	2	3,7
Pneumonia por <i>Salmonella sp.</i>	1	1,9
Pneumonia por Citomegalovírus	1	1,9
Pneumocistose + Pneumonia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,9
Pneumonia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,9
Pneumonia por <i>Proteus vulgaris</i>	1	1,9
Pneumocistose + Pneumonia por <i>Enterococcus sp.</i>	1	1,9
Pneumocistose + Pneumonia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1,9
Pneumocistose + Pneumonia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,9
Pneumocistose + Tuberculose pulmonar + Pneumonia por <i>Streptococcus viridans</i>	1	1,9
Pneumonia por <i>Streptococcus viridans</i>	1	1,9
Pneumonia por <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,9
Criptococose <i>grubii</i>	1	1,9
Pneumonia por <i>Serratia liquefaciens</i>	1	1,9
Total	54	100

A expectoração espontânea estava presente em 9 pacientes (16,7%) e destes, 2 tiveram resultados concordantes com o padrão áureo, sendo um caso de *Pneumocystis jiroveci* e um caso de *Streptococcus viridans*.

Em 7 casos, nos quais foi isolado *Mycobacterium tuberculosis*, o mesmo só foi evidenciado através de cultura, sendo o resultado das bacterioscopias negativo. Em 4 casos, o *Mycobacterium tuberculosis* foi isolado somente nas amostras de escarro induzido, não sendo demonstrado através da broncofibroscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica.

Nenhuma complicação foi observada na indução de escarro e somente um caso de pneumotórax foi registrado após a biópsia pulmonar transbrônquica, com necessidade de drenagem torácica.

A sensibilidade, especificidade, valores preditivos e acurácia da indução de escarro, em comparação com o padrão áureo, encontram-se demonstrados na **Tabela 12**.

Tabela 12 – Rendimento do escarro induzido em 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar associada

Escarro Induzido	Padrão Áureo		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	27	4	31
Negativo	20	3	23
Total	47	7	54

Sensibilidade = 57,5%

Especificidade = 42,9%

Valor Preditivo Positivo = 87,1%

Valor Preditivo Negativo = 13%

Acurácia = 55,6%

Prevalência = 87%

Os dados referentes à comparação do escarro induzido, tomando-se como padrão áureo somente o lavado broncoalveolar, encontram-se descritos na **Tabela 13**.

Tabela 13 – Rendimento do escarro induzido, tendo como padrão áureo o lavado broncoalveolar em 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar

Escarro Induzido	Lavado Broncoalveolar Positivo	Lavado Broncoalveolar Negativo	Total
Positivo	27	4	31
Negativo	14	9	23
Total	41	13	54

Sensibilidade = 65,9%

Especificidade = 69,2%

Valor Preditivo Positivo = 87,1%

Valor Preditivo Negativo = 39,1%

Acurácia = 66,7%

Prevalência = 75,9%

O rendimento do escarro induzido para bactérias piogênicas, *Pneumocystis jiroveci* e *Mycobacterium tuberculosis* encontra-se demonstrado nas **Tabelas 14, 15 e 16**.

Tabela 14 – Rendimento do escarro induzido no diagnóstico de pneumocistose em 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar

Escarro Induzido	Padrão áureo positivo	Padrão áureo negativo	Total
Positivo	14	2	16
Negativo	14	3	17
Total	28	5	33

Sensibilidade = 50%

Especificidade = 60%

Valor Preditivo Positivo = 87,5%

Valor Preditivo Negativo = 17,7%

Acurácia = 51,5%

Prevalência = 84,9%

Tabela 15 – Rendimento do escarro induzido no diagnóstico de pneumonia bacteriana em 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar

Escarro Induzido	Padrão áureo positivo	Padrão áureo negativo	Total
Positivo	12	2	14
Negativo	8	3	11
Total	20	5	25

Sensibilidade = 60%

Especificidade = 60%

Valor preditivo positivo = 85,7%

Valor preditivo negativo = 27,3%

Acurácia = 60%

Prevalência = 80%

Tabela 16 – Rendimento do escarro induzido no diagnóstico de tuberculose em 54 pacientes HIV positivos com doença pulmonar

Escarro Induzido	Padrão áureo positivo	Padrão áureo negativo	Total
Positivo	5	4	9
Negativo	5	3	8
Total	10	7	17

Sensibilidade = 50%

Especificidade = 42,9%

Valor preditivo positivo = 55,6%

Valor preditivo negativo = 37,5%

Acurácia = 47,1%

Prevalência = 58,8%

Avaliando-se a concordância intra-observador e entre observadores, após seleção aleatória de 20% dos casos ($n = 11$), observou-se para ambos um índice de concordância *Kappa* = 0,7; considerado bom. Apenas um resultado discordante foi encontrado em cada categoria estudada. As **Tabelas 17 e 18** mostram os números da análise de concordância intra e entre observadores.

Tabela 17 – Concordância intra-observador

	Segunda observação positiva	Segunda observação negativa	Total
Primeira observação positiva	8	1	9
Primeira observação negativa	0	2	2
Total	8	3	11

***Kappa* = 0,7**

Tabela 18 – Concordância entre observadores

	Segundo observador positivo	Segundo observador negativo	Total
Primeiro observador positivo	8	1	9
Primeiro observador negativo	0	2	2
Total	8	3	11

Kappa = 0,7

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo revelam que a análise do escarro induzido é um procedimento simples, sem efeitos adversos significativos e com bom rendimento diagnóstico em pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana e com doença pulmonar.

As dificuldades para o diagnóstico etiológico de infecções de vias aéreas inferiores encontram-se multiplicadas no paciente imunocomprometido. Esta ampla gama de agentes aos quais o indivíduo encontra-se susceptível dificulta sobremaneira o diagnóstico baseado somente em achados clínicos e radiológicos. Associa-se a isto o fato de não existir um método propedêutico único que tenha a capacidade diagnóstica desejável. Na concepção da metodologia deste estudo, foram levados em conta estes fatores, os quais serão comentados a seguir, em referência aos seus aspectos positivos e negativos.

Os critérios de inclusão

As manifestações da Aids em diferentes faixas etárias, tanto em relação à sintomatologia da síndrome propriamente dita, quanto da prevalência e quadro clínico das infecções oportunistas, levou-nos a estudar somente sujeitos acima de 14 anos, excluindo, portanto, as crianças. Com referência às afecções pulmonares, sabe-se que, nesta faixa etária, há uma distribuição diferente dos adultos em termos de agentes etiológicos (SPRINZ, 1999). Apesar de a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* apresentar-se como uma infecção freqüente, as doenças linfoproliferativas, como a pneumonite intersticial linfóide, respondem por grande número de casos (MURRAY, 1990). Incluídos estes pacientes, tornaríamos a amostra pouco homogênea e pouco representativa. Além disto, os procedimentos empregados no campo pediátrico têm indicações e técnicas específicas, necessitando, portanto, ser individualizados à esta faixa etária.

O tempo mínimo de manifestações respiratórias exigido foi de 7 dias. Sabe-se que este grupo de pacientes encontra-se também susceptível à infecções virais do trato respiratório superior, que têm normalmente um curso auto-limitado, mesmo nesta categoria de pacientes. Evitamos com esta atitude a inclusão e realização de exames invasivos em indivíduos que poderiam ter seus sintomas resolvidos espontaneamente e, conseqüentemente, o número de resultados negativos, por tratar-se, não de falha do método empregado, mas sim de ausência de doença em vias aéreas inferiores, ou pela não utilização de métodos de detecção viral.

Apesar de as alterações radiológicas serem a regra, um grande número de agentes etiológicos pode apresentar-se com sintomatologia respiratória, porém sem alterações imagéticas concomitantes. Na pneumocistose, em que o achado típico é de um infiltrado reticular ou reticulonodular, a percentagem de radiogramas de tórax sem alterações pode atingir a faixa de 10% dos casos (NAIDICH,1991). Índices maiores de exames normais são observados na histoplasmose, onde este fato é relatado em até 35% dos casos (NAIDICH,1991). A tuberculose pulmonar, que em pacientes imunocompetentes pode ter ausência de manifestações radiológicas em somente 1% dos casos, em pacientes com Aids pode apresentar-se desta maneira em 20% dos casos (SHAH,1997). As doenças não infecciosas também podem cursar sem manifestações radiológicas, a exemplo do sarcoma de Kaposi, no qual uma grande percentagem de casos apresenta radiograma de tórax normal (NAIDICH,1991; MURRAY,1990).

Pacientes positivos ao HIV, com radiograma de tórax anormal e sem sinais ou sintomas pulmonares associados, têm alta incidência de infecções, especialmente tuberculose pulmonar e micobacterioses atípicas. A alta prevalência de doenças tratáveis e transmissíveis nesta situação justifica uma abordagem agressiva. Estudando este grupo específico de pacientes, Gold e colaboradores firmaram o diagnóstico de tuberculose pulmonar em 26% dos

casos; micobactérias atípicas em 23% e sarcoma de Kaposi em 12% dos casos estudados (GOLD,2002).

Os critérios de exclusão

O tratamento empírico prévio diminui significativamente o rendimento do lavado broncoalveolar na detecção de patógenos em pacientes positivos ao HIV. Estudos demonstram que o rendimento dos procedimentos diagnósticos em pacientes sem tratamento prévio é maior (91%) em comparação com aqueles em que terapia empírica foi iniciada antes da realização dos mesmos (64%) (DE GRACIA, 1997).

Da mesma forma, o uso de tratamento profilático para determinadas condições também apresenta efeitos na incidência de determinados agentes (KOVACS,2000). Mayer e colaboradores estudaram o efeito do uso de sulfametoxazol associado à trimetoprim como agente profilático para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* na incidência de pneumonias bacterianas. Observaram que houve menor incidência de pneumonias entre os pacientes recebendo o antimicrobiano, atribuindo este resultado provavelmente à atividade do mesmo contra os patógenos bacterianos mais comuns (MAYER, 1993). A exclusão deste grupo de pacientes aumenta a chance de diagnóstico de pneumonias por bactérias piogênicas, bem como de pneumocistose. Por outro lado, poderia ter influenciado a distribuição dos agentes encontrados neste estudo. Como o objetivo primordial deste é a avaliação do rendimento de técnicas diagnósticas, e não a incidência das afecções pulmonares, optamos pela exclusão por sua influência direta no rendimento das técnicas empregadas.

Todos os pacientes foram submetidos a procedimentos invasivos, tais como broncofibroscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica, ou biópsia pulmonar a céu aberto, ou mediastinoscopia, ou punção-biópsia pleural. São contra-indicações a estas técnicas a presença de coagulopatia, hipoxemia severa, alterações do estado de consciência e

comprometimento importante do estado geral. Ainda há necessidade de colaboração e aceitação do paciente em realizar os procedimentos diagnósticos (GUNDY,1988).

Ao contrário dos procedimentos invasivos, a técnica de coleta por indução de escarro apresenta poucas contra-indicações. A mais importante delas é a queda no VEF1 durante a realização do exame, o que, quando excede à taxa de 20%, contra-indica a continuidade do procedimento (EFTHIMIADIS,1997). Esta possibilidade foi minimizada com o uso de beta-2 agonista prévio ao procedimento. A monitorização da função pulmonar durante a indução também aumenta a segurança e torna-se imperativa para detecção de anormalidades que impedem a conclusão da técnica (HOLZ,2000).

Métodos clínicos, radiológicos e laboratoriais

A tomografia computadorizada de tórax e mediastino foi outro procedimento realizado em todos os pacientes. Apesar do seu alto valor preditivo negativo e maior acurácia na detecção de doenças pulmonares, esta técnica imagética não tem indicação de rotina (BOISELLE,2002). Seu valor diagnóstico reside na identificação de doença oculta, caracterização de doença parenquimatosa difusa, identificação e caracterização de linfadenomegalia mediastinal e principalmente para guiar a punção pulmonar transcutânea por agulha e orientar o melhor sítio para biópsia pulmonar transbrônquica (NAIDICH,1991). Todas as biópsia pulmonares transbrônquicas deste estudo foram realizadas nos locais onde a tomografia computadorizada de tórax e mediastino revelou as maiores alterações, objetivando com isto aumentar o rendimento da técnica. A sua utilidade foi demonstrada no planejamento de mediastinoscopia em um paciente cuja broncofibroscopia não se revelou diagnóstica.

Uma questão que merece ser levantada é a realização de rotina de hemocultura para bactérias e fungos neste grupo de pacientes. Katz e

colaboradores avaliaram o rendimento diagnóstico das hemoculturas em Aids, revisando 74 casos de verdadeiras bacteremias e fungemias. Concluíram que as hemoculturas para fungos teriam pouco valor diagnóstico na avaliação de rotina deste grupo de pacientes, porém as hemoculturas para bactérias piogênicas teriam uma positividade em determinados achados clínicos, entre eles a presença de pneumonia, que justificaria sua indicação de rotina (KATZ,1990). Além disso, o achado de hemoculturas positivas é altamente específico e mais sensível neste grupo de pacientes, nos quais a bacteremia é mais freqüente do que nos imunocompetentes (CORDERO, 2002).

A técnica de indução de escarro

Neste estudo utilizamos inalação de solução salina hipertônica em tempo fixo e concentrações progressivamente maiores (3%, 4% e 5%), através de um nebulizador ultrassônico.

Existem várias técnicas para induzir o escarro, e com o uso de diferentes soluções. O uso de solução salina hipertônica provoca irritação das vias aéreas e induz à secreção brônquica; adicionalmente há o efeito de osmose com transudação de água para o lúmen das vias aéreas (CHUARD,2001). Em trabalho pioneiro, Yue e colaboradores estudaram vários procedimentos de inalação para produção de escarro em pacientes com tuberculose pulmonar. Fizeram inalações com dióxido de enxofre, dornase pancreática, acetilcisteína, água destilada e solução salina a 10%. Observaram que o melhor inalante era a solução salina a 10% (YUE,1967). A técnica de indução, bem como os inalantes utilizados foram sofrendo alterações ao longo dos anos. Atualmente, o escarro induzido é utilizado amplamente para avaliação de inflamação na asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica, sendo, neste campo, comparável aos métodos invasivos, como lavado broncoalveolar e biópsias pulmonares (OLIVIERI,2000). Basicamente três formas de realização da técnica são utilizadas atualmente (OLIVIERI,2000; KIPS, 1998):

- 1) aumento progressivo da concentração da solução salina inalada, de 3% a 5%;
- 2) uso de concentração constante (3%), com tempo fixo de inalação; e
- 3) uso de concentrações constantes com aumento progressivo do tempo de inalação.

Ainda pode ser utilizada para análise a amostra total do escarro obtida, ou selecionar a parte viscosa, a qual é tratada com ditiotreitol (SPANVELLO,2000).

Sabe-se que as técnicas utilizadas, com diferentes concentrações de salina e tempo de inalação não produzem diferença na celularidade e que o uso de nebulizador ultrassônico aumenta o sucesso de coleta (KIPS,1998).

Com relação ao uso da amostra total ou da amostra selecionada, sabe-se que ambos os métodos têm a mesma habilidade de distinguir entre asmáticos e pessoas saudáveis (SPANVELLO,1998). Como nosso estudo trata da avaliação da técnica de coleta numa população em que as infecções pulmonares são mais prevalentes, optamos por utilizar a porção selecionada da amostra, já que isto diminui a contaminação salivar (KIPS,1998). Ainda ressaltamos que não foi utilizada solução mucolítica. Não temos conhecimento sobre a ação deste agente sobre a viabilidade dos patógenos, e seu uso é justificado somente para a análise de celularidade. Chuard e colaboradores alertam ainda para o fato de que não é totalmente impossível que a salina hipertônica altere a viabilidade de alguns patógenos (CHUARD,2001). Se este efeito existir, podemos inferir que as amostras negativas em pacientes com determinados diagnósticos etiológicos podem ter sofrido este viés. Estudos adicionais devem ser realizados para comprovar ou refutar esta hipótese.

Processamento e aceitabilidade das amostras de escarro

Para o processamento do escarro utilizamos a técnica descrita por Petrillo, onde a amostra é processada de maneira a eliminar a contaminação

salivar e analisar somente a porção definitivamente purulenta ou grumosa do escarro (PETRILLO,1987).

Sabe-se que a árvore respiratória abaixo da laringe é virtualmente estéril, porém em amostras de escarro, esta condição altera-se pelo contato do material com secreções das vias aéreas superiores. Isto é particularmente problemático para análise da presença de bactérias piogênicas. Os microorganismos presentes no material salivar são oriundos principalmente das gengivas, da placa dentária e das tonsilas palatinas (GORDON,1968). Portanto, a minimização da contaminação salivar no material expectorado é altamente desejável. Para isto podemos lançar mão de técnicas que visam a diminuir este fator de confusão. A retirada mecânica da maior quantidade de saliva possível, como realizada pela técnica descrita por Petrillo, associada à lavagem vigorosa da boca e mobilização de secreções nasofaríngeas previamente à coleta, minimizam este problema. Outra forma de diminuir este viés é a análise microscópica da amostra. Sabe-se que a chave do “verdadeiro” escarro é a presença de macrófagos alveolares e a pequena quantidade de células epiteliais (EPSTEIN,1972;CORDEIRO,2002). A sensibilidade da microscopia aumenta com amostras de boa qualidade e também quando as mesmas são encaminhadas rapidamente ao laboratório (BASELSKI,2000). As maiores críticas à análise de escarro, como método diagnóstico de infecções pulmonares, são em relação a esta potencial contaminação. Tais críticas não são infundadas, já que aproximadamente 45% das amostras encaminhadas aos laboratórios são amplamente contaminadas por saliva (CHUARD,2001). A indução por si só não melhora a qualidade do material, tendo rendimento semelhante à expectoração espontânea quando são selecionadas amostras adequadas (CHUARD,2001). Este problema foi grandemente minimizado com a associação de técnicas de remoção mecânica do material salivar e seleção microscópica das amostras através da presença de macrófagos alveolares, leucócitos polimorfonucleares e células epiteliais, utilizado em nosso estudo.

Padrão áureo

A tarefa de diagnosticar uma doença não é um processo perfeito. Quase sempre iniciamos trabalhando com probabilidade e não com certeza de estarmos corretos em nossa hipótese. Associada à incerteza, trabalhamos freqüentemente com condições clínicas para as quais não existem critérios objetivos e claros (FLETCHER,1991; MENEZES,1999). O exame diagnóstico ideal é aquele que, quando positivo, indica com certeza a presença de doença, e, quando negativo, indica a ausência da mesma (MENEZES,1999). Quando efetuamos estudos sobre testes diagnósticos, alguns cuidados, para que os resultados aproximem-se do correto, devem ser tomados. Apesar disto, muitos testes não são rigorosamente avaliados antes de sua disseminação na prática clínica, e outros são banidos do uso sistemático por falhas no processo de avaliação. O primeiro ponto importante na avaliação dos métodos diagnósticos é que todos os incluídos no estudo devem fazer o teste que está sendo avaliado e o padrão áureo. Além disso, os testes devem ser interpretados de forma independente (REID,1995; SACKETT,2002). Geralmente o desafio neste tipo de estudo é encontrar um padrão áureo tão próximo quanto possível do padrão áureo teórico (KNOTTNERUS,2002). Se escolhermos como padrão de comparação um teste imperfeito, o novo teste poderá ter muitos resultados falso-positivos (FLETCHER,1991).

Nas infecções de vias aéreas inferiores, este é um problema freqüente, e, em pacientes imunossuprimidos, encontra-se multiplicado. Não há consenso quanto às técnicas diagnósticas que devem ser empregadas neste grupo de pacientes. Pela dificuldade diagnóstica imposta, optamos por utilizar um padrão áureo “expandido”, isto é, múltiplos parâmetros para fixar o diagnóstico (BASELSKI,2000). Este padrão áureo é constituído de critérios diagnósticos específicos para cada agente etiológico possível, independente do teste utilizado para alcançá-los. Os testes foram realizados de maneira sistemática, de acordo com o padrão radiológico encontrado. A utilização de critérios mais estreitos pode

influenciar no rendimento final do escarro induzido, porém confere maior confiabilidade ao método. Se utilizássemos critérios menos rígidos, talvez o rendimento da técnica aumentasse em comparação com o padrão áureo, fato este que discutiremos quando da análise dos resultados.

Outro problema a ser solucionado foi o do diagnóstico através da análise de escarro em casos de pneumonias bacterianas. O maior problema no diagnóstico desta condição é a diferenciação entre colonização ou contaminação e infecção (LODE,1993). A cultura quantitativa é uma técnica útil e capaz de diferenciar colonização de infecção (LODE,1993; BASELSKI,2000). Pode-se atribuir um papel etiológico a microorganismos quando encontrados em altas concentrações e um papel contaminante para organismos encontrados em baixas concentrações (PIRALI,1994). Alguns autores defendem o fato de que, em pacientes imunossuprimidos, mesmo baixas concentrações são suficientes para causar infecção. Em HIV positivos, Pirali e colaboradores encontraram infecção pulmonar aguda com concentrações de 10^4 ou 10^5 ufc/ml, bem como uma correlação clínica positiva com a concentração de bactérias presentes nas amostras (PIRALI,1994). Utilizamos como ponto de corte em nosso estudo a presença de 10^4 ufc/ml no lavado broncoalveolar e 10^6 ufc/ml nas amostras de escarro (BAUGHMAN,1992; SKERRET,1999). O uso do mesmo ponto de corte utilizado para diagnóstico em pacientes imunocompetentes pode ter causado perda diagnóstica em alguns pacientes, porém o uso de concentrações menores poderia aumentar o número de falsos-positivos. Como não há consenso sobre esta questão, optamos pela primeira alternativa. Acreditamos que se a infecção depende da virulência do microorganismo, do tamanho do inóculo e das defesas do hospedeiro, estando estas últimas prejudicadas, como é o caso de pacientes com Aids, talvez um ponto de corte menor pudesse ser adotado. Estudos adicionais são necessários para avaliar esta possibilidade.

Os resultados

Dos 547 pacientes avaliados, a maioria pertencia ao sexo masculino, era caucasiana e apresentava idade média de 35 anos. Esta amostra é representativa do universo epidemiológico brasileiro, onde o maior número de casos ocorre entre os 20 e os 39 anos de idade, e ainda há predominância do sexo masculino sobre o feminino em número de casos (BRITO,2001; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Perfil semelhante foi encontrado naqueles selecionados para o estudo, com predominância do sexo masculino, de caucasianos e idade média de 35,7 anos.

As doenças pulmonares foram responsáveis por 16,3% das internações. Nossos dados estão aquém dos números descritos por outros autores. Suffredini e colaboradores descreveram que em 65% dos pacientes infectados com o HIV o acometimento pulmonar é a primeira manifestação clínica da síndrome e que 80% dos indivíduos desenvolverão doença pulmonar no curso da mesma (SUFFREDINI,1988). Stover e colaboradores descreveram 47% de manifestações pulmonares durante quatro anos de observação de pacientes positivos ao HIV (STOVER,1985). As mudanças no tratamento da Aids geraram um impacto na frequência das manifestações oportunistas, bem como o uso sistemático de profilaxia primária e secundária. Isto ocasionou uma diminuição na frequência das infecções (BOISELLE,2002). É descrita uma diminuição no número de infecções pulmonares que necessitam de broncofibroscopia e no número de exames realizados neste grupo de pacientes após a introdução do tratamento anti-retroviral combinado (TAGGART,2002). Estes fatores podem ter sido os responsáveis pela menor cifra de doença pulmonar como causa de internação hospitalar e, conseqüentemente, o tamanho da amostra obtida para estudo. Outro fator que pode ter contribuído para este fato é o manuseio ambulatorial destes pacientes, cuja carga viral diminui, e os índices de células CD4+ aumentam com o tratamento anti-retroviral. Se há diminuição dos pacientes internados por este motivo, isto também transporta nossos resultados para aquela população

estudada, ou seja, pacientes que necessitam de internação hospitalar para o manuseio de sua condição. A transposição de nossos resultados para uma população ambulatorial necessita abordagem específica posterior. Por outro lado, nenhum paciente foi excluído por encontrar-se em mau estado geral ou com hipoxemia severa, o que nos faz inferir que a população de estudo não se constituiu de pacientes com gravidade maior daqueles manuseados ambulatorialmente. Esta afirmação é corroborada pelo fato de que 40,7% dos pacientes apresentavam índice de Karnofsky de 80 e 29,6% apresentavam índice de Karnofsky de 90. Estes índices refletem aqueles pacientes que se encontram sintomáticos, porém em tratamento ambulatorial (MENDELSON,1991). Somente quatro pacientes foram excluídos do estudo, dois por recusa em participar e dois por coagulopatia, o que não interferiu na representatividade da amostra.

A contagem média de células CD4+ foi de 124,8/mm³. Contagens de células CD4+ abaixo de 200 células/mm³ colocam o paciente em condição de susceptibilidade a praticamente todos os patógenos capazes de causar doença pulmonar, bem como às doenças não infecciosas (BOISELLE,2002). Portanto, nossa amostra não foi selecionada para nenhum patógeno específico, estando os sujeitos passíveis de contrair qualquer afecção pulmonar. Outro dado que indica a não-seleção da amostra é o enquadramento de 59,3% dos casos na categoria C3 pelo estadiamento do CDC. Esta categoria engloba pacientes com condições definidoras de Aids e contagens de células CD4 menores que 200/mm³ (SPRINZ,1999; MINISTÉRIO DA SAÚDE,1998). Além disso, uma baixa contagem de células CD4+ não exclui a presença de uma infecção pulmonar que tipicamente ocorre com contagens maiores (SHAH,1997). O grau de imunossupressão também se correlaciona com a aparência radiológica de determinadas afecções, tornando-se menos útil no diagnóstico diferencial quando se encontra próximo ou inferior a 200 células por mm³ (SHAH,1997).

A alteração radiológica mais observada em nosso estudo foi o padrão intersticial (44,4%), seguida pelo padrão alveolar (22,2%). A associação de manifestações intersticiais e alveolares ocorreu em 20,4% dos casos. Nenhum

padrão radiológico é patognomônico de qualquer agente etiológico, embora cada agente apresente uma tendência a manifestar-se com maior frequência por um ou outro padrão radiológico (VANDER ELS,1996). Além disso, as lesões intersticiais têm um diagnóstico diferencial muito amplo e inespecífico (HARAMATI,1998). Em um estudo de acurácia diagnóstica do radiograma de tórax em pacientes imunocomprometidos com complicações pulmonares agudas, Logan e colaboradores relataram 90% de diagnóstico etiológico correto em um grupo de pacientes com Aids. Neste estudo, foram revisados radiogramas de tórax de pacientes com diagnóstico etiológico comprovado que englobavam várias causas de imunossupressão (LOGAN,1995). Talvez o pequeno número de pacientes com Aids no presente estudo e a quase totalidade deles com diagnóstico de pneumocistose possa ter influenciado o resultado. No grupo que não tinha Aids como causa da imunossupressão, e que tinha uma gama maior de diagnósticos etiológicos, a percentagem de acertos não ultrapassou 34% (LOGAN,1995). O padrão radiológico típico da pneumocistose é o de um infiltrado reticular ou reticulonodular, peri-hilar e/ou bi-basal que pode progredir para consolidação difusa do espaço aéreo. Já as infecções bacterianas têm como padrão típico as consolidações, porém podendo cursar com nódulos, infiltrados focais e derrame pleural (NAIDICH,1991). Os agentes etiológicos descritos com maior frequência em nosso estudo foram as bactérias piogênicas e o *Pneumocystis jiroveci*, podendo ser responsabilizados pela distribuição dos padrões radiológicos encontrados.

O sintoma isolado mais freqüente foi a tosse seca (46,3%), o qual também foi predominante na associação com outros achados, tais como dispnéia e febre. Neste grupo de pacientes, o escarro freqüentemente não é produzido espontaneamente (BASELSKI,2000). A tosse produtiva foi observada somente em 9 pacientes (16,7%), corroborando a afirmação anterior. Da mesma forma que a apresentação radiológica, o quadro clínico também é inespecífico, sendo os sinais e sintomas mais freqüentes a febre e a tosse seca (SPEICH,1993; BASELSKI,2000). Um estudo de Weinberg e colaboradores demonstrou que

dados clínicos, laboratoriais e radiológicos falharam ao distinguir patógenos pulmonares específicos (WEINBERG,1993). Em um estudo prospectivo de agentes etiológicos de pneumonias comunitárias em pacientes com infecção pelo HIV, Rimland e colaboradores também observaram que a sintomatologia clínica não pode distinguir entre os diferentes agentes etiológicos (RIMLAND,2002).

Os testes de função pulmonar têm sua utilidade neste grupo de pacientes para confirmar a presença de doença pulmonar em sintomáticos respiratórios com radiograma de tórax normal, para constatar a presença de doença difusa em pacientes com infiltrados focais e para quantificar o grau de acometimento pulmonar em lesões difusas (VANDER ELS,1996). Em nosso estudo 24,1% dos pacientes apresentaram teste espirométrico dentro dos limites da normalidade, sendo diagnosticado distúrbio ventilatório nos pacientes restantes. O padrão restritivo foi o mais observado, perfazendo 59,3% dos casos. Esta predominância dos padrões restritivos encontra-se de acordo com a distribuição percentual dos achados radiológicos anteriormente descritos.

Dos 54 pacientes estudados, um diagnóstico final foi obtido em 47 (87%). Em 13 pacientes, dois diagnósticos finais foram confirmados e em 1 deles, três etiologias foram definidas simultaneamente. Da mesma forma, Rimland e colaboradores descreveram 13% dos pacientes com pneumonia e infecção pelo HIV com duas etiologias e 2% dos casos com três etiologias (RIMLAND, 2002). Em 90 broncofibroscopias em pacientes positivos ao HIV com sintomatologia respiratória e alterações radiológicas, Jensen e colaboradores encontraram 24% de associação de microorganismos. O mesmo autor ressalta o fato de que a co-infecção tem significância prognóstica, conferindo aos pacientes uma maior mortalidade a curto prazo. Das associações observadas, a maior taxa de mortalidade foi descrita para aqueles com pneumocistose e pneumonia bacteriana. (JENSEN,1991). Uma das associações mais freqüentes em nosso estudo foi de pneumocistose e pneumonia bacteriana (13%), ressaltando a importância do diagnóstico etiológico correto em relação ao prognóstico.

Foram isolados 60 agentes etiológicos em conformidade com os critérios diagnósticos, nos 47 pacientes em que um diagnóstico final foi alcançado. O agente mais comum foi o *Pneumocystis jiroveci* (46,7%), seguido pelas bactérias piogênicas (33,5%). *Mycobacterium tuberculosis* foi identificado em 16,7% dos casos, constituindo o terceiro grupo mais freqüente. Estudando prospectivamente agentes etiológicos de pneumonia comunitária em pacientes positivos ao HIV, Rimland e colaboradores encontraram *Pneumocystis jiroveci* em 36% dos casos, e etiologia bacteriana em 27% (RIMLAND,2002). Avaliando agentes oportunistas identificados pelo lavado broncoalveolar em 99 pacientes positivos ao HIV, Durand-Amat e colaboradores também demonstraram o *Pneumocystis jiroveci* como agente etiológico mais comum (DURAND-AMAT, 1990). Estudos nacionais demonstraram a maior freqüência deste agente nesta população específica, porém não mostram as bactérias como agentes etiológicos freqüentes (WEINBERG,1993). A pneumonia bacteriana foi o diagnóstico mais freqüente em pacientes positivos ao HIV, com 63% dos casos em um estudo de Danés e colaboradores, ficando a pneumocistose como segunda causa mais freqüente de doença pulmonar (DANÉS,2002). Sabe-se que o espectro das infecções oportunistas é diferente nos países industrializados e tropicais, sendo que nestes últimos o maior papel é desempenhado pela tuberculose pulmonar e pneumonias bacterianas. O tratamento com terapia anti-retroviral combinada e a introdução de regimes profiláticos, principalmente para *Pneumocystis jiroveci* têm alterado a distribuição dos agentes etiológicos (SLOTAR,2002). Nossos resultados apontam ainda o *Pneumocystis jiroveci* como o agente etiológico mais freqüente, e apesar de considerarmos como critério de exclusão a profilaxia para este agente, nenhum paciente foi excluído por este motivo. Uma possibilidade seria de que o isolamento deste agente, em alguns pacientes, significasse colonização e não infecção, já que não foi exigido o critério histopatológico para o diagnóstico. Investigando a freqüência de colonização e infecção em pacientes HIV-positivos e HIV-negativos, Nevez e colaboradores demonstraram que o *Pneumocystis* pode colonizar pacientes com imunossupressão que não seja causada pelo HIV, porém

em pacientes HIV-positivos, com sintomatologia respiratória, esta possibilidade é remota (NEVEZ,1999). Devemos considerar então que a distribuição dos agentes etiológicos em nosso estudo apenas refletiu a prevalência local dos diferentes microorganismos.

A bactéria isolada com maior frequência foi o *Streptococcus pneumoniae* (6 casos), seguida pelo *Streptococcus viridans* (4 casos) e *Pseudomonas aeruginosa* (3 casos). O *Streptococcus pneumoniae* é descrito como o agente mais frequentemente isolado em pacientes positivos ao HIV com pneumonia bacteriana (BASELSKI,2000;CORDERO,2002). O *Streptococcus viridans* tem sido descrito como um organismo não-patogênico e raramente é considerado como agente causal de pneumonias. Porém, relatos de pneumonia por este agente em pacientes sem imunossupressão, associados ao fato de termos utilizado culturas quantitativas com ponto de corte igual ao utilizado para diagnóstico em pacientes imunocompetentes, permite-nos assumir este diagnóstico etiológico (PRATTER,1980;SARKAR,1989). Talvez este microorganismo não tenha sido diagnosticado com frequência como agente causal de doença pulmonar pelo simples fato de que responde satisfatoriamente bem ao tratamento com antimicrobianos realizado para outros microorganismos. Ainda deve-se salientar que o grupo aqui estudado consiste de pacientes imunossuprimidos, nos quais a presença de microorganismos acima de determinada concentração, associada à manifestações clínicas e radiológicas, preenche adequadamente os critérios diagnósticos para esta condição patológica. *Staphylococcus aureus* foi diagnosticado em 1 paciente apenas. Levine e colaboradores, em revisão de 129 episódios consecutivos de doença respiratória em pacientes positivos ao HIV, demonstraram que este agente representou pneumonia em 8, ou seja 6,2% dos casos (LEVINE,1990). Acreditamos que uma amostra maior de casos de pneumonia bacteriana seria desejável, no sentido de fornecer resultados mais fidedignos em relação à incidência dos diferentes agentes bacterianos.

A importância da cultura para o diagnóstico de tuberculose pulmonar ficou comprovada pelo fato de que, em 7 dos 10 casos diagnosticados, a baciloscopia resultou negativa. Conde e colaboradores demonstraram a maior sensibilidade da cultura em relação à bacterioscopia para o diagnóstico da tuberculose pulmonar (CONDE,2000). Weldon-Linne e colaboradores, analisando amostras obtidas por broncofibroscopia em pacientes com Aids, também demonstraram o melhor rendimento da cultura em relação à bacterioscopia (WELDON-LINNE, 1990). Estes dados tornam-se particularmente importantes em pacientes positivos ao HIV. Sabe-se que as lesões cavitárias são caracteristicamente mais ricas em bacilos em relação às não-cavitárias (MOREIRA,2001). Em pacientes com comprometimento da imunidade, a apresentação cavitária típica é infreqüente e ocorre raramente com contagens de células CD4 abaixo de $200/\text{mm}^3$. Portanto, nesta categoria de pacientes, a apresentação paucibacilar da doença é a regra, reforçando ainda mais a necessidade de avaliação das amostras respiratórias através de cultura, sob pena de perda de diagnóstico em uma condição tratável, com bom prognóstico e, principalmente, com alto risco de contágio.

O lavado broncoalveolar foi responsável isoladamente por 59,3% (32 casos) dos diagnósticos finais, sendo que em 12 casos adicionais (22,2%) o diagnóstico foi obtido por lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica. Analisando um protocolo diagnóstico em pacientes imunossuprimidos, Danés e colaboradores demonstraram que a técnica com maior sensibilidade foi o lavado broncoalveolar (DANÉS,2002). Biópsia pulmonar a céu aberto foi necessária em 3 casos e mediastinoscopia em 1 caso. Nenhum paciente necessitou realizar punção pulmonar transcutânea por agulha. A hemocultura proporcionou o diagnóstico final em 2 casos. Apesar de sua baixa sensibilidade, as hemoculturas, quando positivas, representam um diagnóstico preciso em pneumonias com bacteremia (LODE,1993).

O escarro induzido proporcionou o isolamento de 40 agentes etiológicos nos 54 pacientes estudados. Em 40% dos casos foi isolado

Pneumocystis jiroveci, em 37,5% foram isoladas bactérias piogênicas e em 22,5% dos casos foi isolado *Mycobacterium tuberculosis*.

Avaliando-se o rendimento da análise do escarro induzido em comparação com o padrão áureo, obtivemos uma sensibilidade de 57,5%; especificidade de 42,9%; valor preditivo positivo de 87,1%; valor preditivo negativo de 13% e acurácia de 55,6%. Estes resultados referem-se ao rendimento da técnica para o diagnóstico de doenças pulmonares independente do agente etiológico encontrado ou da afecção não-infecciosa diagnosticada. Rolston e colaboradores descreveram uma sensibilidade total de 45% para o escarro induzido na avaliação de 40 pacientes com Aids e pneumonite. Neste estudo foi realizada a indução de escarro, seguida de broncofibroscopia com lavado broncoalveolar e/ou biópsia pulmonar transbrônquica, não sendo realizados procedimentos adicionais (ROLSTON,1988). Miller e colaboradores compararam prospectivamente o escarro induzido com o lavado broncoalveolar em pacientes HIV positivos com doença respiratória aguda e concluíram que esta técnica apresenta baixo rendimento para *P. jiroveci* e outros patógenos. Neste estudo a indução não foi efetiva em 28 pacientes e foi inadequada em 29, restando para análise 85 pacientes. Destes, 82 tiveram o diagnóstico de pneumocistose, para a qual a sensibilidade do escarro induzido foi de 13% (MILLER,1991).

Quando comparamos o escarro induzido com o lavado broncoalveolar, pudemos observar uma sensibilidade de 65,9%; especificidade de 69,2%; valor preditivo positivo de 87,1%; valor preditivo negativo de 39,1% e acurácia de 66,7%. Verifica-se um incremento no rendimento diagnóstico, principalmente em relação à sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo. Estes dados podem ser explicados pelo fato de que ao compararmos a análise do escarro induzido com o lavado broncoalveolar, comparamos amostras anatomicamente equivalentes e, teoricamente, com a mesma capacidade diagnóstica em relação aos diferentes patógenos. Se analisarmos os quatro casos em que o escarro induzido foi considerado falso positivo, observamos que em três deles isolou-se *Mycobacterium tuberculosis* na amostra de escarro sem

isolamento concomitante nas amostras obtidas por broncofibroscopia. Nenhum procedimento adicional foi realizado de acordo com o protocolo de estudo, e os pacientes foram tratados para tuberculose pulmonar. Se realizássemos procedimentos adicionais, tais como biópsia pulmonar a céu aberto ou punção pulmonar transcutânea por agulha, talvez estes casos considerados como falsos positivos seriam então verdadeiros positivos, o que aumentaria o rendimento da técnica em questão. Já que a cultura do *Mycobacterium tuberculosis* no escarro é considerada diagnóstica para a condição, não haveria justificativa do ponto de vista ético em realizar tais procedimentos adicionais nestes casos. Portanto, este pode ter sido um fator de diminuição do rendimento da técnica. Conde e colaboradores não observaram diferença significativa no rendimento do escarro induzido e do lavado broncoalveolar no diagnóstico de tuberculose (CONDE,2000). Alguns estudos mostram inclusive superioridade da análise de escarro para o diagnóstico de tuberculose pulmonar, em relação ao lavado broncoalveolar (AHMED,1992;ANDERSON,1995). A demonstração do alto rendimento do escarro induzido no diagnóstico de tuberculose pulmonar não é recente, com estudos, já em 1966, demonstrando sua superioridade em relação ao aspirado gástrico (JONES,1966; MADKOUR,1969). No quarto caso, considerado falso positivo, isolou-se *Pneumocystis jiroveci* e *Streptococcus viridans* (10^6 ufc/ml) na amostra de escarro,porém a broncofibroscopia e a biópsia pulmonar a céu aberto não revelaram nenhum patógeno. Sabe-se que tanto a biópsia pulmonar transbrônquica, como a biópsia pulmonar a céu aberto são também passíveis de falsos negativos, porém, neste caso, restariam poucas possibilidades no sentido de aprimorar ainda mais o diagnóstico. Uma solução seria a repetição da broncofibroscopia, porém Barrio e colaboradores demonstraram que a repetição da broncofibroscopia dentro de 30 dias do primeiro exame, por infiltrado pulmonar persistente, apesar do tratamento, não tem implicações terapêuticas (BARRIO,1987). O acompanhamento clínico destes casos poderia ser uma estratégia para definir retrospectivamente o resultado do

exame realizado, se falso positivo, ou não. Tal intento não foi realizado, podendo, portanto, ter atuado como fator de erro na interpretação do teste.

Os três resultados negativos restantes foram comprovados por mediastinoscopia (um caso), e punção-biópsia pleural (dois casos). Como explicar a sintomatologia respiratória e os achados radiológicos neste grupo de pacientes? Como já relatado anteriormente, não dispomos de um exame ideal para o diagnóstico de doenças das vias aéreas inferiores e o diagnóstico pode ser perdido pelas próprias limitações do método. Outra possibilidade é o fato de que algumas condições não-infecciosas tais como a pneumonite intersticial linfóide ou a pneumonite intersticial não-específica, cujo diagnóstico histopatológico nem sempre é alcançado, tenham sido responsáveis pelo quadro clínico (WHITE,1989). Outros estudos também revelam a perda do diagnóstico, mesmo quando múltiplas estratégias são utilizadas. Danés e colaboradores alcançaram um diagnóstico final em 84% de 241 pacientes estudados (DANÉS,2002). Em 42% dos pacientes estudados nenhum agente foi identificado em um estudo de Durand-Amat e colaboradores (DURAND-AMAT,1990). Um diagnóstico definitivo foi alcançado em 83% de 68 pacientes com Aids submetidos à broncofibroscopia em estudo de Heurlin e colaboradores (HEURLIN,1990). Adicionalmente, poderiam ter sido usadas técnicas que sabidamente aumentam o rendimento diagnóstico, tais como a reação em cadeia pela polimerase e culturas para agentes virais.

A sensibilidade do escarro induzido para *Pneumocystis jiroveci* foi de 50%, com especificidade de 60%; valor preditivo positivo de 87,5%; valor preditivo negativo de 17,7% e acurácia de 51,5%. Weinberg e colaboradores descreveram um rendimento do escarro induzido de 40% no diagnóstico de pneumocistose (WEINBERG,1993). Sensibilidade de 74%, com valor preditivo negativo de 58% foi relatada por Ng e colaboradores, porém nem todos os pacientes com escarro induzido negativo realizaram broncofibroscopia (NG,1989). Nossos achados foram concordantes com os encontrados por Bigby e colaboradores, com sensibilidade de 56%; e por Pitchenik, onde a positividade foi de 55% (BIGBY,1986;PITCHENIK,1986).

Ao analisar o rendimento do escarro induzido no diagnóstico de bactérias piogênicas, encontramos sensibilidade de 60%; especificidade de 60%; valor preditivo positivo de 85,7%; valor preditivo negativo de 27,3% e acurácia de 60%. Cordero e colaboradores demonstraram que a cultura de escarro é uma técnica útil, com boa correlação com amostras estéreis, principalmente quando a amostra analisada é considerada de boa qualidade dentro de rígidos critérios de aceitabilidade. Este autor avaliou 313 casos de pneumonia adquirida na comunidade através do cultivo do escarro, a qual foi diagnóstica em 34,5% dos casos (CORDERO,2002). O valor diagnóstico da cultura de escarro também foi demonstrada por Thorsteinsson e colaboradores em um estudo prospectivo, comparando escarro, aspirado transtraqueal e aspirado brônquico (THORSTEINSSON,1975). Lentino e colaboradores alertam para o fato de que a cultura de escarro para bactérias comuns em amostras não selecionadas e em pacientes sem evidência objetiva de pneumonia não teriam utilidade (LENTINO,1987). Este fato é verdadeiro não somente para agentes bacterianos. A análise de escarro em pacientes positivos ao HIV, antes de doença reconhecida clinicamente não é útil e nem efetivo (KVALE,1994).

Nenhuma complicação foi observada na indução de escarro e todas as coletas foram efetivas. Em um estudo sobre o efeito da indução de escarro na saturação de oxigênio e nos valores espirométricos realizado por Leigh e colaboradores, nenhum paciente ou controle teve efeitos colaterais severos que necessitassem interromper o procedimento (LEIGH,1994).

A análise de concordância intra-observador e entre observadores revelou para ambos um índice de concordância *Kappa* de 0,7, o qual é considerado bom. Não podemos atribuir, portanto, à análise discordante qualquer dos resultados aqui apresentados.

Nossos resultados mostram que o escarro induzido é uma técnica efetiva para obtenção de amostras do trato respiratório inferior neste grupo de pacientes. Mostra-se particularmente útil em populações nas quais a produção espontânea de escarro é infreqüente e onde tradicionalmente seriam realizados

procedimentos invasivos para sua obtenção. Embora o número de pacientes com certos diagnósticos etiológicos não tenha permitido uma análise individualizada para cada agente, os resultados obtidos demonstraram claramente que o melhor parâmetro individual do escarro induzido no diagnóstico de infecções pulmonares em pacientes positivos ao HIV foi o seu valor preditivo positivo. Este, associado aos demais resultados, coloca esta estratégia diagnóstica como uma técnica promissora, no sentido de diminuir a necessidade de procedimentos invasivos em um número apreciável de pacientes, podendo ser usada como passo inicial na investigação de doenças pulmonares neste grupo, reservando-se as técnicas de coleta invasivas àqueles pacientes com resultados negativos no exame de escarro ou sem resposta ao tratamento inicial. Além disso, por ser uma técnica de fácil realização e que não necessita de equipamento dispendioso, apresenta-se como alternativa na abordagem diagnóstica inicial em locais onde o acesso aos métodos invasivos não é factível.

CONCLUSÕES

1. O escarro induzido demonstrou ser um procedimento simples e seguro nos pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana e com doença pulmonar.
2. O escarro induzido apresentou sensibilidade de 57,5%; especificidade de 42,9%; valor preditivo positivo de 87,1%; valor preditivo negativo de 13% e acurácia de 55,6% para o diagnóstico das doenças pulmonares.
3. O escarro induzido apresentou sensibilidade de 50%; especificidade de 60%; valor preditivo positivo de 87,5%; valor preditivo negativo de 17,7% e acurácia de 51,5% para o diagnóstico de pneumocistose.
4. O escarro induzido apresentou sensibilidade de 60%; especificidade de 60%; valor preditivo positivo de 85,7%; valor preditivo negativo de 27,3% e acurácia de 60% no diagnóstico das pneumonias bacterianas.
5. O escarro induzido apresentou sensibilidade de 50%; especificidade de 42,9%; valor preditivo positivo de 55,6%; valor preditivo negativo de 37,5% e acurácia de 47,1% no diagnóstico de tuberculose pulmonar.

ANEXOS

Anexo 1 – Performance Status Scale – Karnofsky (MENDELSON,1991)

100	Assintomático, atividade normal
80 – 90	Sintomático, mas ambulatorial
60 – 70	Sintomático, no leito menos de 50% do dia Necessita assistência mínima
40 – 50	Sintomático, no leito mais de 50% do dia Necessita assistência ocasional
20 – 30	100% acamado Severamente incapacitado

Anexo 2 – Consentimento Informado

Consentimento informado – Diagnóstico de doenças pulmonares em pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana. Avaliação de técnicas diagnósticas.

Objetivos: Este estudo está sendo realizado no Hospital Nereu Ramos, com o objetivo de avaliar a efetividade do exame de escarro induzido no diagnóstico de problemas pulmonares em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana.

Os exames utilizados são realizados no serviço, com segurança e sem complicações significativas.

Riscos: O escarro induzido é um procedimento seguro que pode ter como complicação falta de ar, que será tratada pelo médico que estará realizando o exame.

Benefícios: Os benefícios que você poderá obter ao participar deste estudo, incluem a possibilidade de tratamento mais adequado e resolução mais rápida do problema pulmonar.

Alternativas: A sua participação neste estudo é **VOLUNTÁRIA**. Você pode decidir não entrar neste protocolo de pesquisa, sem qualquer ônus.

Os dados do seu prontuário médico permanecerão confidenciais.

Os resultados poderão ser utilizados para apresentação ou publicação, sob código, isto é, sem a divulgação do seu nome.

Desta forma, eu, _____
RG número _____, abaixo assinado, atesto que li e entendi o conteúdo deste consentimento informado e aceito, de livre e espontânea vontade, participar deste estudo clínico.

Assinatura do Paciente

Nome e assinatura da testemunha

Rosemeri Maurici da Silva
Investigador Principal

Florianópolis, _____ de _____ de _____.

Anexo 3 – Ficha de Inclusão

Número do Protocolo: _____ Registro Hospitalar: _____

Data: ____ / ____ / ____

Nome: _____

Endereço:

Telefone para contato: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Índice de Karnofsky: _____

Sinais/Sintomas respiratórios: _____

Duração dos sintomas: _____

Estadiamento: _____

pO₂ (sem O₂ suplementar): _____ pO₂ (com O₂ suplementar): _____

TAP: _____ KPTT: _____ Plaquetas: _____

Hemoculturas: _____

Contagem de linfócitos T CD4+: _____

Rx de tórax: 1) Pré-broncofibroscopia:

2) Pós-broncofibroscopia:

Tomografia Computadorizada de Tórax e Mediastino:

Laudos da broncofibroscopia:

Escarro não-induzido: _____

Escarro induzido : _____

Complicações: () Não

() Sim

Quais: _____

Lavado broncoalveolar: _____

Biópsia pulmonar transbrônquica: _____

Complicações: () Não () Sim

Quais: _____

Biópsia pulmonar a céu aberto: () Sim () Não

Punção Pulmonar Transcutânea por agulha: () Sim () Não

Punção Biópsia Pleural : () Sim () Não

Líquido Pleural:

Anatomopatológico:

Mediastinoscopia: () Sim () Não

Anexo 4 – Parecer da Comissão de Ética do Hospital Nereu Ramos

**ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA**

Florianópolis, 05 de maio de 2000.

Da: Comissão de Ética do Hospital Nereu Ramos

Para: Dra. Heda Mara Schmidt

Gerente Técnica do Hospital Nereu Ramos

Assunto: Avaliação de Projeto de Pesquisa pela Comissão de Ética Médica

Prezada Dra. Heda:

A Comissão de Ética Médica do Hospital Nereu Ramos avaliou o Projeto de Tese de Doutorado da Dra. Rosemeri Maurici da Silva, com o título: “ *O escarro induzido no diagnóstico etiológico de afecções pulmonares em pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana*”.

O referido projeto encontra-se dentro de todos os preceitos éticos de pesquisa científica e tem o parecer favorável desta Comissão.

Sendo o que tínhamos para o momento, nossas cordiais saudações.

Dra. Concetta Espósito

Membro Titular da Comissão de Ética Médica do Hospital Nereu Ramos

Dra. Márcia Besouchet Gostisa

Membro Titular da Comissão de Ética Médica do Hospital Nereu Ramos

Dr. Roberto Eduardo Hess de Souza

Membro Titular da Comissão de Ética Médica do Hospital Nereu Ramos

Anexo 5 – Condições definidoras de Aids, pela definição de caso de 1993 do Center for Disease Control (CDC) – EUA (SPRINZ,1999; MINISTÉRIO DA SAÚDE,1998)

Bronquite, pneumonite ou esofagite por herpes simples

Úlceras crônicas por herpesvírus (duração superior a um mês)

Candidíase de brônquios, traquéia ou pulmões

Candidíase esofágica

Câncer cervical invasivo

Citomegalovirose (exceto em fígado, baço ou gânglios)

Retinite por Citomegalovírus (com perda da visão)

Coccidioidomicose extrapulmonar ou disseminada

Criptococose extrapulmonar

Criptosporidiose pulmonar crônica (duração superior a um mês)

Encefalopatia relacionada ao HIV

Histoplasmose extrapulmonar ou disseminada

Infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes *

Isosporíase intestinal crônica (duração superior a um mês)

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Linfoma de Burkitt

Linfoma imunoblástico

Linfoma primário do Sistema Nervoso Central

Mycobacterium tuberculosis em qualquer sítio (pulmonar ou extrapulmonar)

Complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* ou *Mycobacterium kansasii* extrapulmonar ou disseminado

Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

Pneumonia recorrente

Pneumonia Intersticial Linfóide e/ou hiperplasia linfóide pulmonar *

Sarcoma de Kaposi

Septicemia recorrente por *Salmonella*

Síndrome consumptiva pelo HIV

Toxoplasmose cerebral

* Crianças menores de 13 anos

Anexo 5 (continuação) – Revisão da definição de caso para infecção pelo HIV de 1993 para adolescentes e adultos

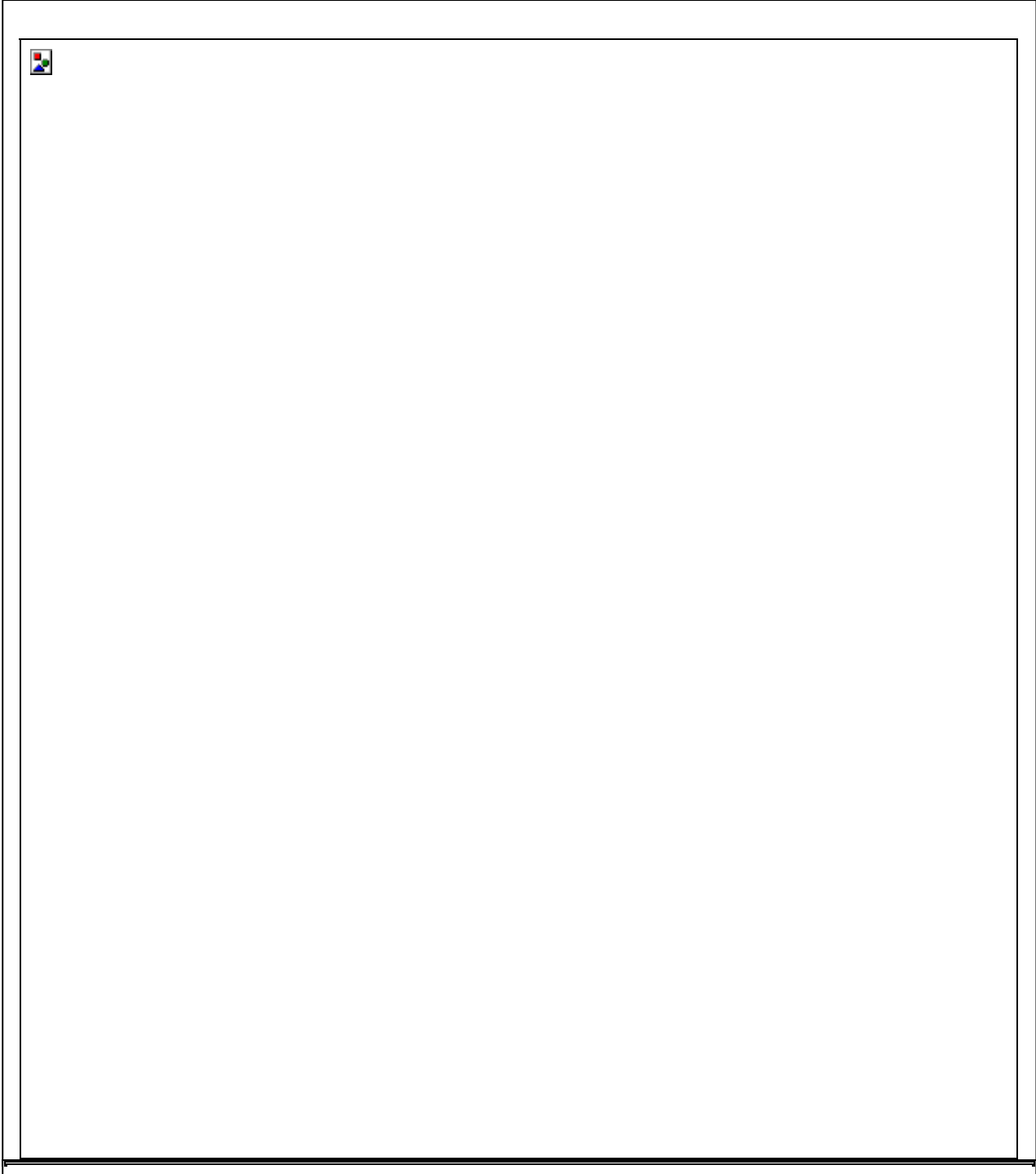
Categoria Clínica			
	A	B	C
	Assintomático, Infecção aguda ou SLP	Sintomático fora das categorias A e C	Condição definidora de Aids
Células CD4			
» que 500/mm ³	A1	B1	C1
> que 200-499/mm ³	A2	B2	C2
< que 200/mm ³	A3	B3	C3

SLP = Síndrome Linfadenopática Persistente

A área em negrito corresponde à situação definidora de Aids

Adaptado do *Center for Disease Control* (1993)

Anexo 6 – Nebulímetro



Anexo 7 – Ficha de controle da indução de escarro

FICHA DE CONTROLE ESCARRO INDUZIDO PROTOCOLO NÚMERO _____
--

FUNÇÃO	MEDIDO (BASAL)	PREVISTO	% DO PREVISTO
CVF			
VEF1			
VEF1/CVF			
QUEDA DE 10% VEF1 =			
QUEDA DE 20% VEF1 =			
	VEF1		% QUEDA VEF1
BASAL			
PÓS B2 (10 MINUTOS)			
TEMPO 7' [] %			
TEMPO 14' [] %			
TEMPO 21' [] %			
TEMPO ' [] %			
TEMPO ' [] %			
TEMPO ' [] %			

AMOSTRA OBTIDA () SIM () NÃO

VOLUME _____ ml

CARACTERÍSTICAS: () MUCOSO
() PURULENTO
() MUCOPURULENTO

COMPLICAÇÕES: () SIM () NÃO

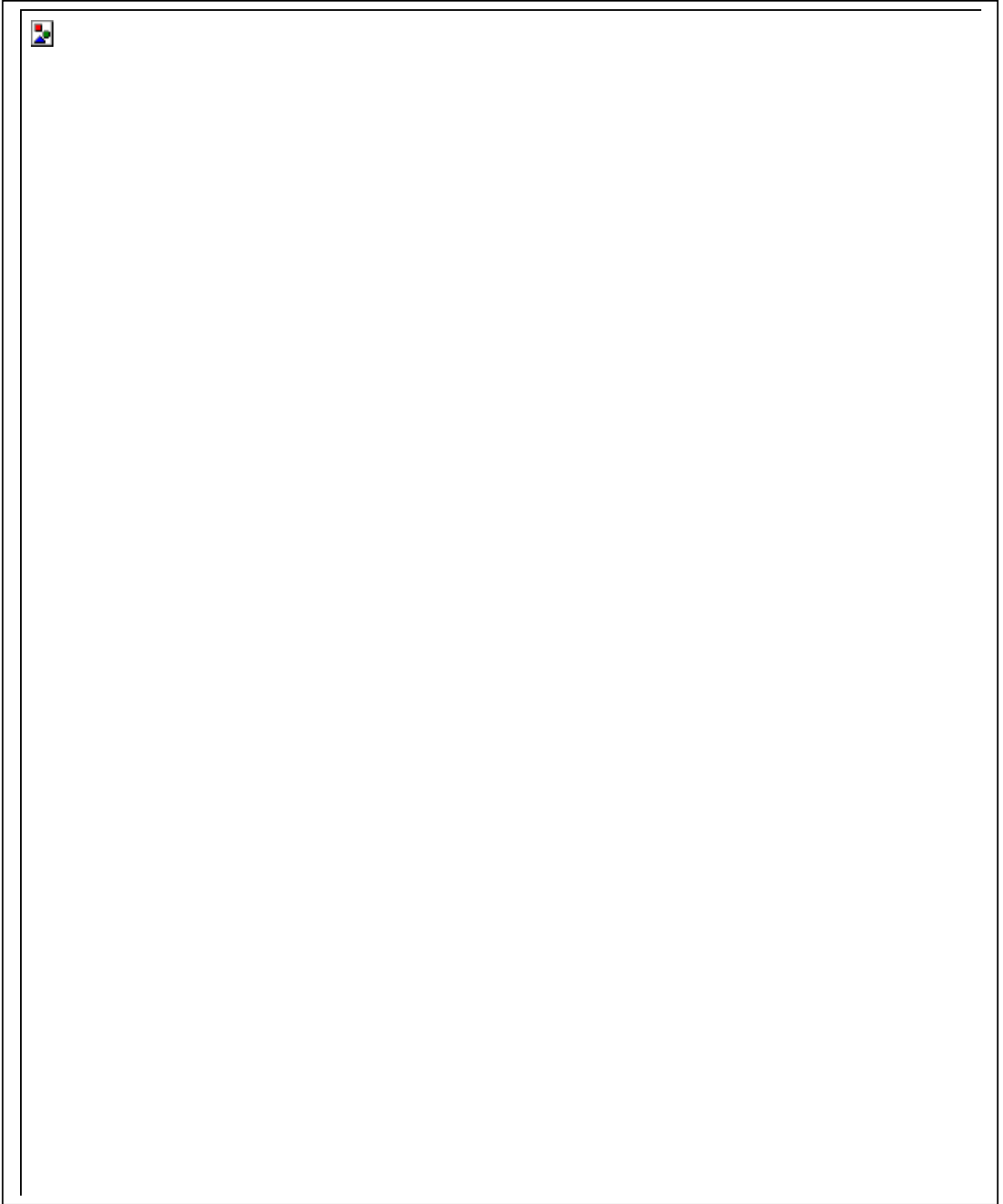
QUAIS: _____

FUNÇÃO PULMONAR :

NORMAL ()

DISTÚRBO VENTILATÓRIO :

Anexo 8 – Esfregaço (PETRILLO,1987)



Legenda:

01 – Escolhida uma pequena porção definitivamente purulenta ou grumosa do escarro, esta será tomada com alça de platina e colocada numa das extremidades da lâmina.

02 – Para eliminar a contaminação de saliva deste material, a pequena porção de pus ou grumo será esfregada até a outra extremidade da lâmina, ainda com o auxílio da alça de platina.

03 – A saliva que ficar no trajeto da lâmina, é removida com auxílio de papel filtro.

04 – O grumo , então livre de contaminação, é distendido é fixado na lâmina para as colorações.

Anexo 9 – Banco de Dados

CASO	ESCARRO INDUZIDO	PADRÃO ÁUREO	SOLUÇÃO FINAL
01	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA e BPTB)	Verdadeiro positivo
02	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA e BPTB)	Verdadeiro positivo
03	Negativo	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Falso negativo
04	Negativo	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (LBA)	Falso negativo
05	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10^8 ufc / ml)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10^7 ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo
06	Negativo	<i>Salmonella sp.</i> (Hemocultura)	Falso negativo
07	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10^8 ufc / ml)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10^8 ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo
08	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Verdadeiro positivo
09	Negativo	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Falso negativo

		(LBA)	
10	Negativo	Citomegalovírus (BPCA)	Falso negativo
11	Negativo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (10^6 ufc / ml) + <i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Falso negativo
12	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA e BPTB)	Verdadeiro positivo
13	Negativo	Negativo (Mediastinoscopia)	Verdadeiro negativo
14	Negativo	Negativo (Biópsia Pleural)	Verdadeiro negativo
15	Negativo	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (LBA e BPTB)	Falso negativo
16	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO
17	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (10^8 ufc / ml)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (10^8 ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo
18	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Verdadeiro positivo
19	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Verdadeiro positivo
20	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (10^6 ufc / ml)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (10^6 ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo

21	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (10 ⁶ ufc / ml)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (10 ⁶ ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo
22	<i>Proteus vulgaris</i> (10 ⁸ ufc / ml)	<i>Proteus vulgaris</i> (10 ⁸ ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo
23	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (LBA e BPTB)	Verdadeiro positivo
24	Negativo	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA e BPTB)	Falso negativo
25	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (10 ⁶ ufc / ml)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (10 ⁸ ufc / ml) (LBA)	Falso negativo
26	<i>Enterococcus sp.</i> (10 ⁶ ufc / ml)	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Enterococcus sp.</i> (10 ⁸ ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo
27	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO
28	Negativo	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Falso negativo
29	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Verdadeiro positivo
30	Negativo	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Falso negativo
31	Negativo	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Falso negativo
32	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Verdadeiro positivo

	(10^6 ufc / ml)	(10^8 ufc / ml) (LBA)	
33	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Klebsiella oxytoca</i> (10^6 ufc / ml)	Negativo (LBA e BPTB)	Falso positivo
34	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Verdadeiro positivo
35	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> (10^6 ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo
36	Negativo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Hemocultura)	Falso negativo
37	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA e BPTB)	Verdadeiro positivo
38	<i>Streptococcus viridans</i> (10^8 ufc / ml)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Streptococcus viridans</i> (10^8 ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo
39	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO
40	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA e BPTB)	Verdadeiro positivo
41	Negativo	<i>Streptococcus viridans</i> (10^8 ufc / ml) (LBA)	Falso negativo
42	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO	EXCLUÍDO

43	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (LBA e BPTB)	Verdadeiro positivo
44	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Verdadeiro positivo
45	Negativo	Negativo (Biópsia pleural)	Verdadeiro negativo
46	Negativo	Sarcoma de Kaposi (Visualização por BF)	Falso negativo
47	Negativo	Sarcoma de Kaposi (Visualização por BF)	Falso negativo
48	Negativo	<i>Staphylococcus aureus</i> (10^6 ufc / ml) (LBA)	Falso negativo
49	Negativo	<i>Pneumocystis jiroveci</i> (LBA)	Falso negativo
50	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (10^8 ufc / ml)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (10^8 ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo
51	Negativo	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Streptococcus viridans</i> (10^6 ufc / ml) (LBA)	Falso negativo
52	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Streptococcus viridans</i> (10^8 ufc / ml)	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Streptococcus viridans</i> (10^8 ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo

53	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Negativo (LBA e BPTB)	Falso positivo
54	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Negativo (LBA e BPTB)	Falso positivo
55	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (LBA)	Verdadeiro positivo
56	Negativo	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>grubii</i> (BPCA)	Falso negativo
57	<i>Pneumocystis jiroveci</i> + <i>Streptococcus viridans</i> (10^6 ufc / ml)	Negativo (BPCA)	Falso positivo
58	<i>Serratia liquefaciens</i> (10^8 ufc / ml)	<i>Serratia liquefaciens</i> (10^8 ufc / ml) (LBA)	Verdadeiro positivo

LBA = Lavado Broncoalveolar

BPTB = Biópsia pulmonar transbrônquica

BPCA = Biópsia pulmonar a céu aberto

BF = Broncofibroscopia

REFERÊNCIAS

1. Ahmed AJ, Geteley A, D'Alonzo G. Diagnosis of pulmonary tuberculosis complicating HIV infection: superiority of sputum smear over bronchoalveolar lavage. *South Med J* 1992; 85:444-445.
2. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1570-1574.
3. Barreto SM, Molinari JF. I Consenso brasileiro sobre pneumonias: pneumonias em portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS). *J Pneumol* 1998; 24:95-100.
4. Barrio JL, Harcup C, Baier HJ, Pitchenik AE. Value of repeat fiberoptic bronchoscopies and significance of nondiagnostic bronchoscopic results in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:422-425.
5. Baselski V, Mason K. Pneumonia in the immunocompromised host: the role of bronchoscopy and newer diagnostic techniques. *Sem Respir Infect* 2000; 15:144-161.
6. Baughman RP, Dohn MN. Immunocompromised host. In: Baughman RP, ed. *Bronchoalveolar lavage*. St. Louis: Mosby Year Book Inc; 1992. p. 41-63.

7. Behmer OA, Tolosa EMC, Neto AGF. Manual de técnicas para histologia normal e patológica. 1ª ed. São Paulo: EDART; 1976.
8. Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL, Michael PF, Sheppard D, Hadley WK, 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* 1986; 133:515-518.
9. Boisselle PM, Aviram G, Fishman JE. Update on lung disease in AIDS. *Semin Roentgenol* 2002; 37:54-71.
10. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34:207-217.
11. Chuard C, Fracheboud D, Regamey C. Effect of sputum induction by hypertonic saline on specimen quality. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39:211-214.
12. Cohn DL, Stover DE, O'Brien RF, Shelhamer JH, Raffin TA, Hopewell PC. Pulmonary complications of AIDS: advances in diagnosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1051-1052.
13. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VW, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2238-2240.
14. Coordenação Nacional de DST e Aids. Revisão da definição nacional de casos de Aids em indivíduos de 13 anos ou mais, para fins de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

15. Cordero E, Pachon J, Rivero A, Giron-Gonzalez JA, Gomez-Mateos J, Merino MD, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:362-367.
16. Danés C, González-Martín J, Pumarola T, Rañó A, Benito N, Torres A, et al. Pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: analysis of a diagnostic protocol. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2134-2140.
17. Davis L, Beck JM, Shellito J. Update: HIV infection and pulmonary host defenses. *Semin Respir Infect* 1993; 8:75-85.
18. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Basic and clinical biostatistics*. Connecticut: Appleton & Lange; 1990.
19. D'Ippolito R, Chetta A, Olivieri D. Role of induced sputum in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2000; 16:573-574.
20. Durand-Amat S, Zalcmán G, Mazon MC, Sarfati C, Beauvais B, Gerber F, et al. Opportunistic agents in bronchoalveolar lavage in 99 HIV seropositive patients. *Eur Respir J* 1990; 3:282-287.
21. Efthimiadis A, Pizzichini E, Pizzichini MMM, Hargreave FE. Sputum examination for indices of airway inflammation: laboratory procedures. Canadian Thoracic Society 1997.
22. Epstein MRL. Constituents of sputum: a simple method. *Ann Intern Med* 1972; 77:259-265.
23. Fishman JA, Roth RS, Zanzot E, Enos EJ, Ferraro MJ. Use of induced sputum specimens for microbiologic diagnosis of infections other than *Pneumocystis carinii*. *J Clin Microbiol* 1994; 32:131-134.

24. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia clínica. Bases científicas da conduta médica. 2^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1989.
25. Gold JA, Rom WN, Harkin TJ. Significance of abnormal chest radiograph findings in patients with HIV-1 infection without respiratory symptoms. Chest 2002; 121:1471-1477.
26. Gordon DF, Jong BB. Indigenous flora from human saliva. Applied Microbiology 1968; 16:428-429.
27. Gottlieb MS. AIDS – Past and future. N Engl J Med 2001; 344:1788-1790.
28. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981; 305:1425-1431.
29. Gracia JD, Miravittles M, Mayordomo C, Ferrer A, Alvarez A, Bravo C, et al. Empiric treatments impair the diagnostic yield of BAL in HIV-positive patients. Chest 1997; 111:1180-1186.
30. Gundy KV, Boylen CT. Fiberoptic bronchoscopy. Indications, complications, contraindications. Postgrad Med 1988; 83:289-294.
31. Haramati LB, Jenny-Avital ER. Approach to the diagnosis of pulmonary disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Thorac Imaging 1998; 13:247-260.
32. Heurlin N, Elvin K, Lidman C, Lidman K, Lundbergh P. Fiberoptic bronchoscopy and sputum examination for diagnosis of pulmonary disease in AIDS patients in Stockholm. Scand J Infect Dis 1990; 22:659-664.

33. Holz O, Kips J, Magnussen H. Update on sputum methodology. *Eur Respir J* 2000; 16:355-359.
34. Jensen BN, Gerstoff J, Skinhoj P. The prognosis in HIV-infected patients with pneumonia. Relation to microbiological diagnosis. *Dan Med Bull* 1991; 38:468-470.
35. Jeyapalan M, Steffenson S. Diagnosis of pulmonary Kaposi's sarcoma in AIDS patients. *AIDS Patient Care STDs* 1997; 11:9-12.
36. Jones FL. Aerosol induction of sputum. A valuable aid in pulmonary diagnosis. *Postgrad Med* 1968; 43:100-104.
37. Jones FL. The relative efficacy of spontaneous sputa, aerosol-induced sputa, and gastric aspirates in the bacteriologic diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Dis Chest* 1966; 50:403-408.
38. Katz SJ, Wenger NS, Shapiro MF. Diagnostic value of bacterial and fungal blood cultures in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1990; 88:28-32.
39. Kennedy CA, Goetz MB, Mathisen GE. Absolute CD4 lymphocyte counts and the risk of opportunistic pulmonary infection. *Rev Infect Dis* 1990; 12:561-562.
40. Kips JC, Peleman RA, Pauwels RA. Methods of examining induced sputum: do differences matter? *Eur Respir J* 1998; 11:529-533.
41. Knottnerus JA, Weel CV, Muris JWM. Evidence base of clinical diagnosis. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002; 324:477-480.

42. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2000; 342:1416-1429.
43. Kvale PA, Hansen NI, Markowitz N, Rosen MJ, Jordan MC, Meiselman L, et al. Routine analysis of induced sputum is not an effective strategy for screening persons infected with human immunodeficiency virus for *Mycobacterium tuberculosis* ou *Pneumocystis carinii*. *Clin Infect Dis* 1994; 19:410-416.
44. Leigh TR, Kirby K, Gazzard BG, Collins JV. Effect of sputum induction on arterial oxygen saturation and spirometry in HIV-infected patients. *Eur Respir J* 1994; 7:453-8.
45. Lentino JR, Lucks DA. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 1987; 25:758-762.
46. Levine SJ, White DA, Fels AOS. The incidence and significance of *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:89-93.
47. Lode H, Schaberg T, Raffenberg M, Mauch H. Diagnostic problems in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32 Suppl A:29-37.
48. Logan PM, Primack SL, Staples C, Miller RR, Muller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host. Diagnostic accuracy of chest radiograph. *Chest* 1995; 108:1283-1287.
49. Luce JM. Sputum induction in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:513-514.

50. Luna LG. Manual of histologic staining methods the armed forces institute of pathology. 3^a ed. New York:McGraw-Hill Book Co New York; 1968.
51. Madkour MT, Warraki SE. The use of aerosol-induced sputum for diagnosis of pulmonary tuberculosis in Egypt. J Egypt Med Assoc 1969; 52:518-523.
52. Marshall JR. Manual de laboratório clínico – microbiologia. 1^a ed. São Paulo: Santos Livraria Editora; 1995.
53. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumoniae: initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med 1981; 305:1431-1438.
54. Masur H, Shelhamer J. Empiric outpatient management of HIV-related pneumonia: economical or unwise? Ann Intern Med 1996; 124:451-453.
55. Mayer HB, Rose DN, Cohen S, Gurtman AC, Cheung TW, Szabo S. The effect of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis regimens on the incidence of bacterial infections in HIV-infected patients. AIDS 1993; 8:75-85.
56. McKenzie R, Travis WD, Dolan AS, 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 1991; 70:326-343.
57. Mendelson J. Principles of neoplasia. In: Harrison TR, ed. Principles of internal medicine. 2^a ed. New York: McGraw-Hill; 1991. p. 1576-1587.
58. Menezes AMB, Santos IS. Curso de epidemiologia básica para pneumologistas. 4^a parte – epidemiologia clínica. J Pneumol 1999; 25:321-326.

- 59.** Miller RF, Kocjan G, Buckland J, Holton J, Malin A, Sample SJ. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary disease in HIV positive patients. *J Infect* 1991; 23:5-15.
- 60.** Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico da Aids – Ano XV – número 01. Brasília: 2002.
- 61.** Ministério da Saúde. Saúde do Brasil. Brasília:2002.
- 62.** Moreira JS. Valorização do exame de escarro. In: Palombini BC, ed. Doenças das vias aéreas. Uma visão clínica integradora (Viaerologia). Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 187-190.
- 63.** Murray JF, Felton CP, Garay SM, Gottlieb MS, Hopewell PC, Stover DE, et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. Report of a national heart, lung, and blood institute workshop. *N Engl J Med* 1984; 310:1682-1688.
- 64.** Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection (Part I). *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1356-1372.
- 65.** Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection (Part II). *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1582-1598.
- 66.** Naidich DP, McGuinness G. Pulmonary manifestations of AIDS. CT and radiographic correlations. *Radiol Clin North Am* 1991; 29:999-1017.

67. Nevez G, Raccurt C, Jounieax V, Dei-Cas E, Mazars E. Pneumocystosis versus pulmonary *Pneumocystis carinii* colonization in HIV-negative and HIV-positive patients. *AIDS* 1999; 13:535-536.
68. Ng VL, Gartner I, Weymouth LA, Goodman CD, Hopewell PC, Hadley WK. 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.
69. O'Dell MW, Lubeck DP, O'Driscoll P, Matsuno S. Validity of the Karnofsky performance status in an HIV-infected sample. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10:350-357.
70. Olivieri D, D'Ippolito R, Chetta A. Induced sputum: diagnostic value in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:411-414.
71. Organização Mundial da Saúde. *AIDS Epidemic Update: 2002*.
72. Pereira MG. *Epidemiologia. Teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.
73. Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para testes de função pulmonar 2002. *J Pneumol* 2002; 28 (suppl 3): 238 p.
74. Petrillo VF. A relevância clínica na preparação artesanal do esfregaço do escarro (judiciosamente selecionado) na bacteriologia dessa secreção: estudo comparativo com o aspirado de punção pulmonar transcutânea [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1987.
75. Pierce JR. Simultaneous lung infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1994; 154:342.

- 76.** Pirali F, Longo M, Gelmi M, Colombritta D, Ravizzola G, Pinsi G, et al. Diagnosis of bronchopulmonary infections by quantification of microflora. *Eur J Epidemiol* 1994; 10:703-706.
- 77.** Pisani RJ, Wright AJ. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:221-227.
- 78.** Pitchenik AE, Ganjei P, Torres A, Evans DA, Rubin E, Baier H. sputum examination for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:226-229.
- 79.** Pratter MR, Irwin RS. Viridans streptococcal pulmonary parenchymal infections. *JAMA* 1980; 243:2515-2517.
- 80.** Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. *JAMA* 1995; 274:645-651.
- 81.** Rimland D, Navin TR, Lennox JL, Jernigan JA, Kaplan J, Erdman J, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS* 2002; 16:85-95.
- 82.** Rolston KV, Rodriguez S, McRory L, Uribe-Botero G, Morice R, Mansell PW. Diagnostic value of induced sputum in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85:269.
- 83.** Rubin BK. Physiology of airway mucus clearance. *Respir Care* 2002; 47:761-768.
- 84.** Sackett DL, Haynes RB. Evidence base for clinical diagnosis. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002; 324:539-541.

85. Santamauro JT, Mangino DA, Stover DE. The lung in the immunocompromised host: diagnostic methods. *Respiration* 1999; 66:481-490.
86. Sarkar TK, Murarka RS, Gilardi GL. Primary *Streptococcus viridans* pneumonia. *Chest* 1989; 96:831-834.
87. Sepkowitz KA. AIDS – The first 20 years. *N Engl J Med* 2001; 344:1764-1772.
88. Shah RM, Kaji AV, Ostrum BJ, Friedman AC. Interpretation of chest radiographs in AIDS patients: usefulness of lymphocyte counts. *Radiographics* 1997; 17:47-58.
89. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305:1439-1444.
90. Skerret JS. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20:531-548.
91. Slotar D, Escalante P, Jones BE. Pulmonary manifestations of HIV/AIDS in the tropics. *Clin Chest Med* 2002; 23:355-367.
92. Smith PR. What diagnostic tests are needed for community-acquired pneumonia? *Med Clin North Am* 2001; 85:1381-1396.
93. Spanevello A, Beghé B, Bianchi A, Migliori GB, Ambrosetti M, Neri M, et al. Comparison of two methods of processing induced sputum: selected versus entire sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:665-668.
94. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1172-1174.

95. Speich R. Diagnosis of pulmonary problems in HIV-infected patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48:221-232.
96. Sprinz E, Finkelsztejn A. Rotinas em HIV e AIDS. Porto Alegre: ARTMED; 1999.
97. Steinbrook R. Beyond Barcelona – the global response to HIV. *N Engl J Med* 2002; 347:553-554.
98. Steinbrook R, Drazen JM. AIDS – Will the next 20 years be different? *N Engl J Med* 2001; 344:1781-1782.
99. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:11-19.
100. Stover DE, White DA, Romano PA, Gellene RA, Robson WA. Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1985; 78:429-437.
101. Strausz J. Pulmonary endoscopy and biopsy techniques. European Respiratory Society, 1998.
102. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:891-896.
103. Suffredini AF, Masur H. Pulmonary dysfunction in patients infected with human immunodeficiency virus. In: Pennington JE, ed. *Respiratory infections: diagnosis and management*. 2nd ed. New York:Raven Press; 1988.p.241-263.

104. Taggart S, Breen R, Goldsack N, Sabin C, Johnson M, Lipman M. The changing pattern of bronchoscopy in an HIV-infected population. *Chest* 2002; 122:878-885.
105. Thorsteinsson SB, Musher DM, Fagan T. The diagnostic value of sputum culture in acute pneumonia. *JAMA* 1975; 233:894-895.
106. Trachiotis GD. Criteria for open lung biopsy. Focusing on patients with AIDS. *Chest* 1995; 108:293-294.
107. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: a summary. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44(RR-8):1-34.
108. Vander Els NJ, Stover DE. Approach to the patient with pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1996; 17:767-785.
109. Weinberg A, Duarte MIS. Respiratory complications in brazilian patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1993; 35:129-139.
110. Weldon-Linne CM, Rhone DP, Bourassa R. Bronchoscopy specimens in adults with AIDS. Comparative yields of cytology, histology and culture for diagnosis of infectious agents. *Chest* 1990; 98:24-28.
111. White DA, Matthay RA. Noninfectious pulmonary complications of infection with the human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1763-1787.
112. Yeager H. Tracheobronchial secretions. *Am J Med* 1971; 50:493-509.

- 113.** Yue WY, Cohen SS. Sputum induction by newer inhalation methods in patients with pulmonary tuberculosis. *Dis Chest* 1967; 51:614-620.