

Manifestações pulmonares da AIDS pediátrica

Diagnóstico, tratamento e prevenção

Pulmonary manifestations of pediatric AIDS: diagnosis, treatment and prevention

Terezinha Miceli Martire

I. Introdução

Aspectos gerais da infecção pelo HIV

O primeiro caso de AIDS pediátrica foi descrito no início dos anos 80⁽¹⁾. Até 1999, 5.778 casos tinham sido notificados ao Ministério da Saúde⁽¹⁾, com uma expectativa crescente de casos novos a cada ano.

As formas de transmissão nas crianças e adolescentes com menos de 13 anos são: a perinatal, transfusional e sexual (inclusive abuso). Até dezembro de 1995, o percentual de cada um era 90, 5, 3-4, respectivamente. O restante de infectados não têm ainda causa determinada. A maioria das crianças notificadas com a AIDS se infectaram através da via perinatal (vertical). A transmissão mãe-filho se dá através da placenta, sangue materno ao parto e através do leite materno. A operação cesariana não previne a infecção ao de parto.

A maioria dos casos de HIV congênito ocorre em lactentes filhos de mães com fatores de risco: parceiras sexuais de homens infectados ou usuários de drogas injetáveis e, por último, mulheres infectadas por hemotransfusão na década de 80.

Diagnóstico laboratorial na AIDS

Congênita

O diagnóstico da infecção congênita pode ser muito difícil porque as crianças adquirem anticorpos passivamente pela mãe. Os anticorpos maternos podem se manter circulantes até os 18 meses de

vida, mas as crianças não infectadas perdem anticorpos maternos por volta dos 9 aos 12 meses de idade. Entretanto, crianças filhas de mães HIV positivas devem ser acompanhadas nos primeiros dois anos de vida. Em raras situações, a perda de anticorpos maternos não significa que a infecção não tenha ocorrido, isto é, temos lactentes soronegativos, com PCR ou cultura para o vírus HIV positiva.

Na criança maior e no adolescente

Esta é feita através da detecção de anticorpos específicos IgG (teste de Elisa - no mínimo dois exames), sendo que a confirmação é feita com o Western-Blot.

A contagem de linfócitos CD₄ vão se mostrar diminuídos em relação aos CD₈. A relação CD₄/CD₈ mostra-se invertida. Devemos estar atentos para os casos particulares em que a criança infectada pelo HIV apresenta contagem de célula CD₄ normais.

Quando se analisam as células B, podemos tanto encontrar hipergamaglobulinemia (na fase inicial de doença), seguindo-se de hipogamaglobulinemia (menor ou igual a 400mg/dl).

II. A doença pulmonar na criança HIV positiva

Desde as primeiras descrições da infecção pelo HIV em crianças, o pulmão foi reconhecido como órgão alvo de infecção e doença. Estudos prospectivos têm confirmado o alto grau de envolvimento pulmonar e mostrado que mais de 80% das

*Professora Assistente de Pediatria da Universidade do Rio de Janeiro – Setor de Pneumologia Pediátrica HUGG – UNIRIO; Membro do Comitê de Doenças Respiratórias da Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro.

Agradecimentos: Professor Carlos Alberto Basilio – UNIRIO, Dr. Pedro Daltro – IFF, Márcia Cavallare.

Artigo recebido para publicação no dia 12/6/2000 e aceito no dia 15/6/2000, após revisão.

crianças HIV infectadas desenvolvem doença pulmonar em algum momento durante o curso de sua doença pelo HIV. A pneumonia por *Pneumocystis carinii*, as infecções bacterianas recorrentes, hiperplasia nodular linfóide/pneumonite intersticial linfóide, todas descritas em alta frequência desde os primeiros casos de AIDS pediátrica, permanecem as doenças pulmonares de maior frequência, junto com a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Este último com alta incidência principalmente nos países de prevalência da coinfeção HIV/ BK.

Não esquecendo ainda as infecções por vírus respiratórios, as doenças pulmonares fúngicas (criptococose, histoplasmose, aspergilose e cândida) e as causadas por mycobacterium do complexo avium, apesar de raras nas crianças, fazem parte do diagnóstico diferencial.

Avanços no diagnóstico destas doenças, assim como o maior conhecimento das manifestações clínicas e novas formas de tratamento, têm-nos permitido uma melhor avaliação sistemática dos proble-

mas respiratórios da criança HIV positiva com febre, taquipnéia, tosse, hipoxemia e raio X anormal.

Esta nova abordagem, associada a diversas formas de tratamento anti-retroviral, têm levado a um diagnóstico precoce e a um aumento da sobrevida, chegando-se à idade escolar ou acima. Estratégias de profilaxia têm sido desenvolvidas para as infecções pulmonares, principalmente para o *P. carinii* (PCP), diminuindo o número de óbitos no primeiro ano de vida.

Apesar destes avanços, a doença pulmonar continua a ocorrer com grande frequência e contribui de forma significativa na morbimortalidade dos pacientes pediátricos HIV positivos.

Embora os sintomas respiratórios sejam muito semelhantes entre as diversas patologias pulmonares da criança HIV positiva, a diferenciação entre os diversos quadros continua a ser um problema difícil de diagnóstico.

Assim, as doenças pulmonares mais encontradas no paciente pediátrico HIV positivo são o objeto desta revisão.

Tabela I

Categoria imunológica baseada na contagem de linfócitos CD₄ e percentual total de linfócitos baseados na idade.

Categoria imunológica	IDADE DA CRIANÇA					
	< 12 meses		1 - 5 anos		6 - 12 anos	
	μl	%	μl	%	μl	%
Sem evidência de imunossupressão	> 1.500	≥ 25	> 1.000	≥ 25	> 500	≥ 25
Imunossupressão moderada	750-1.449	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Imunossupressão severa	< 750	≤ 15	< 500	≤ 15	< 200	≤ 15

Tabela II

Patógenos mais descritos no grupo pediátrico.

• Bactérias	S. pneumoniae; H. influenzae; Staphilococos aureus
• Infecções oportunistas	P. carinii; Citomegalovírus; Mycobacterium avium intracellulare
• Vírus	VSR (vírus sincial respiratório); Sarampo; Herpes; Adenovírus
• Mycobacterium tuberculosis	
• Lesões pulmonares linfóides LIP/PLH	
• Mycobacterium do complexo avium intracellulare (MAI)	
• Fungos	Criptococos; Histoplasma; Aspergillus

III. Pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP)

Pneumonia por *P. carinii* é a mais comum infecção oportunista entre os pacientes infectados com o vírus HIV que não recebem profilaxia⁽²⁾.

É estimado que 80% dos pacientes pediátricos com AIDS que não recebem profilaxia anti-*pneumocystis* tenham como resultado o desenvolvimento da PCP durante o curso da doença⁽³⁾.

Entre as crianças infectadas pelo HIV, a PCP é a doença que predomina nos lactentes, sendo que 53% de todos os casos ocorrem entre três e seis meses de idade, com relato de 61% em menores de um ano de idade⁽⁴⁾.

Nos lactentes, o PCP é doença rapidamente progressiva associada com significativa morbidade e altas taxas de mortalidade. A estimativa de mortalidade por PCP tem sido muito alta (39%)⁽⁵⁾, com uma média de sobrevivência de 19 meses após o primeiro episódio⁽⁴⁾.

Um estudo nos EUA demonstrou que a profilaxia primária reduziu o PCP como causa de morte entre crianças HIV positivas de mais de 50% em 1990 para nenhuma em 1996⁽⁶⁾.

Dados referentes à incidência em países em desenvolvimento permanecem escassos. Num estudo na África, o *P. carinii* foi detectado em 11 (31%) autópsias de 36 crianças com AIDS, com idade inferior a 15 meses⁽⁷⁾.

IIIa. Manifestações clínicas

Infecções clínicas por *P. carinii* não parecem se desenvolver em pessoas com imunidade celular normal e se tem acreditado que permanece em estado latente, proliferando, causando PCP somente quando o sistema imune celular do hospedeiro está comprometido.

- **Crianças pequenas (1 mês - 1 ano):** Início agudo, febre, taquidispnéia e tosse.

Ausculta: roncos e sibilos disseminados, estertores bolhosos.

- **Criança > 1 ano:** Curso arrastado, com ou sem febre, tosse, taquidispnéia e cianose.

Característica da infecção pelo PCP - hipóxia

- gradiente alveolocapilar ≥ 30 mmHg⁽⁸⁾;
- a hipoxemia com visível cianose central ou PaO₂ < 85mmHg em ar ambiente;
- a desidrogenase láctica aumentada sugere PCP, mas não é específica⁽⁵⁾.

IIIb. Achado radiológico

Pode ser útil, porém não é específico para PCP.

Padrão radiológico típico: infiltrado intersticial difuso bilateral com adenopatia hilar (Figura 1).

Outros padrões radiológicos:

- Imagens císticas ou cavitárias;
- Pneumotórax, pneumomediastino;
- D. pleural pequeno.

IIIc. Diagnóstico laboratorial

Identificação ou demonstração do *P. carinii* em secreções respiratórias usando técnicas de coloração específicas.

A citologia convencional, apesar dos problemas de sensibilidade e especificidade, é considerada o "método-ouro" para o diagnóstico. Resultado negativo no exame citológico pode ocorrer devido:

- ao pequeno número de microorganismos presentes no trato respiratório;
- a mudanças na estrutura antigênica do microorganismo e diferenças na relação trofozoíta: cisto, nas pequenas vias aéreas de lactentes e crianças.

Diagnóstico específico

Demonstração do *P. carinii* em secreções de vias aéreas inferiores:

- aspirado traqueal (lactentes);
- lavado endotraqueal: quando a criança está intubada, é um método menos sensível, porém útil⁽⁹⁾. O material deve ser colhido até 48 horas da intubação;
- escarro (adolescente);
- lavado broncoalveolar (durante a broncoscopia, quando esta é possível, em qualquer faixa etária — lactentes e crianças maiores). O lavado broncoalveolar representa o procedimento de escolha para a avaliação da doença pulmonar em pacientes com AIDS.

Diagnóstico definitivo

Biópsia a céu aberto⁽¹⁰⁾: identificação histopatológica do microorganismo em tecidos (Figura 2).

Recentes avanços na biologia molecular têm nos permitido detectar a seqüência específica de DNA através da reação de polimerase em cadeia (PCR). A alta sensibilidade do PCR aumenta a possibilidade de usarmos espécimes nos quais a carga de *P. carinii* é pequena, evitando assim métodos invasivos para coletarmos espécimes clínicos.

Assim, durante o episódio agudo de PCP, a criança ao tossir libera parasitos suficientes para serem detectados pelo PCR, através de:

- 1) **swab** de orofaringe;
- 2) **aspirados** nasofaríngeos;

- 3) aspirado traqueal;
- 4) lavado gástrico/ broncoalveolar⁽¹¹⁾.

III d. Diagnóstico diferencial

CMV, VSR, Epstein-barr, *mycobacterium* do complexo *avium*.

III e. Tratamento

O tratamento propriamente dito para o PCP em crianças HIV positivas/AIDS compreende três etapas: quimioterapia anti-*pneumocystis*; terapia coadjuvante para reduzir a resposta inflamatória do hospedeiro; suporte ventilatório - no caso de falência respiratória.

Tratamento anti-*pneumocystis*

Existem hoje várias substâncias que podem ser utilizadas na terapêutica para PCP. Em 1958, a pentamidina foi a primeira substância recomendada para o tratamento de PCP. Alguns anos mais tarde, Hughes et al.⁽¹²⁾ descobriram que a combinação TMP-SMX (sulfametaxazol-trimethoprim) é efetiva para tratar e prevenir PCP. A partir daí, com o crescente conhecimento da biologia do *P. carinii*, novas drogas têm sido identificadas, cujo mecanismo de ação se dá sobre enzimas específicas.

Sulfametaxazol-trimethoprim (TMP-SMX): é o tratamento de escolha para lactentes e crianças com PCP infectados pelo HIV. É mais efetiva, de baixo custo e tem menos efeitos colaterais do que outros agentes químicos.

A via endovenosa é a preferida nos pacientes graves; no caso de melhora, opta-se por terminar o tratamento com medicação oral.

Dose recomendada: 20mg/Kg/dia de trimethoprim EV em quatro doses diárias.

Tempo de tratamento: 14 a 21 dias.

No caso de falência respiratória, pacientes que não toleram TMP-SMX ou não apresentam resposta à terapêutica em quatro a cinco dias, indica-se:

Suspensão da TMP-SMX e introdução da pentamidina⁽⁹⁾ (4mg/Kg/dia EV - 14 dias).

Atovaquone: substância cujo modo de ação contra o *P. carinii* é desconhecido. O seu uso em crianças ainda está em estudo.

Terapêutica coadjuvante

A terapêutica coadjuvante é feita nos casos de PCP com falência respiratória eminente, que é causa de 50% de admissões na UTI pediátrica dos pacientes com AIDS⁽⁹⁾.

Definição de falência respiratória em pacientes com PCP e AIDS:

- 1) Pressão parcial de oxigênio (PaO₂ \leq 75 mmHg com FiO₂ de 0,5, obtido antes da instalação do tubo traqueal.
- 2) Instalação aguda de novo infiltrado intersticial difuso no raio X de tórax.
- 3) Exclusão de falência ventricular esquerda ou shunting intracardíaco pelo exame clínico ou complementar.

Faz-se: metilprednisolona - 2 a 4mm/Kg dia em quatro doses EV - 14 dias.⁽¹²⁾

Viu-se que o esteróide, usado antes da falência respiratória propriamente dita, melhorou a sobrevivência de 11% para 91% (p < 0,01) e a liberação da UTI em 76% (p < 0,05), comparando com os trabalhos do início dos anos 90⁽¹²⁾.

A relutância de administrar esteróide em infecção pelo HIV se baseava na propriedade imunossupressora destes agentes. Devido ao risco de CMV após o uso de semanas de esteróide, recomenda-se o

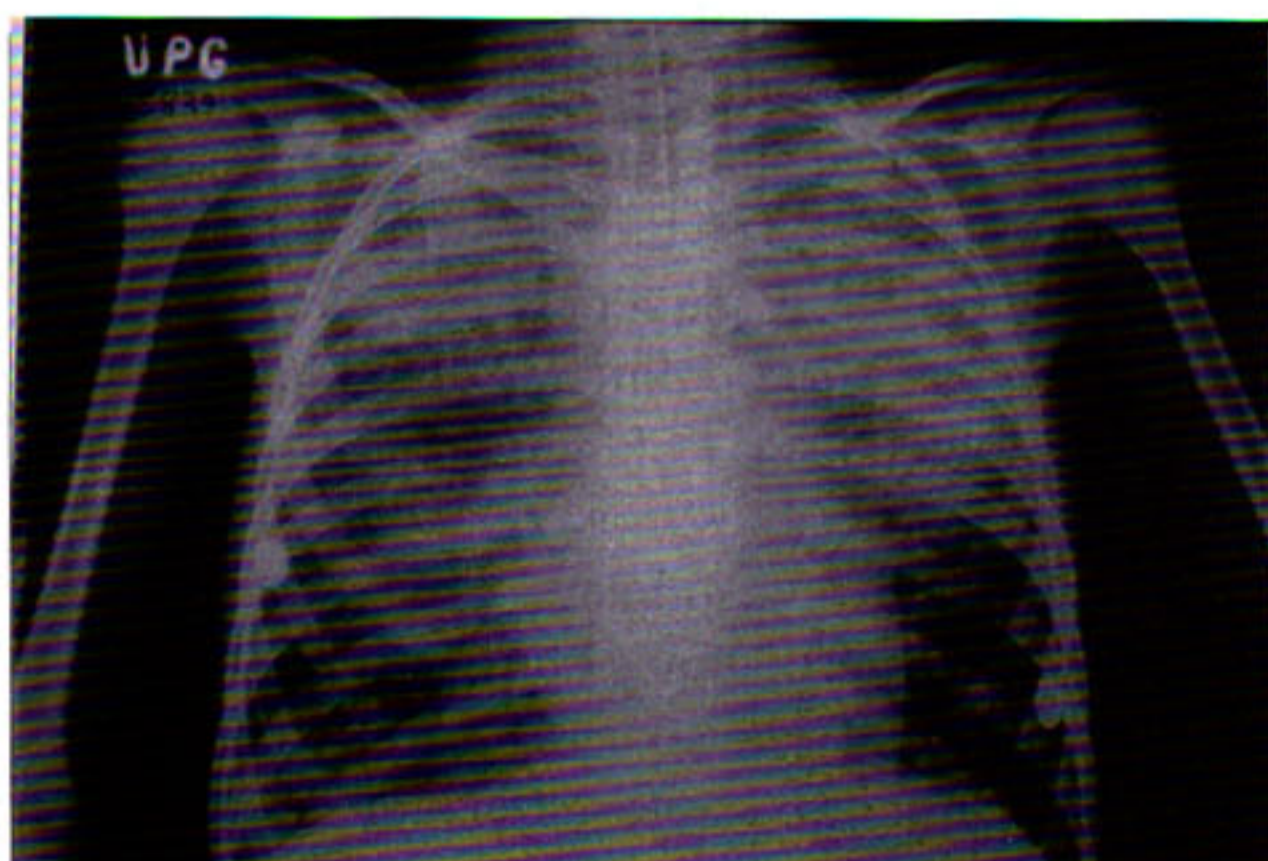


Figura 1
PM, 14 anos, fem.

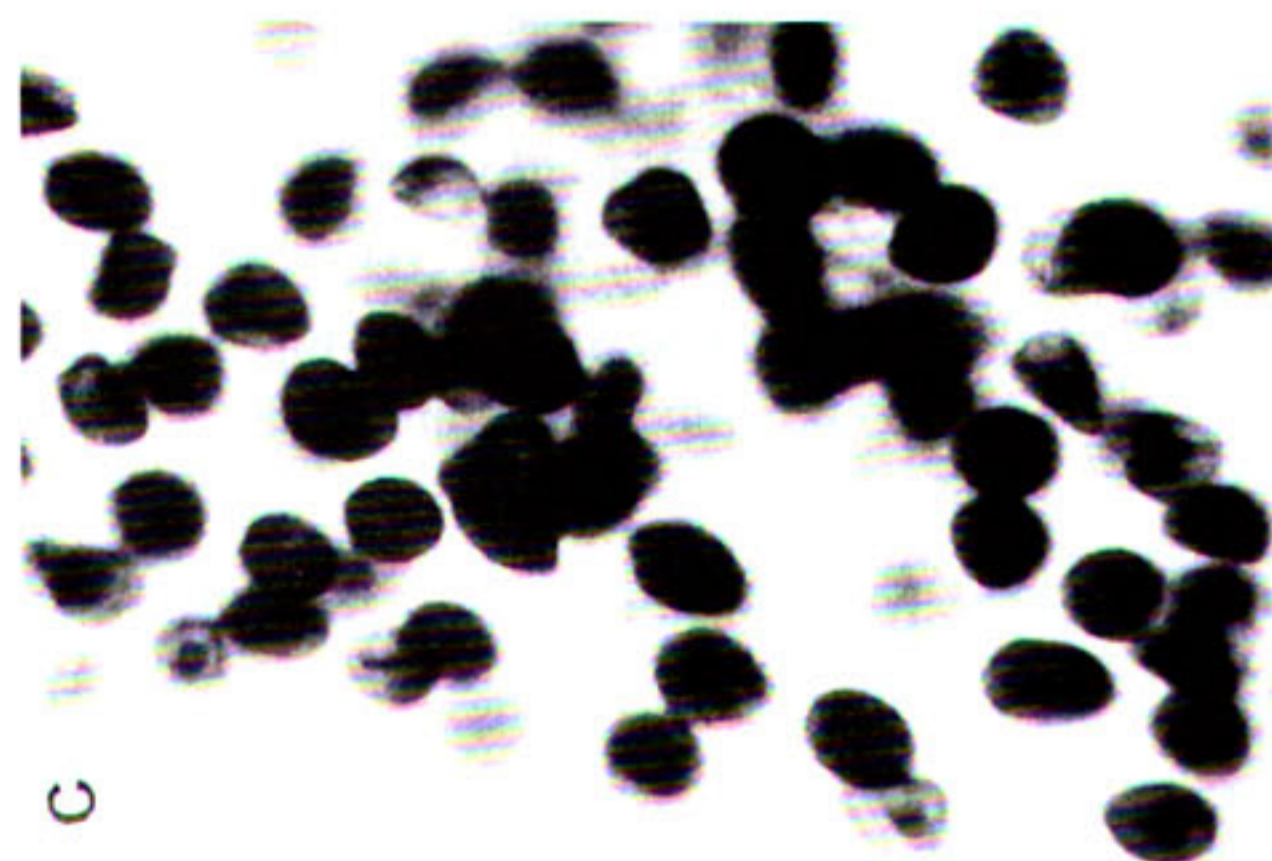


Figura 2
Fragmento pulmonar - pneumocistose - coloração pela Grocott.

acompanhamento quanto à possibilidade de CMV (IgM) quando o esteróide é fornecido. Observação: afastar também infecção pelo *M. tuberculosis*⁽¹³⁾

III f - Profilaxia

A profilaxia primária entre lactentes HIV positivos reduz o risco para PCP, assim como a mortalidade precoce em mais de quatro vezes, mesmo depois do ajuste para os níveis de CD₄⁽¹⁴⁾.

Todos os lactentes entre quatro e seis semanas que são de risco para o HIV ou se mostram estar infectados pelo HIV (PCR, ag. P24, cultura para vírus) e aqueles cujo diagnóstico para o HIV é indeterminado devem continuar recebendo a profilaxia durante o primeiro ano de vida, independentemente dos níveis de CD₄⁽¹⁵⁾.

A profilaxia além do primeiro ano de vida em crianças HIV infectadas deve ser guiada pela mudança dos níveis de CD₄ de acordo com a idade.

III g. Recomendações

1. TMP-SMX é a medicação recomendada para profilaxia - efetiva, segura e barata⁽¹⁶⁾.

2. Lactentes expostos ao HIV devem ser identificados prontamente, a fim de que a profilaxia possa ser iniciada antes do período de maior risco na lactância.

Incentivar todas as grávidas a realizar o teste HIV no pré-natal, o que auxiliaria a completar esta meta.

3. Profilaxia para PCP com TMP-SMX para todas as crianças expostas ao HIV, após a quarta e sexta semanas de vida independentemente dos níveis de CD₄⁽¹⁶⁾.

Sabe-se hoje que alguns lactentes desenvolverão PCP com níveis de CD₄ ≥ 1.500 células/ml^(15,17), ponto de início para profilaxia para < 1 ano, contagem esta que pode cair rapidamente logo que a PCP se desenvolve.

3.1. Embora a maior parte dos casos de PCP ocorra entre lactentes, há muitas razões para não administrar profilaxia aos recém-nascidos até a quarta a sexta semana de vida:

3.1.a. Incidência de PCP é muito baixa antes de dois meses de vida.

3.1.b. A sulfa pode interferir no metabolismo da bilirrubina nos recém-nascidos.

3.1.c. Muitos recém-nascidos expostos ao HIV usarão Zidovudina (ZDV) até a sexta semana de idade; à adição de TMP-SMX aumentará o risco de anemia.

4. Crianças que recebem ZDV para prevenir transmissão do HIV perinatal devem receber profilaxia para PCP no momento em que o ZDV é descontinuado, isto é, na sexta semana de vida. A profilaxia deve

ser continuada até o primeiro ano de vida ou até que a infecção pelo HIV tenha sido excluída.

Obs.: A infecção pelo HIV só pode ser excluída com dois ou mais testes diagnósticos virais negativos (PCR, cultura para o vírus HIV), o primeiro com idade ≥ 1 mês e o segundo em crianças com idade ≥ 4 meses.

5. Quando os testes acima não são realizados, mantém-se a profilaxia até que o lactente perca os anticorpos maternos (isto é, torne-se HIV negativo).

6. Para crianças ≥ 1 ano de idade, o consenso recomenda profilaxia para PCP para aqueles com contagem de CD₄ ou percentual indicando imunossupressão.

7. Crianças com contagem de CD₄ < 750 ou um percentual < 15% no primeiro ano de vida devem continuar a profilaxia por anos.

8. Crianças ≥ 12 meses que não recebem profilaxia devem iniciar se:

- contagem de CD₄ ou percentual indicar imunopressão severa ≤ 500 células/ml para crianças de um a cinco anos;
- CD₄ < 200 células/ml para crianças ≥ 6 anos de idade;
- CD₄ para qualquer idade < 15%.

9. A profilaxia a longo prazo é também recomendada para qualquer criança que tenha tido um episódio prévio de PCP.

10. Crianças recebendo profilaxia devem ser monitoradas para a possibilidade de ocorrer anormalidades hematológicas ou outros efeitos adversos da profilaxia.

11. O controle deve ser feito no tempo zero e mensalmente enquanto a criança estiver em uso da profilaxia (hemograma, provas de função hepática, renal e ECG).

Os pacientes com reações adversas foram bem sucedidos em reiniciar a terapêutica profilática com TMP-SMX em baixas doses até alcançar a dose plena, isto depois que os efeitos adversos tenham desaparecido.

Não se preconiza reiniciar TMP-SMX nas crianças que fizeram anafilaxia imediata, S. de Stevens-Johnson.

No caso de intolerância a TMP-SMX, a opção alternativa é a pentamidina aerossol ou dapsona oral (2mg/Kg/dia)^(18,19).

Prefere-se a dapsona à pentamidina aerossol porque é efetiva quando a contagem de CD₄ ≤ 100 cé-

Tabela III
 Profilaxia de acordo com a faixa etária.

IDADE	PROFILAXIA PCP	MONITORIZAÇÃO CD ₄
4 a 6 semanas, exposto ao HIV	Sem profilaxia	1,3,6,9,12 meses
4 a 6 semanas até 4 meses, exposto ao HIV	Profilaxia	1,3,6,9,12 meses
4 a 12 meses, HIV infectado ou indeterminado	Profilaxia	6,9,12 meses
4 a 12 meses, HIV excluído	Sem profilaxia	Nenhuma
1 a 5 anos, HIV infectado	Profilaxia CD ₄ < 500 ou < 15%*	A cada 3 a 4 meses**
6 a 12 anos, HIV infectado	Profilaxia CD ₄ < 200 ou < 15%	A cada 3 a 4 meses

* Crianças de 1 a 2 anos que estão recebendo profilaxia PCP, CD₄ < 750 cels/ul, < 15% com < 12 meses devem continuar a profilaxia.
 ** A profilaxia deve ser considerada caso a caso, nas crianças de risco para PCP, isto é, rápido declínio de CD₄ ou percentual das crianças da categoria C.

lulas/ μ l; é barata, fácil de administrar; seu uso elimina o risco de outros patógenos respiratórios durante a administração, embora os dados sobre a dapsona sejam limitados.

Pentamidina aerossol pode ser alternativa efetiva e segura contra PCP, mas não contra *Pneumocystis* extrapulmonar. A dose recomendada para crianças \geq 5 anos é de 300mg administrados mensalmente usando nebulizador Respigard. Outros aparelhos usados para liberar a pentamidina aerossol, que não foram avaliados nos EUA, também têm se mostrado efetivos.

Prevenção de recorrência ou recaída

Crianças infectadas com HIV que tenham tido um episódio de PCP devem receber profilaxia para PCP por toda a vida para prevenir recorrência.

IV. *Pneumonia e infecção bacteriana*

Acredita-se que nos recém-nascidos e lactentes haja diminuição de citocinas, levando a uma resposta atenuada a infecções, e por conseguinte, uma diminuída resposta T e B⁽²⁰⁾.

Os lactentes têm menos células T para auxiliar as células B a produzir imunoglobulinas, exceto em relação a IgM.

A transferência de produção de IgM para IgG é atrasada em resposta a proteínas antigênicas; logo, a habilidade para reconhecer muitos antígenos polissacarídeos está diminuída ou ausente até os dois anos.

Assim, recém-nascidos e lactentes hígidos são mais vulneráveis a uma variedade de patógenos, especialmente bactérias encapsuladas. O lactente infectado pelo HIV tem como agravante a replicação do vírus nos macrófagos e células CD₄.

Concomitantemente, observa-se níveis elevados de IgG. O HIV serve como mitógeno indutor de resposta inespecífica de célula B, o que reduz a resposta específica antigênica. Nesta resposta policlonal de IgG, falta especificidade para antígenos e patógenos que acometem crianças pequenas.

Tem sido demonstrado que a resposta primária e sucessivas de crianças infectadas pelo HIV são invariavelmente diminuídas, com respostas cada vez menores à medida que a infecção pelo HIV progride.

Assim, os efeitos da infecção pelo HIV são progressivos e aditivos à imaturidade imunológica simples e normal do lactente (primeiros meses de vida)

Infecções bacterianas graves ocorrem com frequência em crianças infectadas pelo HIV. Aproximadamente 25% das crianças terão uma doença bacteriana invasiva no curso da infecção pelo HIV.

O *Streptococcus pneumoniae* é o patógeno que mais causa infecção bacteriana invasiva em crianças infectadas pelo HIV⁽²⁰⁾. Há registro de que o *Haemophilus Influenzae*, estafilococos e outras bactérias gram positivas são responsáveis por 60% das infecções diagnosticadas; e entre os gram negativos a *Pseudomonas aeruginosa* é o microorganismo comumente identificado.

A neutropenia na infecção HIV é multifatorial e provavelmente aumenta o risco de infecção bacteriana invasiva quando a contagem de absoluta de neutrófilos é menor do que 500/dl.

A imunossupressão indicada pela contagem de CD₄ aumenta o risco de infecção bacteriana severa.

No grupo de Massachussets, a incidência de infecção pneumocócica invasiva foi de 6,1/100pacientes/ano⁽²¹⁾. A incidência de infecção pneumo-



Figura 3 - E.B., 5 anos, masc.

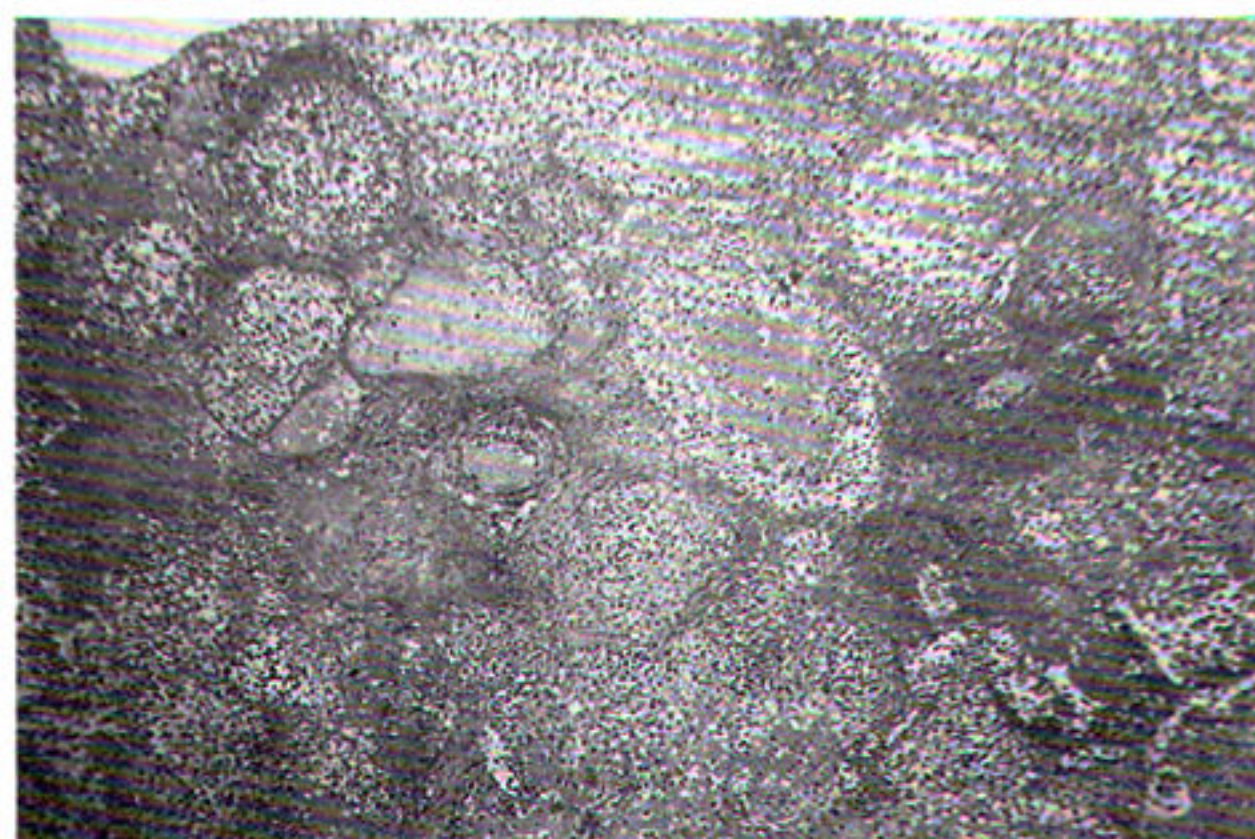
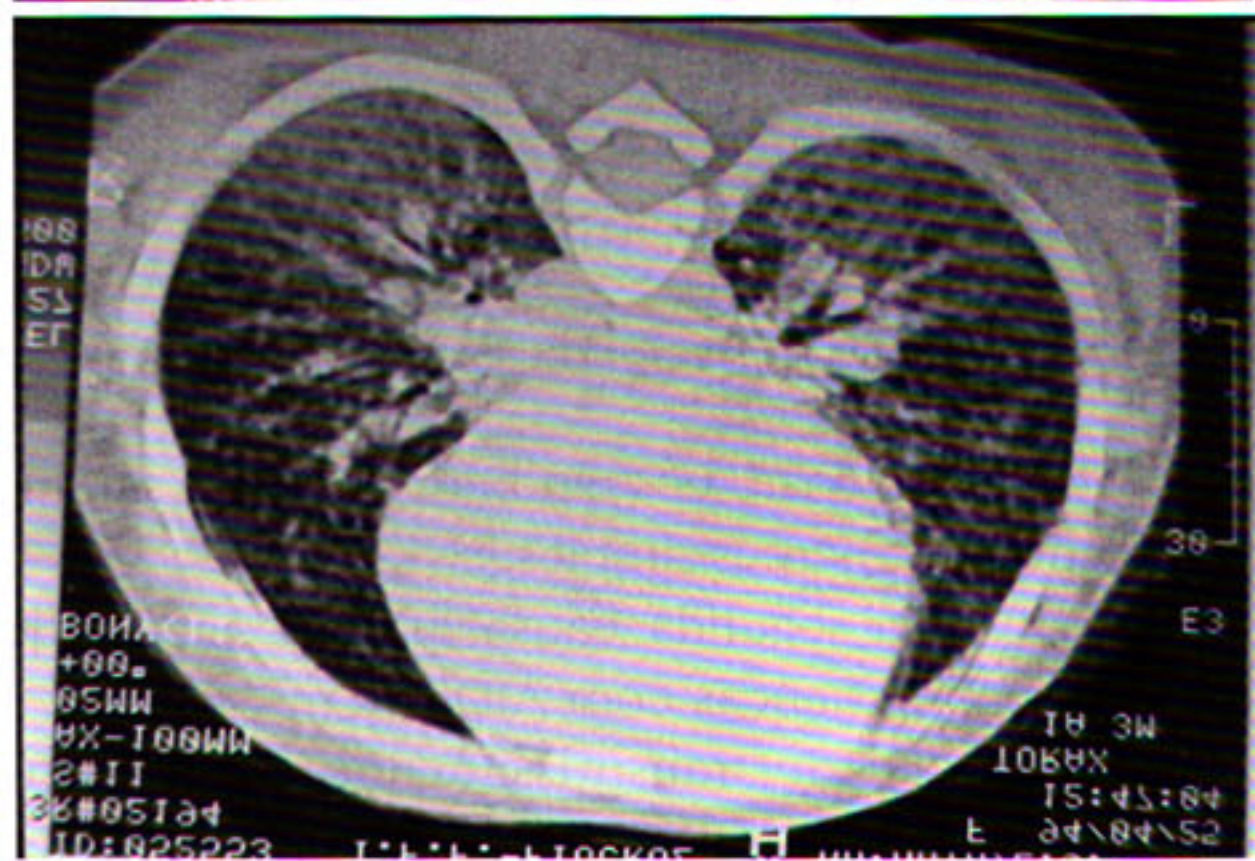


Figura 3abc

P.S., 2 anos, masc. - Rx, TC, Fragmento de biópsia pulmonar.

cócica invasiva permanece alta através da idade de sete anos em crianças infectadas pelo HIV, enquanto o alto risco na população geral de não infectados ocorre antes dos dois anos de idade.

A pneumonia bacteriana ocorre em 30% dos pacientes pediátricos com AIDS⁽²²⁾. Os principais agentes responsáveis são os pneumococos e *Haemophilus influenzae B*, seguido de outros patógenos.

A incidência de pneumonia aguda na AIDS foi de 24 episódios/100 pacientes ano⁽²³⁾, que é aproximadamente sete vezes maior do que a taxa registrada em crianças pré-escolares (3 a 4,2/100/ano).

Os sorotipos das infecções por estreptococos pneumoniae nos pacientes HIV positivos não mostraram diferença em relação à população geral; o que foi observado é que havia tendência a infecção disseminada e infecções recorrentes. A infecção invasiva por estreptococos pneumoniae pode ocorrer naqueles pacientes infectados pelo HIV com contagem de CD₄ ≥200 células /µl⁽²⁴⁾.

Diagnóstico

O quadro clínico é idêntico ao paciente imunocompetente com infecção bacteriana; porém, o estado geral se encontra mais comprometido.

Diagnóstico laboratorial

- hemograma completo + VHS
- hemocultura
- gasometria
- látex para pneumococos e *Haemophilus influenzae*, caso ocorra síndrome de derrame pleural.

Diagnóstico radiológico

E.B., 5 anos, masc. e P.S., 2 anos, masc. (Figuras 3 e 3abc).

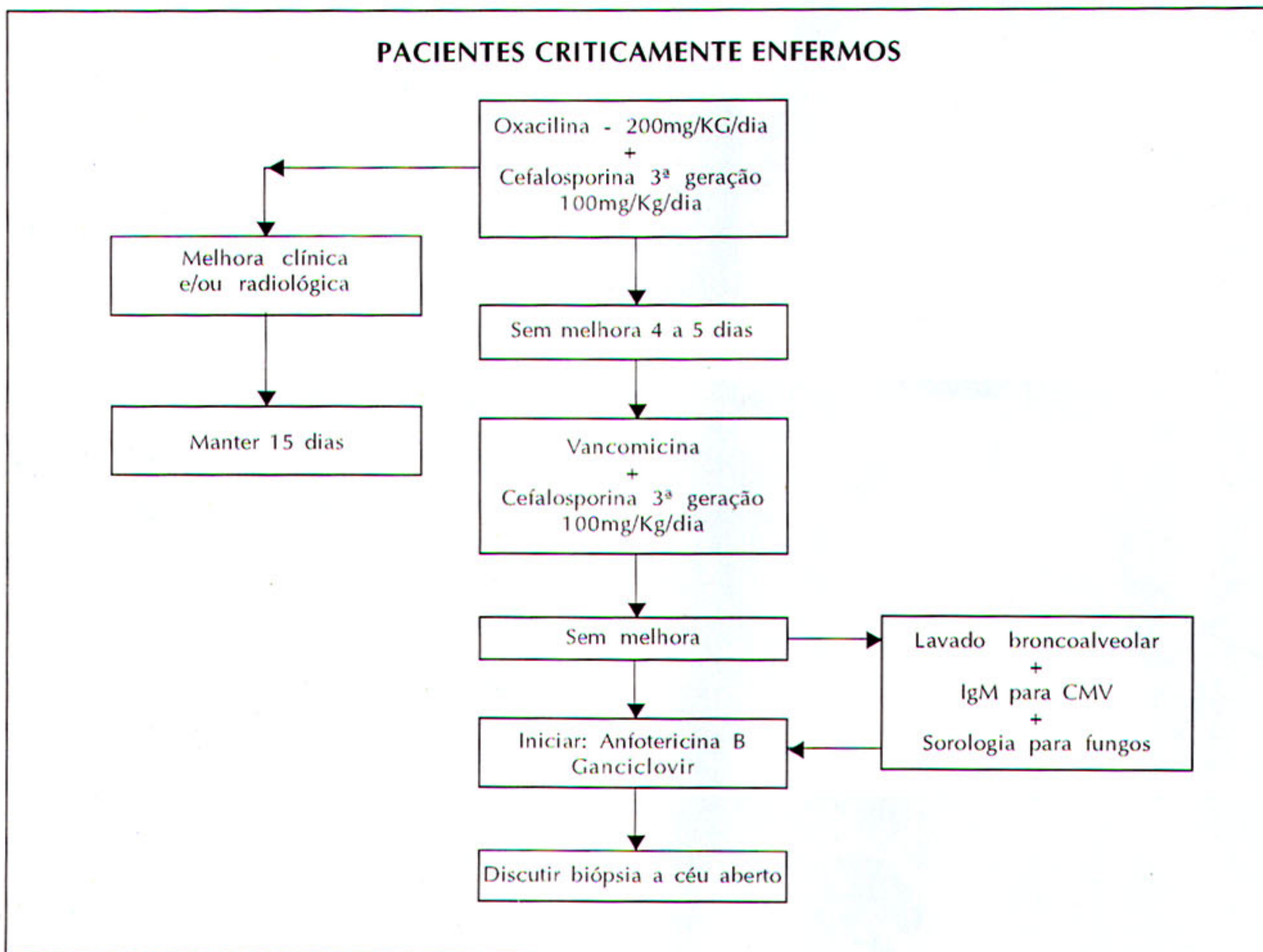
Risco de desenvolver pneumonia⁽²⁵⁾

- História prévia de infecção grave bacteriana e/ou recorrente.
- Contagem absoluta de CD₄ ou percentual na categoria 3 do CDC.
- Pacientes com carga viral (HIV RNA) > 1.000.000 cópias.

Obs.: Múltiplos episódios de pneumonia provavelmente representam um marcador de aumento de disfunção imunológica, mais do que sendo diretamente associada com risco aumentado de mortalidade.⁽²³⁾

Terapêutica

Amoxicilina ou clavulanato + amoxicilina⁽²⁴⁾. Pacientes criticamente enfermos:



Estratégias de Prevenção

Vacina anti-*haemophilus influenzae B* com 2, 4, 6 meses e 1 ano e 3 meses.

Vacina antipneumocócica a partir dos 2 anos de idade de 3/3 anos nos ≤ 10 anos; e nos > 10 anos de 5/5 anos.

Imunoglobulina – venosa – 400mg/Kg EV a cada 28 dias, nos casos de hipogamaglobulinemia e CD₄ ≥ 200 células/mm³.

Antibióticos profiláticos para PCP e macrolídeos para profilaxia para *mycobacterium* do complexo *avium* não mostraram nenhuma eficácia na profilaxia de pneumonia bacteriana.

Não há ainda consenso quanto ao uso de penicilina V profilática, apesar de já existirem alguns trabalhos na literatura.⁽²⁴⁾

V. Infecções respiratórias virais

Muitas das infecções virais estão associadas com a síndrome da imunodeficiência adquirida, inclusive

RSV, CMV, influenza, epstein-barr, varicela, sarampo, adenovírus, herpes simples.⁽²²⁾

O CMV é a segunda causa mais freqüente de infecção entre crianças com AIDS.⁽²⁶⁾

O potencial de transmissão nosocomial dos vírus respiratórios é alta. Isto se deve à eliminação prolongada do vírus, o que justifica o curso clínico mais arrastado nos pacientes HIV positivos. A sintomatologia e a evolução são semelhantes ao paciente soronegativo, sendo que as formas severas, com morbimortalidade elevada, ocorrem apenas quando há infecção simultânea com outros vírus ou agentes oportunistas (exemplo: *P. carinii*).^(10,27)

Vírus sincicial respiratório (RSV)

A infecção primária caracteriza-se inicialmente por sintomas do trato respiratório superior, tais como rinorréia e faringite, geralmente acompanhada por febre baixa.

Estes sintomas freqüentemente (33 a 40%) progridem para doença do trato respiratório inferior, tais como bronquiolite ou pneumonia. As infecções por RSV em pessoas infectadas pelo HIV não têm se mostrado mais severas do que na população geral. Considera-se que a alta proporção de crianças e de lactentes (80 - 90%) com infecção pelo HIV adquirida por via materna entrarão em contato com RSV nos primeiros dois anos de vida. Neste momento, o lactente nem sempre está imunocomprometido severamente. Com o tempo, estes lactentes desenvolverão supressão progressiva e então a doença fulminante por RSV pode ocorrer após reexposição.⁽²⁷⁾

O RSV em criança infectada pelo HIV freqüentemente resulta em pneumonia com uma carga viral elevada e uma taxa de mortalidade de 15% a 40%.⁽²⁸⁾

Diagnóstico laboratorial:

Detecção de antígeno para RSV (ELISA).
Imunofluorescência da secreção de nasofaringe: coleta nas primeiras 72 horas do início da virose respiratória.

Tratamento

Ribavirin aerossol: nebulização através de um gerador de pequenas partículas de aerossol (frasco contendo 20mg/ml - durante 12-18 horas /dia).⁽²⁹⁾

Uso questionável a IVIG contendo altos níveis de anticorpos neutralizadores de RSV 400mg/Kg/dia - 3 a 5 dias.

Outra modalidade de tratamento: anticorpos monoclonais neutralizantes específicos de RSV (em estudo).

Influenza

Infecções por influenza têm uma variedade de apresentações clínicas, indo desde gripes afebris até mesmo pneumonite fatal.

Influenza A e B podem causar doença severa, sendo que o tipo B está associado com doença mais séria na população pediátrica quando comparada com o grupo de adultos.

Há relatos de complicações de infecção pela influenza em crianças HIV positivas; entretanto, observa-se associação com outros patógenos.

Achado radiológico

Achado radiológico não específico, podendo encontrar desde condensação de lobo superior direito até infiltrado intersticial.

Diagnóstico laboratorial

Imunofluorescência para vírus da influenza A e B. Ag e AC para vírus da influenza, sensibilidade e especificidade em torno de 80%.

PCR (reação de polimerase em cadeia para influenza).⁽³⁰⁾

Diagnóstico definitivo

Histopatológico de espécime pulmonar obtido através de biópsia.

Tratamento

Amantadine⁽³¹⁾ - para vírus da influenza A - dose 5mg/Kg/dia 5 a 7 dias, ou Rimantadine (5mg/Kg/dia)⁽³¹⁾ - 5 a 7 dias.

Obs.: Estes antivirais são recomendados para crianças com idade superior a um ano.

Outra medicação: Amantadine + Ribavirin aerossol devem ser usados devido ao sinergismo e melhor atividade antiviral.

Ainda em estudo - inibidores da neuramidase eficazes para influenza A e B.

Vacinação com antígenos A e B para influenza A - é recomendada anualmente para todas as crianças infectadas pelo HIV.⁽³²⁾

Obs.: Estudos têm mostrado que não há aumento da carga viral pelo vírus HIV no sangue periférico de crianças que usaram a vacina trivalente inativa.

Adenovírus

O espectro de sintomas associados com adenovírus é grande. O comprometimento é tanto de vias aéreas superiores quanto inferiores.

Os adenovírus causam infecções mais severas em crianças infectadas pelo HIV. Em uma revisão de pacientes HIV positivos com infecção pelo adenovírus, a doença fatal foi documentada em aproximadamente 50% de 75 pacientes analisados.

Diagnóstico

Imunofluorescência de secreção nasofaríngea para o adenovírus.

Tratamento

Não existe até o momento medicação específica para o adenovírus.

Vírus do sarampo

O sarampo típico começa com pródomos de mal-estar, febre, coriza, conjuntivite e tosse. Aproximadamente 10 dias após a exposição, surgem o

Koplik ou outras alterações de cavidade oral, sendo que a exantema maculopapular aparece e se dissemina 14 dias após a exposição.⁽²⁷⁾

Há inúmeros registros de infecção por sarampo em crianças HIV positivas. O sarampo grave pode ocorrer independente da história prévia de imunização com vacinas de sarampo. Englund et al.⁽³³⁾, analisando 20 pacientes, 4 (20%) não desenvolveram o exantema típico do sarampo, porém evoluíram para a infecção fatal pela doença.

As complicações severas são vistas com muita frequência nos pacientes HIV positivas, chegando numa casuística de 15 pacientes (71%) que desenvolveram pneumonia e apenas 3 (14%) que tiveram encefalite. A morbimortalidade continua elevada nos países em desenvolvimento, como a África, em que o quadro fatal nos soropositivos chega a 28% em Zâmbia.

Diagnóstico

Identificação de células do vírus do sarampo – lavado broncoalveolar/urina/histopatológico.

Identificação da pneumonia de células gigantes - fragmento pulmonar.

Tratamento

Imunoglobulina específica para o vírus do sarampo previne ou atenua a doença se administrada até seis dias após a exposição – 0,5ml/Kg (max = 15 ml).⁽²⁷⁾

Vacinação para o sarampo com a vacina de vírus vivos atenuados é recomendada para a criança HIV positivas; entretanto, a mesma **não** deve ser aplicada em crianças com imunossupressão severa de acordo com seus níveis de CD₄.

Citomegalovírus (CMV)

Citomegalovirose é a mais comum infecção de transmissão perinatal, afetando 1 a 2 % de todos os lactentes nos EUA.

O vírus pode ser transmitido por via placentária, secreção oral, lágrimas, urina, leite materno, secreção vaginal, sêmen, hemoderivados e órgãos transplantados.

Ao ocorrer a infecção, o vírus permanece latente nas células mononucleares, podendo reativar quando o indivíduo é submetido a uma condição de imunossupressão. Reinfecção com cepas diferentes do vírus também pode ocorrer.

Entre as crianças infectadas pelo HIV, 30 a 65% também são infectados pelo CMV.

O citomegalovírus não é causa rara de pneumonia em criança imunodeprimida pelo vírus HIV; entretanto, como pode ser encontrado em concomitância a outros patógenos, o seu verdadeiro papel é difícil de ser determinado.

O estabelecimento de CMV como causa de pneumonite pode ser difícil e requer uma combinação de achados. Estes achados são os seguintes:⁽¹⁰⁾

1. Cultura positiva do tecido pulmonar ou de secreção.
2. Inclusão citomegálica típica em células pulmonares ou presença de Ag. de CMV ou CMV-DNA em tecido.
3. Ausência de outros patógenos.

Diagnóstico

Método clássico: visualização dos efeitos citopáticos do vírus em espécime de tecido (Figura 4).

Atualmente, métodos de confiabilidade:

1. Cultura rápida: ± 48 horas.
2. Teste de antigenemia: a detecção da proteína do vírus (pp. 65) por anticorpos monoclonais é a base para um teste de antígeno de CMV no sangue. É um teste importante para iniciar terapêutica anti CMV.
3. Detecção do DNA: através de PCR ou captura híbrida da DNA – podem permanecer positivos por 12-13 dias após iniciado tratamento.

Achado radiológico

Infiltrado intersticial difuso bilateral.

Vacinação para CMV: está em estudo a possibilidade de ser licenciada principalmente para adolescentes entre 11 e 13 anos.⁽³⁴⁾

Tratamento

Ganciclovir: 7,5-10mg/Kg/dia EV em duas doses.⁽²⁷⁾

Manutenção: 5mg/Kg/dia EV a cada 24 horas.

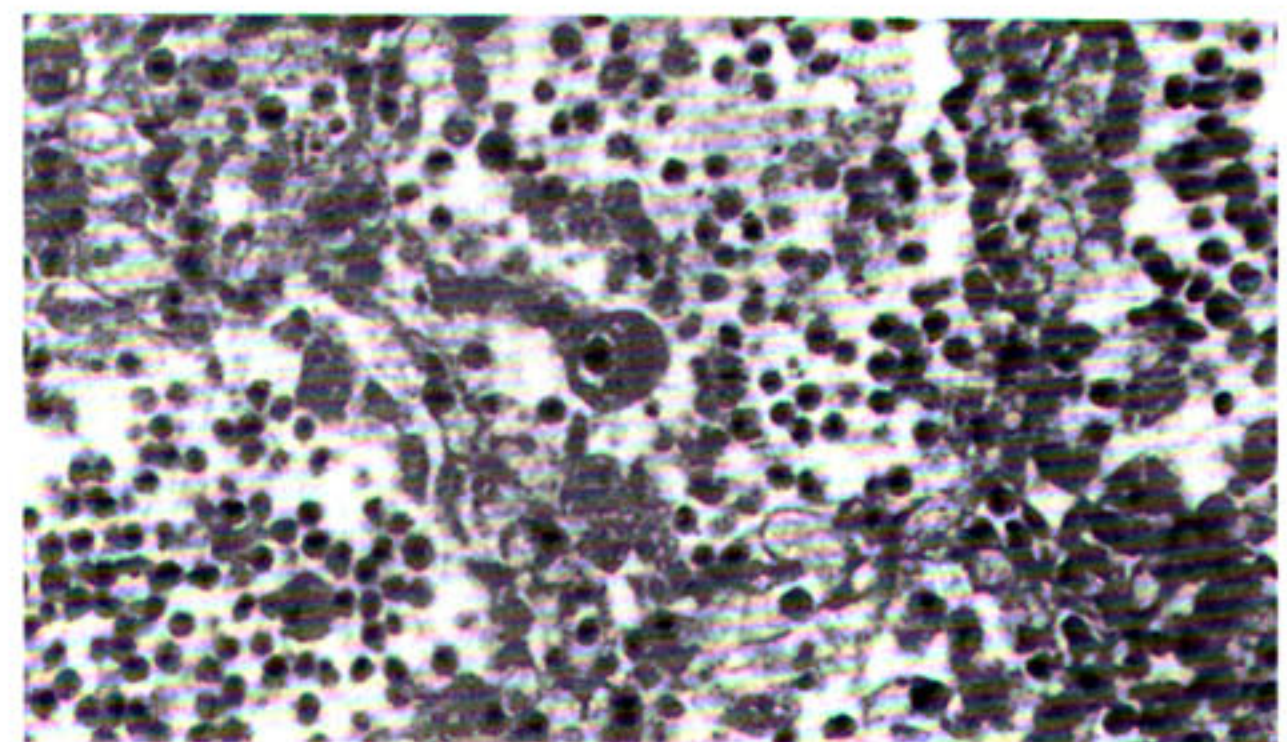


Figura 4

Fragmento de tecido pulmonar - Inclusões virais no revestimento alveolar com infiltrado inflamatório.

Prevenção

Crianças e adolescentes HIV positivas com $CD_4 < 50 /mm^3$: profilaxia com ganciclovir oral.⁽³⁵⁾

Cultura de urina para CMV para todos os filhos de mãe HIV positiva.

Herpes vírus - HSV

A transmissão do herpes vírus 1 e 2 pode ser vertical (mãe-filho), por contato direto com pele ou mucosa com o vírus e contato sexual.

Ambos os tipos de HSV podem estar associados com infecção respiratória, incluindo traqueobronquite (paciente imunocomprometido entubado) e pneumonia. Entretanto, o paciente imunodeprimido pode apresentar infecção disseminada.

Diagnóstico

Demonstração da presença do vírus ou do antígeno viral em tecido infectado.⁽²⁷⁾

Sorologia – não tem nenhum papel de importância na infecção aguda.

Achado radiológico

Infiltrado retículo nodular ou infiltrado intersticial.

Tratamento

Acyclovir: 5 - 10mg/Kg/ dose EV a cada 8 horas – 14 dias.⁽²⁷⁾

HSV resistente ao Acyclovir: Foscarnet – 40mg/Kg/ dose EV.⁽²⁷⁾

Prevenção de recorrência por HSV

Prevenção de recorrências severas e/ou frequentes – pode-se fazer terapia oral diária com acyclovir ou famciclovir.

Infecção por varicelazoster (VZV)

Crianças infectadas pelo HIV que são suscetíveis ao vírus varicelazoster (VZV), sem história de varicela ou herpes zoster e/ou soronegativos para VZV, devem evitar exposição com pessoas com varicela ou zoster.

Contatos domiciliares (pp. crianças), sem história de varicela, soronegativos para o HIV, devem ser vacinados para varicela, visto que assim não transmitirão VZV para seus contatos HIV infectados suscetíveis.⁽³⁵⁾

Vacinação

Vacina da varicela com vírus vivos atenuados – aos 12 ou 15 meses para crianças HIV infectadas

assintomáticas e não imunodeprimidas (isto é, categoria I do estado imunológico), caso contrário - em pacientes com imunossupressão severa - não deve ser feita.⁽³⁵⁾

Profilaxia

Imunoglobulina varicela zoster – para crianças HIV infectadas que tiveram contato estreito com pessoa com varicela ou zoster. Obs.: Deve ser feita dentro de 96 horas após contágio.

VI. Pneumonia intersticial linfóide/ hiperplasia nodular linfóide (LIP/ PLH)

Antes do início da infecção pediátrica pelo HIV, a LIP/PLH era uma patologia rara, observada somente em poucos pacientes com desordens auto-imunes.⁽¹⁰⁾

Desde o reconhecimento da AIDS pediátrica, as lesões pulmonares LIP e PLH têm sido vistas freqüentemente.

Em 1993, mais de 20% das crianças com AIDS registradas no CDC apresentavam LIP/PLH.⁽³⁶⁾

A história natural de LIP/PLH em crianças infectadas pelo HIV não têm sido claramente definida. Como a etiopatogênese não é bem entendida e nos exames histopatológicos não se evidencia bactérias, fungos, bacilos álcool ácidos resistentes, inclusões virais e parasitas, acredita-se que a desregulação do sistema imune possa exercer um papel na patogênese.

Há evidências de replicação viral pelo vírus de Epstein-barr nos pulmões de crianças com LIP/PLH e HIV positivas, sugerindo possível etiologia viral.⁽¹⁰⁾

Manifestações clínicas

A maioria das crianças são assintomáticas ou apresentam sintomas leves; assim, o diagnóstico é feito quando a criança tem mais de 12 meses.

A progressão da doença se caracteriza pelo desenvolvimento de:

- tosse crônica;
- sibilância;
- taquipnéia;
- Hipoxia - $PaO_2 < 85 < 90mmHg$;
- baqueteamento digital.

Evidências de hipertrofia e proliferação do tecido linfóide também estão presentes: linfadenopatia generalizada, parotidite e hepatoesplenomegalia.

O curso da doença é variável, pode ficar estabilizada por longos períodos de tempo em alguns, enquanto em outros uma doença progressiva e lenta

(meses a anos); leva ao desenvolvimento de falência respiratória crônica.

Achados radiológicos

Infiltrado reticulonodular bilateral⁽¹⁰⁾, raramente bronquiectasias (Figura 5).

Diagnóstico de suspeição

Tomografia computadorizada: imagem compatível com vidro fosco (Figura 6).

Diagnóstico de presunção

Quando dois ou mais dos sinais abaixo estão presentes:

- Rx compatível
 - Parotidite
 - TC > Imagem em vidro fosco
 - PaO₂ ≥ 85 < 90mmHg⁽³⁶⁾
 - Baqueteamento digital
- } + História de HIV/AIDS

Diagnóstico definitivo

Biópsia a céu aberto: histopatológico de fragmento de biópsia pulmonar.

Os três tipos de lesão linfóide pulmonar têm sido descritos em crianças HIV positivas:⁽¹⁰⁾

1. PLH; 2. LIP; 3. Desordens linfoproliferativas policlonais polimórficas de célula B. (Figura 7)

Esta última que leva a um envolvimento sistêmico é rara e acredita-se ser uma progressão paraneoplásica da LIP/PLH.

Fragmento pulmonar: pneumonia intersticial com maciça infiltração de linfócitos, plasmócitos e raros leucócitos polimorfonucleares.

Diagnóstico diferencial

PCP/CMV/pneumonia viral/tuberculose miliar.

Tratamento

Prednisona: 2 mg/Kg/dia.

O regime terapêutico deve ser iniciado se a criança apresentar taquipnéia, hipoxia, baqueteamento digital. Quando não apresenta melhora clínica: Cloroquina.

Anti-retrovirais: previnem a progressão de LIP/PLH, através da melhora do estado imunológico.

- Oxigenioterapia - quando necessário.
- Fisioterapia respiratória.
- Antibioticoterapia cíclica - quando há infecção secundária.

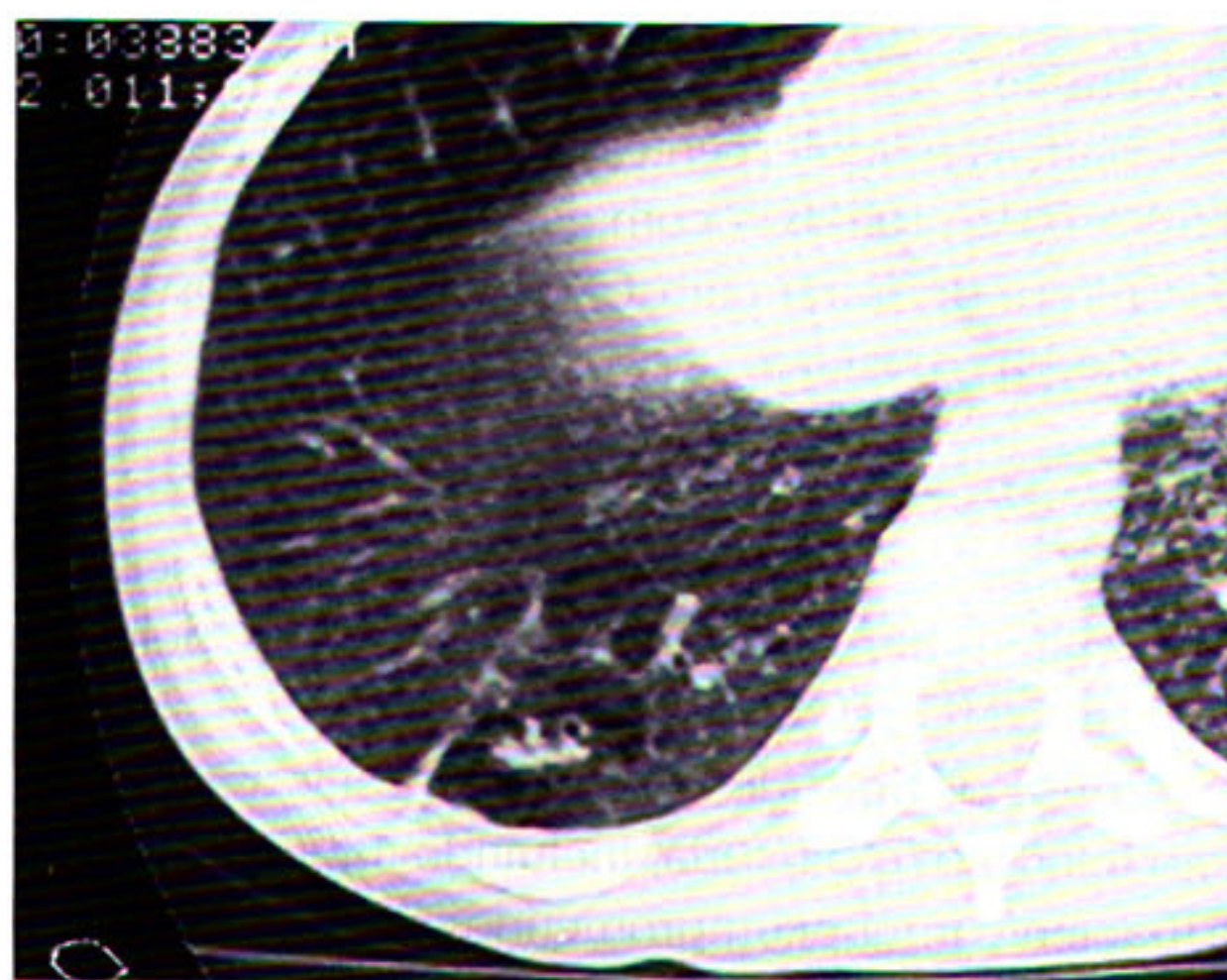


Figura 5 - A.L., masc. 3 anos

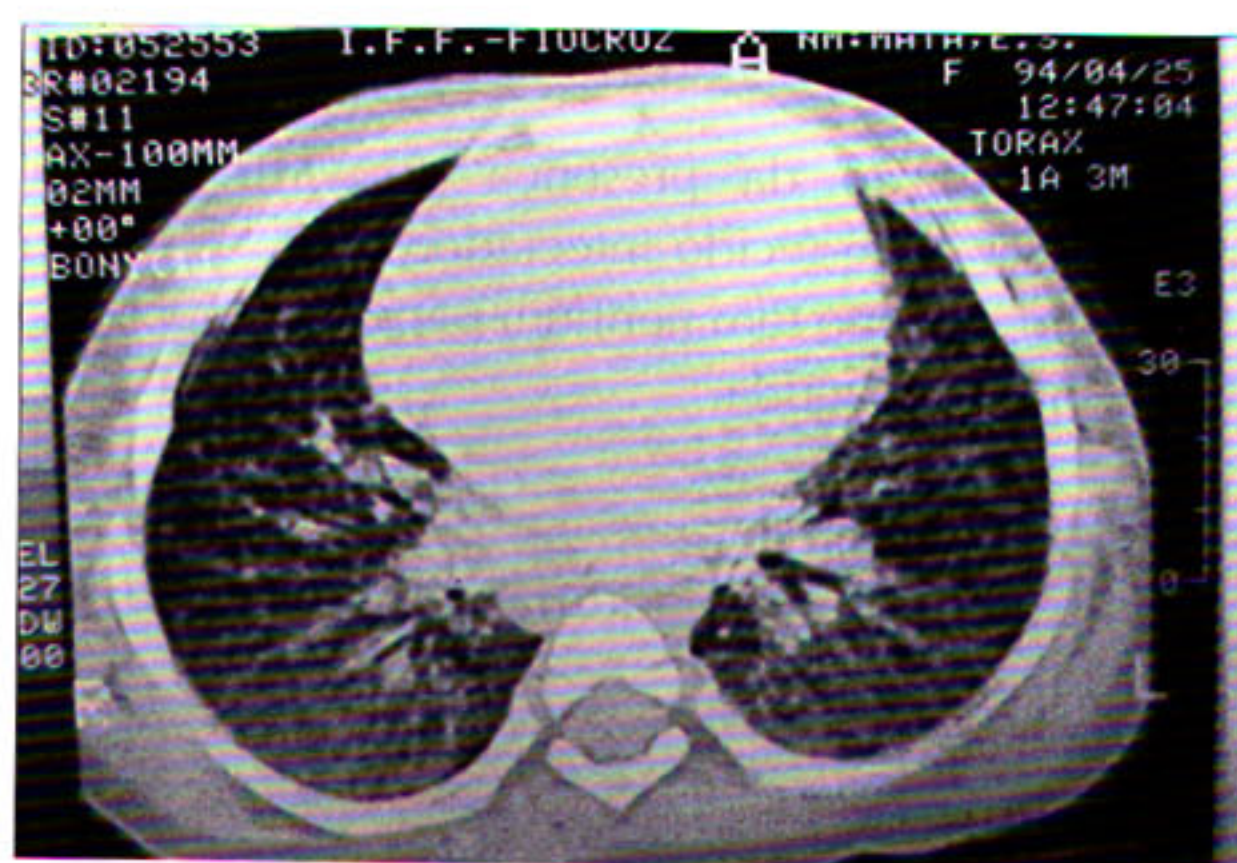


Figura 6 - E.B., Fem. 1,3 anos

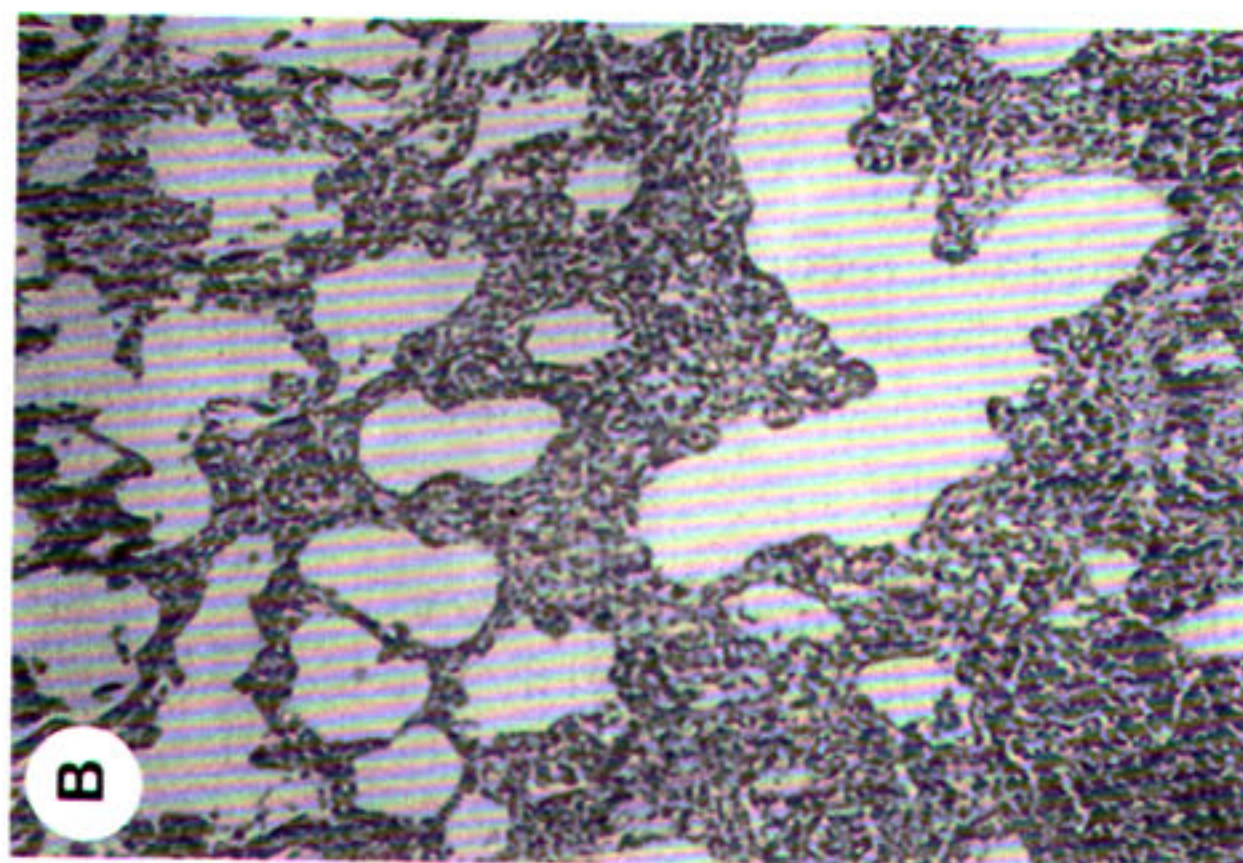


Figura 7 - Fragmento pulmonar - pneumonia intersticial com maciça infiltração de linfócitos, plasmócitos e raros leucócitos polimorfonucleares.

Monitorização regular

FC, FR, oximetria de pulso, parâmetros de crescimento, Rx.

Evolução

Devido ao curso arrastado da doença, observamos que em algumas situações o paciente apre-

senta pouco ganho de peso, hipoxia crônica e cor pulmonale necessitando em algumas ocasiões de suplemento de oxigênio.

VII. Tuberculose

A expectativa de acordo com a OMS é de aproximadamente 12 milhões de pessoas infectadas pelo bacilo da tuberculose em 2005. De aproximadamente 8,8 milhões de casos de tuberculose estimados que ocorreram em 1995, 8,4% ou 740.000 são atribuídos ao HIV.⁽³⁷⁾

A epidemia da AIDS propiciou recrudescência da tuberculose nos países desenvolvidos e a progressão da doença nos países em desenvolvimento. O impacto do HIV na epidemiologia da tuberculose é complexo e varia em diferentes países de acordo com: a prevalência de cada uma das infecções, variedade de fatores locais e, por último, da eficácia dos programas de controle.

Sabe-se que crianças que convivem com adultos do grupo de risco TB/HIV são de maior risco para adoecerem.

Embora a coinfeção em crianças seja responsável por uma pequena proporção na explosão mundial da TB/HIV, estudos de alta prevalência do HIV em crianças com tuberculose têm mostrado que as taxas são crescentes, similares às dos adultos.

É estimado que neste ano de 2000 teremos mais de 56.000 casos de tuberculose atribuível ao HIV em crianças.⁽³⁷⁾

Registros americanos têm demonstrado aumento das taxas de tuberculose extrapulmonar com ou sem doença pulmonar associada. Há relatos de 51% em menores de 13 anos comparados a 28% de todas as crianças sem AIDS.

A importância da coinfeção é subnotificada pelo fato de que as regiões com taxas mais elevadas de TB são exatamente aquelas onde o HIV é altamente prevalente ou se tornam, incluindo África, Índia, Ásia e parte da América do Sul.⁽³⁸⁾

Patogenia

Embora a infecção pelo HIV aumente a chance de reativação da tuberculose latente, aumenta também a manifestação da doença ativa após infecção recente.

O risco aumentado de TP em crianças infectadas pelo HIV depende do grau de exposição, de infecção após exposição e de aparecimento de doença.

Se a infecção ocorre, o adoecimento vai depender do grau imunossupressão. Estudos em áreas de

soroprevalência TP/HIV sugerem que o risco relativo total da tuberculose ativa em crianças infectadas pelo HIV é pelo menos 5 a 10 vezes maior do que em crianças HIV negativas.

O conhecimento do déficit imune em pessoas infectadas com HIV, resultando em suscetibilidade a tuberculose, permanece incompleto; entretanto, o déficit qualitativo e quantitativo de CD₄ e a produção anormal de γ interferon tem seu papel estabelecido.

Parece que há uma progressão de viremia pelo HIV em pessoas infectadas com TP do que as não infectadas pelo bacilo de Koch. Acredita-se que seja resultado da imunoestimulação e aumento da produção de citocinas associada a tuberculose, causando aumento de replicação viral.

Quadro clínico

- Febre mais de 15 dias, tosse, eventualmente desconforto respiratório e taquipnéia.
- Linfadenopatia.
- Hepatoesplenomegalia.

Considerar: PPD \geq 5 mm (indica infecção primária ou recente).

Obs.: Nas formas avançadas, o CD₄ está diminuído, e o PPD não reator; os testes cutâneos de sensibilidade retardada também demonstram anergia em 50% dos casos.

Diagnóstico

1. História de contágio domiciliar;
2. Clínico;
3. Radiologia;
4. Laboratório convencional: BAAR, cultura;
5. Histopatológico (Figura 8).
6. Laboratório de métodos rápidos: ADA, ELISA, BACTEC, PCR e sonda genética.

Achados radiológicos

Os achados radiológicos são variáveis, encontramos desde:

- Infiltrado focal nos lobos superiores ou infiltrado multilobar.
- Infiltrado intersticial.
- Cavitação.
- Adenopatia hilar - 50 % dos casos.⁽¹⁰⁾ (Figura 9)

Laboratório

O BAAR e a cultura são os elementos mais importantes na avaliação da tuberculose em crianças.

Esforços devem ser feitos para se obter material apropriado para cultura, são essenciais não somente para documentar a infecção por *M. tuberculosis*, mas para determinar a sensibilidade dos agentes anti TB.

Amostras de lavado gástrico/broncoalveolar, escarro (crianças maiores), sangue e material de biópsia, devem ser colhidos quando indicado.

A cultura para *M. tuberculosis* é um processo lento devido ao longo tempo de replicação do bacilo. Para as colônias aparecerem em meio sólido, leva-se pelo menos duas a três semanas, podendo levar seis a oito semanas.⁽³⁷⁾ Assim, os sistemas baseados em meio líquido são usados e podem diminuir substancialmente o tempo para positivar a cultura.

Os métodos tradicionais podem levar semanas para identificar espécies de micobactérias, enquanto os métodos rápidos, como captura híbrida do DNA, permitem-nos a identificação alguns dias após iniciado o crescimento das colônias.

Os testes de amplificação de ácido nucleico aplicados diretamente no escarro BAAR + e no lavado gástrico têm se tornado uma grande promessa para facilitar o diagnóstico no paciente pediátrico HIV positivo.⁽³⁸⁾

Tratamento^(38,39)

Tuberculose pulmonar:

- | | | |
|----------------------------|---|---------|
| Pirazinamida - 35mg/Kg/dia | } | 2 meses |
| Hidrazida - 10mg/Kg/dia | | |
| Rifanpicina - 10mg/Kg/dia | | |
| Hidrazida - 10mg/kg/dia | } | 4 meses |
| Rifanpicina - 10mg/Kg/dia | | |

Obs.: Esse tempo pode ser prolongado por mais três meses, caso se faça necessário

Profilaxia⁽³⁵⁾

Prevenção da doença

- Quando a infecção pelo HIV é confirmada, todos os pacientes devem ser submetidos a reação ao PPD.
- Pacientes pediátricos HIV positivos, PPD (reator ≥ 5mm de induração) devem ser submetidos ao Rx de tórax para afastar tuberculose em atividade.
- PPD (≥ 5 mm), HIV positivo, Rx de tórax normal, sem evidência de doença tuberculose em atividade, devem ser submetidos a quimioprofilaxia com hidrazida - 6 meses - 10mg/Kg/dia.
- Crianças infectadas pelo HIV, contactantes domiciliares de indivíduos bacilíferos, devem ser submetidos a quimioprofilaxia com hidrazida - 10mg/

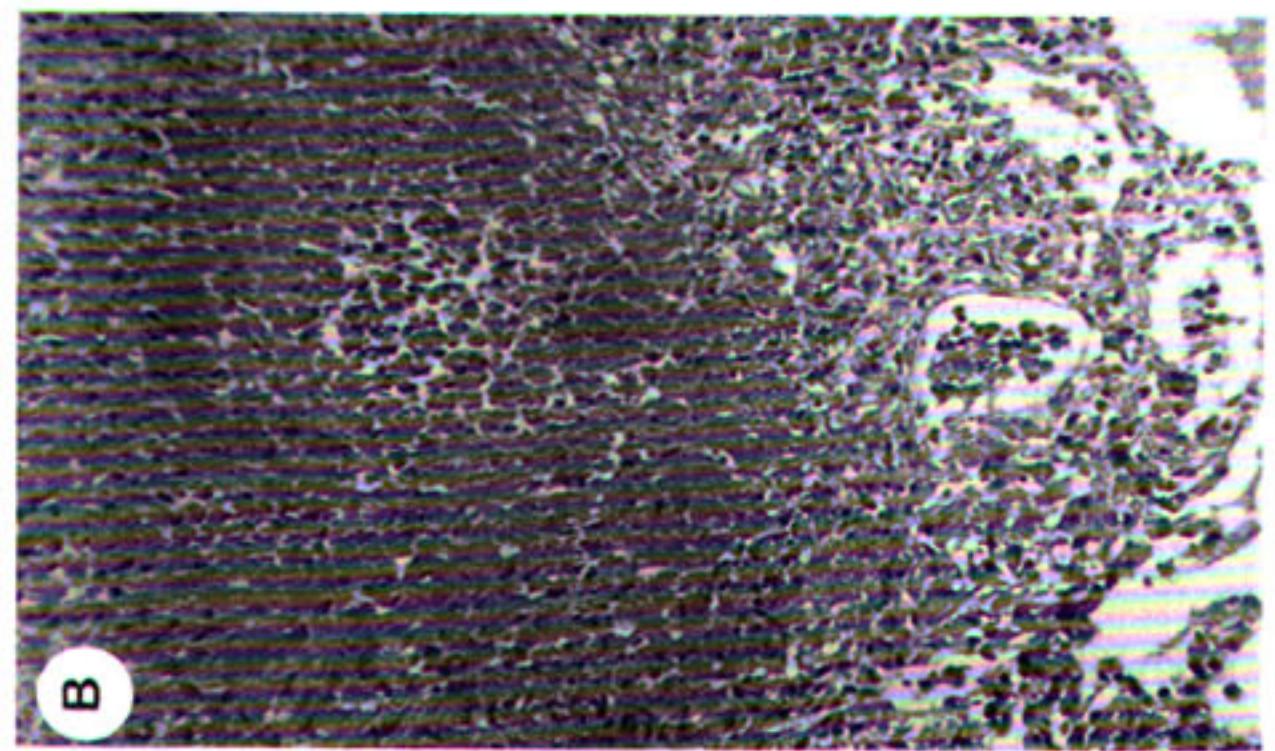


Figura 8
Fragmento pulmonar - Lesão miliar predominantemente exsudativa

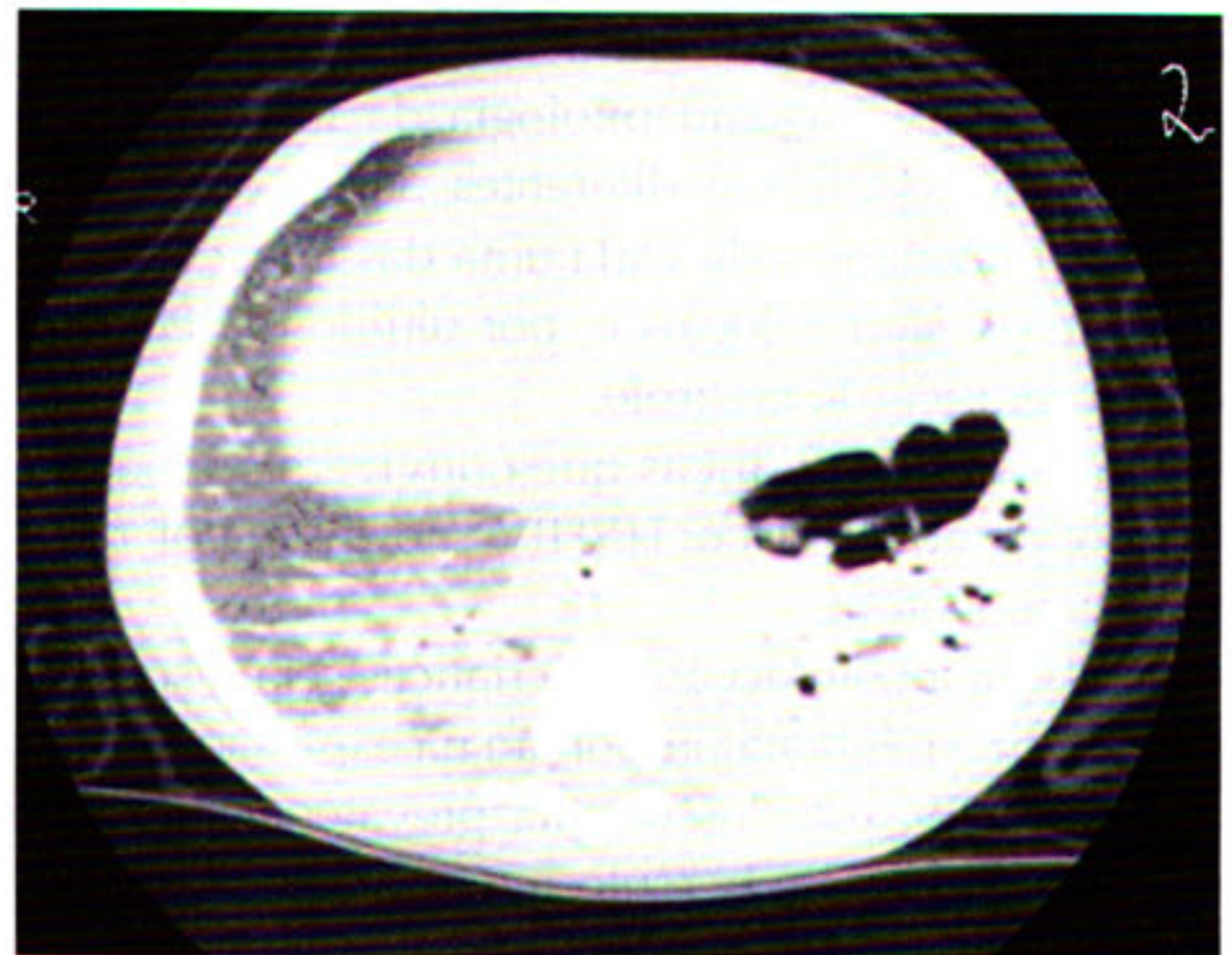


Figura 9
CA, Banos, masc.

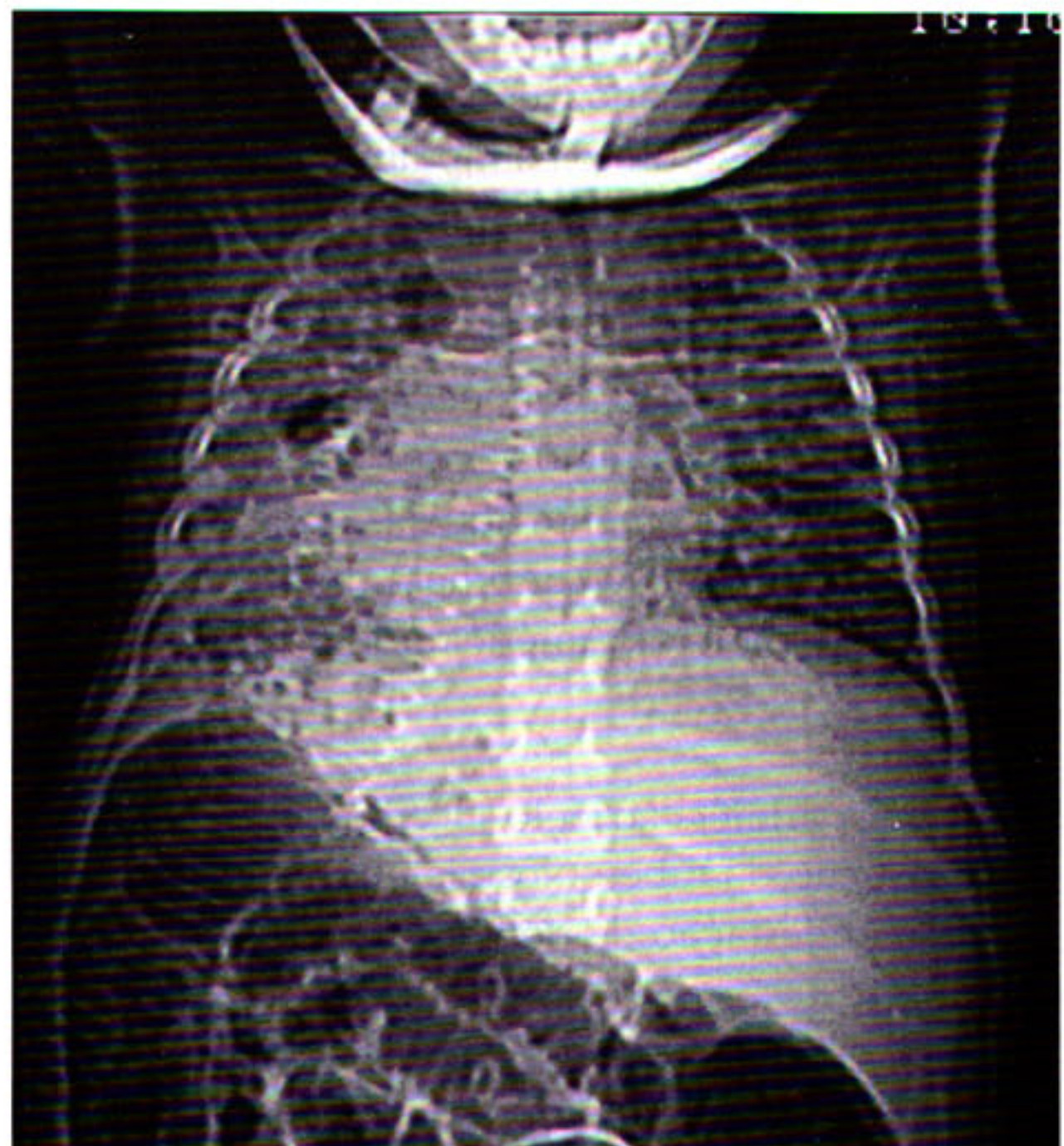


Figura 9a
CA, Banos, masc.

Kg/ dia; independente do resultado do PPD, idade ou cursos anteriores com a hidrazida.

- Crianças HIV positivas contactantes de adulto com tuberculose multirresistente: a quimioprofilaxia é feita com hidrazida 10mg/Kg/dia, podendo-se associar a rifampicina.

Recomendações⁽³⁵⁾

- Lactentes nascidos de mães HIV positivas devem ter seu PPD realizado na idade entre 9 e 12 meses e ser retestados anualmente.
- Crianças infectadas pelo HIV, morando na mesma residência de indivíduos PPD reator forte, devem ser avaliados quanto à tuberculose doença.
- A administração da vacina BCG pode ser feita na criança HIV positiva, de preferência imediatamente ao sair da maternidade. A vacina está **contra-indicada** na criança com AIDS.^(35,38)

Interação de drogas

Os pacientes pediátricos apresentam boa tolerância aos medicamentos. A alta incidência de anormalidade na função hepática em crianças HIV positivas, associada à intolerância ao TMP-SMX, indicam a monitorização da prova de função hepática.

Em crianças que fazem uso de inibidores de protease, o tratamento é problemático, devido à interação farmacocinética entre rifampicina e inibidores de protease.

A terapêutica concomitante (rifampicina + inibidores) pode resultar em níveis subterapêuticos dos inibidores de protease, com possibilidade de diminuir a eficácia e aumentar a chance de resistência aos inibidores de protease. As recomendações pediátricas específicas ainda não estão concluídas; talvez a melhor alternativa seja tratar primeiro a tuberculose, antes de iniciar os inibidores. Caso a criança esteja em curso terapêutico com os inibidores de protease ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, a melhor alternativa até o momento é suspender por dois meses e continuar com outra substância substituindo a rifampicina. A rifabutina é uma alternativa medicamentosa que pode ser usada em vigência dos inibidores, porém seu fator limitante é o custo. No momento, existem outros antiretrovirais, inclusive inibidores que podem ser usados com a rifampicina, mas não temos trabalhos em crianças.^(38,40)

VIII. Infecção pelo *mycobacterium do complexo avium intracellulare* (MAI)

A infecção pelo complexo *mycobacterium avium* disseminada ocorre na criança HIV positiva, com imunodepressão avançada. Está sendo reconhecida com maior frequência nas crianças infectadas pelo HIV⁽⁴¹⁾. Reservatórios ambientais de MAI são água, água do mar, solo e animais; embora não se saiba o exato modo de transmissão, acredita-se que o trato respiratório e gastrointestinal são portas de entrada.

O maior risco de disseminação é quando os valores de CD₄ são ≤ 100 linfócitos/mm³.^(35,43)

A doença pulmonar pelo *Mycobacterium avium intracellulare* é pouco encontrada em crianças com AIDS, embora o microorganismo possa ser detectado no lavado broncoalveolar. Os sintomas comumente encontrados são febre, sudorese noturna, perda de peso, neutropenia e hepatoesplenomegalia.

Diagnóstico radiológico

LSS, 13 anos, masculino, linfadenopatia mediastínica.

Diagnóstico definitivo

- Cultura do sangue ou do escarro.
- Ou histopatológico de fragmento pulmonar (Figura 10).

Tratamento⁽⁴¹⁾

- Claritromicina
- Rifabutina
- Etambutol

Eventualmente se usa uma quarta substância como: ciprofloxacina.

Profilaxia para MAI

Adolescentes com níveis de CD₄ ≤ 50 /mm³.

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas publicou um guia de prevenção de doenças infecciosas, incluindo MAI. Estas recomendações relacionam a contagem de CD₄ à idade na qual a profilaxia deve ser usada.⁽³⁵⁾

Profilaxias primárias para MAI em crianças com as seguintes contagens de CD₄.⁽³⁵⁾

Idade < 1 ano	CD ₄ < 750/mm ³
Idade (1 a 2 anos)	CD ₄ < 500/mm ³
Idade (2 a 6 anos)	CD ₄ < 75/mm ³
Idade (> 6 anos)	CD ₄ < 50/mm ³

Medicamentos^(35,42)

Primeira linha:

Azitromicina/semanal	20mg/Kg
Claritromicina/semanal	7,5mg/Kg 2x

Segunda linha:⁽⁴¹⁾

Azitromicina/diária	5mg/kg
Rifabutina/diária	5mg/Kg

Monitorização da toxicidade das drogas

Função hepática, fundo de olho, avaliação auditiva, bioquímica, hemograma, avaliação de sintomas gastrintestinais.

IX. Infecção pulmonar por fungos

Infecção fúngica é importante causa de morbimortalidade em criança imunocomprometida, inclusive AIDS.⁽⁴⁴⁾

Embora tenham ocorrido avanços na terapêutica antiretroviral para crianças HIV positivas, infecções fúngicas constituem um dos mais resistentes grupos de infecção oportunista, complicando a AIDS pediátrica.

O diagnóstico da maioria destas infecções permanece um desafio e, apesar de consideráveis avanços, seu manuseio clínico é dificultado pelo limitado número de agentes antifúngicos seguros com alta eficácia para pacientes imunocomprometidos nos quais seus mecanismos de defesa se encontram prejudicados.

Pessoas infectadas com HIV são suscetíveis: *candida albicans*, *criptococos neoformans*, *histoplasma capsulatum*, *coccidioides immitis*, *aspergillus fumigatus*.

Observa-se que 95% dos casos de histoplasmose, coccidioidomicose e criptococose são autolimitados e provocam poucos sintomas. A única evidência de infecção é a resposta imune que é manifestada pela reação cutânea tipo retardada positiva e a produção de precipitinas específicas e anticorpos fixadores de complemento.

O pequeno percentual que evolui para infecção pulmonar progressiva ou infecção disseminada clinicamente está associada aos déficits de imunidade mediada por célula.

A defesa central do hospedeiro contra estas infecções são os linfócitos, particularmente as células T helper. Os monócitos, macrófagos ativados, e células natural "Killer" também têm sido identificados, exercendo um papel na proteção contra estas micoses.

A defesa do hospedeiro contra aspergilose normalmente depende dos macrófagos alveolares, que previnem a germinação dos conídios de

aspergillus e PMN que danificam diretamente os elementos das hifas.

Especula-se que os PMN de crianças infectadas pelo HIV são menos eficazes em destruir hifas não opsonizadas de *A. fumigatus* quando o paciente tem uma contagem de $CD_4 < 25\%$ da normal por idade.

Pacientes com contagem de $CD_4 \geq 25\%$ do normal para idade têm atividade antifúngica normal quando comparada com os controles soronegativos.

O déficit funcional de polimorfonucleares e possivelmente de macrófagos explica a doença fúngica invasiva no paciente HIV positivo sem granulocitopenia.

Criptococose

A doença causada pelo criptococos neoformans ocorre com muito menos frequência na criança HIV positiva do que no adulto. Embora a via de transmissão seja respiratória⁽⁴³⁾, na criança encontramos predominantemente as formas extrapulmonares. A meningite é a forma extrapulmonar mais comumente encontrada.

Diagnóstico

- Febre, lesões cutâneas, tosse, cefaléia, confusão e letargia.

Diagnóstico radiológico

- Rx de tórax - infiltrado pulmonar (Figura 11).

Diagnóstico laboratorial

- Cultura no sangue e liquor para fungos, escarro (criança maior).
- Ag. na urina para *histoplasma capsulatum*.
- Detecção de antígeno no liquor.
- Biópsia pulmonar, ganglionar (Figura 12).

Tratamento^(44,45)

Anfotericina B: 0,5mg - 1,5mg/Kg/dose - a cada 24h.

Se o doente evoluir de forma estável após ± 2 semanas, iniciar fluconazol 12mg/Kg/dia (manter a longo prazo depois de um episódio de criptococose).

Histoplasmose

Embora crianças HIV positivas que residem ou visitam áreas endêmicas de *histoplasma capsulatum* não possam evitar exposição, sugere-se que aquelas com contagem de $CD_4 \leq 200$ células/ml devem evitar contato direto (galinha, pássaros e solo), sabendo do maior risco da doença.

Manifestações clínicas

Febre, tosse, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas, choque séptico.⁽⁴⁵⁾

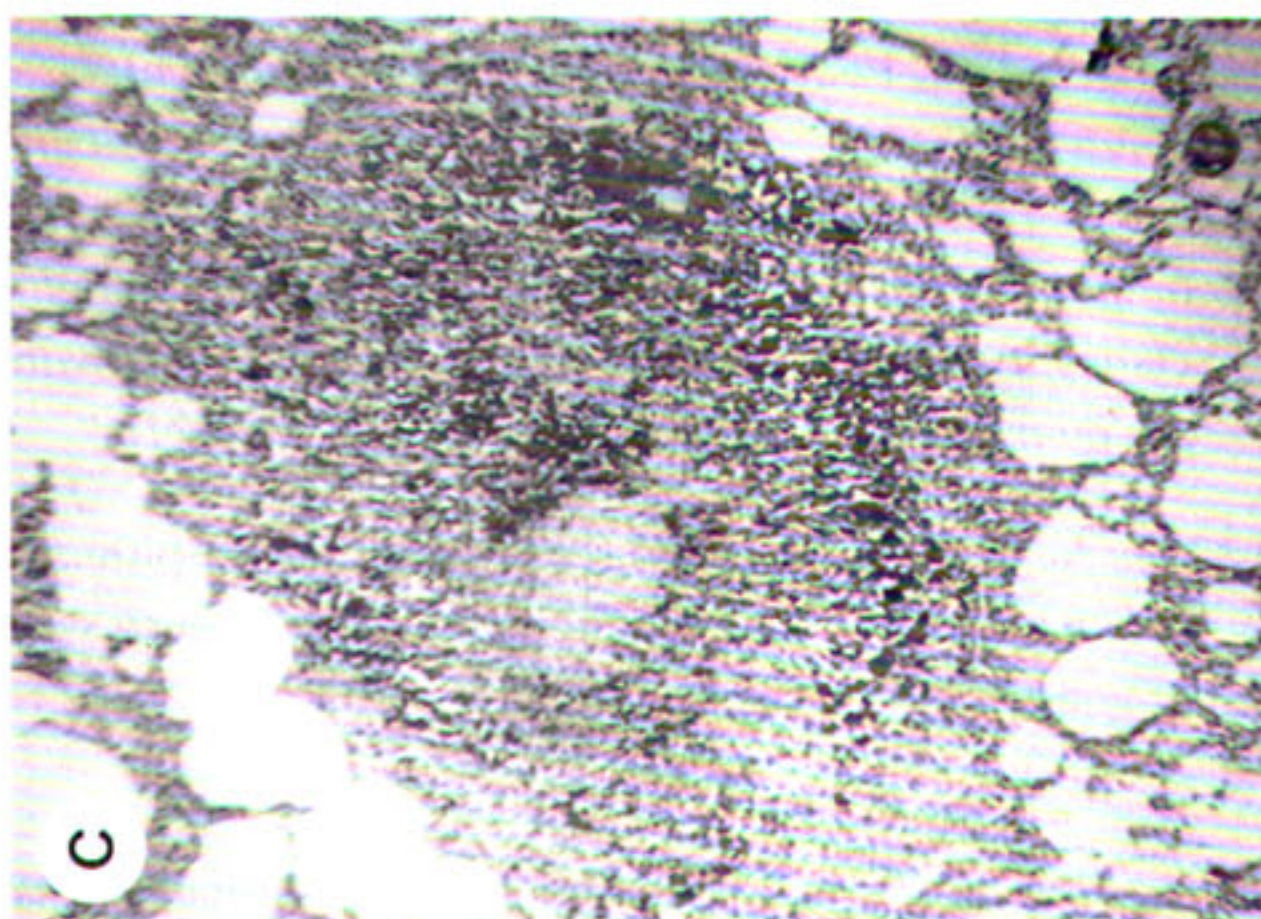


Figura 11

Fragmento de tecido pulmonar - nódulo caseoso, quase sem componente celular e numerosos BAAR, constituindo verdadeiras globias.

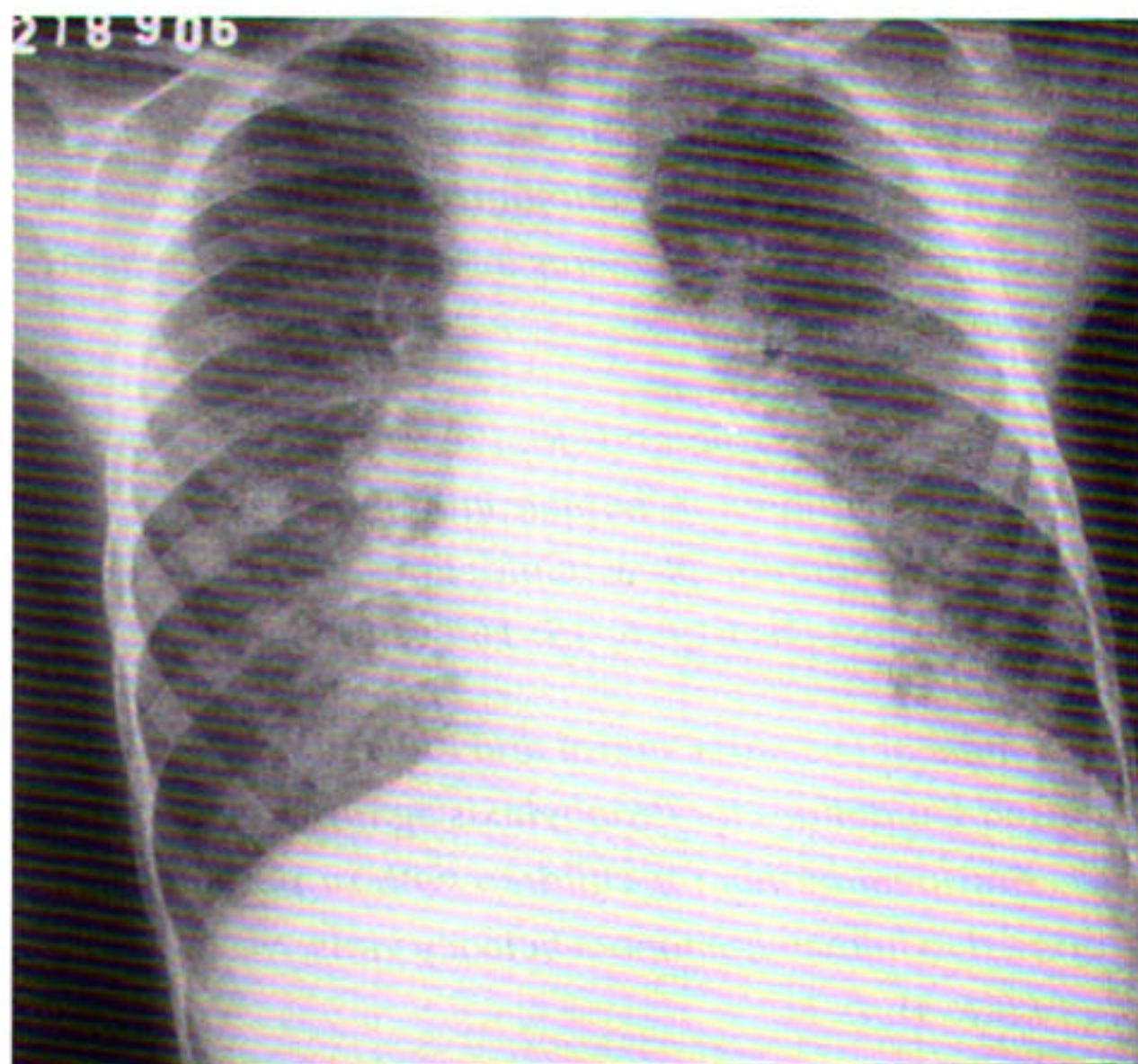


Figura 11

LCS, 12 anos, fem.

Achado radiológicos

Infiltrado pulmonar bilateral.

Diagnóstico

Rx de tórax, lavado broncoalveolar, exame direto (escarro de adolescentes).

Cultura do sangue para fungos, Ag. para histoplasma capsulatum (sangue e urina).

Biópsia pulmonar: exame histopatológico (Figura 13).

Tratamento

Anfotericina B - 0,5 - 1mg/kg/dia.

Itraconazol - 5 no máximo 12mg/Kg/dia.

Aspergilose

Até recentemente, pouco se conhecia sobre a aspergilose em crianças com AIDS. A doença nor-

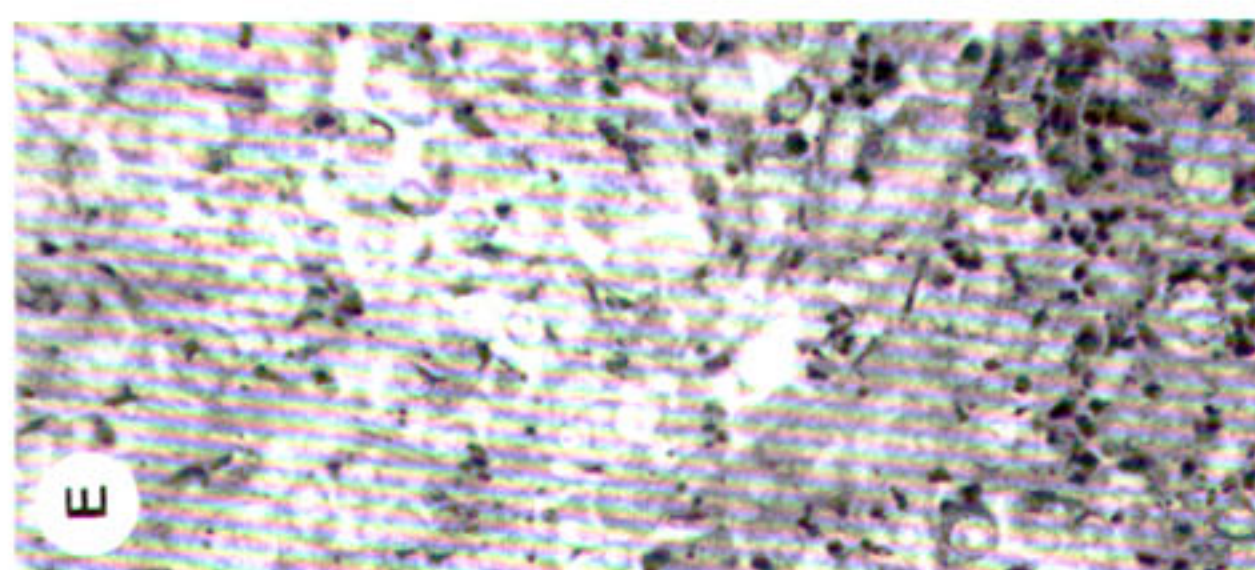


Figura 12

Fragmento pulmonar do lado corado pelo Muci-Carmin.

malmente ocorre numa fase de imunossupressão severa ($CD_4 < 100/ml$) e em pacientes com neutropenia mantida (> 7 dias).⁽⁴⁴⁾

Os achados clínicos mais encontrados são: febre, tosse e desconforto respiratório. Há história de pneumonia recorrente e febre mantida e dor tipo pleurítica.

Diagnóstico radiológico⁽⁴³⁾

Broncopneumonia, consolidação lobar ou segmentar, lesões nodulares múltiplas e cavitação.

A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução mostra nas lesões iniciais nódulos subpleurais e periféricos contíguos com os vasos pulmonares; também mostra lesões extensas da aspergilose invasiva.

É um dos exames mais sensíveis na detecção precoce de cavitação pulmonar.⁽⁴⁵⁾

Diagnóstico laboratorial

1. Suspeição - hifas em secreção respiratória de crianças HIV positivas.
2. Achado do *aspergillus fumigatus* ou *flavus* na secreção respiratória em paciente neutropênico: deve-se considerar aspergilose invasiva.

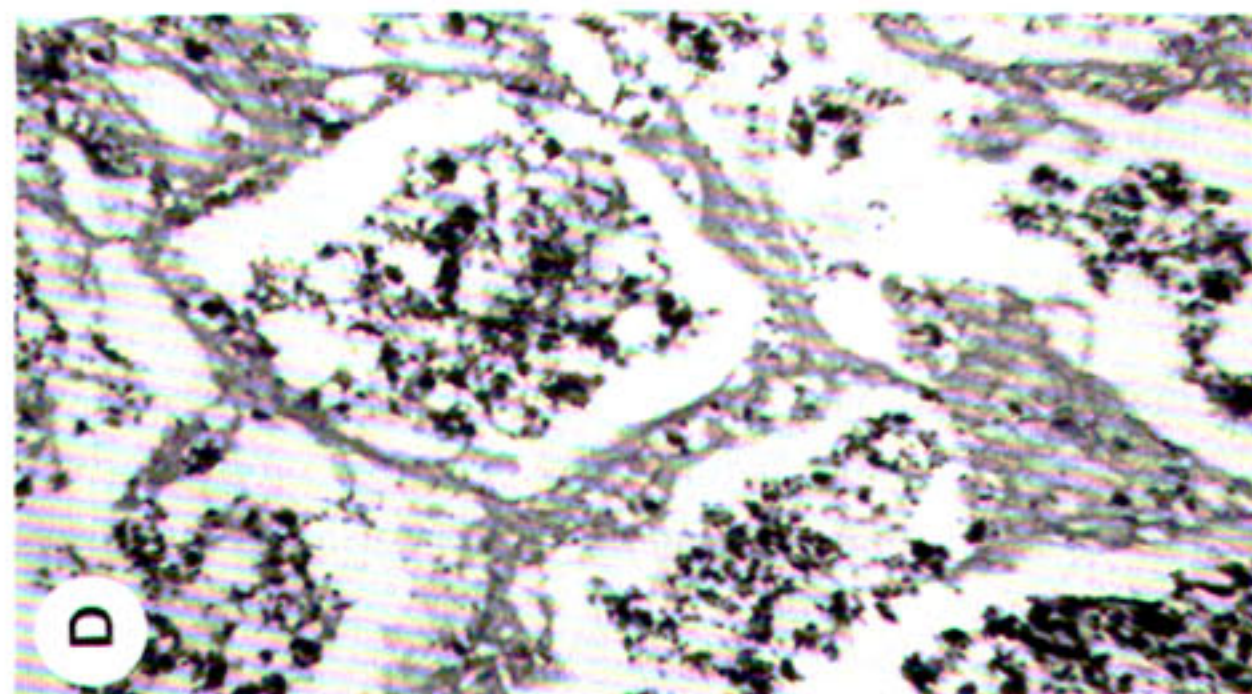


Figura 13 - Fragmento pulmonar - pneumonia intersticial da histoplasmosse - impregnação pela prata: numerosos fungos intra e extracelulares (Grocott).

Diagnóstico definitivo

Biópsia e cultura de fragmento pulmonar.

Tratamento

Anfotericina B: 1 a 1,5mg/Kg/dia manutenção de crianças estáveis.

Itraconazol 5 máximo 12mg/Kg/dia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-AIDS. Boletim epidemiológico. Ano XII, nº 3. Semana Epidemiológica. Junho a agosto de 1999.
- 2-Rigaud M, Pollack H, Leibovitz, et al. Efficacy of primary chemoprophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia during the first year of life in infants infected with human immunodeficiency virus type-1 J Pediatr 1994;125: 476-480.
- 3-Miller RF, Mitchell DM. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Thorax 1992; 47: 305-314.
- 4-Simonds RJ, Oxtoby MJ, Caldwell MB, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia among US children with perinatally acquired HIV infection. JAMA 1998; 270: 470-473.
- 5-Bernstein LJ, Bye MR, Rubinstein A. Prognostic factors and life expectancy in children with acquired immunodeficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. AJDC 1989; 143: 775-778.
- 6-Chokephaibulkit K, MD, Wanachiwanawin P, et al. *Pneumocystis carinii* severe pneumonia among human immunodeficiency virus-infected children in Thailand: the effect of a primary prophylaxis strategy. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 147-152.
- 7-Luca SB, Peacock CS, Hounnon A, et al. Disease in children infected with HIV in Abidjan, Côte D Ivoire. BMJ 1996; 312: 335-338.
- 8-Connor E, Bagarazzi M, Mcsherry G, et al. Clinical and laboratory correlates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children infected with HIV. JAMA 1991; 265: 1.693-1.697.
- 9-Mclaughing GE, MD, Virdee SS, et al. Effect of costeroids on survival of children with acquired immunodeficiency syndrome and *Pneumocystis carinii*- related respiratory failure. Pediatr J 1995; 126(5): 821-824.
- 10-Mcsherry GD. Human immunodeficiency virus related pulmonary infections in children. Semin. Respir Infect 1996; 11(3): 173-183.
- 11-Leibowitz E, Pollack H, Rigaud M, et al. Polymerase chain reaction is more sensitive than standard cytologic stains in detecting *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavages from human immunodeficiency virus type infected infants and children with pneumonia. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 714-716.
- 12-Vernon DD, Holzman BH, Lewis P, et al. Respiratory failure in children with acquired immunodeficiency syndrome-related complex. Pediatrics 1988; 82(2): 223-228.
- 13-Simonds RJ, Orejas G. *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis. In: Pizzo PA, Wilfert CM (eds.). Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998: 251-265.
- 14-Thea DM, Lambert G, Weldon J, et al. Benefit of primary prophylaxis before age in reducing the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a cohort of 112 human immunodeficiency virus infected infants. Pediatrics 1996; 97: 59-64.
- 15-Grubman S, MD, Simonds RJ. Preventing *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus infected children. New Guidelines for Prophylaxis. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 165-168.
- 16-Centers of Disease Control and Prevention. 1995 - Revised Guidelines for Prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. MMWR 1995; 44 (RR-4): 1- 11.
- 17-Simonds RJ, Lindegren ML, Thomas P, et al. Prophylaxis against pneumocystis against pneumonia among children with perinatally acquired HIV infection in the United States. N Engl J Med 1995; 332: 786-790.
- 18-Nachman AS, Muller BU, Mirochnick M, Pizzo PA. High failure rate of dapsone and pentamidine as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus infected children. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 1.004 -1.006.
- 19-Gatti G, Fioredda F, Lorusso C, Cruciani M, Bassetti. Alternative dapsone dosage regimen for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Pediatr.Infect Dis J 1996; 15: 183-184.
- 20-Wilfert C. Invasive bacterial infections in children with HIV infection. In: Pizzo PA, Wilfert CM (eds.). Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in Infants, children

- and adolescents. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998: 117-125.
- 21-Mao C, Herper M, Mac Intosh K, et al. Pneumococcal infections in human immunodeficiency virus infected children. *J Infect Dis* 1996; 173: 870-876.
- 22- Marolda J, Pace B, Bonforte RJ, et al. Pulmonary manifestations of HIV infection in children. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 231-235.
- 23-Redd SC, Rutherford GW, Sande MA, et al. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *J Infect Dis* 1990; 162: 1.012-1.017.
- 24-Gesner M, MD, Desiderio D, MS, et al. Streptococcus pneumoniae in human immunodeficiency virus type 1 infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 697-703.
- 25-Mofenson LM, Yogev R, MD, et al. Characteristics of acute pneumonia in human immunodeficiency virus infected children and association with longterm mortality risk. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 872-880.
- 26-Carver Tw, MD, Smith TF, MD. Pulmonary manifestations of pediatric AIDS. *Immunol and Allergy Clin of North Am* 1995; 15(2): 355-365.
- 27-Englund JÁ, King JC. Respiratory viral infections in children infected with HIV. In: Pizzo PA, Wilfert CM (eds.). *Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998: 227-249.
- 28-Chandwani S, Borkowsky W, Krasinski K, et al. Respiratory syncycial virus infection in human immunodeficiency virus infected children *J Pediatr* 1990; 117: 251-254.
- 29-Committee on Infections Diseases. Red Book 97 th ed. Elk Gove Village IL. American Academy of Pediatrics 1997: 443-447.
- 30-Gilbert L, Dakhama A, Bone BM, et al. Diagnosis of viral respiratory tract infections in children by using a reverse transcription-PCR panel. *J.Clin Microbiol* 1996; 34(10): 140-143.
- 31-Atmar RL, Baxter BD, Dominguez EA, et al. Comparison of reverse transcription-PCR with culture and other rapid diagnostic assays for detection of type A influenza virus. *J Clin Microbiol* 1996; 34(10): 2.604-2.606.
- 32-Douglas RG Jr. Prophylaxis and treatment of influenza. *N Engl J Med* 1990; 322: 443-450.
- 33-Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, Mc Carthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992; 267: 1.237-1.241.
- 34-Plotkin SA, MD. Vaccination against cytomegalovirus, the changeling demon. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18 (3): 13-26.
- 35-Centers of Disease Control and Prevention guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. United States: *MMWR* 1999; 48: 1-63.
- 36-Andiman WA, Shearer WT. Lymphoid interstitial pneumonitis. In: Pizzo PA, Wilfert CM (eds.). *Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998: 323-334.
- 37-Raviglione M, Snider D, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and a mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220-226.
- 38-Husson RN. Tuberculosis. In: Pizzo PA, Wilfert CM (eds.). *Pediatrics AIDS*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998: 139-156.
- 39-Programa Nacional da Tuberculose: estrutura e operacionalização. Ministério da Saúde (junho de 2000), no prelo.
- 40- Centers of Disease Control and Prevention. Short course preventive therapy for tuberculosis in HIV infected patients. *MMWR* 1998; 4(1):1-27.
- 41-Hoyt L, Oleske J, Holland B, et al. Non tuberculosis mycobacteria in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 35-41.
- 42-Chong CY, Husson RN. Lack of acceptance of guidelines for prevention of disseminated Mycobacterium avium complex infection in infants and children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1.131-1.135.
- 43-Hughes PA. Opportunistic infections in HIV infected children. *Immunol Clin of North Am* 1995; 15(2): 261-284.
- 44- Walsh TJ, Muller FC, et al. Fungal infections in children with HIV. In: Pizzo PA, Wilfert (eds.). *Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in Infants, children and adolescents*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998: 183-204.
- 45- Stokes DC. Respiratory infections in immunocompromised hosts in Taussig. *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby, 1999: 664-668. ■