

PRISCILA HELENA VANIN ALVES DE SOUZA

**FUNÇÃO PULMONAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA COM PNEUMONIA INTERSTICIAL**

CAMPINAS

2005

PRISCILA HELENA VANIN ALVES DE SOUZA

**FUNÇÃO PULMONAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA COM PNEUMONIA INTERSTICIAL**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para a obtenção do título de Mestre em Saúde da
Criança e do Adolescente, área de concentração em Saúde da
Criança e do Adolescente*

ORIENTADOR: MARCOS TADEU NOLASCO DA SILVA

CO- ORIENTADOR: JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

CAMPINAS

2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

So89f Souza, Priscila Helena Vanin Alves de
Função pulmonar de crianças e adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana com pneumonia intersticial / Priscila Helena Vanin Alves de Souza. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientadores : Marcos Tadeu Nolasco da Silva, José Dirceu Ribeiro

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doenças Pulmonares. 2. Pneumopatias. 3. Espirometria. 4. Adolescentes. 5. Testes de Função Respiratória. 6. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 6. AID . I. Silva, Marcos Tadeu Nolasco da. II. José Dirceu Ribeiro. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

(=1--1f---)

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva

Membros:

1. Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva

2. Prof. Dr. Emilio Carlos Elias Baracat

3. Profa. Dra. Maria Isabel de Moraes Pinto

**Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 2005

DEDICATÓRIA

A Deus.

Aos meus pais, Edgard e Leninha.

AGRADECIMENTOS

Demonstro meu agradecimento a estas pessoas que de alguma forma colaboraram com este trabalho.

Agradeço:

A Deus pela vida;

Aos meus pais, Edgard e Leninha, por todo amor, compreensão, apoio e exemplo de vida;

Ao meu irmão Edgard, à minha cunhada Maria Aparecida e ao meu sobrinho Neto por estarem presentes acompanhando e apoiando a cada dia a realização deste trabalho. Em especial ao Neto que com seu sorriso me alegrava e me reanimava;

Ao meu namorado Maurílio e sua família pelo carinho e incentivo;

À minha irmã Patrícia, ao meu cunhado Samir, ao meu irmão Rodrigo e à minha cunhada Lívia que mesmo na distância me acompanhavam e apoiavam;

Ao meu avô Guilherme Vanin (*in memorian*), exemplo de trabalho e fé, por ter sido tão presente em minha vida;

Aos demais familiares que me apoiaram e me incentivaram na realização deste trabalho;

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcos Nolasco por ter me aceito como orientanda, pelo seu exemplo profissional, por seus ensinamentos, por sua compreensão e empenho na concretização deste trabalho;

Ao meu co-orientador Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro pelo apoio, incentivo e contribuição na execução deste estudo;

À Maria Ângela Ribeiro por sua contribuição, incentivo e atenção concedida;

À Dra. Adyléia Toro por sua contribuição, apoio e atenção concedida;

À Dra. Marluce Vilela por acompanhar e incentivar a execução deste estudo;

À Simone, Yara, Maria Helena e Taís pela amizade e contribuições;

À Dra. Maraísa Centeville por sua contribuição e apoio;

À Dra. Cyanna Ravetti por disponibilizar os exames de ecocardiograma;

À Dra. Sílvia Mazon por sua contribuição na execução da pesquisa de anticorpos contra antígenos de EBV e pela atenção concedida;

Ao Dr. Francisco Aoki por sua contribuição na execução do exame de determinação da carga viral plasmática de HIV-1;

Aos pacientes e seus responsáveis que participaram deste trabalho;

Aos funcionários do CIPED Simone, Camila, Silvana, Milton e Sandra pela atenção concedida;

Aos funcionários do HC- UNICAMP;

Ao João Loch e Dr. Roque Savioli pelo apoio imprescindível;

À Tatiana Iwata e Thaís Mendes pela amizade e apoio em todas as horas;

Aos demais amigos e amigas que me incentivaram na execução deste trabalho;

À UNICAMP pela oportunidade.

*Não serei o poeta de um mundo caduco.
Também não cantarei o mundo futuro.
Estou preso á vida e olho meus companheiros.
Estão taciturnos mas nutrem grandes esperanças.
Entre eles, considero a enorme realidade.
O presente é tão grande, não nos afastemos.
Não nos afastemos muito, vamos de mãos dadas.*

Mãos Dadas - Carlos Drummond de Andrade

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>xxxi</i>
ABSTRACT	<i>xxxv</i>
1- INTRODUÇÃO	39
1.1- Aspectos gerais	41
1.2- Acometimento pulmonar na infecção pelo HIV	44
1.3- Hiperplasia linfóide pulmonar / pneumonia intersticial linfocítica	46
1.4- Prova de função pulmonar	48
2- OBJETIVOS	51
2.1- Objetivo geral	53
2.2- Objetivos específicos	53
3- HIPÓTESES	55
4- CASUÍSTICA E MÉTODOS	59
4.1- Modelo do estudo	61
4.2- População estudada	61
4.2.1- Critérios de inclusão.....	61
4.2.2- Critérios de exclusão.....	62
4.3- Procedimento de pesquisa clínica	63
4.3.1- Entrevista.....	63
4.3.2- Estadiamento da infecção pelo HIV.....	64
4.3.3- Avaliação nutricional.....	64
4.3.4- Oximetria.....	64

4.3.5- Prova de função pulmonar.....	65
4.3.6- Exames laboratoriais complementares.....	67
4.3.7- Coleta de dados clínicos e laboratoriais retrospectivos.....	69
4.4- Processamento dos dados.....	69
4.5- Análise dos resultados.....	70
4.6- Aspectos éticos.....	70
5- RESULTADOS.....	71
5.1- Características gerais da população estudada.....	73
5.2- Dados radiológicos e anátomo-patológicos no grupo com PI.....	75
5.3- Oximetria.....	76
5.4- Espirometria.....	76
5.5- Hemograma.....	83
5.6- Dosagem sérica de imunoglobulinas.....	84
5.7- Contagem de subpopulações linfocitárias.....	84
5.8- Determinação da carga viral plasmática de HIV-1.....	85
5.9- Pesquisa de anticorpos contra antígenos do EBV.....	86
5.10- Dados clínicos e laboratoriais retrospectivos.....	88
6- DISCUSSÃO.....	89
7- CONCLUSÃO.....	101
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
9- ANEXOS.....	115
10- APÊNDICES.....	123

LISTA DE ABREVIATURAS

%	por cento
ACTG	<i>AIDS Clinical Trial Group</i>
AIDS	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AZT	zidovudina
BALT	<i>bronchus-associated lymphoid tissue</i>
bpm	batimento por minuto
CD	<i>cluster determinant</i>
CDC	<i>centers for disease control and prevention</i>
CI	capacidade inspiratória
CIPED	Centro de Investigação em Pediatria
cm	centímetros
CMV	citomegalovirus
CRF	capacidade residual forçada
CVF	capacidade vital forçada
CVL	capacidade vital lenta
dL	decilitro
EBNA	antígenos nucleares do EBV
EBV	virus de Epstein-Barr
FC	frequência cardíaca
FCM	Faculdade de Ciências Médicas

FEF _{25%}	fluxo expiratório forçado em 25% do volume da capacidade vital forçada
FEF _{25-75%}	fluxo expiratório forçado médio em um segmento da curva da capacidade vital forçada
FEF _{25-75%} /CV(F)	razão do fluxo expiratório forçado médio em um segmento da curva da capacidade vital forçada e a capacidade vital forçada, utilizando a capacidade vital lenta nos casos nos quais esta tiver valor maior que 200mL do valor da capacidade vital forçada
FEF _{25-75%} /CVF	razão do fluxo expiratório forçado médio em um segmento da curva da capacidade vital forçada e a capacidade vital forçada
FEF _{50%}	fluxo expiratório forçado em 50% do volume da capacidade vital forçada
FEF _{75%}	fluxo expiratório forçado em 75% do volume da capacidade vital forçada
FEF _{máx}	fluxo expiratório forçado máximo
FR	freqüência respiratória
g	gramas
H ₀	hipótese nula
Hb	hemoglobina
HC	hospital das clínicas
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HIV-1	vírus da imunodeficiência humana do tipo 1
HLP	hiperplasia linfóide pulmonar
Ht	hematócrito
IgA	imunoglobulina de classe A
IgE	imunoglobulina de classe E

IgG	imunoglobulina de classe G
IgM	imunoglobulina de classe M
IL	interleucina
IMC	índice de massa corpórea
k=	kappa
Kg	kilograma
L	litro
LAFIP	Laboratório de Fisiologia Pulmonar
LBA	lavado broncoalveolar
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
mm ³	milímetros cúbicos
mrm	movimento respiratório por minuto
n	número
O ₂	oxigênio
PC	pneumopatia crônica
PCP	pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
PFP	prova de função pulmonar
PI	pneumonia intersticial
PIL	pneumonia intersticial linfocítica
S _a O ₂	saturação arterial de oxigênio
SIDA	síndrome da imunodeficiência humana
TFP	teste de função pulmonar

TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UA/mL	unidades arbitrárias por mililitro
VCA	antígenos do capsídio viral do EBV
VEF ₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CV(F)	razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada, utilizando a capacidade vital lenta nos casos nos quais esta tiver valor maior que 200mL do valor da capacidade vital forçada
VEF ₁ /CVF	razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada
VRE	volume de reserva expiratório
vs	versus

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1- Características gerais da população estudada.....	74
Tabela 2- Descrição dos dados radiológicos e anátomo-patológicos do grupo com PI.....	75
Tabela 3- Comparação dos valores das capacidades e dos volumes pulmonares entre os grupos com e sem PI.....	77
Tabela 4- Comparação dos valores dos fluxos pulmonares entre os grupos com e sem PI.....	79
Tabela 5- Comparação dos valores da relação FEF _{25-75%} /CV(F) entre os grupos com e sem PI.....	81
Tabela 6- Comparação dos valores da capacidade vital lenta, capacidade inspiratória e volume de reserva inspiratório entre os grupos com e sem PI.....	82
Tabela 7- Comparação dos valores de hemograma entre os grupos com e sem PI.....	83
Tabela 8- Comparação de níveis séricos de imunoglobulinas entre os grupos com e sem PI.....	84
Tabela 9- Comparação das subpopulações linfocitárias entre os grupos com e sem PI.....	84
Tabela 10- Comparação da carga viral plasmática do HIV-1 entre os grupos com e sem PI.....	85
Tabela 11- Comparação qualitativa de anticorpos anti-EBV entre os grupos com e sem PI.....	87
Tabela 12- Comparação quantitativa dos títulos de anticorpos anti-EBV entre os grupos com e sem PI.....	87
Tabela 13- Dados clínicos e laboratoriais retrospectivos dos pacientes com e sem PI.....	88

	<i>PÁG.</i>
Figura 1- Fluxograma do procedimento de pesquisa clínica.....	63
Figura 2- Comparação dos valores de VEF ₁ entre os grupos com e sem PI.....	77
Figura 3- Comparação dos valores de VEF ₁ /CV(F) entre os grupos com e sem PI.....	78
Figura 4- Comparação dos valores de FEF _{50%} entre os grupos com e sem PI.....	79
Figura 5- Comparação dos valores de FEF _{75%} entre os grupos com e sem PI.....	80
Figura 6- Comparação dos valores de FEF _{25-75%} entre os grupos com e sem PI.....	80
Figura 7- Comparação dos valores da relação FEF _{25-75%} /CVF entre os grupos com e sem PI.....	81
Figura 8- Comparação dos valores de FEF _{25-75%} /CV(F) entre os grupos com e sem PI.....	82
Figura 9- Comparação dos valores de carga viral plasmática de HIV-1 entre os grupos com e sem PI.....	86

RESUMO



INTRODUÇÃO: O acometimento pulmonar é observado em aproximadamente 80% das crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Tal acometimento pode ser devido a infecções pulmonares recorrentes ou especificamente associado ao HIV, constituindo o complexo hiperplasia linfóide pulmonar/pneumonia intersticial linfocítica (HLP/PIL). Este estudo teve como objetivo avaliar características fisiológicas, clínicas e imunológicas em crianças infectadas pelo HIV com pneumonia intersticial crônica (PI).

MÉTODOS: A população de estudo foi composta por 27 crianças infectadas pelo HIV, 9 com biópsia comprovando PI (4 PIL, 3 HLP E 2 PI não específica) e 18 no grupo controle (medianas de idade de 10,3 e 10,6 anos, respectivamente). Ambos os grupos realizaram teste de função pulmonar por espirometria e oximetria de pulso, avaliação clínica e imunológica baseada nos critérios do CDC, e avaliação do crescimento. Análise estatística foi realizada utilizando os testes estatísticos de Mann-Whitney, Teste "t" de Student, Teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher. Foram consideradas significativas diferenças com valor de "p" menor ou igual a 0,05.

RESULTADOS: As crianças com PI apresentaram valores significativamente mais baixos de VEF₁ (média de 82,44%; p = 0,04), relação VEF₁/CV (média de 85,72%; p = 0,02) FEF_{25-75%} (média de 79,11%; p = 0,01), relação FEF_{25-75%}/CV (média de 0,81%; p= 0,01), FEF_{50%} (média de 71,22%; p = 0,02) e FEF_{75%} (média de 55,44%; p = 0,009). Observou-se que o grupo com PI apresentou maior gravidade clínica (7 vs 0 na categoria C; p < 0,001), baixo peso para idade (percentil com mediana de 2; p=0,007), baixa altura para idade (percentil com mediana de 2; p=0,005) e valores mais elevados de carga viral (mediana de 7.330 cópias/mL; p=0,009). A análise retrospectiva de dados das crianças com PI demonstrou valores significativamente mais baixos de contagem de linfócitos T CD4⁺ (mediana de 0,23; p = 0,007) e da relação CD4/CD8 (mediana de 0,28; p = 0,007), maiores níveis de IgG (mediana de 3.090 mg/dL; p = 0,03) e carga viral (mediana de 115.500; p = 0,04), maior número de esquemas antiretrovirais (mediana de 5; p < 0,001) e de internações (mediana de 3; p < 0,001).

CONCLUSÃO: Na população de estudo, crianças com PI crônica apresentaram um padrão de doença obstrutiva de grandes e pequenas vias aéreas, e maior gravidade de marcadores clínicos, imunológicos e virológicos.

ABSTRACT



BACKGROUND: Pulmonary compromise is observed in as much as 80% of human immunodeficiency virus (HIV)-infected children. Such compromise may be due to recurrent lung infections or specifically related to HIV, composing the pulmonary lymphoid hyperplasia / lymphoid interstitial pneumonitis (PLH/LIP) complex. This study aimed to evaluate physiological, clinical and immunological features in HIV-infected children with chronic Interstitial Pneumonitis (IP).

METHODS: 27 HIV-infected children, 9 with biopsy-proven IP (4 LIP, 3 HPL and 2 nonspecific IP) and 18 controls (median ages, 10.3y vs 10.6y) were enrolled. Both groups underwent lung function testing by spirometry and pulse oxymetry, clinical and immune assessment by CDC standards, and growth assessment. Statistical analysis was done by Mann-Whitney, Student's "t" Test, Chi-Square or Fisher's exact test (significance level, $p < 0.05$).

RESULTS: Children with IP showed significantly lower values of FEV₁ (mean of 82.44%; $p = 0.04$), FEV₁/VC ratio (mean of 85.72%; $p = 0.02$), FEF_{25-75%} (mean of 79.11%; $p = 0.01$), FEF_{25-75%}/VC ratio (mean of 0.81%; $p = 0.01$), FEF_{50%} (mean of 71.22%; $p = 0.02$) and FEF_{75%} (55.44%; $p = 0.009$). IP children were more likely to be in CDC clinical category C (7 vs 0; $p < 0.001$), to have low weight for age (percentile with median of 2; $p=0.007$), low height for age (percentile with median of 2; $p=0.005$) and higher values of viral load (median of 7.330 copies/dL; $p=0.009$). The retrospective analysis of IP children features showed significantly lower values of CD4⁺ T-cell count (median of 0.23; $p = 0.007$), lower CD4/CD8 ratios (median of 0.28; $p = 0.007$), higher IgG levels (median of 3.090mg/dL; $p = 0.03$) and HIV-1 viral load (median of 115.500; $p=0.04$), a higher number of antiretroviral schemes (median of 5; $p < 0.001$) and more hospital admissions (median of 3; $p < 0.001$).

CONCLUSION: In the study population, children with chronic IP showed a pattern of obstructive large and small airways disease, and higher severity of AIDS, according to clinical, immunological and virological markers.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Aspectos gerais

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) foi inicialmente descrita em indivíduos homossexuais do sexo masculino e em usuários de drogas intravenosas. Em 1983, antes mesmo da descoberta do vírus da imunodeficiência humana (HIV) como seu agente causal, casos suspeitos de AIDS em crianças já haviam sido descritos aos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Nessa época foram iniciadas as primeiras publicações descrevendo o quadro clínico da AIDS na população pediátrica, compreendida entre zero e 13 anos de idade, denotando diferenças em relação à definição utilizada para adultos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1982; RUBINSTEIN et al., 1983).

Na população pediátrica, a principal forma de transmissão do HIV é a vertical ou perinatal, caracterizada pela passagem do vírus da mãe infectada para o seu filho durante a gestação, parto ou amamentação. Uma série de fatores está associada a uma maior chance de transmissão vertical: aleitamento materno; maior carga viral materna durante o ciclo gravídico-puerperal; presença de doenças sexualmente transmissíveis nesse período; estágio evolutivo da doença da mãe; características genótípicas da mãe e da criança; diferentes linhagens virais, entre outros (COHAN, 2003). Em 1994, o ensaio clínico do AIDS Clinical Trial Group (ACTG) 076 demonstrou que a administração da zidovudina (AZT) durante a gravidez, parto e nas primeiras 6 semanas de vida, reduzia a taxa de transmissão perinatal do HIV de 25,6% para 8,3%. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1994). Estudos mais recentes demonstram que uma estratégia de prevenção da transmissão vertical envolvendo a gestação, o momento do parto e o período pós-natal pode reduzir a transmissão para níveis entre zero e 2%. As principais medidas para se alcançar este objetivo atualmente incluem o uso de antiretrovirais combinados, a cesariana eletiva, o uso de AZT no momento do parto e nas primeiras 6 semanas de vida do lactente, bem como a contra-indicação do aleitamento materno. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

A classificação atual para infecção pelo HIV em crianças foi estabelecida em 1994 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1994). Tal sistema foi adotado com adaptações pelo Ministério da Saúde do Brasil. Este sistema classifica as

crianças infectadas segundo três parâmetros: definição do diagnóstico da infecção, manifestações clínicas e avaliação imunológica (anexo 1). É importante destacar que, enquadrada em uma categoria, a criança não poderá ser reclassificada mesmo que haja melhora do estado clínico e imunológico frente a uma dada abordagem terapêutica (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Cerca de 10% a 15% das crianças infectadas evoluem com imunodepressão precoce e deterioração clínica nos primeiros dois anos de vida, caracterizando padrão de progressão rápida. A maior parte, 50% a 70%, apresenta padrão de evolução intermediário, em que predominam sinais e sintomas leves nos primeiros 5 anos de vida. Um terceiro grupo, cerca 10 a 15%, tem progressão lenta e livre de manifestações da doença até 8 anos de idade (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Um estudo prospectivo observou a história natural da infecção vertical pelo HIV em 124 crianças infectadas durante 7 anos. Menos de 10% das crianças foram tratadas com AZT ou gamaglobulina intravenosa antes dos 6 meses de idade, aumentando para, aproximadamente, 40% depois dos 3 anos de vida. Foi estimado que 23% das crianças apresentaram doença determinante de AIDS antes de 1 ano de idade e, aproximadamente, 40% aos 4 anos de idade. O óbito ocorreu em 10% antes de 1 ano de vida e em 28% antes dos 5 anos de idade. Dois anos após o diagnóstico de AIDS, estimou-se que 48% das crianças continuavam vivas (EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1994).

Em um estudo longitudinal abordando as alterações imunológicas em 675 crianças com exposição perinatal ao HIV-1 (58 infectadas sem sintomas, 203 infectadas com sintomas e 414 não infectadas), De MARTINO et al. (1991) relataram que as crianças infectadas com sintomas apresentaram, do nascimento até 1 mês de vida, valores significativamente mais baixos de linfócitos T CD4⁺, e valores significativamente mais altos de Imunoglobulina de classe A (IgA) e de classe M (IgM) que as crianças infectadas sem sintomas e as não infectadas. Também foi observado aumento dos níveis de Imunoglobulina de classe G (IgG), de 1 aos 6 meses de idade, e aumento da contagem de linfócitos T CD8⁺, dos 13 aos 24 meses de idade. As crianças infectadas sem sintomas diferiram das não infectadas apenas dos 13 aos 24 meses de idade, diminuindo a contagem de linfócitos T CD4⁺ e aumentando a de linfócitos T CD8⁺. Alterações imunológicas

progressivas foram encontradas nos pacientes infectados com sintomas com condições clínicas graves e 69 faleceram, demonstrando que as anormalidades imunológicas estavam correlacionadas com a condição clínica.

THORNE et al. (2002) descreveram as características clínicas, imunológicas e virológicas das crianças com infecção vertical pelo HIV com 10 ou mais anos de idade. Foram avaliadas 34 crianças com mediana de idade de 11,4 anos (extremos de 10,1 e 15,9 anos). Em relação à categoria clínica, segundo a classificação determinada pelo CDC, três continuavam assintomáticas, seis estavam classificadas na categoria A, dezessete na categoria B e 7 na categoria C. Quanto a categoria imunológica, dezoito estavam na categoria 1, onze na categoria 2 e 3 na categoria 3. Onze crianças, todas em terapia antiretroviral, apresentaram número de cópias do HIV no plasma (carga viral) indetectável. Vinte e quatro crianças estavam utilizando 3 ou mais antiretrovirais, e 3 não estavam utilizando antiretrovirais.

CENTEVILLE et al. (2005) realizaram um estudo sobre a gravidade clínica e o crescimento de um grupo de crianças brasileiras infectadas pelo HIV-1, demonstrando que as crianças com maior gravidade clínica, classificados na categoria C, apresentaram menores valores das relações altura/idade e peso/idade.

SHEARER et al. (2000) observaram, durante 5 anos, 3 grupos de crianças expostas a infecção pelo HIV-1. O grupo I foi formado por 205 crianças infectadas pelo HIV-1. O grupo II foi avaliado a partir de um estudo prospectivo e dividido em: grupo IIa, formado por 93 crianças infectadas e, grupo IIb, formado por 463 crianças expostas mas não infectadas. Foram avaliadas alterações cardíacas, pulmonares e imunológicas nos diferentes grupos, observando-se as diferenças entre crianças com e sem progressão rápida. Os progressores rápidos foram definidos como aqueles que apresentaram uma doença determinante de AIDS nos 2 primeiros anos de vida (exceto Hiperplasia Linfóide Pulmonar / Pneumonia Intersticial Linfocítica - HLP / PIL) ou imunossupressão grave no primeiro ano de vida. No grupo IIa, 45 crianças (48,4%) foram classificadas como progressoras rápidas devido a baixa contagem de linfócitos T CD4⁺, ou ao desenvolvimento de sintomas classificados na categoria C ou por ambos. No grupo I, 71 (34,6%) foram classificadas como progressoras rápidas e somente 22 (10,7%) das crianças permaneceram

assintomáticas durante o estudo. A progressão rápida da doença na criança infectada pelo HIV-1 mostrou-se associada ao aumento da carga viral plasmática do vírus, à diminuição de linfócitos T CD8⁺ e a significativas alterações funcionais cardíacas e pulmonares, tais como aumento da frequência respiratória e cardíaca.

1.2- Acometimento pulmonar na infecção pelo HIV

A doença pulmonar e o progressivo acometimento respiratório contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade dos pacientes pediátricos infectados pelo HIV. Relatos de séries clínicas sugerem que cerca de 80% das crianças infectadas pelo HIV desenvolvem doença pulmonar no curso de sua evolução. Tal acometimento pode ocorrer especificamente em consequência da ação do HIV, de co-fatores (como o vírus de Epstein-Barr - EBV) e da resposta imune no tecido pulmonar, como o complexo HLP / PIL. (ANDIMAN e SHEARER, 1998; BECK et al., 2001). Adicionalmente e de forma muito importante, infecções bacterianas (causadas principalmente por *Streptococcus pneumoniae* e *Mycobacterium tuberculosis*), virais (*Citomegalovirus*) ou fúngicas (*Pneumocystis carinii*) também acometem o trato respiratório (RUBINSTEIN et al., 1988; ANDIMAN e SHEARER, 1998). Tais processos, de acordo com o agente etiológico e a resposta do hospedeiro, podem apresentar curso clínico agudo, crônico ou recorrente. A infecção crônica das células envolvidas na resposta imune do parênquima pulmonar desencadeia uma ativação imune persistente que, evolutivamente, resulta em alterações histológicas características (BECK et al., 2001).

Podemos classificar como possível portadora de uma pneumopatia crônica ou recorrente, merecendo, portanto, uma investigação cuidadosa aquela criança que apresente: tosse diária (ou quase diária) por 3 meses; mais de uma pneumonia nos últimos 2 anos; sibilos (no mínimo 7 dias no mês) por 3 meses, no último ano; radiografia de tórax com alteração persistente por 3 meses. A abordagem sistematizada das pneumopatias crônicas (PC) na infância tem sido dificultada pela existência de muitas possibilidades etiológicas e pelos sintomas respiratórios inespecíficos (REIS et al., 1999).

RUBINSTEIN et al. (1986) relataram dados clínicos, radiológicos e laboratoriais de crianças infectadas pelo HIV com pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) ou com HLP. Foram avaliadas 15 crianças através de biópsia pulmonar, sendo observada PCP em 8 crianças, a HLP em 6 e a pneumonia intersticial inespecífica em uma. As crianças com PCP apresentaram hipoxemia mais grave em comparação às crianças com HLP. No entanto, as crianças com HLP apresentaram baqueteamento digital, maiores níveis séricos de IgG e maior faixa etária.

TORO (1999) realizou uma pesquisa sobre as alterações pulmonares em 48 crianças brasileiras infectadas pelo HIV-1, no período entre dezembro de 1994 e outubro de 1998. Foi observado que as crianças com pneumonia aguda de provável etiologia bacteriana apresentaram aspectos clínicos, radiológicos e de resposta à terapêutica semelhantes aos descritos em crianças não infectadas pelo HIV, sendo este diagnóstico realizado em 87,5% dos pacientes. A alteração da imagem do radiograma de tórax por mais de 3 meses pode ser confirmada pela tomografia de tórax de alta resolução em 81,4% dos exames, e a broncoscopia não constituiu um bom auxílio para o esclarecimento etiológico dessas alterações. Já a biópsia pulmonar esclareceu o diagnóstico em todos os pacientes, auxiliando para uma terapêutica adequada. Outros autores também enfatizam a necessidade da biópsia para o diagnóstico de certeza (ANDIMAN e SHEARER, 1998). Tal procedimento apresentou baixa morbidade. Apenas 1 paciente apresentou complicação secundária ao procedimento cirúrgico. A PIL foi diagnosticada em 29,4% dos pacientes com imagem persistente, HLP em 52,9% e pneumonia intersticial inespecífica em 11,7%. Das 17 que apresentavam imagem persistente no radiograma de tórax e confirmada pela tomografia computadorizada de alta resolução, apenas uma não tinha alterações compatíveis com infiltrado linfocitário ao exame histopatológico pulmonar. Das três que foram submetidas à biópsia pulmonar por doença aguda, em apenas uma foi identificado *Streptococcus pneumoniae*. Aquelas com diagnóstico de PIL, HLP, pneumonia intersticial inespecífica, pneumonia necrosante, tuberculose e dano alveolar difuso e avançado foram classificadas na categoria clínica B ou C e imunológica 2 ou 3. O início das manifestações da infecção pelo vírus HIV-1 estava associado com o início das manifestações pulmonares em 19 pacientes.

YPARRAGUIRRE et al. (2001), em um estudo retrospectivo, revisaram prontuários, radiogramas de tórax e laudos de necropsias de 14 crianças com AIDS e acometimento pulmonar. Oito casos eram do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com idades entre 3 meses a 9 anos. A partir dessa revisão, foi possível concluir que o perfil das crianças com AIDS analisadas neste estudo foi caracterizado predominantemente por: faixa etária menor que 5 anos, transmissão vertical do HIV; quadro clínico constituído de tosse, febre e dispnéia. Na avaliação clínica, no momento da internação, apresentavam desnutrição proteico-energética, linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia. Também faziam parte do perfil das crianças analisadas anemia, hipoxemia, padrões radiológicos com infiltrado e condensação, e alterações pulmonares sugestivas de pneumonia viral ao exame anátomo-patológico. O Citomegalovirus (CMV) e bactérias foram os agentes etiológicos mais freqüentes das doenças pulmonares. A ocorrência de múltiplos patógenos foi um achado relevante ao exame histopatológico de fragmentos pulmonares, ressaltando-se a associação do CMV com bactérias. Já PIL e PCP não foram causas comuns de doenças pulmonares, contrastando com os dados da literatura.

1.3- Hiperplasia linfóide pulmonar / pneumonia intersticial linfocítica (HLP/PIL)

O complexo HLP/PIL acomete 20% das crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical. É a forma mais importante de lesão pulmonar especificamente associada ao HIV. Os diferentes padrões histológicos não demonstram diferenças de manifestações clínicas. Tal processo, devido às alterações histológicas e à hipoxemia crônica resultante, pode levar a hipertensão pulmonar com sobrecarga cardíaca, ocasionando descompensação de uma cardiomiopatia incipiente. Os sintomas mais comuns são taquipnéia, tosse, sibilos e baqueteamento digital. A ausculta pulmonar freqüentemente revela diminuição do murmúrio vesicular com a presença de estertores, especialmente, em bases, mesmo na ausência de infecção. Radiologicamente observa-se infiltrado intersticial reticular fino (tipo 1) ou infiltrados reticulonodulares sem ou com infiltrados alveolares focais (tipo 2 e 3, respectivamente). Adenopatia hilar pode ou não estar presente. Os sintomas podem aparecer ou continuar inalterados por meses ou anos. (DELLA NEGRA, 1997; ANDIMAN e SHEARER, 1998).

Os pacientes com HLP / PIL apresentam um menor índice de mortalidade quando comparados com aqueles com infecções oportunistas. A HLP é caracterizada por nódulos linfóides peribronquiolares com centros germinativos contendo linfócitos imaturos, e plasmócitos na periferia. O diagnóstico de certeza da PIL está baseado no achado histológico de infiltração linfocitária do interstício pulmonar, poupando as vias aéreas e não associada a vasculite, necrose ou linfadenopatia pulmonar. Em geral exames histoquímicos revelam tratar-se de linfócitos B policlonais (ANDIMAN e SHEARER, 1998).

SIMMANK et al. (2001) realizaram um estudo retrospectivo comparando as características clínicas e imunológicas de 49 crianças com PIL (24 a 120 meses) e 56 crianças sem PIL (24 a 112 meses). O diagnóstico de PIL foi radiológico, excluindo pacientes com infecção aguda e tuberculose. Constatou-se que as crianças com PIL tenderam a ter baixa contagem de células T CD4⁺ e alta contagem de células T CD8⁺, resultando uma redução na relação CD4/CD8, isso em crianças com PIL menores de 5 anos. A PIL é um diagnóstico comum em crianças maiores de 2 anos de idade que foram infectadas verticalmente pelo HIV. O mais importante diagnóstico diferencial é o da tuberculose, que deve sempre ser excluída antes de ser diagnosticada a PIL. A presença da PIL em crianças infectadas pelo HIV menores de 5 anos de idade está associada com maior grau de comprometimento imune em comparação às crianças infectadas pelo HIV sem PIL.

As alterações imunológicas relacionadas aos níveis de imunoglobulinas das crianças infectadas pelo HIV e com o complexo HLP/PIL foram relatadas por diversos autores. ELLAURIE et al. (1995) relataram a existência de uma forte associação entre o aumento da dosagem de Imunoglobulina da classe E (IgE) e a HLP. Outros autores encontraram altos níveis séricos de IgG em pacientes com PIL (RUBINSTEIN et al., 1986; ARDITI et al., 1991).

Em relação à patogênese do complexo HLP/PIL, PITT (1991) relata a associação do HIV com o EBV, seja pela própria infecção ou pela presença do DNA do EBV no tecido pulmonar. Outros autores também relataram a presença do DNA do EBV em crianças com o complexo HLP/PIL (ANDIMAN et al., 1985; RUBINSTEIN et al., 1986).

A evolução do complexo HLP/PIL é relacionada, em algumas séries clínicas, com a melhora espontânea no decorrer da evolução da infecção pelo HIV. Tal melhora foi relacionada à acentuação da imunodepressão, caracterizada pela diminuição da contagem de linfócitos T CD4⁺ (PROSPER et al., 1995; GONZALEZ et al, 2000).

O tratamento do complexo HLP/PIL não é definido, sendo fundamental a otimização da terapia antiretroviral. Há relatos de melhora em pacientes tratados com corticosteróides ou gamaglobulina intravenosa. O tratamento de suporte inclui suplementação de O₂ e uso de broncodilatadores (ANDIMAN e SHEARER, 1998). GONZALEZ et al (2000) em um estudo com 13 pacientes em terapia antiretroviral potente e diagnóstico de PIL observaram que todos apresentaram melhora do quadro respiratório, independentemente do grau de resposta imunológica ou virológica. DUFOUR et al (2003) realizaram um estudo retrospectivo do estado clínico, imunológico e funcional de 5 pacientes adultos com diagnóstico de PIL. Esses pacientes não faziam uso de medicamentos, sendo iniciado o tratamento com a terapia potente somente após o diagnóstico de PIL. Todos os pacientes apresentaram melhora clínica e radiológica, associada ao aumento da contagem de linfócitos T CD4⁺ e diminuição da carga viral.

1.4- Prova de Função Pulmonar (PFP)

Adicionalmente aos exames radiológicos e anátomo-patológicos, as PFP podem fornecer importantes informações sobre a gravidade do comprometimento fisiológico em uma série de doenças pulmonares ou sistêmicas (PEREIRA, 2002). No entanto, são raros os relatos na literatura sobre a realização de tais estudos em crianças infectadas pelo HIV com doença pulmonar.

STOVER e MEDURI, em 1988, reviram estudos disponíveis sobre função pulmonar em pacientes adultos com AIDS. Os autores redução de volumes e capacidades pulmonares em cerca de 30% dos pacientes. No entanto, este estudo não diferencia as causas de doença pulmonar, tendo incluído casos de PCP, sarcoma de Kaposi, pneumonia por CMV e pneumonia inespecífica.

COLIN et al. (2000) avaliaram longitudinalmente o fluxo expiratório forçado (FEFmax) de 285 crianças, entre 6 e 30 meses de idade, expostas ao HIV por via perinatal, mas não infectadas. Para a avaliação do fluxo expiratório forçado a partir da capacidade residual funcional (CRF) foi utilizada a rápida compressão torácica com a sedação da criança. Os dados obtidos foram comparados com um padrão estabelecido em crianças não expostas. Observou-se que a infecção materna pelo HIV tem um efeito modesto de redução no fluxo expiratório máximo da criança exposta. Os resultados deste estudo foram pouco conclusivos. Foi discutida pelos autores a potencial interferência de vários fatores associados à exposição ao HIV, como tabagismo, etilismo, uso de drogas e condição sócio- econômica materna. Também foi considerada a possibilidade que a sedação utilizada para o teste possa ter influenciado sobre a dinâmica respiratória.

DeMARTINO et al. (1997) avaliaram a resistência das vias aéreas em 54 crianças com infecção perinatal pelo HIV-1. Em 14 dessas crianças também foi realizado espirometria. Não houve a definição da presença de doença pulmonar. O grupo controle foi composto por 315 crianças saudáveis com características físicas semelhantes. Em relação às 14 crianças que realizaram os dois testes de função pulmonar, foi observado que 8 crianças apresentaram valores reduzidos do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁) e 4 da Capacidade Vital Forçada (CVF), sendo que todas essas crianças apresentaram aumento da resistência das vias aéreas, medida pela técnica de interrupção. Houve alta concordância entre o aumento da resistência e a diminuição do VEF₁ (k=0.850) e baixa concordância entre o aumento da resistência e a diminuição da CVF (k=0.369). O aumento da resistência de vias aéreas e a redução dos valores de CVF e VEF₁ podem ser conseqüência da persistência de inflamação nas vias aéreas e no parênquima pulmonar, causando danos aos pulmões. Os autores sugerem que alterações podem ocorrer independentemente das complicações secundárias, possivelmente, porque durante a progressão da infecção pelo HIV, linhagens virais podem se desenvolver no pulmão independentemente, e diferenciar-se de tipos de outras partes do organismo.

As conseqüências funcionais do comprometimento pulmonar da infecção pelo HIV em pediatria não estão adequadamente descritas na literatura médica, não havendo nenhum relato de estudos em crianças brasileiras. Com os avanços das terapias

antiretrovirais e o conseqüente aumento da sobrevida destes pacientes, faz-se necessário um conhecimento mais detalhado a fim de proporcionar melhores condições de tratamento para essas crianças, bem como um menor impacto sobre a qualidade de vida.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral

Avaliar a função pulmonar de crianças e adolescentes infectados pelo HIV-1 com pneumonia intersticial (PI).

2.2- Objetivos Específicos

Comparar as medidas de fluxos, volumes e capacidades pulmonares de crianças e adolescentes infectados pelo HIV-1 com e sem PI;

Comparar prospectivamente variáveis clínicas, imunológicas e virológicas de crianças e adolescentes infectados pelo HIV-1 com e sem PI;

Comparar retrospectivamente variáveis clínicas, imunológicas e virológicas de crianças e adolescentes infectados pelo HIV-1 com e sem PI.

3- HIPÓTESES

3- HIPÓTESES (enunciadas como hipóteses nulas)

H0 a) - Crianças e adolescentes infectados pelo HIV-1 com PI, quando comparadas àquelas sem PI, não apresentam diferenças de fluxos, volumes e capacidades pulmonares.

H0 b) - Crianças e adolescentes infectados pelo HIV-1 com PI, quando comparadas àquelas sem PI, não apresentam diferenças clínicas, imunológicas ou virológicas.

4- CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1- Modelo do estudo

Estudo observacional, prospectivo, do tipo corte transversal, com componente retrospectivo.

4.2- População estudada

A população de estudo foi composta por 27 pacientes em acompanhamento no Serviço de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-FCM-UNICAMP), no período de dezembro de 2003 a setembro de 2004. Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de infecção pelo HIV confirmado de acordo com as normas do CDC de 1994. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo apresentava diagnóstico de pneumonia intersticial (PI) associada ao HIV-1. O segundo grupo, denominado grupo controle, foi composto de pacientes infectados pelo HIV-1, de faixa etária semelhante, sem quadro clínico ou radiológico de PI.

4.2.1- Critérios de inclusão

Grupo de pacientes com PI:

- Diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV, de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos pelo CDC (1994);
- Idade mínima de 7 anos, necessária para compreensão dos passos necessários à realização dos procedimentos de espirometria da PFP, de acordo com as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA e NEDER, 2002);
- Diagnóstico prévio de PI crônica associada ao HIV-1, comprovado por biópsia pulmonar.

Grupo controle:

- Diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV, de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos pelo CDC (1994);
- Idade mínima de 7 anos, pelos mesmos motivos expostos acima;
- Ausência de pneumopatia crônica, que foi caracterizada em crianças que não apresentaram nenhum dos critérios abaixo, propostos por REIS et al. (1999):
 - tosse diária (ou quase diária) por 3 meses;
 - mais de uma pneumonia nos últimos 2 anos;
 - sibilos (no mínimo 7 dias no mês) por 3 meses, no último ano;
 - radiografia de tórax com alteração persistente por 3 meses.

4.2.2- Critérios de exclusão

- Processos infecciosos específicos pulmonares agudos ou crônicos em atividade;
- Diagnóstico estabelecido de cardiopatia congênita ou adquirida;
- Encefalopatia, com alterações neurológicas que impossibilitassem a colaboração com os passos da Prova de Função Pulmonar (PFP).

4.3- Procedimento de pesquisa clínica

As principais etapas do estudo encontram-se resumidas na figura 1.

As principais etapas do estudo encontram-se resumidas na figura 1.

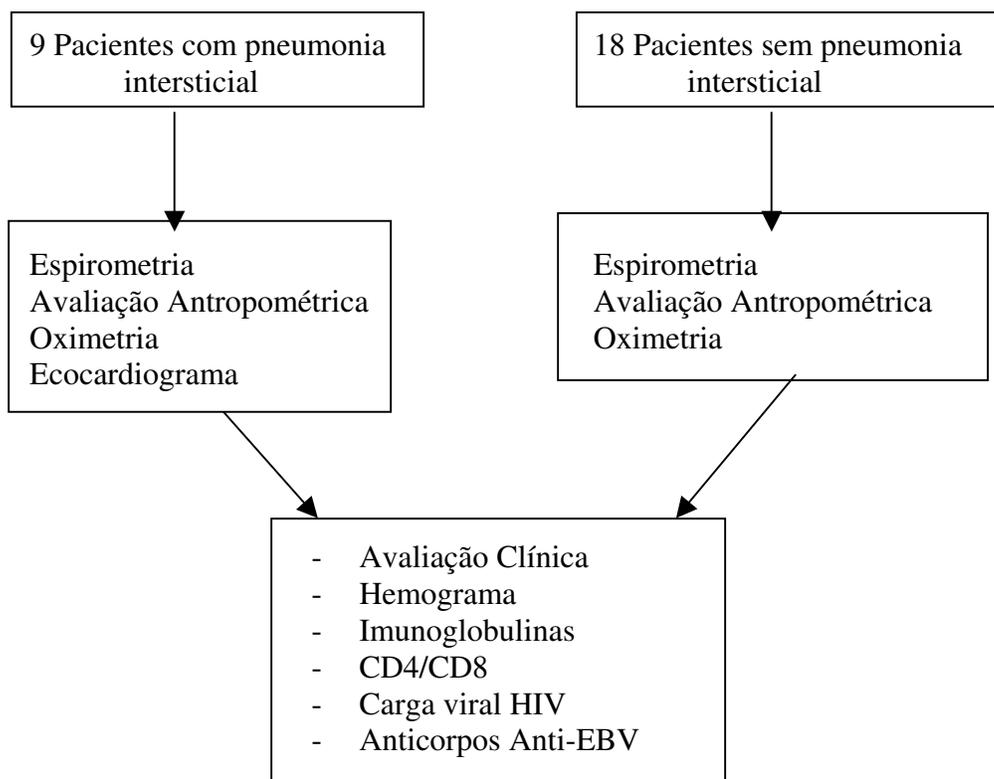


Figura 1- Fluxograma do procedimento de pesquisa clínica

4.3.1- Entrevista

Após a seleção dos pacientes de ambos os grupos, estes pacientes eram contatados nos dias de consultas clínicas, sendo os procedimentos explicados ao paciente e ao responsável e obtido o consentimento esclarecido. Em seguida, realizava-se uma entrevista com coleta de dados demográficos, ambientais e antecedentes clínicos, de acordo com formulário padronizado, que também continha dados clínicos e laboratoriais obtidos dos prontuários dos pacientes (apêndice 1). Após a entrevista, os pacientes eram

encaminhados ao Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP), localizado no Centro de Investigação em Pediatria (CIPED), para a realização da PFP.

4.3.2- Estadiamento da infecção pelo HIV

Para todos os pacientes foram estabelecidas, de acordo com os registros de prontuário, as categorias clínica e imunológica da infecção pelo HIV, de acordo com os critérios propostos pelo CDC, em 1994. Na análise dos resultados, foram consolidados em um único subgrupo os pacientes nas categorias clínicas N, A e B. Em relação às categorias imunológicas, foram consolidados em um único subgrupo os pacientes nas categorias 1 e 2. Tais procedimentos tiveram como objetivo destacar a categoria clínica C e a categoria imunológica 3, ambos indicadores de gravidade. Foram também registrados os dados relativos à terapia antiretroviral em uso no momento da avaliação. Na análise dos resultados, estabeleceram-se duas categorias, uma composta com pacientes em terapia dupla e a outra com pacientes em uso de três ou mais drogas.

4.3.3- Avaliação nutricional

A avaliação nutricional foi realizada anteriormente à realização da PFP. As variáveis avaliadas foram: peso (em quilogramas), altura (em centímetros) e índice de massa corpórea (IMC), sendo o peso e a altura utilizados como base para o cálculo dos valores preditos na PFP. Foram também estabelecidos os percentis de peso, altura e IMC para a idade, de acordo com os critérios propostos pelo CDC (KUCZMARSKI et al., 2000).

4.3.4- Oximetria

A oximetria foi realizada utilizando o aparelho OXILIFE (Drake Medical Ltda., Belo Horizonte, MG, Brasil). Foram registradas a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (FR) e a saturação de oxigênio (S_aO_2), previamente à realização da PFP.

4.3.5- Prova de função pulmonar

A PFP foi realizada de acordo com os seguintes critérios: o paciente foi posicionado em frente ao espirômetro modelo CPFS/D, (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA), com o bocal e o pneumotacômetro ajustados à sua boca e o clipe nasal ocluindo sua narina, impedindo dessa forma qualquer escape de ar. O paciente foi incentivado a realizar manobra expiratória vigorosa e prolongada (no mínimo 6 segundos de tempo expiratório), de maneira a atingir o critério de reprodutibilidade do software de espirometria BREEZE PF Versão 3.8 B for Windows 95/98/NT (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA). O exame espirométrico foi feito no período matutino. Para a análise do exame espirométrico foram considerados os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade padronizados pela American Thoracic Society (ATS) em 1994 (RODRIGUES et al., 2002).

Critérios de aceitabilidade:

- Inspiração máxima antes do início do teste;
- Início satisfatório da expiração;
- Expiração sem hesitação;
- Evidência de esforço máximo;
- Duração satisfatória do teste (6 segundos);
- Término adequado: existência de platô no último segundo;
- Ausência de artefatos (tosse no primeiro segundo, vazamento, obstrução do bocal, manobra de Valsalva e fechamento da glote).

Critérios de reprodutibilidade:

Para maior confiabilidade dos dados, foram obtidos 3 testes aceitáveis e 2 reprodutíveis com valores bem semelhantes. Nas crianças, pelos menores volumes pulmonares, foi considerada uma diferença máxima de 5%. Quando, após 8 tentativas, estes critérios não foram obtidos, o teste foi interrompido e utilizadas as 3 melhores curvas para escolha dos parâmetros.

Critérios de seleção dos valores:

- Todos os valores de todas as manobras aceitáveis foram analisados;
- Os maiores valores de CVF e VEF₁ obtidos de qualquer curva e não necessariamente da mesma curva foram selecionados;
- Os outros valores, incluindo o FEF_{25-75%}, foram retirados da curva com a maior soma entre CVF e VEF₁;
- Nos casos em que a CV foi significativamente maior que a CVF (valor de corte de 200 mL), foi considerada a relação VEF₁/CV como indicadora de obstrução de vias aéreas, em lugar da relação VEF₁/CVF.

A interpretação dos resultados foi realizada comparando-se os resultados da população de estudo com padrões internacionais das variáveis de função pulmonar normalizados para altura, idade e sexo (POLGAR e PROMADHAT; 1971), recomendados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA, 2002).

As variáveis consideradas foram:

- Capacidade Vital Forçada (CVF);
- Volume Expiratório no primeiro segundo (VEF₁);
- Razão entre Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e a Capacidade Vital Forçada (VEF₁/CVF);
- Razão entre Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e a Capacidade Vital Lenta (VEF₁/CV), nos casos em que o valor da CV tenha superado o da CVF em 200 mL ou mais;
- Fluxo Expiratório Forçado em 25, 50, 75% do volume da CVF (FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%});

- Fluxo Expiratório forçado médio de um segmento da manobra de CVF ($FEF_{25/75\%}$);
- Razão entre Fluxo Expiratório Forçado médio de um segmento da manobra de CVF e Capacidade Vital Forçada ($FEF_{25/75\%}/CVF$);
- Razão entre Fluxo Expiratório Forçado médio de um segmento da manobra de CVF Capacidade Vital Lenta ($FEF_{25/75\%}/CV$), nos casos em que o valor da CV tenha superado o da CVF em 200 mL ou mais;
- Fluxo Expiratório Forçado Máximo durante a CVF (FEFmax).

4.3.6- Exames laboratoriais complementares

Ecocardiograma

O ecocardiograma foi realizado no Ambulatório de Cardiologia Pediátrica do HC-FCM-UNICAMP no grupo de pacientes com PI. Desta forma, pode ser excluída qualquer associação de doença cardíaca com a doença pulmonar. O ecocardiograma foi realizado no mesmo dia (2 pacientes), ou posteriormente à realização da PFP.

Hemograma

O hemograma foi realizado pelo serviço de Hematologia do Laboratório de Patologia Clínica do HC-FCM-UNICAMP. As variáveis mensuradas foram as seguintes: número de hemácias, concentração de hemoglobina, hematócrito, contagem de leucócitos totais, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e plaquetas.

Dosagem sérica de Imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, IgE)

Para a determinação da dosagem sérica de IgA, IgG e IgM foi utilizado o método de nefelometria, que mede a quantidade de luz dispersa por partículas em suspensão, em uma variedade de ângulos (PESCE, FRINGS, GAULDIE,1996). A dosagem sérica de IgE foi determinada por Ensaio Imunoenzimático de Micropartículas

(THOMPSON, 1996). Essas análises foram realizadas no serviço de Imunologia do Laboratório de Patologia Clínica do HC-FCM-UNICAMP.

Determinação de Subpopulações Linfocitárias (CD3⁺, CD4⁺ e CD8⁺)

A determinação de subpopulações linfocitárias foi realizada no Laboratório de Imunologia Pediátrica do CIPED, por meio de citometria de fluxo. Alíquotas de 100 µL de sangue total com EDTA foram marcadas com anticorpos monoclonais de camundongo anti-CD3 (conjugado ao complexo ficoeritrina-Cy5), anti-CD4 (conjugado ao isotiocianato de fluoresceína) e anti-CD8 (conjugado à ficoeritrina), fornecidos pela empresa COULTER (San Diego, CA, EUA). Após incubação, lise de hemácias e ressuspensão em tampão (salina tamponada com fosfato, soro fetal bovino a 1% e azida sódica a 0,1%), as amostras foram adquiridas em aparelho COULTER XL-MCL (COULTER, San Diego, CA, EUA), no Laboratório de Imunologia Pediátrica do CIPED. A análise final foi realizada com o auxílio do programa de computador EXPO (Applied Cytometry Systems, Sheffield, UK). As variáveis determinadas foram:

número absoluto e proporção de linfócitos T (CD3⁺);

número absoluto e proporção de linfócitos T CD4⁺;

número absoluto e proporção de linfócitos T CD8⁺.

Determinação da Carga Viral plasmática

Esta análise foi realizada no Laboratório de Pesquisa em AIDS utilizando o teste Bayer HIV- 1 RNA 3.0 Versant[®] (Bayer S.A., São Paulo, SP). Os resultados foram expressos na forma de número de cópias por mL de plasma.

Pesquisa de anticorpos contra antígenos do EBV

A pesquisa de anticorpos específicos contra antígenos do EBV foi realizada no serviço de Imunologia do Laboratório de Patologia Clínica do HC-FCM-UNICAMP. As análises dos anticorpos IgM e IgG contra o Antígeno do Capsídio Viral (anti-VCA) e IgG contra o Antígeno Nuclear (anti-EBNA) foram realizadas pelo método ELISA DiaSorin[®]

(Saluggia, Itália). Para análise da IgM anti-VCA foi utilizado o método ELISA de captura e para a IgG anti-VCA e anti-EBNA foi utilizado o método ELISA indireto, protocolo quantitativo, com resultados expressos em Unidades Arbitrárias por mL (UA/mL).

4.3.7-Coleta de dados clínicos e laboratoriais retrospectivos

A análise dos resultados iniciais suscitou a necessidade da obtenção de dados clínicos e laboratoriais relacionados à evolução dos pacientes incluídos no estudo. Tais dados foram obtidos nos prontuários e registrados em ficha clínica (apêndice 2). As seguintes variáveis foram analisadas, e comparadas entre os dois grupos da população de estudo:

- Idade de início dos sintomas;
- Contagem de subpopulações linfocitárias inicial, em números absolutos;
- Contagem de subpopulações linfocitárias inicial, corrigida para a idade (para a obtenção desta variável, estabeleceu-se a razão entre número absoluto e valor da mediana para a idade, proposto por SHEARER et al., 2003);
- Dosagem de imunoglobulinas inicial;
- Número de esquemas de tratamento antiretroviral;
- Número de internações (excluindo internações para procedimentos diagnósticos e terapêuticos de rotina).

4.4- Processamento dos dados

Os dados obtidos nesta pesquisa foram armazenados em base de dados do programa de computador SPSS[®] para Windows, versão 7.5.1 (SPSS Inc., Chicago, IL; EUA).

4.5- Análise dos resultados

A análise dos resultados foi realizada com o uso do programa SPSS[®] para Windows, citado acima. Os grupos com PI e controle foram comparados em relação a todas as variáveis demográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais citadas acima. Para a comparação entre o grupo com PI e o grupo-controle foi utilizado o Teste "t" de Student, nas variáveis com distribuição normal. As diferenças entre as variáveis com distribuição não-normal foram analisadas utilizando-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. As diferenças entre variáveis categóricas foram analisadas utilizando-se o Teste do Qui-quadrado ou o Teste Exato de Fisher. Foram consideradas significativas diferenças com valor de "p" menor ou igual a 0,05.

4.6- Aspectos éticos

Os pais ou responsáveis das crianças e adolescentes que participaram deste estudo foram informados da finalidade do mesmo, bem como dos métodos utilizados, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 3).

Em relação aos riscos que esta pesquisa oferece à população estudada, os procedimentos que necessitaram maiores cuidados foram os exames baseados na coleta de sangue, realizados nos laboratórios especializados do HC-FCM-UNICAMP.

Esta pesquisa seguiu os aspectos éticos da Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP, conforme parecer número 542/2002 (anexo 2).

5- RESULTADOS

5.1- Características gerais da população estudada

A população deste estudo foi composta por 27 pacientes. No grupo com PI havia 9 pacientes, sendo 2 do sexo feminino e 7 do masculino. No grupo sem PI (grupo controle) havia 18, sete do sexo feminino e 11 do masculino. Em relação à idade, os pacientes do grupo com PI apresentaram uma mediana de idade de 10,3 anos (extremos de 8,3 e 19,4 anos), e o grupo sem PI apresentou 10,6 anos (extremos de 7,8 e 15,2 anos). Não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos em relação a sexo e idade ($p = 0,67$ e $p = 0,63$, respectivamente). A análise da distribuição por percentis mostrou que o grupo com PI apresentou valores significativamente menores de peso para idade ($p = 0,007$) e altura para idade ($p = 0,005$). Não se observaram diferenças significativas em relação ao IMC para idade ($p = 0,13$). A via de transmissão do HIV predominante na população estudada foi a vertical, caracterizada em 25 pacientes (92,6%). Apenas 1 paciente foi infectado pelo HIV por meio de transfusão sanguínea, e em 1 paciente a via de transmissão não foi determinada. Em relação à classificação clínica, o grupo com PI apresentou 2 pacientes na categoria B e 7 pacientes na categoria C. No grupo sem PI, quatro foram classificados na categoria A e 14 pacientes na categoria B. Quanto à categoria imunológica do primeiro grupo, quatro pacientes foram classificados na categoria 2 e 5 na categoria 3. No grupo controle, observaram-se 4 pacientes na categoria 1, onze na categoria 2 e 3 na categoria 3. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa em relação à gravidade clínica, sendo esta maior no grupo com PI ($p < 0,001$, tabela 1).

Tabela 1- Características gerais da população estudada

	COM PNEUMONIA INTERSTICIAL	SEM PNEUMONIA INTERSTICIAL	p
Sexo			
Masculino	7*	11*	0,67 [‡]
Feminino	2*	7*	
Idade (anos)	10,3 (8,3 – 19,4) [†]	10,6 (7,8 - 15,2) [†]	0,63 [§]
Peso para idade (percentil)	2 (2 - 9) [†]	24,5 (2 – 75) [†]	0,007 [§]
Altura para idade (percentil)	2 (2- 20) [†]	16 (2 - 78) [†]	0,005 [§]
IMC para idade (percentil)	6 (3 - 50) [†]	28 (3 - 81) [†]	0,131 [§]
Via de transmissão			
Vertical	8*	17*	1 [‡]
Transfusão	0*	1*	
Ignorada	1*	0*	
Categoria clínica			
N + A + B	2*	18*	<0,001 [‡]
C	7*	0*	
Categoria imunológica			
1 + 2	4*	15*	0,072 [‡]
3	5*	3*	

* Número de pacientes

† Mediana e extremos

‡ Teste Exato de Fisher

§ Teste de Mann Whitney

Em relação à terapia antiretroviral, no grupo com PI, cinco pacientes utilizavam 2 inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) juntamente com 1 inibidor de protease (IP). Três pacientes faziam uso de 2 ITRN juntamente com 1 inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) e 1 IP. No grupo controle, seis pacientes faziam uso de 2 ITRN, e 11 pacientes faziam uso de 2 ITRN juntamente com 1 IP. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,07$).

5.2- Dados radiológicos e anátomo-patológicos no grupo com PI

A apresentação radiológica e anátomo-patológica do quadro de doença pulmonar no grupo com PI foi descrita anteriormente por TORO (1999), e encontra-se resumida na tabela 2.

Tabela 2- Descrição dos dados radiológicos e anátomo-patológicos do grupo com PI

Pacientes	Radiografia de tórax	Tomografia computadorizada de tórax	Biópsia pulmonar
Nº1	Hiperinsuflação pulmonar. Opacidade heterogênea micronodular segmentos basais mais proeminentes a esquerda	Hiperinsuflação pulmonar. Redução volumétrica do lobo médio e língula. Espessamento peri-brônquico de segmentos basais posteriores, bilateralmente maior à esquerda, áreas nodulares	Hiperplasia linfóide pulmonar
Nº 2	Opacidade heterogênea difusa bilateral	Traquéia e mediastino centrados. Área cardíaca e aorta normais. Ausência de linfonomegalia mediastinal e/ou hilar. Opacidades reticulonodulares difusas.	Pneumonia intersticial linfocítica
Nº 3	Opacidade heterogênea micronodular difusa	Opacidades micronodulares em ápices e segmentos posteriores	Pneumonia intersticial crônica
Nº 4	Opacidade heterogênea bilateral. Derrame pleural à esquerda	Não foi realizada devido a processo infeccioso agudo, sendo indicadas pleuroscopia e biópsia pulmonar.	Pneumonia intersticial linfocítica
Nº 5	Opacidade heterogênea micronodular difusa	Micronódulos em regiões peri-hilares mais numerosos à direita. Interstício prejudicado devido à movimentos respiratórios	Hiperplasia linfóide pulmonar
Nº 6	Opacidade homogênea no lobo inferior esquerdo	Não disponível.	Pneumonia intersticial linfocítica
Nº 7	Opacidade heterogênea micronodular difusa bilateral	Não foi realizada neste serviço.	Pneumonia Intersticial linfocítica (não foi realizada neste serviço)
Nº 8	Opacidade heterogênea micronodular difusa	Opacidade heterogênea micronodular difusa e pneumatocele	Pneumonia intersticial linfocítica
Nº 9	Opacidade heterogênea reticulo nodular	Hipertrofia de linfonodos hilares bilateralmente. Opacidade tênue intersticial reticular fina de localização predominante axial	Hiperplasia linfóide pulmonar

No grupo controle, nenhum paciente apresentou alterações radiológicas persistentes. Cinco pacientes haviam realizado tomografia de tórax, sendo todos os resultados normais.

5.3- Oximetria

O grupo com PI apresentou S_aO_2 com mediana de 98% (extremos de 97% e 100%), FC com mediana de 91 batimentos por minuto (bpm), com extremos de 80bpm e 110bpm) e FR com mediana de 21 movimentos respiratórios por minuto (mrm), com extremos de 18mrm e 23mrm. O grupo sem PI apresentou S_aO_2 com mediana de 98% (extremos de 97% e 100%), FC com a mediana de 89bpm (extremos de 66bpm e 115bpm) e FR mediana de 21mrm (extremos de 18mrm e 24mrm). Não houve diferenças estatísticas significativas entre grupos em relação à S_aO_2 ($p = 1$), à FC ($p = 0,1$) e à FR ($p = 0,6$).

5.4- Espirometria

Quando comparado ao grupo controle, o grupo com PI apresentou valores de VEF_1 significativamente menores (média de 82,44% vs 89,28%, $p = 0,04$). Os valores da relação $VEF_1/CV(F)$ também se mostraram significativamente menores no grupo com PI (média de 85,72% vs 98,78% , $p = 0,02$). Os dados comparativos em relação a volumes e capacidades encontram-se sumarizados na tabela 3 e nas figuras 2 e 3.

Tabela 3- Comparação dos valores das capacidades e dos volumes pulmonares entre os grupos com e sem PI

	COM PNEUMONIA INTERSTICIAL (% do valor predito)	SEM PNEUMONIA INTERSTICIAL (% do valor predito)	p
CVF	92% (61-103) [†]	93% (73-121) [†]	0,4 [§]
VEF₁	82,44% (±14,82)	89,28% (±13,42)	0,04 [¶]
VEF₁/CVF	95,44% (±9,99)	102,00% (±8,04)	0,08 [¶]
VEF₁/CV(F)	85,72% (±12,94)	98,78% (±12,05)	0,02 [¶]

[†] Mediana e extremos

[§] Teste de Mann Whitney

^{||} Média e desvio padrão

[¶] Teste "t" de Student

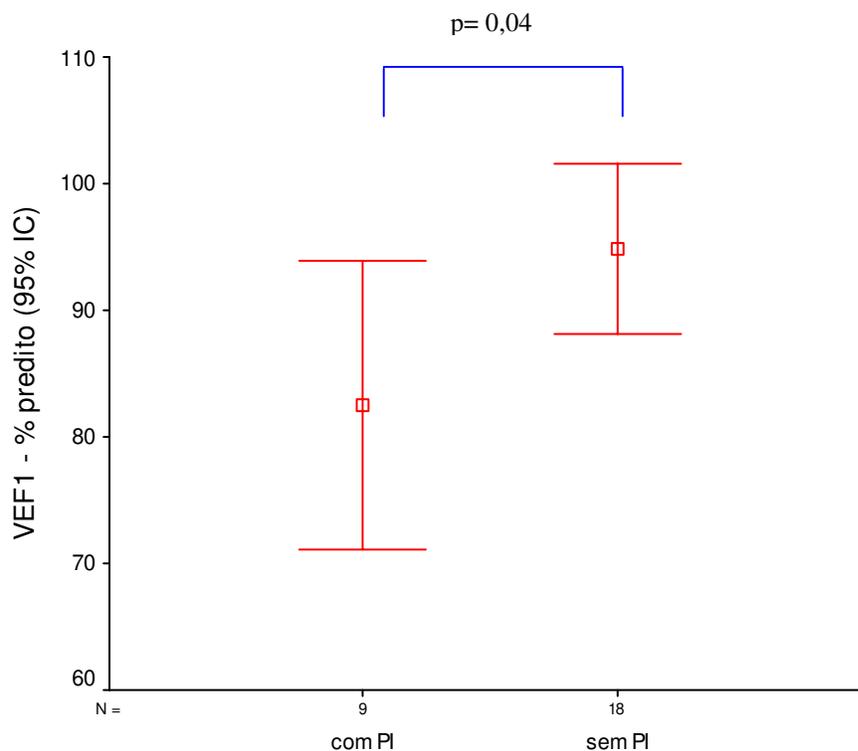


Figura 2- Comparação dos valores de VEF₁ entre os grupos com e sem PI

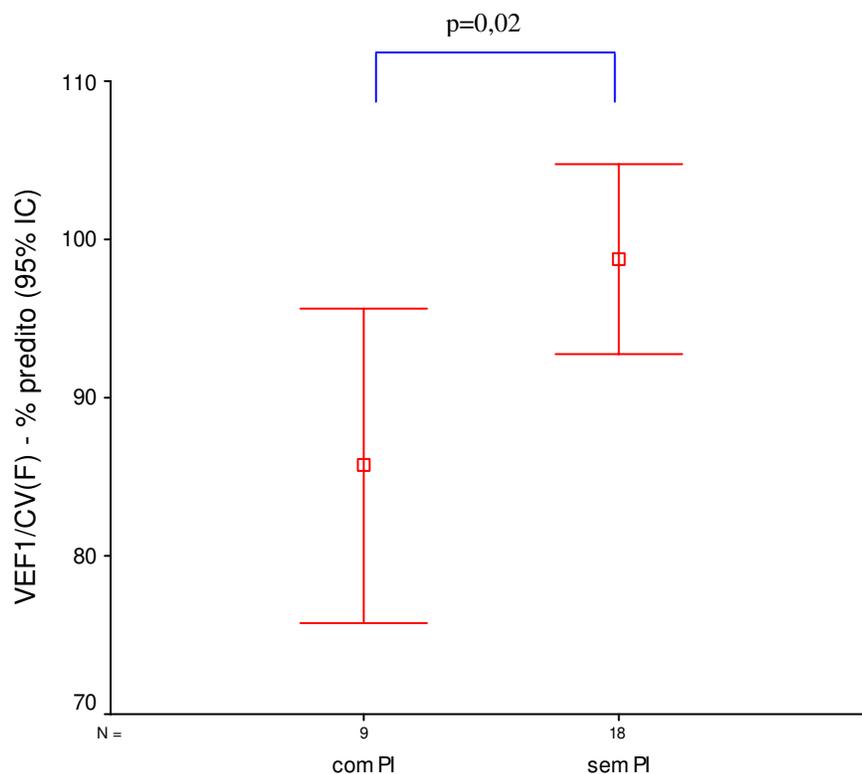


Figura 3- Comparação dos valores de VEF₁/CV(F) entre os grupos com e sem PI.

Em relação aos fluxos pulmonares, o grupo de pacientes com PI apresentou valores significativamente inferiores de FEF_{50%} (média de 71,22% vs 94,33%, p = 0,02) FEF_{75%} (média de 55,44% vs 87,06%, p = 0,009) e FEF_{25-75%} (média de 79,11% vs 109,22%, p = 0,01). Os dados relativos aos fluxos pulmonares estão sumarizados na tabela 4 e nas figuras 4, 5 e 6.

Tabela 4- Comparação dos valores dos fluxos pulmonares entre os grupos com e sem PI

	COM PNEUMONIA	SEM PNEUMONIA	P
	INTERSTICIAL	INTERSTICIAL	
	(% do valor predito)	(% do valor predito)	
FEF_{25%}	80,89% (±32,16)	98,72% (±16,82)	0,07 [¶]
FEF_{50%}	71,22% (±29,73)	94,33% (±18,20)	0,02 [¶]
FEF_{75%}	55,44% (±29,38)	87,06% (±26,33)	0,009 [¶]
FEF_{25-75%}	79,11% (±27,25)	109,72% (±27,17)	0,01 [¶]
FEF_{máx}	74,44% (±24,14)	91,67% (±19,89)	0,06 [¶]

^{||} Média e desvio padrão

[¶] Teste "t" de Student

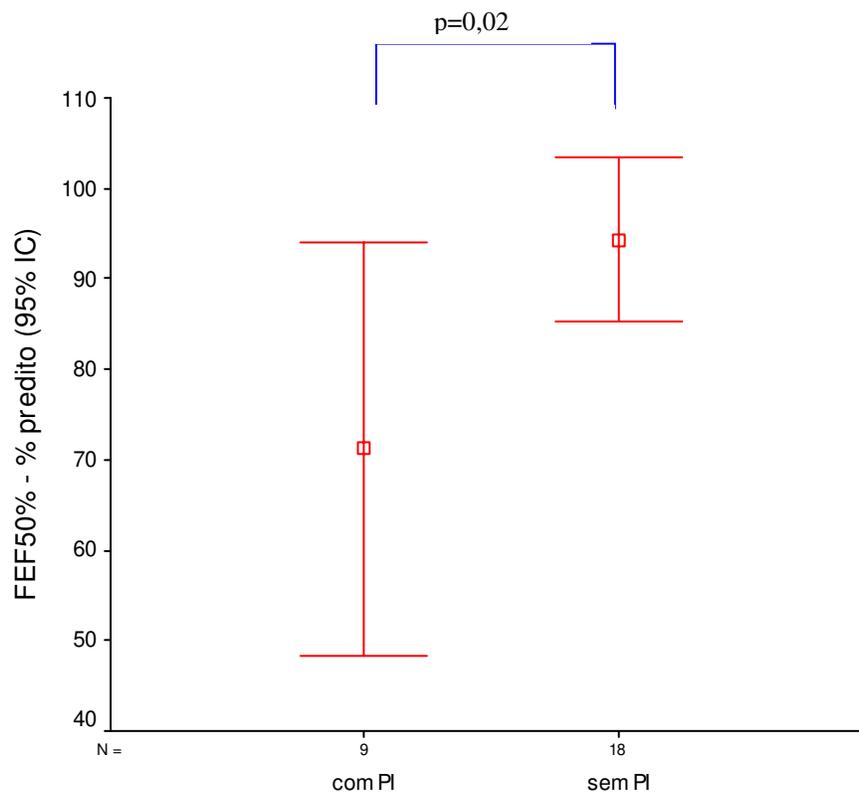


Figura 4- Comparação dos valores de FEF_{50%} entre os grupos com e sem PI.

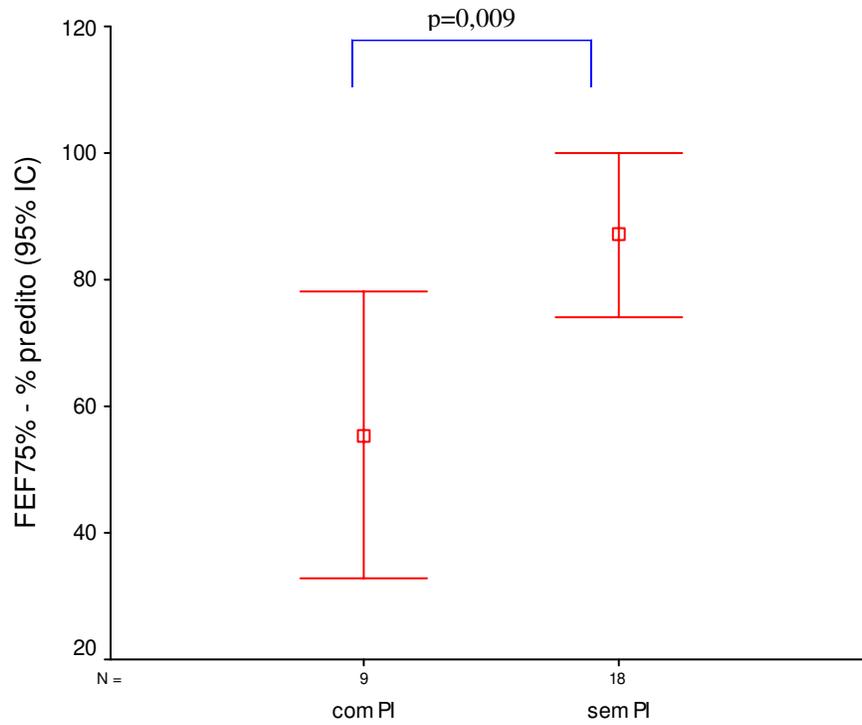


Figura 5- Comparação dos valores de FEF_{75%} entre os grupos com e sem PI

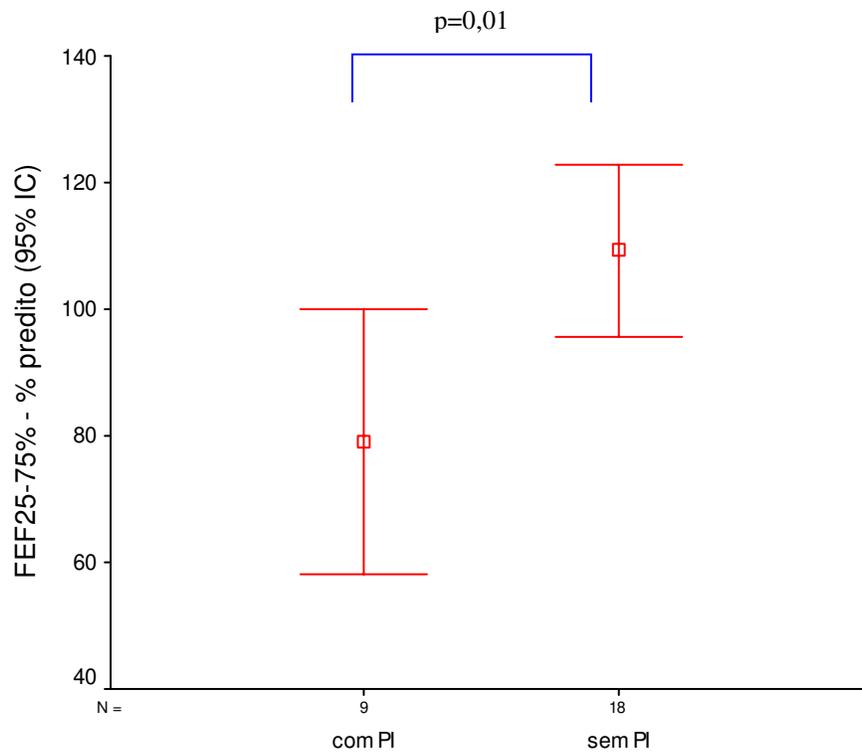


Figura 6- Comparação dos valores de FEF_{25-75%} entre os grupos com e sem PI

Analisando a relação $FEF_{25-75\%}/CVF$, foram observados no grupo com PI valores significativamente menores (média de 0,92% vs 1,18%, $p = 0,05$), bem como na relação $FEF_{25-75\%}/CV(F)$ com médias de 0,81% vs 1,13% ($p = 0,01$). Os dados acima encontram-se sumarizados na tabela 5 e nas figuras 7 e 8.

Tabela 5- Comparação dos valores da relação $FEF_{25-75\%}/CV(F)$ dos grupos com PI e sem PI

	COM PNEUMONIA INTERSTICIAL (% do valor predito)	SEM PNEUMONIA INTERSTICIAL (% do valor predito)	p
$FEF_{25-75\%}/CVF$	0,92% ($\pm 0,31$)	1,18% ($\pm 0,31$)	0,05 [¶]
$FEF_{25-75\%}/CV(F)$	0,81% ($\pm 0,22$)	1,13% ($\pm 0,32$)	0,01 [¶]

^{||} Média e desvio padrão

[¶] Teste "t" de Student

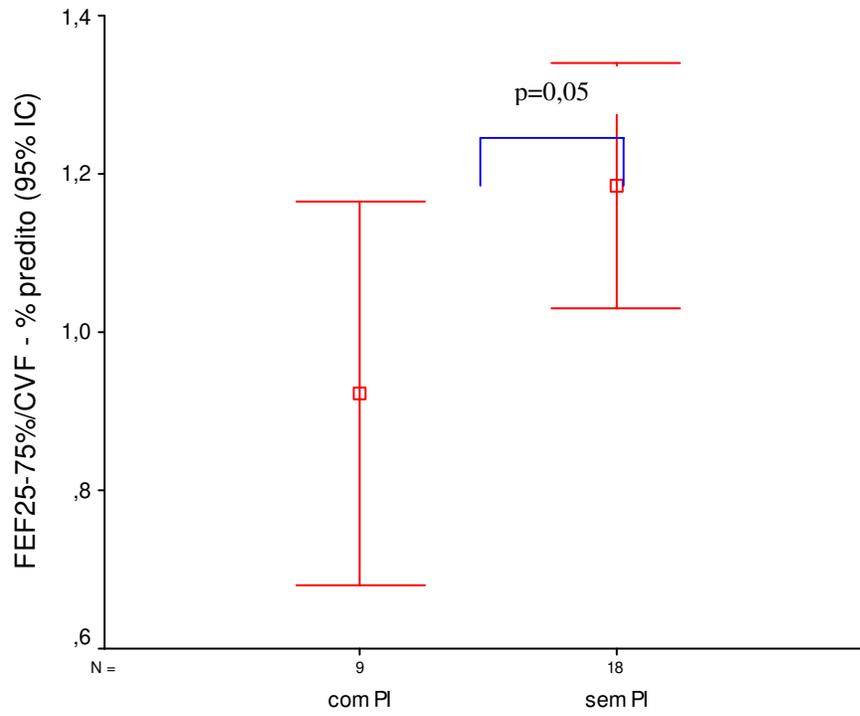


Figura 7- Comparação dos valores da relação $FEF_{25-75\%}/CVF$ entre os grupos com e sem PI

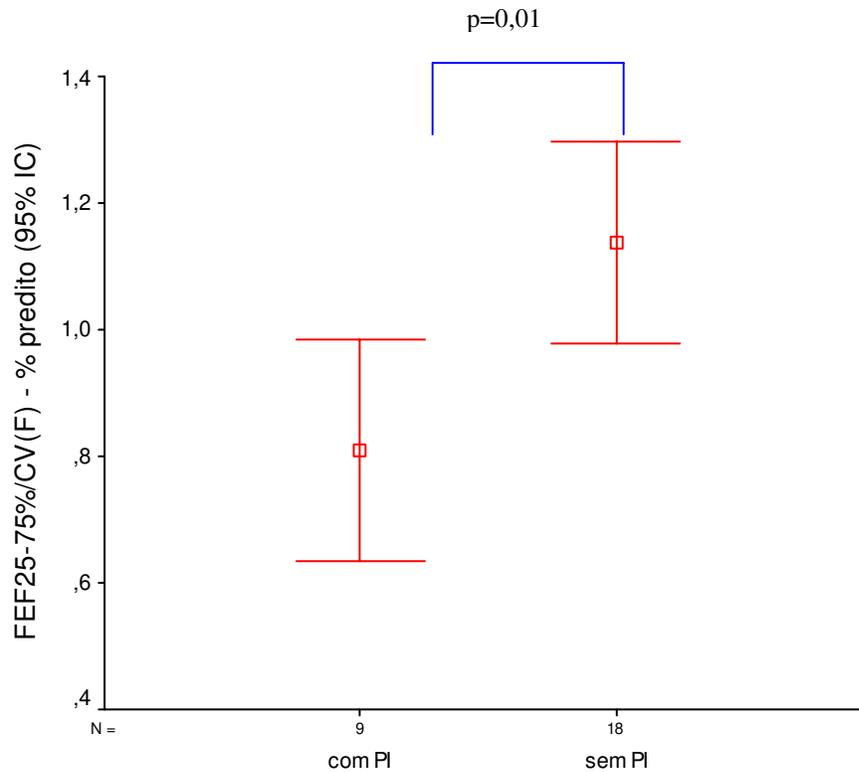


Figura 8- Comparação dos valores de $FEF_{25-75\%}/CV(F)$ entre os grupos com e sem PI.

Em relação a CVL, CI e VRE, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (tabela 6).

Tabela 6- Comparação de capacidade vital lenta, capacidade inspiratória e volume de reserva expiratório entre os grupos com e sem PI

	COM PNEUMONIA INTERSTICIAL (% do valor predito)	SEM PNEUMONIA INTERSTICIAL (% do valor predito)	P
CV	97,22% ($\pm 20,04$)	94,06% ($\pm 12,59$)	0,06 [‡]
CI	89,56% ($\pm 20,84$)	95% ($\pm 18,96$)	0,87 [¶]
VRE	114,22% ($\pm 46,28$)	91,06% ($\pm 43,93$)	0,47 [¶]

^{||} Média e desvio padrão

[¶] Teste "t" de Student

5.5- Hemograma

Em relação às variáveis comparadas, não houve diferenças estatísticas entre os grupos (tabela 7).

Tabela 7- Comparação dos valores de hemograma entre os grupos com e sem PI

	COM PNEUMONIA	SEM PNEUMONIA	p
	INTERSTICIAL	INTERSTICIAL	
Hemácias (n x 10⁶ / mm³)	4,13 (3,4-5,1) [†]	3,97 (3,36-5,09) [†]	0,41 [§]
Hb (g / dL)	12,1 (11,3-12,7) [†]	12,5 (11,9-14,2) [†]	0,07 [§]
Ht (%)	36,1 (33,6-38,4) [†]	37 (33,8-40,9) [†]	0,23 [§]
Leucócitos (n x 10³ / mm³)	5,54 (4,45-7,72) [†]	5,61 (4,02-7,93) [†]	0,8 [§]
Plaquetas (n x 10³ / mm³)	209,5 (147-331) [†]	259 (208-341) [†]	0,22 [§]
Neutrófilos (n x 10³ / mm³)	2,02 (1,28-3,13) [†]	1,73 (0,7-4,33) [†]	0,53 [§]
Neutrófilos (%)	42,1 (22,5-55,3) [†]	36,4 (17,8-63,2) [†]	0,41 [§]
Monócitos (n x 10³ / mm³)	0,51 (0,36-1,18) [†]	0,53 (0,33-1,07) [†]	0,85 [§]
Monócitos (%)	11,5 (6,3-15,3) [†]	10,4 (6,9-12,9) [†]	0,22 [§]
Eosinófilos (n x 10³ / mm³)	0,16 (0,04-0,34) [†]	0,13 (0,02-0,5) [†]	0,9 [§]
Eosinófilos (%)	2,9 (0,7-7,2) [†]	2,3 (0,7-7) [†]	0,95 [§]
Basófilos (n x 10³ / mm³)	0,02 (0,01-0,05) [†]	0,02 (0,01-0,03) [†]	0,89 [§]
Basófilos (%)	0,2 (0,02-0,9) [†]	0,4 (0,00-5) [†]	0,45 [§]
Linfócitos (n x 10³ / mm³)	2,3 (1,56-3,35) [†]	2,3 (1,38-4,12) [†]	0,8 [§]
Linfócitos (%)	41,4 (32,9-58,8) [†]	47,4 (27,6-68) [†]	0,53 [§]

[†] Mediana e extremos

[§] Teste de Mann Whitney

5.6- Dosagem sérica de imunoglobulinas

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas em relação aos níveis de imunoglobulinas séricas entre o grupo com PI e o grupo controle (tabela 8).

Tabela 8- Comparação de níveis séricos de imunoglobulinas entre os grupos com e sem PI

	COM PNEUMONIA INTERSTICIAL (mg / dL)	SEM PNEUMONIA INTERSTICIAL (mg / dL)	P
IgA	173 (33,6-470,0) [†]	188 (92,5-353,0) [†]	0,86 [§]
IgE	287 (14,4-2.390,0) [†]	150 (4,41-1.790,0) [†]	0,34 [§]
IgG	1.650 (1.270,0-3.160,0) [†]	1.540 (891,0-2.250,0) [†]	0,16 [§]
IgM	141 (72,7-534,0) [†]	126 (52,0-249,0) [†]	0,59 [§]

[†] Mediana e extremos

[§] Teste de Mann Whitney

5.7- Contagem de subpopulações linfocitárias

Não foram observadas diferenças nos valores absolutos ou proporcionais das subpopulações linfocitárias (CD3⁺, CD4⁺ e CD8⁺), entre os dois grupos (tabela 9).

Tabela 9 - Comparação das subpopulações linfocitárias entre os grupos com e sem PI

	COM PNEUMONIA INTERSTICIAL	SEM PNEUMONIA INTERSTICIAL	p
CD3⁺ (%)	0,68 (0,14-0,75) [†]	0,63 (0,11-0,81) [†]	0,56 [§]
CD4⁺ (%)	0,2 (0,04-0,29) [†]	0,21 (0,06-0,34) [†]	0,49 [§]
CD8⁺ (%)	0,37 (0,21-0,54) [†]	0,42 (0,15-0,58) [†]	0,82 [§]
CD4/CD8	0,4 (0,19-0,85) [†]	0,5 (0,2-1,35) [†]	0,7 [§]
CD4⁺ / mm³	454,7 (62,4-804) [†]	414,0 (121-1001,6) [†]	0,71 [§]
CD8⁺ / mm³	853,3 (327,6-1540,2) [†]	821,6 (333-1.658,8) [†]	0,75 [§]

[†] Mediana e extremos

[§] Teste de Mann Whitney

5.8- Determinação de carga viral plasmática de HIV-1

Com a análise da carga viral, foi observado que o grupo com PI apresentou valores significativamente maiores (mediana de 7.330 cópias / mL vs 1.201 cópias / mL, $p = 0,009$). Os resultados estão sumarizados na tabela 10 e na figura 9.

Tabela 10- Comparação da carga viral plasmática de HIV-1 entre grupos com e sem PI

	COM PNEUMONIA INTERSTICIAL	SEM PNEUMONIA INTERSTICIAL	p
Carga viral HIV-1 (cópias / mL)	7.330 (2.662-105.308) [†]	1.201 (50-71.979) [†]	0,009 [§]

[†] Mediana e extremos

[§] Teste de Mann Whitney

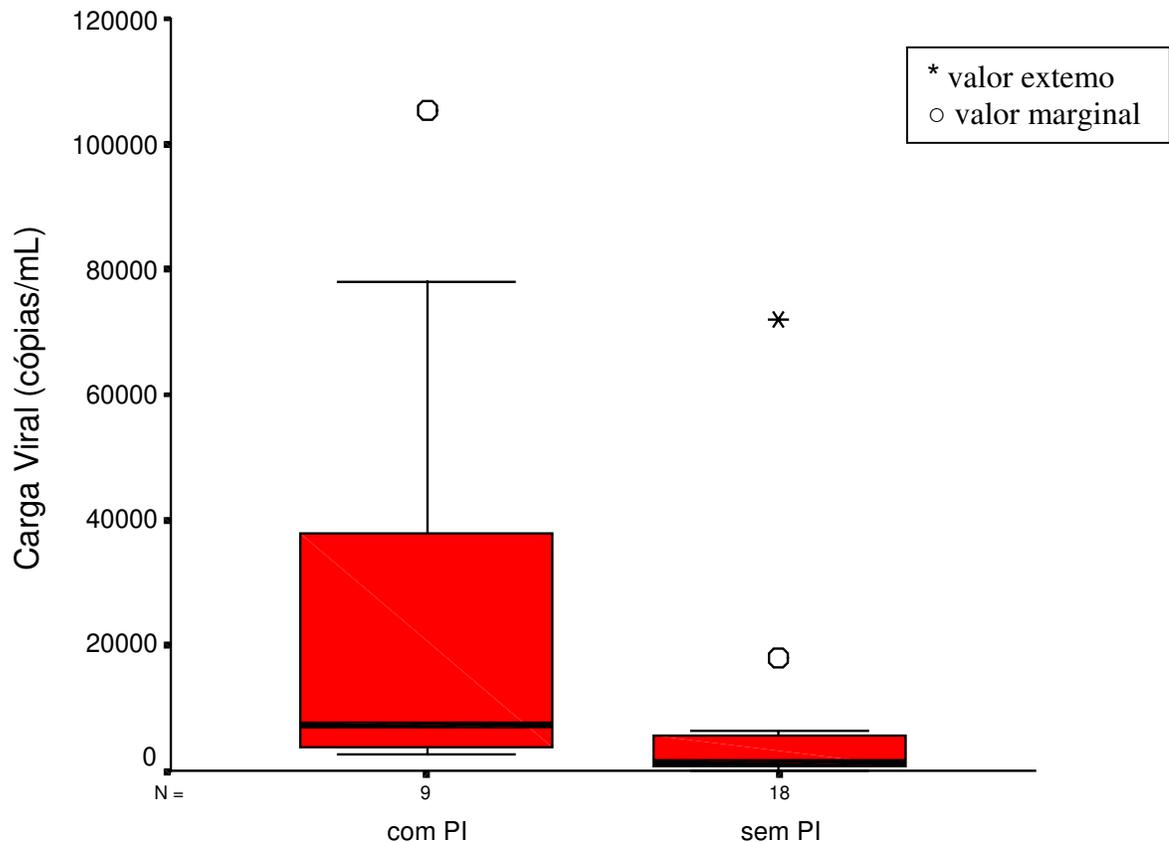


Figura 9- Gráfico do tipo Boxplot demonstrando a comparação dos valores de carga viral plasmática de HIV-1 entre os grupos com e sem PI

5.9- Pesquisa de anticorpos contra antígenos do EBV

Todos os pacientes estudados, independentemente da presença de PI, apresentaram evidência sorológica de infecção pelo EBV. Vinte apresentaram um padrão sugestivo de infecção crônica (anticorpos anti-VCA e anti-EBNA da classe IgG presentes). Sete apresentaram um padrão sugestivo de infecção recente (anticorpos da classe IgG anti-VCA presentes e anti-EBNA ausentes). Não se observou associação entre a presença de PI e o estado de infecção pelo EBV (tabela 11). Na análise quantitativa dos títulos de anticorpos também não se observou associação entre os valores dos mesmos e a presença de PI (tabela 12).

Tabela 11- Comparação qualitativa de anticorpos anti-EBV entre os grupos com e sem PI

	COM PNEUMONIA INTERSTICIAL	SEM PNEUMONIA INTERSTICIAL	p
IgG-VCA			
Reagente	9*	18*	1**
Não reagente	0*	0*	
IgM-VCA			
Reagente	0*	0*	1**
Não reagente	9*	18*	
IgG-EBNA			
Reagente	8*	12*	0,67‡
Não reagente	1*	6*	

* Número de pacientes

** Teste do Qui-quadrado

‡ Teste Exato de Fisher

Tabela 12- Comparação quantitativa dos títulos de anticorpos anti-EBV entre os grupos com e sem PI

	COM PNEUMONIA INTERSTICIAL (UA/mL)	SEM PNEUMONIA INTERSTICIAL (UA/mL)	p
IgG-VCA	170,00 (84,57-170,00)†	170,00 (80,71-170,00)†	0,74§
IgG-EBNA	48,92 (10,00-200,00)†	77,09 (5,00-200,00)†	0,86§

† Mediana e extremos

§ Teste de Mann Whitney

5.10- Dados clínicos e laboratoriais retrospectivos

A comparação dos dados obtidos de forma retrospectiva demonstrou que os pacientes com PI apresentaram valores significativamente menores para a relação CD4 / CD8 inicial (mediana de 0,28 vs 0,64, p = 0,007) e contagem de linfócitos T CD4⁺ corrigida para idade (mediana de 0,23 vs 0,67, p = 0,007), e valores significativamente maiores para a dosagem sérica inicial de IgG (mediana de 3.090 mg / dL vs 2.345 mg / dL, p = 0,03) e carga viral plasmática inicial (mediana de 115.500 cópias / dL vs 11.000 cópias / dL, p = 0,04). Em relação ao seguimento clínico, o grupo com PI apresentou número significativamente maior de esquemas antiretrovirais (mediana de 5 vs 2, p < 0,001) e internações hospitalares (mediana de 3 vs 0, p < 0,001). Os resultados da análise retrospectiva estão sumarizados na tabela 13.

Tabela 13- Dados clínicos e laboratoriais retrospectivos dos pacientes com e sem PI

	COM PNEUMONIA INTERSTICIAL	SEM PNEUMONIA INTERSTICIAL	p
Idade de início dos sintomas (meses)	17,8 (3,7-124,4)	23,9 (1,0-196,5)	0,9
CD4⁺ inicial (%)	439 (78-2.064) [†]	863 (425-6.456) [†]	0,06 [§]
CD8⁺ inicial (%)	2.070 (908-4432) [†]	1.649 (547-5104) [†]	0,9 [§]
CD4/CD8 inicial	0,28 (0,05-0,96) [†]	0,64 (0,23-1,44) [†]	0,007 [§]
*CD4⁺ para idade	0,23 (0,56-0,77) [†]	0,67 (0,23-2,26) [†]	0,007 [§]
*CD8⁺ para idade	2,07 (1,03-4,26) [†]	1,96 (0,52-4,86) [†]	0,78 [§]
Carga Viral HIV-1 inicial (cópias / dL)	115.500 (7.200-800.000) [†]	11.000 (50-850.000) [†]	0,04 [§]
IgA inicial (mg / dL)	231 (69,90-1.630) [†]	124 (43,5-314) [†]	0,07 [§]
IgE inicial (mg / dL)	242,5 (11-1.187) [†]	175,5 (8,1-3.648) [†]	1 [§]
IgG inicial (mg / dL)	3.090 (1.830-4.000) [†]	2.345 (1.330-3.200) [†]	0,03 [§]
IgM inicial (mg / dL)	286 (91,4-454) [†]	162,5 (101-547) [†]	0,1 [§]
Nº de esquemas antiretrovirais	5 (3-6) [†]	2 (1-4) [†]	<0,001 [§]
Nº de internações	3 (1-7) [†]	0 (0-3) [†]	<0,001 [§]

[†] Mediana e extremos

[§] Teste de Mann Whitney

* Expressos na forma de valor absoluto dividido pela mediana para idade em população normal (SHEARER et al, 2003)

6- DISCUSSÃO

A análise dos resultados demonstrou que os valores do VEF₁, da relação VEF₁/CV(F) e dos fluxos expiratórios (FEF_{25/75%}, FEF_{50%} e FEF_{75%}) foram inferiores de forma significativa no grupo de pacientes com PI, em relação aos observados no grupo sem PI.

Em um trabalho realizado por De MARTINO et al. (1997), um grupo de 14 crianças infectadas pelo HIV por via perinatal foi submetido à avaliação espirométrica. Nesse estudo, no entanto, não houve a definição da presença de doença pulmonar. Constatou-se, em relação aos valores normais de referência para a população italiana, que 9 pacientes apresentaram um aumento dos valores de resistência das vias aéreas, medidas pelo método de interrupção. Oito pacientes apresentaram valores reduzidos do VEF₁ e 4 da CVF, sendo que todos esses apresentaram um aumento da resistência das vias aéreas. Houve alta concordância entre o aumento da resistência e a diminuição do VEF₁ (k=0.850) e baixa concordância entre o aumento da resistência e a diminuição da CVF (k=0.369). A concordância entre redução de VEF₁ e aumento da resistência das vias aéreas também já foi documentada, fora do contexto de infecção pelo HIV, com o uso da Oscilometria Forçada (Do VALLE, 2002).

A análise do FEF_{25-75%} proporciona maior sensibilidade na detecção de obstrução brônquica do que o VEF₁ ou a relação VEF₁/CVF. Tal variável, quando apresenta valores reduzidos em relação aos preditos, indica a presença de obstrução em pequenas e médias vias aéreas (PEREIRA, 2002). Estudos de correlação anátomo- funcional demonstram associação entre anormalidades no FEF_{25-75%} e alterações estruturais nas vias aéreas periféricas (COSIO et al., 1978).

A variável FEF_{25-75%} também pode ser relacionada com a CVF. Valores diminuídos da relação FEF_{25-75%}/CVF, como observados no grupo com PI, sugerem uma desproporção entre o calibre das vias aéreas e o volume pulmonar (PEREIRA, 2002). Tal desproporção é denominada *dysanapsis*. Estudos prospectivos realizados em populações normais sugerem que esse fenômeno se inicia precocemente na infância (MARTIN et al., 1988). Outros estudos, no entanto, sugerem que tal desproporção pode ser adquirida em consequência de estímulos ambientais e/ou inflamação crônica. Esse índice também foi associado, em um estudo com 764 pacientes asmáticos, sendo 187 menores de 25 anos,

com aumento de reatividade de vias aéreas avaliado pelo Teste da Metacolina (PARKER et al., 2003).

A diminuição do VEF₁, da relação VEF₁/CV(F) e dos fluxos pulmonares, observada no grupo com PI estudado em nosso trabalho, indicou uma obstrução das pequenas e das grandes vias aéreas. De acordo com o modelo patogênico de indução de obstrução brônquica causada pela infecção viral, a resistência das vias aéreas aumenta quando o seu calibre é reduzido em consequência da inflamação da mucosa; ocasionando graves danos pulmonares, particularmente, na população pediátrica (De MARTINO et al., 1997; ANDIMAN e SHEARER, 1998). Considerando os achados de nosso estudo e também a alta concordância entre a diminuição do VEF₁ e o aumento da resistência relatada no trabalho de De MARTINO et al (1997), pode-se apontar a diminuição dos valores de tais variáveis como um indicativo de aumento da resistência das vias aéreas, secundário à inflamação crônica.

Embora os dados da função pulmonar de adultos com HLP/PIL demonstrem características restritivas, muitas crianças com HLP/PIL desenvolvem sibilos e apresentam um componente clínico obstrutivo na doença pulmonar (ANDIMAN e SHEARER, 1998).

A principal característica anátomo-patológica do complexo HLP/PIL é a hiperplasia difusa do tecido linfóide associado aos brônquios (BALT, do inglês *bronchus-associated lymphoid tissue*). O tecido linfóide pulmonar tem a resposta imune exacerbada devido à presença de antígenos inalados e/ou circulantes. Os principais patógenos estudados neste contexto são o próprio HIV, o vírus de Epstein Barr (EBV) e/ou outro agente desconhecido (ANDIMAN e SHEARER, 1998; SWIGRIS et al., 2002; TORO et al., 2005). Na criança imunocomprometida, a inflamação crônica no pulmão é agravada com a exposição repetida a infecções pulmonares e com a ativação do sistema imune, resultando no desenvolvimento de um processo inflamatório crônico intersticial, podendo gerar o complexo HLP/PIL (ANDIMAN e SHEARER, 1998). No estudo realizado por TORO et al. (2005) com 20 crianças infectadas pelo HIV-1 por via vertical, foi analisada no tecido pulmonar a contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, sendo observado que 19 crianças apresentavam o predomínio de células T CD8⁺ (CD4/CD8 < 1).

A existência desse processo intersticial pode ter repercussão sobre o epitélio alveolar ou brônquico. Os componentes celulares e não celulares do lavado broncoalveolar (LBA) de crianças com PI foram analisados por MIDULLA et al. (2001). Em relação aos componentes celulares, no grupo com PI infectado pelo HIV-1 foi encontrada uma porcentagem de macrófagos alveolares diminuída; um número total e uma porcentagem de eosinófilos aumentada; e um número de células T CD8⁺ maior no LBA do que no sangue. Quanto aos componentes não celulares, o mesmo grupo apresentou aumento de albumina e fibronectina. Tanto os componentes celulares como os não celulares, não apresentaram relação significativa com a gravidade clínica.

A concentração sérica do TNF- α , da IL-1, do antígeno p24, a relação de CD4/CD8 e os níveis de imunoglobulinas séricas foram mensurados por ARDITI et al. (1991). A população estudada era composta por 35 crianças infectadas pelo HIV-1 em vários estágios; assintomáticos, com PIL, sintomáticos com comprometimento intermediário, e com AIDS (sem PIL). As crianças infectadas e com PIL apresentaram um aumento significativo do TNF- α , da IL-1 e de IgG em comparação com os demais grupos. LIPSCHIK et al. (1993) realizaram um estudo em adultos infectados pelo HIV-1 e com PI não específica, definida como um dano alveolar difuso com infiltração de macrófagos e linfócitos. Foram encontrados altos valores de IL-8, leucotrieno B₄ e fosfolipase A₂ no LBA; sugerindo a presença de um processo inflamatório no pulmão desses pacientes.

Em nosso estudo, a análise prospectiva de marcadores de ativação imune (níveis de linfócitos T e imunoglobulinas), não mostrou diferenças significativas entre os grupos avaliados. Esses resultados estão de acordo com De MARTINO et al. (1997), que observaram a ausência de associação entre o aumento da resistência das vias aéreas e a contagem de células T. No entanto, a análise retrospectiva mostrou que, no início do seguimento, o grupo com PI apresentava níveis significativamente mais baixos de CD4⁺ e da relação CD4/CD8, e significativamente mais elevados de IgG e carga viral. SIMMANK et al., (2001), em um estudo retrospectivo, relataram que crianças com PIL tendiam a ter contagem reduzida de CD4⁺ e aumentada de CD8⁺, resultando em uma redução na relação CD4/CD8. ELLAURIE et al. (1995), demonstraram aumento de IgE em crianças infectadas pelo HIV, observando-se níveis significativamente mais elevados nos

pacientes com HLP. Achado semelhante foi relatado por outros grupos, em relação aos níveis de IgG (RUBINSTEIN et al., 1986; ARDITI et al., 1991).

A comparação dos dados retrospectivos e prospectivos tanto da imunidade celular (subpopulações linfocitárias) como da imunidade humoral (imunoglobulinas), sugere uma atenuação do quadro inflamatório sistêmico, observada clinicamente pela ausência de sintomas respiratórios nos pacientes com PI.

Na população estudada, provavelmente, a análise dos marcadores imunológicos foi prejudicada pelo tempo de progressão da doença pulmonar. Observou-se um intervalo médio de 6 anos entre a biópsia pulmonar e a prova de função. Neste período, fatores clínicos, imunológicos, virológicos e ligados ao tratamento podem ter interferido.

Um aspecto importante no grupo de pacientes com PI foi a ausência de sintomas respiratórios no momento de avaliação da função pulmonar. Nenhum dos 9 pacientes apresentava hipoxemia, sibilos, taquipnéia ou baqueteamento digital. Deve se destacar também a ausência de repercussão hemodinâmica, comprovada pela normalidade dos ecocardiogramas. Analisando os registros médicos de todos os pacientes com PI constatamos que nenhum deles apresentou sintomas classicamente representativos de obstrução de vias aéreas como apresentação clínica do quadro de PI. A manifestação predominante em 8 dos nove pacientes com PI foi um quadro de pneumonias recorrentes acompanhadas de persistência de infiltrado micronodular difuso no radiograma de tórax.

A ausência de sintomas respiratórios no grupo com PI, no momento da prova, sugere a possibilidade de que tenha havido uma atenuação do quadro inflamatório e, em conseqüência, das manifestações clínicas. Uma possível explicação para tal fenômeno seria a já relatada melhora espontânea da LIP com a evolução da infecção pelo HIV (GONZALEZ et al., 2000). Tal melhora está relacionada em algumas séries clínicas à acentuação da imunodepressão, caracterizada pela diminuição da contagem de linfócitos T CD4⁺ (PROSPER et al., 1995). NORTON et al. (2001), ao estudarem um grupo de 713 crianças expostas ao HIV por via vertical, identificaram a presença de alterações radiológicas pulmonares crônicas em 94 de 287 crianças infectadas. Observaram que, no momento do diagnóstico, o grupo com alterações crônicas apresentava contagem de

linfócitos T CD4⁺ significativamente mais baixa e carga viral significativamente mais alta do que o grupo sem alterações pulmonares. A resolução do processo radiológico esteve associada a uma queda dos linfócitos T CD4⁺, porém não houve diferença em relação à evolução clínica, carga viral ou taxa de sobrevida. Esse estudo, no entanto, não caracterizou o tipo de doença pulmonar nos pacientes com alterações crônicas, não havendo distinção entre crianças com ou sem PIL neste grupo. Relatos mais recentes não confirmam associação entre redução na contagem de linfócitos T CD4⁺ e resolução do quadro de PIL. LYNCH et al. (2001) relatam que em um grupo de 20 pacientes pediátricos com diagnóstico de PIL, 13 apresentaram completa resolução do quadro radiológico, sem alterações significativas na contagem de linfócitos T CD4⁺ e com manutenção da estabilidade clínica. Todos os estudos citados acima apresentam problemas metodológicos, principalmente, pequenos tamanhos de amostra ou a dependência exclusiva da radiografia simples de tórax para o diagnóstico de doença pulmonar crônica, bem como ausência de grupo controle.

Cumprido destacar que, no momento do teste, o grupo com PI apresentava uma porcentagem mediana de linfócitos T CD4⁺ de 20% o que sugere imunossupressão moderada. A repetição evolutiva dos exames de tomografia computadorizada de tórax neste grupo de pacientes, analisando alterações anatômicas de vias aéreas e parênquima pulmonar, poderá fornecer maior suporte a esta inferência.

Pode se considerar que a ausência de sintomas sugira um efeito do tratamento antiretroviral; considerando-se que todos os pacientes do grupo com PI encontravam-se sob tratamento potente, com 3 ou 4 drogas. Esta possibilidade é relatada por GONZALEZ et al (2000) que, em um estudo com 13 pacientes em terapia potente e diagnóstico de PIL, observaram que todos apresentaram melhora do quadro respiratório, independentemente do grau de resposta imunológica ou virológica. Em uma série não controlada de 5 pacientes adultos com diagnóstico de PIL, DUFOUR et al (2003) realizaram um estudo retrospectivo da evolução da doença em relação ao estado clínico, imunológico e funcional dos pacientes. Os 5 pacientes não faziam uso de medicamentos, sendo que somente após o diagnóstico de PIL foi iniciado o tratamento com 3 ou mais antiretrovirais. Todos apresentaram aumento da contagem de linfócitos T CD4⁺ e diminuição da carga viral. Todos os pacientes

apresentaram melhora clínica e radiológica. A avaliação da função pulmonar mostrou uma melhora da saturação de oxigênio em repouso e da difusão de monóxido de carbono no pulmão. Como mecanismos desta melhora global, os autores consideram a possibilidade de que a redução da carga antigênica do HIV no tecido pulmonar (que corresponderia à redução da carga viral no sangue) tenha reduzido o estímulo aos linfócitos T CD8⁺ ou levado a recirculação dessa população celular, reduzindo assim a inflamação no parênquima pulmonar.

Apesar de não haver estudos controlados sobre a utilização de corticosteróides no tratamento do complexo HLP/PIL, foi desenvolvido um consenso que o corticosteróide deve ser utilizado pelos pacientes que apresentem sintomas clínicos de progressão da doença pulmonar, tais como batequeamento digital e hipoxemia (RUBINSTEIN et al, 1988; LOVE e SHEARER, 1996; GRAHAM, 2003). Sabe-se que os corticosteróides apresentam o potencial de reduzir o processo inflamatório no tecido pulmonar, por inibir a expressão gênica para a síntese de citocinas proinflamatórias, em especial IL-1, IL-6 e TNF- (LEUNG e BLOOM, 2003). Cumpre ressaltar que nenhum dos pacientes do grupo com PI utilizou o tratamento com corticosteróides.

Observamos que o grupo com PI apresentou gravidade clínica significativamente maior e progressão significativamente mais rápida, em relação ao grupo controle, demonstrada pela evolução mais rápida para a categoria C (7 de 9 pacientes). Sendo assim, o grupo sem PI foi formado pelos pacientes com melhor prognóstico e, conseqüentemente, evoluiu para categorias clínicas de menor gravidade. Nossos resultados discordam daqueles relatados na maior parte dos estudos longitudinais que abordam a história natural da infecção pelo HIV em crianças. GONZALEZ et al. (2000) descrevem os pacientes com LIP como sendo progressores lentos a intermediários. Na classificação clínica atual do CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (1994) sobre a criança infectada pelo HIV, o complexo HLP/PIL foi incluído na categoria B, sendo que as demais doenças determinantes de AIDS estão na categoria C. Isso ocorreu porque muitos relatos demonstraram que o prognóstico para a criança com HLP/PIL era melhor que o das crianças com outras doenças determinantes de AIDS, estas incluídas na categoria C. TOVO et al. (1992) estudaram os fatores de prognóstico e de sobrevivência de 1887 crianças com

infecção perinatal pelo HIV-1. Nesse estudo foi observado que a presença PIL era marcadora de doença intermediária. Em um estudo longitudinal com 94 crianças infectadas pelo HIV por via vertical, foi observado que a PIL acometia as crianças com idade média de 29 meses, significativamente mais tarde que as infecções oportunistas e a encefalopatia grave (BLANCHE et al., 1990). De MARTINO et al. (1997) não observaram uma associação entre o aumento da resistência de vias aéreas e a classificação clínica dos pacientes. No entanto, em tal estudo não foi definida a presença de PI. Concluímos que na população estudada, as diferenças de progressão clínica devem-se principalmente aos critérios de seleção dos grupos. A exclusão de encefalopatia e cardiopatia em ambos os grupos, e o desenho de corte transversal do estudo são razões adicionais para as diferenças observadas.

Nossa análise demonstrou que o grupo com PI apresentou maior prevalência de baixa estatura, com valores menores das relações peso/idade e altura/idade. Diversos autores já relataram o fato de que a criança infectada pelo HIV tem um déficit de crescimento em relação à criança não infectada. Um estudo longitudinal europeu avaliou 184 crianças infectadas pelo HIV e 1403 crianças expostas, desde o nascimento até os 10 anos de idade. Foi observado que a criança infectada tem peso e altura menor do que a criança não infectada, além da velocidade de crescimento diminuída (EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 2003). LEANDRO-MERHI et al. (2000) realizaram um estudo longitudinal sobre o crescimento pômbero-estatural de 124 crianças brasileiras expostas ao HIV-1, sendo 71 infectadas. Observou-se a existência de uma diferença significativa quanto ao peso e a altura entre os grupos de crianças infectadas e o grupo controle. Também houve diferença significativa nas relações altura/idade, peso/altura e peso/idade, sendo que a desaceleração da velocidade de crescimento ocorreu desde os primeiros meses de vida. No estudo prospectivo realizado por MOYE et al. (1996), foram avaliados os dados antropométricos de 59 crianças infectadas pelo HIV por via perinatal e 223 crianças expostas mas não infectadas. As avaliações ocorreram desde o nascimento até o 18^o mês de idade. A população infectada apresentou um menor peso, altura e, também, uma menor relação peso/altura que o grupo controle. Um estudo sobre o crescimento de crianças brasileiras infectadas pelo HIV demonstrou que os pacientes com maior gravidade clínica, classificados na categoria C, apresentaram menores valores das relações

altura/idade e peso/idade (CENTEVILLE et al., 2005). Para MCKINNEY (1998) a terapia antiretroviral melhora a aquisição de peso e de altura. No entanto, o seu efeito positivo enfraquece à medida que o paciente desenvolve resistência antiviral. Na nossa avaliação, além do prejuízo geral do crescimento em crianças infectadas, também observamos que na criança com acometimento pulmonar crônico a alteração dos índices de crescimento é mais grave que naquelas sem doença pulmonar.

A associação entre a presença de PI e a replicação viral não controlada, representada por valores mais elevados de carga viral, sugere a persistência de antígenos do HIV na manutenção de um processo inflamatório pulmonar. Outra possibilidade é que essa diferença se deva à maior gravidade clínica. Tais inferências são reforçadas pelo número significativamente maior de esquemas de terapia antiretroviral utilizado no grupo com PI.

Todos os pacientes da população estudada, independentemente da presença de PI, apresentavam evidência sorológica de infecção pelo EBV. Não fez parte dos objetivos do nosso estudo a inclusão de um grupo controle de pacientes não infectados. Um estudo recente com 283 crianças e adolescentes brasileiros de 1 a 21 anos demonstrou uma prevalência de 90% de anticorpos anti-VCA a partir dos 5 anos de idade (FIGUEIRA-SILVA e PEREIRA, 2004), sugerindo indiretamente que a prevalência na população estudada se assemelha àquela da população geral do mesmo grupo etário.

Na população estudada, não se observou associação entre os títulos de anticorpos contra antígenos do capsídeo ou nuclear do EBV e a presença de PI. Nossos resultados estão de acordo com aqueles observados por De CARVALHO et al. (1998) que pesquisaram anticorpos anti-capsídios e anti-nucleares do EBV em 50 crianças infectadas pelo HIV. Foi detectada uma prevalência total de 98% (comparável aos 100% em nosso estudo). Nas 21 crianças do grupo de casos que apresentavam PIL, 16 (72,2%) demonstraram padrão de infecção primária pelo EBV, 3 (14,3%) de infecção reativada e, em 2 (9,5%) o estado infeccioso não pode ser definido. Nenhuma dessas crianças apresentou infecção passada ou foi soro-negativa para o EBV. Entretanto, não houve diferença estatística significativa com as que não apresentavam PIL, para qualquer dos estados de infecção pelo EBV. No entanto, nesse estudo, ocorreu uma seleção de pacientes com alta probabilidade de infecção pelo EBV devido à presença de sinais ou sintomas

linfoproliferativos. KATZ et al. (1992) analisaram, em um estudo caso-controle, 10 crianças infectadas pelo HIV e com síndrome linfoproliferativa. Todos os 10 pacientes apresentaram evidências sorológicas de infecção primária ou recidivante pelo EBV, em comparação com apenas 2 dos 13 pacientes do grupo controle, demonstrando evidências sorológicas de associação do EBV com as desordens linfoproliferativas. Concluímos que a faixa etária da população estudada coincide com um período em que a prevalência de infecção pelo EBV na população brasileira é bastante alta. Esta característica dificulta a análise da associação da infecção pelo EBV com PI, utilizando-se apenas títulos de anticorpos.

Devido às limitações dos métodos sorológicos, a acurácia da caracterização do papel etiológico do EBV no complexo HLP/PIL aumenta significativamente quando se analisa a presença de material genético do EBV em tecido pulmonar. ANDIMAN et al. (1985) realizaram biópsia pulmonar em 10 crianças com PIL e, em 8 foram encontrados DNA do vírus Epstein-Barr. RUBINSTEIN et al. (1986), através da análise do tecido pulmonar de 15 crianças infectadas pelo HIV, sugeriram a presença da infecção persistente pelo EBV, exclusivamente, nos pacientes com HLP. TORO et al. (2005) analisaram o tecido pulmonar de 20 crianças infectadas verticalmente pelo HIV. A presença de DNA do EBV foi constatada em 6 pacientes dos 7 com PIL e em 7 pacientes dos 10 com HLP. Nos demais pacientes que apresentavam pneumonia intersticial não específica, não foi encontrado material genético do EBV.

7- CONCLUSÃO

As alterações em fluxos e volumes expiratórios no grupo com PI foram indicadores de aumento da resistência das vias aéreas, secundário à inflamação crônica.

Em relação às características clínicas, imunológicas e virológicas atuais, o grupo com PI apresentou maior gravidade clínica, com maior prejuízo de crescimento, e maior dificuldade no controle da replicação viral.

Quanto às características clínicas, imunológicas e virológicas retrospectivas, o grupo com PI apresentou, desde o início do seguimento, replicação viral mais intensa, maior comprometimento imunológico e maior gravidade clínica.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDIMAN, W. A.; MARTIN, K.; RUBINSTEIN, A.; PAHWA, S.; EASTMAN, R.; KATZ, B. Z. et al. Opportunistic lymphoproliferations associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS. **Lancet**, 21(28): 1390-3, 1985.

ANDIMAN, W.A.;SHEARER, W.T. Lymphoid Interstitial Pneumonitis. In: PIZZO, P.A.; WILFERT, C.M. **Pediatric AIDS - the challenge of HIV infection in infants- children and adolescents**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p. 323-34. 3rd ed.

ARDITI, M.; KABAT, W.; YOGEV, R. Serum tumor necrosis factor alpha, interleukin 1-beta, p24 antigen concentrations and CD4⁺ cells at various stages of human immunodeficiency virus 1 infection in children. **Pediatr Infect Dis J**, 10: 450-5,1991.

BECK, J. M.; ROSEN, M. J., PEAVY, H. H. Pulmonary complications of HIV infection: report of the fourth NHLBI workshop. **Am J Respir Crit Care Med**, 164:2120-26, 2001.

BLANCHE, S.; TARDIEU, M.; DULIEGE, A. M.; ROUZIOUX, C.; Le DEIST, F.; FUKUNAGA, K. et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. **Am J Dis Child**, 144:1210-15, 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças**. Brasília, DF, 2004. 116 pp.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes**. Brasília, DF, 2004. 107 pp.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. **MMWR**, 43(RR-12):1-10, 1994.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants: New York, New Jersey, California. **MMWR**, 31:665-67, 1982.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. **MMWR**, 43(16):285-7, 1994.

CENTEVILE, M. MORCILLO, A. M.; BARROS FILHO, A. D.; SILVA, M. T.; TORO, A. A.; VILELA, M. M. Lack of association between nutritional status and change in clinical category among HIV-infected children in Brazil. **São Paulo Med J**, 123 (2):62-66, 2005.

COHAN, D. Perinatal HIV: special considerations. **Top. HIV med**, 11(6): 200-13, 2003.

COLIN, A. A.; RAO, J. S.; CHEN, X. C.; HUNTER, J. M.; HANRAHAN, J.; HIATT, P. et al. Forced expiratory flow in uninfected infants and children born to HIV-infected mothers. **Am J Respir Crit Care Med**, 163:865-73, 2001.

COSIO, M.; GHEZZO, M. S. C.; HOGG, J. C.; CORBIN, R.; LOVELAND, M.; DOSMAN, J. et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. **N Engl J Med**, 298(23):1277-81, 1978.

De CARVALHO, A. P.; GANDOLFI L. V.; TONELLI, E. Infecção pelo vírus de Epstein-Barr em crianças com AIDS. **J Pediatr**, 74(2):125-34, 1998.

De MARTINO, M.; TOVO, P. A.; GALLI, L.; GABIANO, C.; COZZANI, S.; GOTTA, C. et al. Prognostic significance of immunologic changes in 675 infants perinatally exposed to human immunodeficiency virus. **J Pediatr**, 119:702-9, 1991.

De MARTINO, M.; VENERUSO, G.; GABIANO, C.; FRONGIA, G.; TULISSO, S.; LOMBARDI, E. et al. Airway resistance and spirometry in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. **Pediatr Pulmonol**, 24:406- 14, 1997.

DELLA NEGRA, M. **Manejo clínico na AIDS pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 1997. p 44-45.

Do VALLE, E. L. T. Resistência das vias aéreas: técnica da oscilação forçada. In: PEREIRA, C.A.C.; NEDER, J.A. Diretrizes para testes de função pulmonar. **J Bras Pneumol**, 28(3):S154,2002.

DUFUOR, V.; WISLEZ, M.; BERGOT, E.; MAYAUD, C.; CADRANEL J. Improvement of symptomatic human immunodeficiency virus-related lymphoid interstitial pneumonia in patients receiving high active antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**, 36:e127-30, 2003.

- ELLAURIE, M.; RUBINSTEIN, A.; ROSENTREICH, D. L. IgE levels in pediatric HIV-1 infection. **Ann Allergy Asthma Immunol**, 75: 332-6, 1995.
- FIGUEIRA-SILVA, C. M.; PEREIRA, F. E. L. Prevalence of Epstein-Barr virus antibodies in healthy children and adolescents in Vitória, state of Espírito Santo, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 37 (5): 409-12, 2004.
- GONZALES, C. E.; SAMAKOSES, R.; BOLER, A. M.; HILL, S.; WOOD, L. V. Lymphoid interstitial pneumonitis in pediatric AIDS. **Ann N Y Acad Sci**, 918:358-61, 2000.
- GRAHAM, S. M. Impact of HIV on childhood respiratory illness: differences between developing and developed countries. **Pediatr Pulmonol**. 36: 462-8, 2003.
- KATZ, B. Z.; BERKMAN, A. B.; SHAPIRO, E. D. Serologic evidence of active Epstein-Barr virus infection in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders of children with acquired immunodeficiency syndrome. **J Pediatr**, 120: 228-32, 1992.
- KUCZMARSKI, R.J; OGDEN, C.L.; GRUMMER-STRAWN, L.M.; FLEGAL, K.M.; GUO, S.S.; WEI, R. et al. CDC growth charts: United States. **Advance data from vital and health statistics**; no. 314. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 2000.
- LEANDRO-MERHI, V.A.; VILELA, M.M.; SILVA, M.N.; LOPEZ F.A.; BARROS-FILHO A.A. Evolution of nutritional status of infants infected with the human immunodeficiency virus. **São Paulo Med J**, 118(5):148-53, 2000.
- LEUNG, D. Y. M.; BLOOM, J. W. Update on glucocorticoid action and resistance. **J. allergy clin immunol**, 111(1):3-22, 2003.
- LIPSCHIK, Y. G., DOERFLER, M. E., KOVACS, J. A., TRAVIS, W. E., ANDRAWIS, V. A., LAWRENCE, M. G. et al. Leukotriene B₄ and interleukin-8 in human immunodeficiency virus-related pulmonary disease. **Chest**, 104 (3):763-9, 1993.]
- LOVE, J. T.; SHEARER, W. T. Prevention, diagnosis, and treatment of pediatric hiv infection. **Compr Ther**, 22(11):719-26, 1996.

- LYNCH, J. L.; BLICKMAN J. G.; TERMEULEN, D. C.; BABL, F.E.; MOLONEY, C. H.; PELTON, S. I. Radiographic resolution of lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) in children with human immunodeficiency virus (HIV): not a sign of clinical deterioration. **Pediatric Radiol**, 31:299-303, 2001.
- MARTIN, T. R.; FELDMAN, H. A.; FREDBERG, J. J.; CASTILE, R. G.; MEAD, J.; WOHL, M. E. Relationship between maximal expiratory flows and lung volumes in growing humans. **J Appl Physiol**, 65(2):822-8, 1988.
- MCKINNEY JR, R. E. Abnormalities in growth and development. In: PIZZO, P.A.; WILFERT, C.M. **Pediatric AIDS - the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, p. 417-26. 3rd ed.
- MIDULLA, F.; STRAPPINI, P.; SANDSTROM, T.; BJERMER, L.; FALASCA, C.; CAPOCACCIA, P. et al. Cellular and noncellular components of broncoalveolar lavage fluid in HIV-1- infected children with radiological evidence of interstitial lung damage. **Pediatr Pulmonol**, 31:205-13, 2001.
- MOYE, J.; RICH, K. C.; KALISH, L. A.; SHEON, A. R.; DIAZ, C.; COOPER, E. R. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. **J Pediatr**, 128 (1):59-69, 1996.
- NORTON, K. I.; KATTAN, M.; RAO, J. S.; CLEVELAND, R.; TRAUTWEIN, L.; MELLINS, R. B. et al. Chronic radiographic lung changes in children with vertically transmitted HIV-1 infection. **Am J Roentgenol**, 176:1553-8, 2001.
- PARKER, A. L., MUHANNED, A.H., Mc COOL, F. D. Ratio between forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FVC is a determinant of airway reactivity and sensitivity to methacholine. **Chest**, 124:63-9, 2003.
- PEREIRA, C. A. C. Espirometria. In: PEREIRA, C.A.C.; NEDER, J.A. Diretrizes para testes de função pulmonar. **J Bras Pneumol**, 28(3):S1-81, 2002.
- PESCE, A. J., FRINGS, C. S., GAULDIE, J. Spectral techniques. In: Kaplan A.L., Pesce A. **J clinical chemistry**. Saint Louis: Mosby, 1996, p. 83- 105. 3^a ed.
- PITT, J. Lymphocytic interstitial pneumonia. **Pediatr Clin North Am**, 38: 89-95, 1991.

POLGAR, G; PROMADHAT. V. **Pulmonary function testing in children: technique and standards**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1971.

PROSPER, M.; OMENE, J. A.; LEDLIE, S.; ODITA, J.C. Clinical significance of resolution of chest X-ray findings in HIV-infected children with lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP). **Pediatr Radiol**, 25: S243-6, 1995.

REIS, F. J. C.; FONSECA, M. T. M.; ASSIS, I. Pneumopatas crônicas. In: ROZOV, T. et. al. **Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Atheneu, 1999, p. 435-42.

RODRIGUES, J. C.; CARDIERI, J. M. A.; BUSSAMRA, M. H. C. F.; NAKAIE, C. M. A.; ALMEIDA, M. B.; SILVA FILHO, L. V. F. et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. In: PEREIRA, C.A.C.; NEDER, J.A. Diretrizes para testes de função pulmonar. **J Bras Pneumol**, 28(3):S207-18, 2002.

RUBINSTEIN, A.; BERNSTEIN, L. J.; CHARYTAN, M.; KRIEGER, B. Z.; ZIPRKOWSKI, M. Corticosteroid treatment for pulmonary lymphoid hyperplasia in children with AIDS. **Pediatr Pulmonol**, 4:13-7, 1988.

RUBINSTEIN, A.; MORECKI, R.; GOLDMAN, H. Pulmonary effects of AIDS. Pulmonary disease in infants and children. **Clin Chest Med**, 9(3):507-17, 1988.

RUBINSTEIN, A.; MORECKI, R.; SILVERMAN, B.; CHARYTAN, M.; KRIEGER, B. Z.; ANDIMAN, W. et al. Pulmonary disease in children with acquired immune deficiency syndrome and AIDS-related complex. **J Pediatr**, 108(4):498-503, 1986.

RUBINSTEIN, A.; SICKLICK, M.; GUPTA, A.; BERNSTEIN, L.; KLEIN, N.; RUBINSTEIN, E. et al. Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug- addicted mothers. **JAMA**, 249: 2350-6, 1983.

SHEARER, W. T.; LIPSHULTZ, S. E.; EASLEY, K. A.; MCINTOSH, K.; PITT, J.; QUINN, T. C. et. al. Alterations in cardiac and pulmonary function in pediatric rapid human immunodeficiency virus type 1 disease progressors. **Pediatrics**, 105(1):9, 2000.

SHEARER, W. T.; ROSENBLATT, H. M.; GELMAN, R. S.; OYOMOPITO, R.; PLAEGER, S.; STIEHM, E. R. et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. **J Allergy Clin Immunol**, 112(5): 973-80, 2003.

SIMMANK, K.; MEYERS, T.; GALPIN, J.; CUMIN, E.; KAPLAN, A. Clinical features and T- cell subsets in HIV-infected children with and without lymphocytic interstitial pneumonitis. **Ann Trop Paediatr**, 21:195-201, 2001.

STOVER, D.E.; MEDURI G.U. Pulmonary effects of AIDS. Pulmonary function tests. **Clin Chest Med**, 9(3): 473-9, 1988.

SWIGRIS, J. J.; BERRY, G. J.; RAFFIN, T. A.; KUSCHNER, W. G. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. **Chest**, 122:2150-64, 2002.

EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Height, weight, and growth in children born to mother with HIV-1 infection in Europe. **Pediatrics**, 111:52-60, 2003.

EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. **Pediatrics**, 94(4): 815-9, 1994.

THORNE, C.; NEWELL, M. L.; BOTET, F. A.; BOHLIN, A. B.; FERRAZIN, A.; GIAQUINTO, C. et al. Older children and adolescents surviving with vertically acquired HIV infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 29:396-401, 2002.

TORO, A. A. D. **Alterações pulmonares em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1**. Campinas, 1999. (Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas).

TORO, A. A. D.; ALTEMANI, A. A. N.; Da SILVA, M. T. N. ; VILELA, M. M. S. Association between Epstein-Barr virus and lymphoid interstitial pneumonitis in brazilian HIV-infected children. In: Simpósio Brasileiro de Pesquisa em HIV/AIDS, 6.; 2005, Ouro Preto. **Anais do VI Simpósio Brasileiro de Pesquisa em HIV/AIDS**. Minas Gerais, 2005. p.33.

TOVO, P. A.; De MARTINO, M.; GABIANO, C.; CAPPELLO, N.; D'ELIA, R.; LOY, A. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. **Lancet**, 339: 1249-53, 1992.

YPARRAGUIRRE, I. T. R.; SANT'ANNA, C. C.; LOPES, V.G.S.; MADI, K. Acometimento pulmonar em crianças com a síndrome da imunodeficiência humana (AIDS): estudo clínico e de necropsia de 14 casos. **Rev Assoc. Med. Bras**,47(2):129-36,2001.

9- ANEXOS



ANEXO 1- CLASSIFICAÇÃO DO CDC

A classificação da infecção pelo HIV utiliza sistema alfa-numérico baseando-se em parâmetros clínicos e imunológicos, respectivamente, proposto pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, em 1994, conforme os quadros abaixo.

Categorias Clínicas

Categoria N – Assintomáticas:

Ausência de sinais e/ou sintomas; ou com apenas uma das condições da categoria A.

Categoria A – Sinais e/ou sintomas leves:

Presença de 2 ou mais das condições abaixo, porém sem nenhum das condições das categorias B e C:

- linfadenopatia (>0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite; e
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:

- anemia (HB < 8g/dl), neutropenia (< 1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000/ mm³), por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- candidíase oral persistente por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção pelo Citomegalovírus (CMV), antes de 1 mês de vida;
- diarreia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus *Herpes simplex* (HSV) recorrente (mais do que 2 episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica;
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (>1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e
- varicela disseminada e complicada.

Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves. Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo, com exceção de LIP:

- infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): septicemia, pneumonia, meningite, infecções osteo-articulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criprococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (> 1 mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de:
 - a) déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
 - b) evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro específico ou atrofia cortical mantida em tomografia computadorizada ou ressonância magnética sucessiva de crânio; e
 - c) déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos ataxia e outros.
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças > 1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium* outras espécies disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada em:
 - a) perda de peso > 10% do peso anterior; ou
 - b) queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso [para a idade; ou
 - c) peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas; e
 - d) diarreia crônica (duração maior que 30 dias); ou
 - e) febre por 30 dias ou mais, documentada.
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Karposi; e
- linfoma primário do cérebro e outros linfomas.

Categoria imunológica da classificação da infecção pelo HIV na criança (menores de 13 anos)

Alteração Imunológica	Contagem de LTCD4+		
	Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 (\geq 25%)	\geq 1000 (\geq 25%)	\geq 500 (\geq 25%)
Moderada (2)	750 – 1499 (15-24%)	500- 999 (15 – 24%)	200 – 499 (15-24%)
Grave (3)	< 750 (< 15%)	< 500 (15%)	< 200 (< 15%)

Classificação da infecção pelo HIV na criança (menores de 13 anos)

Alteração Imunológica	N: ausência de sinais e/ou sintomas clínicos	A: Sinais e/ou sintomas clínicos leves	B: Sinais e/ou sintomas clínicos moderados	C: Sinais e/ou sintomas clínicos graves
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderada (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

ANEXO 2- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FCM-UNICAMP



2ª VIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
☐ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP
☎ (0__19) 3788-8936
fax (0__19) 3788-8925
☐ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 29/04/03
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 542/2002

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO E DESCRIÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM UMA COORTE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES, ENTRE 6 E 18 ANOS DE IDADE, INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA DO TIPO 1 (HIV-1)”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Priscila Helena Vanin Alves de Souza

INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 21/11/2002

II - OBJETIVOS

Avaliar e descrever, em crianças infectadas com o vírus HIV-1, a função pulmonar através da medida do fluxo, comparar as variáveis imunológicas e virológicas associadas às eventuais disfunções, analisar a prevalência de infecção pelo vírus Epstein-bar (EBV) nos sujeitos pesquisados.

III - SUMÁRIO

O protocolo envolverá todas as crianças e adolescentes entre 06 e 18 anos, portadores do HIV-1, cujos responsáveis assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Serão feitas avaliações quanto à função pulmonar, exames laboratoriais, radiografias, tomografias computadorizadas e ecocardiograma nos sujeitos participantes do projeto.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O trabalho está elaborado dentro das normas éticas e científicas, possuindo um Termo de Consentimento adequado. Recomendamos sua aprovação.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

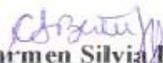
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 17 de dezembro de 2002.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

10- APÊNDICES



APÊNDICE 1- FICHA CLÍNICA

1- DADOS PESSOAIS

RG do HC: _____

NOME: _____ SEXO: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____

VIA DE TRANSMISSÃO: _____ CLASSIFICAÇÃO DO CDC: _____

TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL ATUAL: _____

DIAGNÓSTICOS: _____

ALGUMA DOENÇA RESPIRATÓRIA NA ÚLTIMA SEMANA (gripe, resfriado etc)?

SIM NÃO

FEZ USO DE ALGUMA MEDICAÇÃO NA ÚLTIMA SEMANA?

SIM NÃO

QUAL? _____

2- DADOS AMBIENTAIS

TIPO DE MORADIA

ALVENARIA MADEIRA

NÚMERO DE MORADORES: _____

TABAGISMO NO AMBIENTE FAMILIAR?

SIM NÃO

ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO?

SIM NÃO

QUAL? _____

USO DE INSETICIDA?

SIM NÃO

EXPOSIÇÃO À POEIRA DOMÉSTICA

CARPETE CORTINA BICHO DE PELÚCIA

MÃE TABAGISTA DURANTE A GESTAÇÃO?

SIM NÃO

MÃE USUÁRIA DE DROGAS DURANTE A GESTAÇÃO?

SIM

NÃO

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DÇ RESPIRATÓRIAS:

3- RADIOGRAFIA DE TÓRAX (3 últimas)

Data:
Laudo:
Observações:

Data:
Laudo:
Observações:

Data:
Laudo:
Observações:

4- TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX

Data:
Laudo:
Observações:

Data:
Laudo:
Observações:

5- BIÓPSIA PULMONAR

Data:
Laudo:
Observações:

Data:
Laudo:
Observações:

6- TESTE DE FUNÇÃO PULMONAR

Observações:

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL
PESO (kg):
ALTURA (cm):
IMC (Índice de Massa Corpórea):

7- ECOCARDIOGRAMA

Observações:

8- DADOS LABORATORIAIS

HEMOGRAMA	
Hemácias	
Hb	
Ht	
Leucócitos totais	
Neutrófilos	
Monócitos	
Eosinófilos	
Basófilos	
Linfócitos	
Morfologia	

GASOMETRIA	
Ph	
pO ₂	
PCO ₂	
BIC	
Sat O ₂	
Lactato	

IMUNOGLOBULINAS	
IgA	
IgE	
IgG	
IgM	

CD4	CD8
CARGA VIRAL PARA HIV	

APÊNDICE 2- FICHA DE EVOLUÇÃO CLÍNICA

Nome do paciente:

HC:

Data do início dos sintomas da infecção pelo HIV:

CATEGORIA INICIAL:

Categoria clínica:

Causa:

Categoria Imunológica:

CD4:

CD8:

Carga Viral inicial:

Imunoglobulinas iniciais:

IgA:

IgE:

IgG:

IgM:

TERAPIA ANTIRETROVIRAL:

Esquema: _____ Data: _____

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA:

Classe: _____ Data: _____ Causa: _____

CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA

Classe: _____ Data: _____ CD4/CD8/REL: _____

INTERNAÇÕES

Data: _____ Causa: _____

APÊNDICE 3- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESCLARECIMENTO AOS PAIS E RESPONSÁVEIS

Análise da função pulmonar em uma coorte de crianças e adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) com ou sem pneumopatia intersticial

Prezados Pais ou Responsáveis:

As doenças pulmonares estão entre as manifestações mais comuns nas crianças e adolescentes infectados pelo HIV. As conseqüências dessas doenças ainda estão sendo estudadas, não havendo estudos em crianças e adolescentes brasileiros. Com os avanços do tratamento medicamentoso, esses pacientes estão vivendo mais. Por isso é importante um conhecimento mais detalhado sobre a função pulmonar desses pacientes para proporcionar melhores condições de tratamento e também um menor impacto sobre a qualidade de vida dessas crianças e adolescentes.

Os pacientes que aceitarem participar da pesquisa irão fazer a Prova de Função Pulmonar (PFP) no Laboratório de Fisiologia Pulmonar localizado no Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) na Unicamp. A PFP avaliará o funcionamento do pulmão. Para esta prova, o paciente terá que respirar pela boca em um tubinho que estará ligado a um aparelho que marcará a quantidade de ar que está entrando e saindo do pulmão. Junto com a PFP será realizada a oximetria que avalia a porcentagem de oxigênio no sangue, através de uma peça parecida com um prendedor colocada em qualquer dedo por alguns minutos, sem precisar tirar sangue. Também será feita a Avaliação Nutricional que avaliará a altura, o peso e o índice de massa corpórea (IMC). Em seguida, todos os pacientes serão encaminhados para fazer os seguintes exames: avaliação clínica e ambiental, ecocardiograma, gasometria e lactato arterial, hemograma, imunoglobulinas, CD4/CD8, linfócitos T CD8 específicos para EBV e carga viral para HIV e EBV. Será necessária a retirada de um pouco de sangue para a avaliação de alguns exames, que será feita por um profissional especializado.

Os prontuários serão revistos para colher informações sobre a via de transmissão, classificação do CDC, tratamento medicamentoso, exames de radiografia, tomografia de tórax e biópsia pulmonar.

Todos os exames serão feitos na Unicamp e serão agendados conforme a disponibilidade dos pacientes.

Seu filho(a) poderá deixar de participar do projeto em qualquer ocasião, sem que isso prejudique seu atendimento de rotina no ambulatório. Todos os resultados obtidos dos exames serão comunicados aos pais ou responsáveis.

Atenciosamente,

Priscila Helena Vanin Alves de Souza
Fisioterapeuta- n° no CREFITO 3 - 17646
Telefones para esclarecimentos de dúvidas:
(19) 9772-1949

Prof.Dr.Marcos T. Nolasco da Silva
Dept. de Pediatria-FCM/UNICAMP
Telefone: (19) 3788-8979

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa
para reclamações: (19) 3788-8936

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Análise da função pulmonar em uma coorte de crianças e adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) com ou sem pneumopatia intersticial

O projeto de Análise da função pulmonar em uma coorte de crianças e adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) com ou sem pneumopatia intersticial foi claramente explicado a mim e eu pude ler e compreender as informações fornecidas.

Concordo incluir meu (minha) filho (filha) nesse projeto.

Nome da criança: _____

Data de nascimento: _____

Assinatura: _____

Declaração do Investigador

Expliquei claramente aos pais ou responsáveis da criança acima mencionada a natureza e os procedimentos desse projeto.

Assinatura: _____

Função: _____

Local e data: _____