

RENATA MULLER BANZATO PINTO DE LEMOS

**Proteína C reativa (PCR) em crianças com infecção pelo HIV
na ausência de quadro infeccioso concomitante e na
vigência de pneumonia aguda**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Evandro Roberto
Baldacci

**São Paulo
2003**

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Cláudio e Marlene, pelo amor e apoio incansável em todos os momentos.

Aos meus irmãos, Cláudio Eduardo, Fernando e João Rafael, amigos de sempre.

Aos meus sogros, Arthur e Maria Helena, pelo carinho e incentivo.

DEDICATÓRIA ESPECIAL:

Ao meu marido, Antonio, meu grande amor e eterna inspiração.

Aos filhos queridos, Victor e Felipe, que enchem minha vida de graça e alegria.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Evandro Roberto Baldacci, meu orientador, pelo exemplo profissional, entusiasmo e dedicação na realização desse trabalho.

À Dra. Heloísa Helena de Souza Marques, pela dedicação com que dirige a unidade de infectologia, pelos ensinamentos transmitidos e pelo grande auxílio.

Ao Dr. Pedro Takanori Sakane, pela presteza, simpatia e pelos valiosos ensinamentos transmitidos ao longo desses anos.

À Dra. Maria Zilda de Aquino, pela grande amizade, admiração e incentivo em todos os momentos.

À Dra. Helena Keiko Sato, pelo exemplo profissional, carinho e amizade.

À Dra. Paula Aguiar Aragão, minha grande companheira, pelo carinho e incentivo.

À Dra. Aline Landre Guerra, pela ajuda em todos os momentos, pelo carinho e amizade.

À Dra. Telma Okay, pelo apoio e grande incentivo na realização deste trabalho.

Ao Antonio Peixoto Pinto de Lemos, pelo incentivo incansável, generosidade, paciência e inestimável ajuda na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, minha admiração pelo exemplo humano e profissional, incentivo e pelas sugestões dadas para a realização do trabalho.

Ao Prof. Dr. Cláudio Eduardo Muller Banzato, pela ajuda incondicional de sempre e na realização deste trabalho, pela dedicação e amizade.

À Dra. Ana Vitória Soares Rocco Banzato, pela grande amizade e incentivo em todos os momentos.

À Profa. Dra. Sonia Regina Testa da Silva Ramos, pelo exemplo de espírito científico e incentivo

À toda a equipe da biblioteca do Instituto da Criança: Mariza, Maria de Lourdes, Steffanie e Jéssica, pela ajuda e atenção sempre dedicados.

Ao Helymar R. Machado pela realização dos estudos estatísticos.

À Dra Renata Rita de Oliveira, pelo apoio, amizade e incentivo.

Aos meus antigos e recentes amigos da infecto : Alfio, Márcio, Marcelo, Lídia, Paola, Daniela, Cristiana, Leila, Samantha, Adriana, Dóris, Socorro, Edilene, Rosemeire e Regina, pelo companheirismo e ajuda na realização das pesquisas.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Considerações gerais e epidemiologia da aids pediátrica	1
1.2 Manifestações clínicas da aids e classificação da infecção pelo HIV em crianças	4
1.3 Manifestações pulmonares em crianças com aids	8
1.3.1- Principais complicações pulmonares de natureza infecciosa ..	9
1.4 Considerações sobre o diagnóstico das pneumonias em crianças com aids	14
1.5 Reação de fase aguda: comparação da PCR com outros marcadores	15
1.6 Aplicações clínicas da PCR em pediatria	19
1.6.1- Considerações gerais	19
1.6.2-Utilização da PCR nas infecções respiratórias agudas	20
1.7 Uso do PCR em crianças com infecção pelo HIV	23
2 OBJETIVOS	26
2.1-Objetivo geral	27
2.2-Objetivos específicos	27
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
3.1-Casuística	30
3.2-Metodologia	35
3.3-Análise estatística	36
4 RESULTADOS	38
4.1 Variáveis Demográficas	39
4.2 Análise da PCR	42

5	DISCUSSÃO	50
6	CONCLUSÕES	55
7	ANEXOS	58
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
	Apêndice	

Lista de abreviaturas

PCR	Proteína C reativa
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
VHS	Velocidade de hemossedimentação
PCT.....	Procalcitonina
CDC	Center of Disease control and Prevention
IL.....	Interleucina
ICr.....	Instituto da Criança
HC.....	Hospital das Clínicas
LIP	Pneumonia intersticial linfocítica
TNF	Fator de necrose tumoral
ARV	Anti-retroviral
PCP	<i>Pneumocystis carinii</i>
IVAS.....	Infecção de vias aéreas superiores

RESUMO

Lemos, Renata M. B. P. **Proteína C reativa (PCR) em crianças com infecção pelo HIV na ausência de quadro infeccioso concomitante e na vigência de pneumonia aguda.** São Paulo, 2003. 71p. .Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Por serem as manifestações pulmonares de etiologia infecciosas muito freqüentes e potencialmente graves nas crianças com aids, o diagnóstico deve ser precoce para uma rápida e efetiva intervenção terapêutica. A proteína C reativa (PCR), um dos marcadores das provas de fase aguda, tem sido usada na prática clínica como um recurso diagnóstico na diferenciação entre patologias sistêmicas de etiologia viral e bacteriana, bem como na monitorização da eficácia da terapêutica antimicrobiana frente a uma infecção. Apesar da proteína C reativa ser um exame inespecífico e poder estar aumentada em diferentes situações clínicas (infecções sistêmicas, doenças inflamatórias e neoplásicas, isquemias, queimaduras), a infecção bacteriana é a causa mais freqüente para o seu aumento. A PCR eleva-se rapidamente após a injúria tecidual, atingindo valores 10 a 1000 vezes superiores a seu nível basal: em virtude de sua curta meia vida, retorna em pouco tempo aos valores prévios após o fim da agressão. Com o objetivo de encontrar um método laboratorial auxiliar para as infecções pulmonares nas crianças com infecção pelo HIV foi estudada a proteína C reativa, pela técnica de nefelometria, em dois momentos distintos: na

ausência de quadro infeccioso concomitante (grupo 1) e na vigência de pneumonia aguda (grupo 2). O grupo 1 envolveu o estudo de 66 crianças com infecção pelo HIV, resultando em 84 amostras de PCR coletadas na ausência de quadro infeccioso concomitante. No grupo 2 foram analisadas 6 crianças com infecção pelo HIV com 9 episódios de pneumonia aguda. As crianças com infecção pelo HIV foram classificadas de acordo com as categorias clínicas e imunológicas da classificação do CDC para infecção pelo HIV em crianças. Dentre as 66 crianças incluídas no grupo 1, 6 pertenciam à categoria N, 11 à categoria A, 27 à categoria B e 22 à categoria C. Das 84 amostras de PCR coletadas no grupo 1, 76 (90,48%) encontravam-se abaixo de 5 mg/l, 7 amostras entre 5 a 20 mg /l e, apenas 1 amostra entre 20 a 40 mg/l (1,15%). No grupo 2, todas as crianças eram pertencentes às categorias B3 (1/6) ou C3 (5/6), refletindo um estágio mais avançado da doença. Das 9 amostras de PCR, 6 apresentavam valores maiores que 40 mg/l, 1 entre 20 e 40 mg/l e as 2 amostras restantes, entre 5 e 20 mg/l. Os dados sugerem portanto que a infecção pelo HIV por si só não é acompanhada de aumento da PCR, bem como não existe relação com a classificação imunológica em que o paciente se encontre. Pacientes com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia aguda apresentam níveis aumentados de PCR. Neste estudo, o ponto de corte que diferenciou os grupos 1 e 2 foi PCR = 28,9 mg/l com sensibilidade de 77,8% e especificidade de 100% (IC 95%).

SUMMARY

Lemos, Renata M. B. P. **C-Reactive protein in HIV-infected children in the absence of concomitant infection and during acute pneumonia.** São Paulo, 2003. 71p. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

As pulmonary infection is a common and potentially serious condition in HIV-infected children, effectiveness of treatment of this kind of affection depends to a large extent on the promptness of accurate diagnosis. The C-Reactive Protein (CRP), a reasonably well-established acute phase marker, has long been used to differentiate bacterial from viral infections. Despite its lack of specificity, that is, the fact that other conditions like inflammatory diseases, neoplasms, ischemia and burns may also increase CRP levels, Bacterial infections are the most frequent cause of increased CRP found in daily clinical practice. Shortly after any tissular injury, CRP increases considerably, reaching up to 10-1000 times its previous levels. Due to its short half-life, its decrease after the end of the affection is quick as well. This study aimed at evaluating the CRP (assessed by nephelometry) as an auxiliary tool to diagnose pulmonary infection in HIV-infected children. Two groups of patients were considered in this study: group 1 was constituted by 66 HIV-infected children with no clinical signs of concomitant infection (amounting to 84 CRP samples) and group 2 was constituted by 6 HIV-infected children with pneumonia (amounting to 9 CRP samples). All the subjects were

assigned to categories according to the pediatric HIV classification system (CDC, 1994). Among the 66 children from group 1, 6 were assigned to categories N, 11 to A, 27 to B and 22 to C. Regarding the levels of CRP in group 1 it was found: 76 samples (90.48%) < 5 mg/l, 7 (8.33%) in the range between 5 and 20 mg/l and 1 sample between 20 and 40 mg/l. In the group 2, all the children were assigned either to category B3 (1/6) or C3 (5/6) and the CRP level distribution was the following: 6 (6/9) > 40 mg/l, 1 (1/6) between 20 and 40 mg/l and 2 (2/6) between 5 and 20 mg/l. These results suggest that 1.HIV infection by itself does not increase the levels of CRP, regardless the immunologic classification of the patient; 2.HIV-infected children with pneumonia present increased levels of CRP 3.In this study, the cut-off point to differentiate groups 1 and 2 was 28,9 mg/l, with sensitivity of 77,8% and specificity of 100% ($p < 0.05$).

INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

1.1 – Considerações gerais e epidemiologia da aids pediátrica

A epidemia da aids já está entrando na terceira década e embora haja um declínio em alguns grupos, o contingente de mulheres infectadas é cada vez maior dentre os casos notificados da doença. O crescimento progressivo do número de casos em mulheres jovens é acompanhado pelo aumento da transmissão vertical, que é responsável por mais de 90% dos casos em crianças (SUCCI, 2000).

A transmissão do HIV da mãe para o recém-nascido pode ser modificada pelo estado de imunodeficiência materna, tipo de parto, bolsa rota, aleitamento materno e uso de anti-retrovirais pela mãe e pelo recém-nascido. O impacto destas medidas (PACTG 076) resultou no declínio da transmissão vertical (VERMELHO, et al., 1999).

A aids em crianças é uma doença de alta morbidade e mortalidade, sendo as infecções respiratórias responsáveis pela maioria do número de óbitos nesta faixa etária. Cerca de 80% dos pacientes com aids

desenvolvem doenças respiratórias durante a evolução da doença (PIZZO; WILFERT, 1998).

Em todo o mundo, segundo dados na UNAIDS, até dezembro de 2002 existiam 42 milhões de pessoas infectadas pelo HIV/AIDS, sendo 3,2 milhões de crianças abaixo de 15 anos. Em 2002, foram notificados 800.000 novos casos de infecção pelo HIV/AIDS em crianças de um total de 5 milhões de casos novos. Em relação à mortalidade, 3,1 milhões de mortes foram atribuídas à aids, sendo 610.000 mortes em crianças abaixo de 15 anos.

No Brasil, segundo dados do MINISTÉRIO DA SAÚDE (Boletim Epidemiológico, Março 2002), foram notificados 600.000 casos de infecção pelo HIV com 237.588 casos de aids. No período de 1980 a 2002 foram registrados 8.398 casos novos da doença em crianças menores de 13 anos levando-se em conta todos os tipos de transmissão. Os casos entre crianças menores de 13 anos hoje no país representam cerca de 3% do total de casos notificados pelo ministério da saúde. A mortalidade decorrente da aids no Brasil é alta, 38,4% dos casos notificados evoluíram para óbito, também segundo boletim epidemiológico de março de 2002.

O aumento da sobrevivência das crianças com aids está diretamente relacionado com o avanço da terapia anti-retroviral, maior conhecimento da doença pelos médicos em geral e particularmente pelos pediatras e melhoria dos recursos laboratoriais usados para o diagnóstico e tratamento das infecções oportunistas que acometem estas crianças.

Métodos laboratoriais que permitam a avaliação do acometimento imunológico da infecção pelo HIV em crianças, assim como outros testes diagnósticos que contribuam para o diagnóstico das infecções oportunistas devem ser avaliados e utilizados na prática clínica a fim de minimizar os agravos para estes pacientes.

Nosso estudo visa avaliar a dosagem da proteína C reativa no paciente com infecção pelo HIV, seu papel na elucidação de quadros infecciosos respiratórios, bem como revisar a literatura no que diz respeito ao uso da proteína C reativa em pacientes com infecção pelo HIV.

1.2 - Manifestações clínicas da aids e classificação da infecção pelo HIV em crianças

Os sinais e sintomas da aids em crianças são decorrentes da imunodeficiência secundária à infecção pelo HIV; as manifestações iniciais são inespecíficas e incluem dificuldade de ganhar peso, adenomegalia, hepatoesplenomegalia, febre, anemia, plaquetopenia, diarreia prolongada, anormalidades neurológicas, candidíase oral de difícil controle e infecções bacterianas de repetição. Mais raramente, a doença pode ter início súbito com doença oportunista de evolução grave, como por exemplo pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

As infecções bacterianas recorrentes, que podem representar a primeira manifestação da doença na criança, incluem desde quadros de menor gravidade, como otite média crônica, sinusite, infecções cutâneas e do trato urinário, até infecções graves, como pneumonias, abscessos de órgãos profundos, osteomielite, artrite séptica, sepse ou bacteremia e meningites.

As infecções bacterianas invasivas em crianças com aids são particularmente importantes e desde 1987 são tidas como indicativas de aids (PIZZO; WILFERT, 1998). O Center For Disease Control and Prevention (CDC, 1994) também utilizou as infecções bacterianas na classificação do HIV em crianças. A relevância destas infecções como doenças indicativas de aids devem ser consideradas dentro do contexto da incidência de doença bacteriana invasiva na criança normal. Sabe-se que as Infecções bacterianas invasivas incluindo bacteremia e meningite com patógenos encapsulados com *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* e *Neisseria meningitidis* são conhecidos por ocorrerem mais comumente em crianças nos primeiros anos de vida. Mesmo crianças saudáveis são susceptíveis a estes patógenos embora a maioria delas não apresente doença invasiva..

As crianças infectadas pelo HIV, em função do acometimento do sistema imunológico pelo vírus, são mais susceptíveis a estas infecções. O HIV, entre outras alterações acarreta ativação policlonal de anticorpos, com redução da resposta específica para determinado antígeno. A presença de neutropenia também é bastante freqüente, de causa multifatorial

(mecanismos autoimunes, regulação anormal da hematopoiese, mielotoxicidade das drogas anti-retrovirais) contribuindo para a maior predisposição e gravidade para as infecções.

Streptococcus pneumoniae é a bactéria mais comumente isolada do sangue e a maior responsável pelas infecções graves em crianças infectadas pelo HIV. Outros agentes como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* e *Acinetobacter* podem ser isoladas.

A classificação adotada atualmente para infecção pelo HIV em crianças adotada é a que foi proposta em 1994 pelo Center For Disease Control And Prevention (CDC, 1994, Atlanta, EUA) (Apêndice), com base nos seguintes parâmetros.

Baseia -se em três parâmetros:

- ✓ definição do diagnóstico da infecção;
- ✓ avaliação imunológica;
- ✓ manifestações clínicas.

A definição do diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças com idade inferior a 18 meses, soropositivas para o HIV ou nascidas de mães infectadas requer dois resultados positivos em duas determinações separadas dos seguintes métodos de detecção: cultura para HIV, reação de cadeia de polimerase para HIV, antigenemia p24 ou que preencha critérios diagnósticos de definição de caso de aids.

Nas crianças com idade superior a 18 meses, o diagnóstico se confirma pela positividade do teste de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) e teste confirmatório (Western Blot) ou os critérios descritos para os menores de 18 meses.

As categorias imunológicas são baseadas na contagem do número absoluto ou percentual de células CD4 divididas por faixas etárias. Existem três categorias: (1) ausência de imunodepressão; (2) evidência de imunodepressão moderada e (3) evidência de imunodepressão grave. (Apêndice).

As crianças infectadas pelo HIV ou aquelas expostas perinatalmente ao HIV podem ser classificadas em quatro categorias clínicas distintas e mutuamente excludentes com base em sinais, sintomas ou diagnósticos relacionados com a infecção pelo HIV.

Categoria N: não sintomáticas, inclui crianças sem sinais ou sintomas, ou apenas uma das condições listadas na Categoria A.

Categoria A: sintomatologia leve, inclui a presença de duas ou mais condições (linfadenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, dermatite, parotidite, otite, sinusite e IVAS persistentes) e nenhuma das condições das categorias B e C. As crianças menores de 18 meses de idade, sem definição diagnóstica quanto à infecção pelo HIV, que possam ser classificadas nas categorias N ou A, devem ser identificadas com o prefixo E.

Categoria B: sintomatologia moderada, inclui todas as crianças com sinais e sintomas relacionados com a infecção pelo HIV e que não estejam listados nas categorias A ou C.

Categoria C: sintomatologia grave, inclui todas as condições que definem aids em crianças, exceto pneumonia intersticial linfocítica (LIP).

1.3 - Manifestações pulmonares em crianças com aids

As doenças pulmonares continuam a ser as condições definidoras do diagnóstico de aids mais comuns, além de representarem a principal causa de morbidade e mortalidade entre as crianças com aids (RUTKIN et al., 1998). As manifestações pulmonares incluem as de natureza infecciosa, causadas por *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis*, micobactérias do complexo *Mycobacterium avium* e numerosos agentes bacterianos, virais e fúngicos; as de natureza neoplásica, como os leiomiomas e os leiomiosarcomas, e as de natureza não infecciosas e não neoplásicas, a LIP (pneumonia intersticial linfocítica).

A etiologia da LIP ainda permanece desconhecida, acredita-se que esteja relacionada primariamente à própria infecção pelo HIV e/ou ao vírus Epstein barr, e conseqüente estimulação secundária do tecido linfóide.

1.3.1-Principais complicações pulmonares de natureza infecciosa

Pneumonia por *Pneumocystis carinii*

A pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) representa a infecção respiratória oportunista grave mais comum em crianças com aids, apesar da diminuição importante na incidência após o uso de quimioprofilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol no recém-nascido a partir de 6 semanas de vida. Os principais sintomas clínicos em crianças são febre, tosse, dispnéia e taquipnéia de início súbito. A hipóxia é a característica mais marcante da doença. O diagnóstico de pneumonia por PCP deve ser considerado em qualquer criança com pneumonia fulminante. Achados radiológicos sustentam fortemente o diagnóstico de PCP e se caracterizam por infiltrado difuso alveolar ou intersticial bilateral com a progressão da doença, embora infiltrado localizado possa ser observado em 50% dos pacientes. Nos estágios finais, o padrão radiológico pode mudar a retículo-nodular ou nodular.

Pneumonia Intersticial Linfocítica (LIP)

LIP se diferencia clinicamente das outras infecções oportunistas por uma apresentação mais insidiosa, menos grave, com aparecimento gradativo de sintomas. Achados físicos típicos são adenomegalia, hepatoesplenomegalia e aumento de parótidas. Em geral, a LIP acomete crianças acima de 1 ano de idade, diferente da pneumonia por *Pneumocystis carinii* que acomete as crianças precocemente durante o primeiro ano de vida. Achados radiográficos clássicos incluem infiltrado retículo-nodular fino ou nodular de 2 a 3 mm. Adenopatia hilar ou mediastinal pode estar presente. Apresentações atípicas incluem consolidações, que podem ser confundidas com pneumonias ou neoplasmas. Além disso, pneumonias de etiologia bacteriana podem ocorrer em pacientes com LIP, alterando os achados radiológicos. Em geral, os achados clínicos e radiológicos são suficientes para o diagnóstico de LIP.

Tuberculose

A coexistência da infecção pelo HIV e tuberculose é muito comum em crianças. Frequentemente as manifestações clínicas incluem febre, mal-estar e sintomas respiratórios. Embora mais de 91% dos pacientes

apresentem anormalidades radiológicas, a maioria das crianças apresenta infiltrado retículo-nodular difuso, similares à LIP e à pneumonia por *Pneumocystis carinii* (RUTKIN, et al.; 1998).

Infecção por micobactérias do complexo *Mycobacterium avium* (MAC)

Infecção por micobactérias (MAC) é uma complicação que geralmente ocorre em crianças mais velhas com contagem muito baixa de células CD4 (usualmente abaixo de 100 células/mm³). Acomete mais as crianças com infecção pelo HIV decorrentes de transfusão sanguínea. A doença pulmonar isolada é rara, freqüentemente a infecção pulmonar resulta da disseminação da doença sistêmica após a colonização primária do trato gastrointestinal.

Sintomas clínicos da doença disseminada incluem febre, diarreia crônica, perda de peso e dor abdominal, o que pode ajudar na diferenciação da infecção por MAC dos outros patógenos. Achados radiológicos incluem infiltrados alveolar e nodular, acompanhados de linfadenopatia mediastinal em um número variável de casos.

Infecções bacterianas

Crianças com infecção pelo HIV são mais susceptíveis às infecções pulmonares bacterianas graves e de repetição do que as crianças normais. Frequentemente, este é o quadro da apresentação inicial da aids em crianças. Pátogenos comuns da infância também são dominantes nas pneumonias em crianças com aids, incluindo *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza* e outros. Sintomas clínicos incluem febre, tosse e taquidispnéia e geralmente são sugestivos de pneumonia, embora não sejam específicos de doença bacteriana. Dentre os achados radiológicos encontramos condensação ou infiltrado intersticial difuso. Quando uma criança com aids apresenta uma piora clínica importante do ponto de vista respiratório, a possibilidade de infecção bacteriana deve ser sempre considerada.

Infecções virais

Infecções respiratórias virais são comuns em todas as crianças, incluindo as infectadas pelo HIV, e podem estar associadas com substancial taxa de morbidade e mortalidade. Infecções causadas por vírus sincicial respiratório, parainfluenza e influenza resultam em doenças sintomáticas mais frequentemente do que em crianças normais. Adenovírus e vírus do sarampo são responsáveis por um grande número de seqüelas pulmonares. Pneumonia por citomegalovirus é incomum em crianças e apresentam achados inespecíficos na radiografia de tórax. Frequentemente, os achados radiológicos mostram hiperinsuflação, infiltrado intersticial peri-hilar e atelectasias.

Infecções fúngicas

Infecções pulmonares de natureza fúngica não são frequentes em crianças com aids. Os principais patógenos são *Criptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, e *Coccidioides immitis*. Achados radiológicos geralmente incluem infiltrados nodulares.

1.4 – Considerações sobre os diagnósticos das pneumonias em crianças com aids

A elevada freqüência e a natureza potencialmente grave das doenças pulmonares de natureza infecciosa em crianças com aids ilustram a importância de se fazer um diagnóstico correto do tipo de infecção em um estágio inicial da doença, permitindo uma abordagem terapêutica rápida e eficaz.

O diagnóstico clínico e radiológico das pneumonias nas crianças com aids não permitem, na maioria das vezes, diferenciar quadros virais de bacterianos, uma vez que os sinais e sintomas podem ser semelhantes e os achados radiológicos não serem específicos de determinada etiologia. (MCINTOSH, 2002)

Os exames laboratoriais são quase sempre solicitados para auxiliar na diferenciação de pneumonias bacterianas das virais e por conseqüência no tipo de escolha da terapêutica empregada. A pesquisa do agente etiológico pode ser feita por hemoculturas, por culturas de outros materiais (por exemplo: líquido de derrame pleural) e através de sorologias. Infelizmente, as hemoculturas possuem um baixo percentual de positividade (10 a 20%) e são exames demorados. As pesquisas sorológicas nem sempre estão disponíveis, o que explica sua baixa utilização na prática.

As provas de fase aguda, particularmente a proteína C reativa, apesar de inespecíficas, podem ser úteis em uma primeira abordagem dos quadros infecciosos, pois são de fácil realização, baixo custo e resultados rápidos.

1.5 - Reação de fase aguda: comparação da PCR com outros marcadores

A resposta de fase aguda engloba as alterações bioquímicas que ocorrem no organismo após uma agressão tecidual de qualquer natureza (infecciosa, neoplásica, inflamatória) na tentativa de se restabelecer a homeostase. Muitas destas alterações são observadas com horas ou dias após o início da agressão; acredita-se que sejam mediadas pela produção de citocinas, entre outras, o fator de necrose tumoral (TNF) e algumas interleucinas (IL-1, IL-6) e provavelmente outras em resposta a um estímulo. A infecção bacteriana constitui o principal estímulo para seu aumento (LLORENS et al. ,1993).

A resposta completa inclui febre, elevação na síntese de proteínas de fase aguda, número aumentado de neutrófilos imaturos circulantes, diminuição de ferro sérico e zinco, elevação de cobre, balanço nitrogenado negativo, alteração no metabolismo dos carboidratos e dos lipídeos, diminuição da concentração de albumina, prealbumina e transferrina, e o , aumento da concentração do cortisol e hipergamaglobulinemia.

As proteínas de fase aguda constituem um grupo heterogêneo de proteínas sintetizadas pelo fígado em resposta a estimulação de citocinas. Algumas destas proteínas são conhecidas como proteínas de fase aguda positivas, pois aumentam após um estímulo bacteriano (por exemplo: proteína C reativa, amiloide A, alfa-1-glicoproteína, alfa 1 anti-titripsina,

haptoglobulina, ceruloplasmina, fibrinogênio) e outros são conhecidas como proteínas de fase aguda negativa pois suas concentrações estão diminuídas durante a infecção.

Os exames mais usados como indicadores da resposta de fase aguda na prática clínica são: velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, alfa –1 glicoproteína e mais recentemente a procalcitonina.

A proteína C reativa foi descoberta em 1930 por Tillet e Francis em seus estudos sobre reações sorológicas em pneumonias (JAYE et al., 1997) Usando soros de pacientes agudamente doentes, eles precipitaram uma fração polissacáride, designada fração C do *Streptococcus pneumoniae*. A capacidade do soro de precipitar a fração polissacáride C rapidamente desaparecia com a cura dos pacientes. Quando se descobriu que o material era proteína, foi denominada de proteína C reativa e surgiu o conceito de fase aguda em referência aos pacientes agudamente doentes com infecção, cujo soro continha o componente PCR.

A PCR é uma proteína de aproximadamente 106 K Da de peso molecular, consistindo em 5 ligações não covalentes entre subunidades idênticas, cada uma contendo 187 aminoácidos.

Cerca de 4 a 6 horas após um estímulo bacteriano a PCR já se encontra aumentada. A cada 8 horas este valor dobra de concentração e atinge o pico máximo de aumento entre 36 a 50 horas. Os níveis da proteína C reativa podem aumentar até atingir 10 a 1000 vezes seu valor basal. O nível de PCR permanece elevado na inflamação e na destruição tecidual,

mas com a resolução desses processos, o declínio é rápido, em virtude de sua meia vida relativamente curta (4 a 7 horas) (STUART et al., 1988).

Em função destas características, a proteína C reativa tem sido usada como um marcador diagnóstico precoce de infecções bacterianas e como um marcador de seguimento, ou seja, traduzindo a resposta à terapia antimicrobiana empregada (HANSSON et al., 1997).

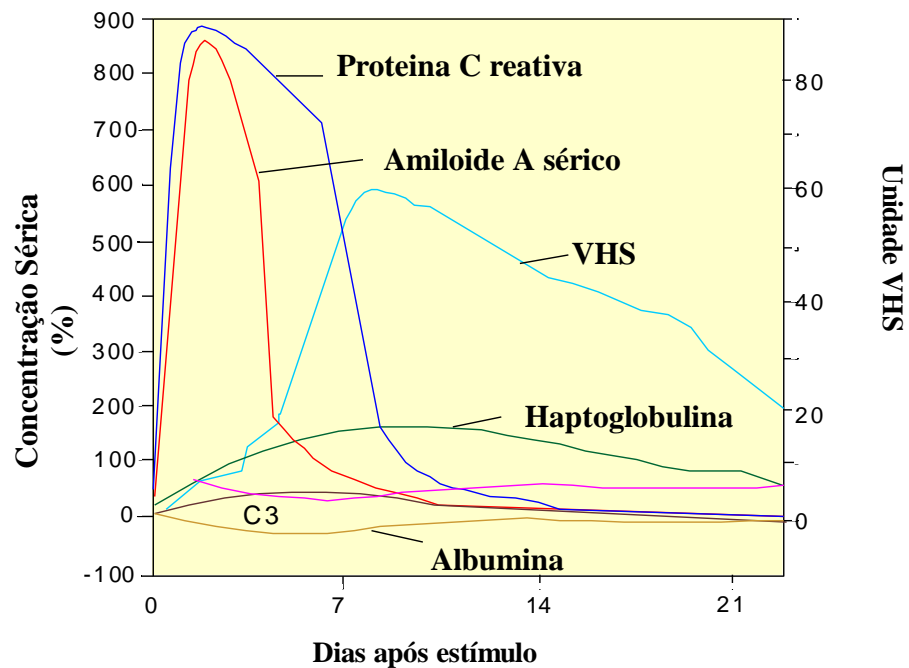
A velocidade de hemossedimentação (VHS) é outro marcador da resposta aguda muito utilizado em nosso meio, principalmente nos quadros reumatológicos e infecciosos. Diferente da PCR, o VHS não representa a dosagem de uma substância específica, refletindo as alterações de várias proteínas de fase aguda, dentre as quais se destaca o fibrinogênio. É portanto uma quantificação indireta.

Após uma agressão tecidual, o VHS demora em aumentar cerca 24 a 48 horas, a meia vida é longa (96 - 144 horas) retornando aos níveis normais dias ou meses após o fim da agressão.

Vários são os fatores que elevam o VHS, independentemente dos aumentos das proteínas de fase aguda. São eles: proteínas anômalas (mielomas, crioglobulinemias), variações na forma e/ou tamanho das hemácias, medicamentos, dentre outros.

Em função das diferenças na farmacocinética destes marcadores, pode-se notar o maior potencial diagnóstico da PCR em relação ao VHS. A figura 1 ilustra estas diferenças.

Figura 1: Comparação dos principais componentes da resposta de fase aguda após uma agressão tecidual.



Fonte: *Pediatr Infect Dis J*, 1997; 16: 735-47

Recentemente, diversos estudos utilizando a procalcitonina (PCT) como um marcador diagnóstico de infecção bacteriana sistêmica foram realizados. A semelhança do que ocorre com a proteína C reativa, a PCT se eleva muito precocemente após um estímulo bacteriano, atinge concentrações acima de 1000 vezes seu valor basal após a agressão tecidual bacteriana, possuindo meia vida curta, retornando assim aos valores basais rapidamente após a resolução do processo infeccioso. Apesar de não ser ainda usada rotineiramente, de não estar totalmente padronizada para as diferentes situações clínicas, seu futuro é promissor, uma vez que como indicador de infecções bacterianas apresenta, segundo vários autores,.

maior sensibilidade e especificidade se comparada a PCR (MOULIN et al., 2001; GENDREL et al., 1999; TOIKKA et al., 2000; TRUGUL et al., 2002).

1.6 - Aplicações clínicas da PCR em pediatria

1.6.1-Considerações gerais

Após a mudança metodológica na determinação da PCR, que passou de um exame qualitativo para quantitativo, sua importância na prática clínica vem aumentando. Os estudos mais recentes utilizam a PCR na diferenciação de quadros infecciosos sistêmicos virais dos bacterianos, assim como no monitoramento da eficácia antimicrobiana.

Para os pediatras, é muito comum o dilema diagnóstico na diferenciação de síndromes clínicas similares que podem ser causadas tanto por vírus como bactérias, dilema este de fundamental importância para a escolha da abordagem terapêutica. De uma maneira geral, doença bacteriana aguda invasiva tende a elevar muito a PCR, de 150 a 300 mg/l (JAYE et al., 1997) nas primeiras 24 horas após a agressão. Em contraste, a maioria de quadros virais cursa com níveis menos elevados de PCR, na faixa de <20 a 40 mg/l.

Infelizmente esta diferenciação não é absoluta, níveis de PCR maiores que 100 mg/l podem ocorrer em infecções por adenovírus, citomegalovírus, influenza , sarampo, caxumba e outros vírus (KORPPI &, KROGER, 1992). Embora a PCR não defina a etiologia do quadro infeccioso, pode ser de valor diagnóstico em conjunto com outros testes e achados clínicos, assim como pode ser útil na monitorização da eficácia da resposta ao uso antimicrobiano.

JAYE et al. (1997), analisaram as aplicações clínicas do uso da PCR na pediatria, enfatizando a sua utilização como um bom marcador no diagnóstico diferencial em sepsis neonatal, meningite, bacteremia, pneumonia e artite séptica.

1.6.2-Utilização da PCR nas infecções respiratórias agudas

Existem diversos trabalhos que comparam o uso da PCR ao de outros marcadores da resposta de fase aguda, como o VHS, e a contagem de leucócitos em doenças infecciosas em crianças previamente saudáveis (MCCARTHY et al., 1978; RASMUSSEN et al., 1982; HANSON et al., 1983; STUART al., 1988; HATHERILL et al., 1999; SOMECH et al., 2000; TOIKKA et al., 2000).

PUTTO et al.(1986), avaliaram a PCR nos quadros febris em 154 crianças, excluindo o diagnóstico de otite média aguda e amigdalite aguda, dividindo as infecções em quatro categorias conforme a etiologia. Nível sérico de PCR acima de 40 mg/l detectou-se 79% das infecções bacterianas com 90% de especificidade.

O valor diagnóstico e de seguimento da PCR em infecções respiratórias agudas de vias aéreas inferiores foi avaliado por BABU et al.(1989). Foram pesquisadas 30 crianças com pneumonia, 30 crianças com bronquite e em 5 com bronquiolite. Níveis de PCR acima de 35 mg/l apresentaram taxas de sensibilidade e especificidade de 100%. Neste estudo foi utilizado apenas o diagnóstico clínico das infecções, o que pode ter contribuído para estes achados.

KORPPI et al., (1997), estudaram estes marcadores em 161 crianças com pneumonias pneumocócicas e observaram que nas pneumonias lobares os valores de PCR e VHS eram significativamente mais elevados do que nos quadros intersticiais. Em relação à etiologia das pneumonias, as infecções bacterianas apresentavam valores de PCR, VHS e leucitose mais elevados em relação à etiologia viral. Nos casos de infecção mista, estes valores ficavam aproximadamente na média. A sensibilidade e especificidade da PCR quando utilizado um ponto de corte de 60 mg/l, estavam em torno de 26% e 83% para diagnóstico de pneumonia pneumocócica. Neste estudo, a determinação da etiologia foi realizada por sorologias e não por culturas.

Outro estudo comparativo do uso da PCR, procalcitonina (PCT) e interleucina-6 (IL-6) na diferenciação entre pneumonia bacteriana e viral em crianças foi realizado por TOIKKA et al.(2000). Analisando 126 episódios de pneumonias em crianças hospitalizadas (54% de etiologia bacteriana, 32% de etiologia viral, 14% não determinada) os autores observaram níveis significativamente mais elevados de PCT e PCR (média 2.09 ng/ml e 96 mg/l) nos quadros bacterianos em relação aos virais e nenhuma diferença na dosagem da interleucina, apesar destes valores se sobreporem. Para aumentar a especificidade destes métodos, eles sugerem utilizar valores mais elevados para o ponto de corte. Usando PCT > ou = 2 ng/ml, PCR > ou = 150 mg/l ou IL-6 > ou = 40 pg/ml, a especificidade foi > que 80% para pneumonia bacteriana.

KORPPI et al. (1997) avaliaram a PCR em infecções respiratórias virais e bacterianas em 209 crianças tratadas em regime hospitalar, todas com comprovação etiológica. De 110 crianças com evidências sorológicas de infecção bacteriana, associadas ou não a infecções virais, 52% tiveram PCR > 20 mg/l, 35% > 40 mg/l e 15% >80 mg/l. De 99 crianças com evidências de infecção viral isolada, 35 % apresentavam valores de PCR > 20 mg/l, mas somente 12% PCR > 40mg/l e 5% >80 mg/l. A conclusão do estudo foi a de que níveis baixos de PCR não excluem infecções respiratórias de etiologia bacteriana e que níveis de PCR superiores a 40 mg/l tornam improváveis processos infecciosos de etiologia viral.

1.7 - Uso da PCR em crianças com infecção pelo HIV

A proteína C reativa tem sido cada vez mais estudada, em número crescente de patologias. Especificamente na criança com aids, existem poucos trabalhos a respeito do uso deste marcador na prática clínica, dentre os quais porém a maioria se refere ao seu uso no diagnóstico de infecções pulmonares, objetivo do nosso trabalho.

Em 1993, STORGAARD et al., estudaram a resposta da PCR em 42 pacientes adultos com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e por bactérias; utilizando pacientes imunocompetentes e pacientes com aids assintomáticos como grupo controle. Valores de PCR abaixo de 10 mg/l foram encontrados em praticamente todos os pacientes assintomáticos, independentemente da infecção pelo HIV. Apesar dos valores de PCR encontrados serem mais elevados no grupo com pneumonia bacteriana do que no grupo de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, a PCR não foi discriminatória em relação à etiologia da infecção nestes pacientes.

Outro estudo envolvendo crianças com infecção pelo HIV foi realizado por DICULENCU (1995), com o objetivo de determinar o papel da PCR no diagnóstico precoce de infecções com microorganismos oportunistas. Neste estudo, 71 crianças com infecção pelo HIV e 71 crianças aparente saudáveis foram avaliadas com a dosagem quantitativa de PCR, mostrando que a infecção pelo HIV por si só não aumenta o valor da PCR. Ainda neste estudo, foram analisados 8 episódios infecciosos com aumento do valor do PCR.

GRUTZMEIER et al. (1999), fizeram um estudo comparativo em pacientes com infecção pelo HIV infectados por microorganismos oportunistas e por patógenos bacterianos comuns, demonstrando ,ai uma vez a PCR aumenta mais nos quadros bacterianos do que nos oportunistas por *Pneumocystis carinii* e micobactérias do complexo *Mycobacterium avium*.

Em 1999, ARANGO fez um estudo comparativo dos componentes de fase aguda (VHS x PCR) em crianças com infecção pelo HIV, avaliando o valor diagnóstico destes métodos para detecção de infecção aguda. Todas as crianças com infecção pelo HIV foram analisadas na vigência de quadro infeccioso concomitante e quando estavam bem clinicamente (controle). Nos 26 episódios infecciosos estudados, o VHS encontrava-se aumentado em 100% dos casos, enquanto a PCR estava aumentada em 91%. No grupo controle, em 82% das crianças o VHS encontrava-se aumentado contra apenas 1 caso em que a PCR se mostrava aumentada. Neste estudo, a PCR apresentou melhor especificidade em relação ao VHS, o que a torna mais útil recurso auxiliar diagnóstico. O grande número de casos de crianças com elevação do VHS, mesmo na ausência de infecção, foi explicado em função da hipergamaglobulinemia presente em praticamente todos os pacientes infectados pelo HIV.

Um outro estudo envolvendo crianças com infecção pelo HIV foi realizado por LALA et al.(2002) analisando o valor da PCR para diferenciação entre infecção respiratória de vias aérea baixas, causada por vírus e por bactérias em crianças infectadas pelo HIV e em crianças

normais. Neste estudo prospectivo, foram analisadas 570 crianças com diagnóstico de pneumonia, separadas em quatro categorias etiológicas. Houve diferença estatisticamente significativa nos valores de PCR entre os grupos com pneumonia bacteriana (comprovada por culturas) e no grupo com pneumonia viral (aspirado de VAS). Níveis de PCR superiores a 10 mg/l identificaram 90% das pneumonias bacterianas. Não houve diferenças em relação as crianças com infecção pelo HIV e as crianças sem infecção pelo HIV.

Na XIV Conferência Internacional de AIDS, realizada em 2002, BENITO et al., avaliaram o papel de várias citocinas e da PCR no diagnóstico de pacientes HIV com infecções pulmonares (pneumonia bacteriana, *Pneumocystis carinii* e tuberculose) e mostraram que os pacientes HIV com pneumonia bacteriana possuem níveis mais elevados de PCR e de interleucina 8 do que os pacientes com *Pneumocystis carinii* e tuberculose. Níveis médios encontrados foram: PCR (10,2, 3,8 e 5 mg/l) e IL-8: (19,3 e 2,9).

2

OBJETIVOS

2 - OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

2.1.1 - Estudar as variações dos valores da proteína C reativa (PCR) em crianças com infecção pelo HIV.

2.2 – Objetivos específicos

2.2.1 - Conhecer os valores da proteína C reativa (PCR) nas crianças com infecção pelo HIV na ausência de quadro infeccioso concomitante.

2.2.2 - Correlacionar os valores de PCR encontrados nas crianças com infecção pelo HIV na ausência de quadro infeccioso concomitante com a classificação da infecção pelo HIV em crianças.

2.2.3 - Relatar os valores de PCR nas crianças com aids nas primeiras 72 horas do diagnóstico de pneumonia aguda.

2.2.4. Comparar os valores de PCR encontrados nos pacientes com infecção pelo HIV de mesma classificação imunológica (B3 e C3) na ausência de infecção concomitante e com pneumonia aguda.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 - Casuística

Foram admitidas no estudo 72 crianças infectadas pelo HIV, acompanhadas na unidade de infectologia do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) entre janeiro de 1998 e agosto de 2002. O ICr é um hospital pediátrico, de nível terciário, que atende predominantemente a população da grande São Paulo, além de pacientes de outros municípios do Estado, de outras regiões do Brasil e de vários países da América Latina.

A rotina do atendimento de crianças com infecção pelo HIV inclui visitas regulares ao ambulatório de infectologia do ICr para avaliações clínicas e laboratoriais periódicas. Em média, são realizados de 40 a 50 atendimentos por semana. Dentre as crianças que compareciam ao atendimento, foram selecionadas aquelas atendidas pela pesquisadora e que preenchiam os critérios de inclusão para o estudo. Após obter do

responsável consentimento informado, era solicitado a dosagem da PCR juntamente com os exames de rotina. Posteriormente, a PCR era checada através do sistema on-line com o laboratório e o seu valor anotado em um formulário contendo dados referentes à identificação do paciente (registro ICr), história clínica, exame físico, tipo de transmissão, uso de terapia anti-retroviral e diagnóstico para posterior análise.

O grupo 1 foi composto de 66 crianças com infecção pelo HIV na ausência de quadro infeccioso concomitante, selecionado durante o atendimento ambulatorial de rotina. Uma mesma criança podia ser incluída mais de uma vez no estudo, desde que preenchesse os critérios de inclusão em atendimentos realizados em datas diferentes. Neste grupo, o total de amostras analisadas foi de 84.

O grupo de crianças com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia aguda, denominado grupo 2, foram selecionadas a partir de atendimentos ambulatoriais e de hospitalares.

Para a seleção do grupo 2, foi realizado um levantamento retrospectivo de prontuários médicos de pacientes internados na enfermaria das especialidades no período do estudo, através de uma lista fornecida pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) cruzando os diagnósticos de HIV/AIDS com pneumonias. Só foram analisadas as pneumonias que eram acompanhadas da dosagem da PCR nas primeiras 72 horas do diagnóstico.

As crianças com infecção pelo HIV que apresentavam diagnóstico de pneumonia aguda nos atendimentos ambulatoriais e que preenchiam os

critérios de inclusão, foram selecionadas e acrescentadas ao grupo 2. A análise das variáveis referentes a estes pacientes foram feitas retrospectivamente.

No total, o grupo 2 foi composto de 6 crianças com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia aguda, com 9 medidas de PCR. Uma criança apresentou 4 episódios de pneumonia aguda com intervalos superiores a um mês, sendo todos incluídos no estudo.

As amostras de PCR foram encaminhadas inicialmente para o Laboratório Central da FMUSP (até novembro de 1998) e posteriormente ao ICr, a partir da introdução da PCR como rotina clínica no nosso laboratório. Deve-se ressaltar que a mesma metodologia foi utilizada para a dosagem da PCR em ambos os laboratórios.

Seguem abaixo os critérios de inclusão e exclusão para os dois grupos:

Critérios de inclusão para o grupo 1: crianças com infecção pelo HIV na ausência de infecção concomitante:

- ✓ Crianças com infecção confirmada pelo HIV.
- ✓ Ausência de sinais e sintomas de infecção nas duas semanas que antecederam a coleta.
- ✓ Exame físico normal.
- ✓ Data da coleta do PCR coincidente com o exame clínico da criança.
- ✓ Uso somente do esquema anti-retroviral habitual.
- ✓ Consentimento informado assinado pelo responsável.

Critérios de exclusão para o grupo 1:

- ✓ Filhos de mãe HIV positivas sem confirmação diagnóstica.
- ✓ Uso prévio de antibióticos ou anti-inflamatórios nas últimas 2 semanas, exceto sulfametoxazol-trimetropin para profilaxia para *Pneumocystis carinii*.

Critérios de inclusão para o grupo 2:

- ✓ Crianças com infecção confirmada para o HIV.
- ✓ Sintomas respiratórios com duração superior a 48 horas no momento da coleta.
- ✓ Presença de febre.
- ✓ Exame físico das vias aéreas compatíveis com pneumonia aguda.
- ✓ Raios-X de tórax com presença de infiltrado intersticial ou alveolar, com ou sem derrame pleural.
- ✓ Coleta da PCR nas primeiras 72 horas do diagnóstico de pneumonia aguda.

Crítérios de exclusão para o grupo 2:

- ✓ Diagnóstico de outra infecção associada.
- ✓ Uso prévio de antibióticos ou anti-inflamatórios durante o episódio em questão.

A confirmação da infecção pelo HIV foi definida de acordo com os critérios adotados pelo MINISTÉRIO DA SAÚDE para diagnóstico do HIV em crianças: filhos de mãe infectadas pelo HIV, menores de 18 meses, devem ter além de sorologia positiva (Elisa e Western Blot) para o HIV, carga viral quantitativa detectável ou antígeno p24 ou cultura positivas. Crianças com idade superior a 18 meses, devem ter sorologia positiva para HIV e/ou carga viral positiva.

Todas as crianças infectadas pelo HIV foram classificadas do ponto de vista clínico e imunológico de acordo com a classificação do CDC (Center for Diseases Control and Prevention, Atlanta, EUA, 1994) para aids em pediatria (Apêndice).

O diagnóstico de pneumonia foi realizado de acordo com a definição clínica adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS): presença de sinais respiratórios, taquipnéia com ou sem batimento de nariz, febre, dor abdominal ou torácica e vômitos.

Além do diagnóstico clínico de pneumonia, foram empregados recursos laboratoriais (hemograma completo, hemocultura) e radiológicos para confirmação diagnóstica. A determinação etiológica foi realizada

através de hemoculturas nos pacientes submetidos à internação. Todos os casos de pneumonia descritos foram tratados com antibióticos, independentemente da confirmação etiológica, em função da suspeição de infecção bacteriana em pacientes imunodeprimidos.

3.2 – Metodologia

A determinação quantitativa da proteína C reativa foi realizada através da técnica de nefelometria, utilizando o sistema nefelômetro de Behring (N látex CRP mono)(HENRY, 1996).

Princípio metodológico

As partículas de poliestireno, revestidas de um anticorpo monoclonal contra a PCR, nas misturas com amostras que contém PCR ficam aglutinadas. A intensidade da luz difusa no nefelômetro depende da concentração da PCR da amostra, de forma que através da comparação com diluições de um padrão de concentrações conhecidas, é possível determinar a concentração de PCR da amostra.

A dosagem da proteína C Reativa foi realizada nos laboratórios do Instituto Central e do Instituto da Criança, utilizando a mesma técnica, com o valor de referência adotado de PCR inferior a 5 mg/l.

Para efeito da análise estatística, foram criadas 4 categorias diferentes para os valores de PCR encontrados:

- Categoria 1: <5 mg/l
- Categoria 2: de 5 a 20 mg/l
- Categoria 3: de 20 a 40 mg/l
- Categoria 4: > 40 mg/l

3.3 - Análise Estatística

Os dados foram condensados e analisados com o auxílio do programa MS Access versão 2000.

A estatística descritiva incluiu o cálculo da distribuição de frequência para as variáveis categóricas e o cálculo da média, desvio padrão, medianas e limites mínimo e máximo para as variáveis contínuas.

Na comparação dos valores de PCR entre os grupos 1 e 2 foi considerado o tamanho amostral como o episódio, e não a criança,

assumindo que as medidas entre cada episódio na mesma criança foram independentes, quando as mesmas tinham mais de um PCR.

Para comparar os valores de PCR (categorizados em faixas) entre os momentos sem Infecção e com pneumonia aguda foi utilizado o teste Qui-Quadrado, ou o teste exato de Fisher, se os valores esperados fossem menores que 5.

Para comparar os valores numéricos de PCR entre os momentos sem Infecção e com pneumonia aguda foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para obtenção de um ponto de corte para a PCR que melhor divida os grupos, maximizando a sensibilidade e especificidade, foi utilizada a Análise da Curva ROC (Receiver Operator Characteristic Curve).

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0.05$.

RESULTADOS

4 - RESULTADOS

Setenta e duas crianças com infecção pelo HIV preencheram os critérios de inclusão, sendo 66 crianças com infecção pelo HIV na ausência de quadro infeccioso concomitante (grupo 1) e seis crianças na vigência de pneumonia aguda (grupo 2). No total, a proteína C reativa foi avaliada em 93 momentos distintos, pois algumas crianças apresentavam mais de um PCR, tanto no grupo 1 (84 amostras), como no grupo 2 (9 amostras).

4.1 - Variáveis demográficas

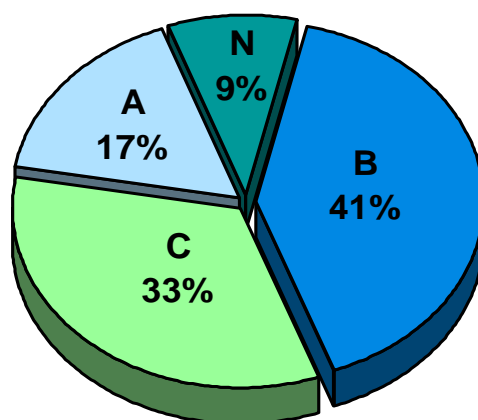
Grupo 1:

Das 66 crianças incluídas no grupo 1, 30 crianças (45,5%) eram do sexo feminino, enquanto 36 (54,5%) eram do sexo masculino). A idade variou de 9 meses a 15 anos, mediana de 5 anos, com média de 5,70 anos (desvio

padrão de 3,49 anos). A maioria dos pacientes (58,9%) tinha mais de cinco anos de idade. Apenas um paciente (1,5%) tinha menos de 1 ano e um paciente tinha 15 anos.

Em relação à classificação do HIV, apenas 6 pacientes (9%) pertenciam à categoria N, 11 (16,6%) pertenciam à categoria A, enquanto mais de dois terços (74,2%) pertenciam às categorias B e C, sendo 27 (40,9%) categorizados como B e 22 (33,3%) como C. A metade dos pacientes (33) se encontrava nas categorias B3, C1, C2 e C3.

Figura 2: Distribuição das crianças com infecção pelo HIV na ausência de quadro infeccioso concomitante (GRUPO 1), segundo a classificação imunológica do HIV.



Nota : Categorias clínicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças - CDC-Atlanta-1994

Sessenta e quatro pacientes (97%) adquiriram a infecção pelo HIV através da transmissão vertical, enquanto apenas 2 (3%) adquiriram o vírus por transfusão sanguínea. A grande maioria dos pacientes, 57 (86,4%) fazia uso de medicação anti-retroviral no momento da análise do PCR.

Grupo 2:

Das seis crianças incluídas neste grupo com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia aguda, 3 eram do sexo feminino e 3 do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de 11 meses a 4 anos. Mediana de 1 ano, com média de 1,50 anos (desvio padrão de 1,38 anos).

Em relação à classificação do HIV, um paciente pertencia à categoria B3 e os cinco restantes pertenciam à categoria C3. Nenhum paciente pertencia às categorias N e A.

A transmissão vertical foi a responsável pela aquisição do HIV em 100% dos casos. Apenas uma criança não fazia uso de medicação anti-retroviral na ocasião da coleta da amostra de PCR.

Figura 3: Distribuição das crianças com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia aguda (grupo 2), segundo a classificação da infecção pelo HIV em crianças.



Nota: 1 - Categorias clínicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças - CDC-Atlanta-1994
2 - Não houve representantes das categorias clínicas N e A.

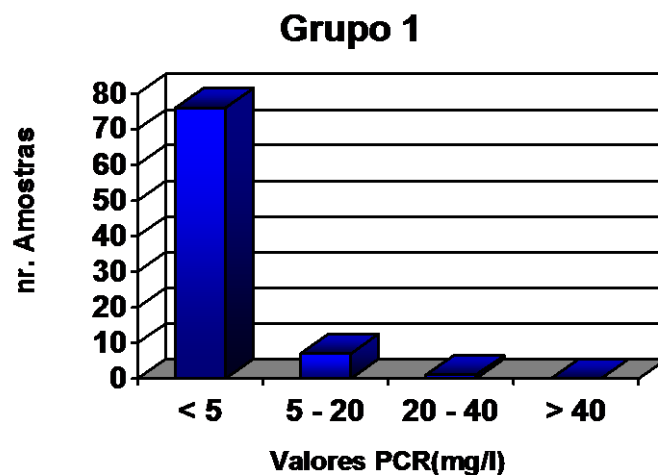
4.2 - Análise da PCR

Grupo 1:

Setenta e seis amostras (90,5%) apresentavam valores de PCR abaixo de 5 mg/l, sete amostras (8,3%) apresentavam valores de PCR entre 5 e 20 mg/l, enquanto apenas um paciente (1,2%) apresentava valores de PCR entre 20 e 40 mg/l. Nenhum valor de PCR superior a 40 mg/l foi encontrado neste grupo, conforme ilustra a figura 4.

Os valores de PCR variaram de 0,06 mg/l a 20,8 mg/l neste grupo, mediana de 3,3 mg/l, com média de 3,81 mg/l (desvio padrão de 2,84 mg/l).

Figura 4 - Distribuição dos valores das amostras de PCR em crianças com infecção pelo HIV na ausência de quadro infeccioso concomitante, categorizadas por faixas.



Grupo 2:

Em relação ao diagnóstico de pneumonia aguda, os pacientes apresentavam queixas inespecíficas, sintomas respiratórios e febre com duração superior a 48 horas conforme descritos na tabela 1.

Tabela1: Freqüência de queixas clínicas em crianças com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia aguda incluídas no estudo.

VARIÁVEIS	N / N TOTAL
FEBRE	9/9
TOSSE	9/9
DISPNÉIA	6/9
SIBILÂNCIA	2 / 9
VÔMITOS	1/9
ANOREXIA	1 / 9
DIARRÉIA	1 / 9
CONVULSÃO FEBRIL	1 / 9

Nota: N total é o número total de episódios do grupo 2

Em todos os casos, os achados radiológicos eram compatíveis com pneumonia conforme ilustrados na tabela 2.

Houve identificação do agente etiológico em duas hemoculturas (*Streptococcus pneumoniae*) e todos os pacientes foram tratados com antibióticos.

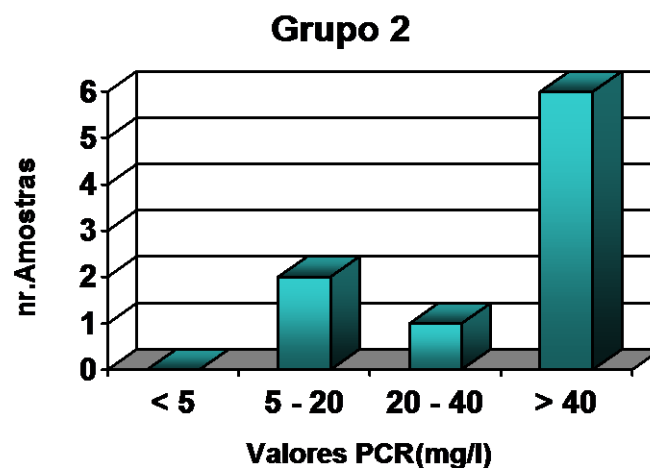
Tabela 2: Principais achados laboratoriais e radiológicos em crianças com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia aguda e tipo de tratamento realizado.

Identificação	Padrão radiológico	Valor PCR mg/ l	Hemocultura	Tipo tratamento
C.C.S	Infiltrado intersticial	17,2	não realizada	Internação hospitalar
C.A .J	Condensação	77,4	negativa	Internação hospitalar
K.D.F	Condensação	37	negativa	Internação hospitalar
M.O.D	Infiltrado intersticial	123	não realizada	ambulatorial
M.O D	Condensação com pneumatocelel	319	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Internação hospitalar
M.O D	Infiltrado intersticial	65,3	não realizada	ambulatorial
M.O D	condensação	67,5	não realizada	ambulatorial
M.S.F	Infiltrado intersticial bilateral	95.5	negativa	Internação hospitalar

Seis amostras (6/9) apresentavam valores de PCR acima de 40 mg/l, 1 amostra (1/9) entre 20 e 40 mg/l, 2 amostras entre 5 e 20 mg/l conforme ilustra a figura 5. As amostras de PCR variaram de 12,90 a 319 mg/l, mediana de 67,5 mg/l, com média de 90,53 mg/l (desvio padrão de 92,79 mg/l).

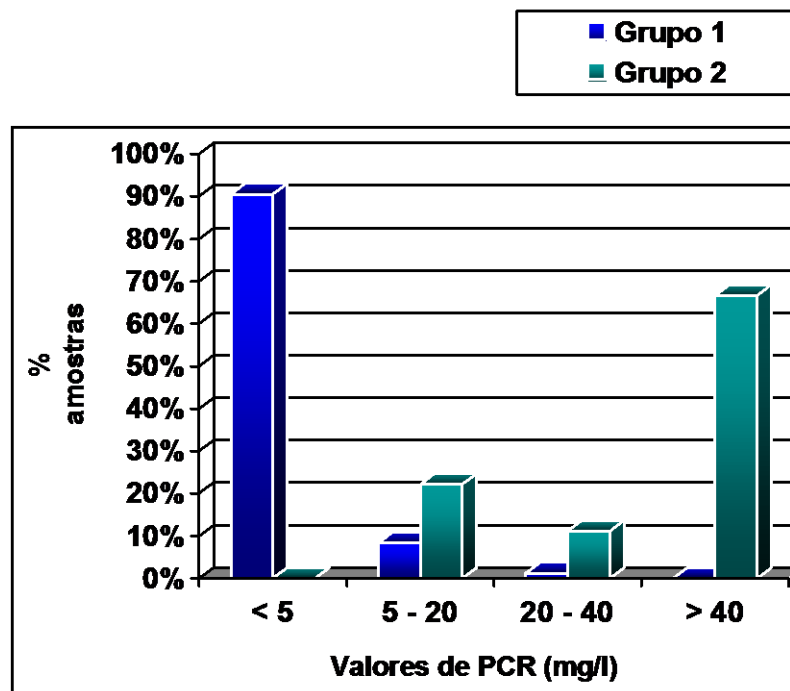
O maior valor do PCR encontrado foi de 319 mg/l em um episódio de pneumonia lobar com pneumatocele onde se isolou o *Streptococcus pneumoniae*.

Figura 5 - Distribuição dos valores das amostras de PCR em crianças com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia aguda categorizadas por faixas.



As amostras de PCR obtidas nos dois grupos foram comparadas e representadas graficamente nas figuras abaixo :

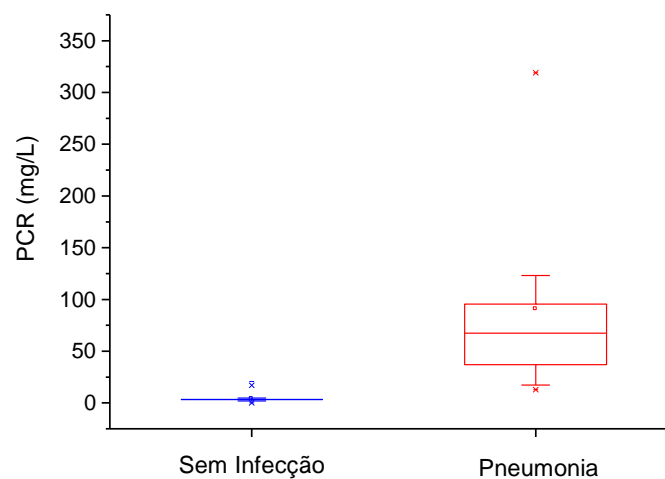
Figura 6: Análise comparativa dos valores de PCR nas crianças com infecção pelo HIV na ausência de quadro infeccioso concomitante (grupo 1) e na vigência de pneumonia aguda (grupo 2).



Nota: Incluídas neste estudo todas as crianças pertencentes ao grupo 1.

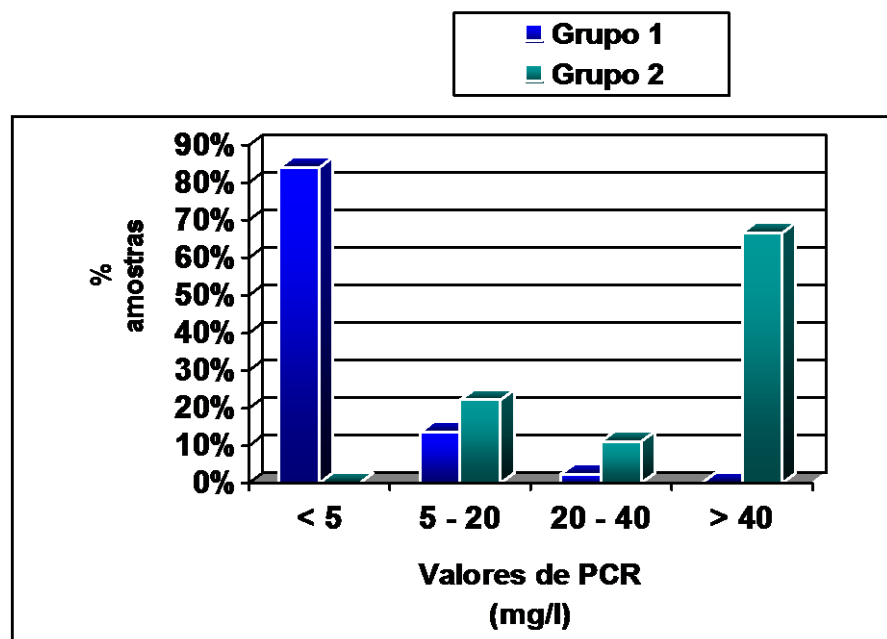
Teste exato de Fischer: $p < 0,001$

Figura 7: Boxplot para valores de PCR, por grupos, incluindo todos os pacientes.



Como no grupo 2 não havia crianças pertencentes às categorias N ou A da classificação do HIV, foram feitas análises separadas comparando apenas os pacientes de mesma classificação (B3 a C3) nos dois grupos.

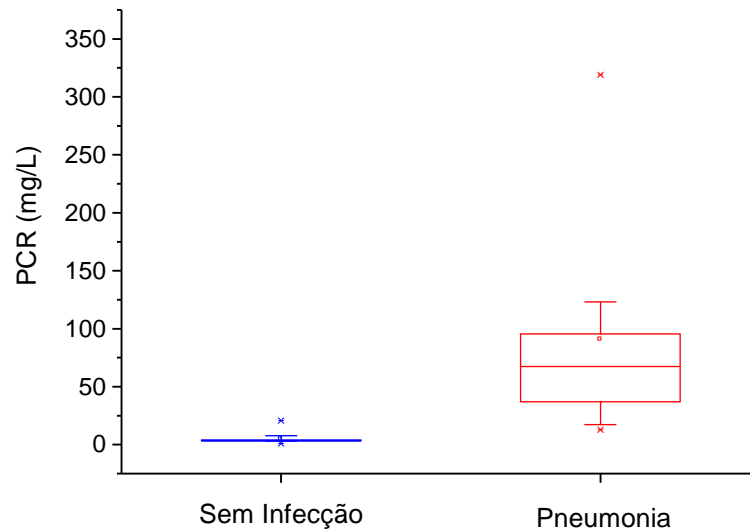
Figura 8: Análise comparativa dos valores de PCR nos dois grupos, considerando apenas os casos pertencentes às categorias B e C da classificação do CDC.



Nota: 1-As crianças com infecção pelo HIV classificadas de B3 a C3 totalizam 44 amostras de PCR no grupo 1.

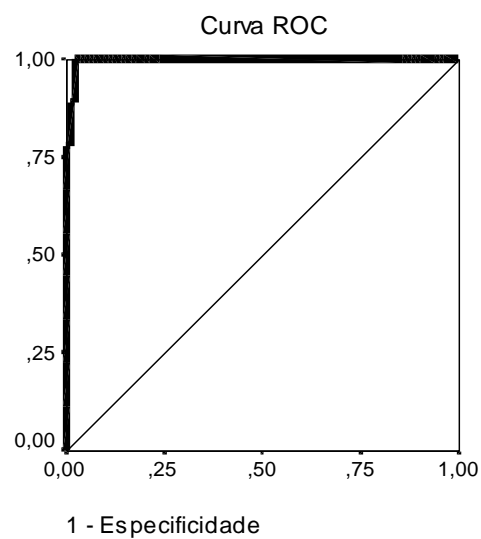
2- Teste exato de Fischer: $p < 0,001$

Figura 9: Boxplot para valores de PCR por grupos, incluindo somente pacientes classificados como B3, C1, C2 e C3.



Boxplot para valores de PCR, por grupo,(classif B3, C1-C3)

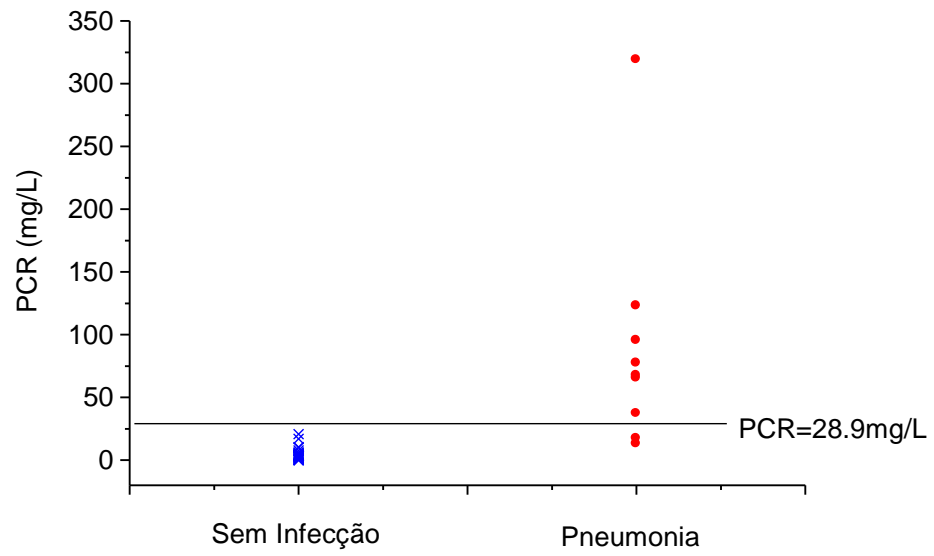
Figura 10: Curva ROC para os valores de PCR encontrados no estudo dos dois grupos.



Ponto de Corte para PCR: $PCR_{\geq 28,9}$ mg/L

Sens: 77,8%; Espec: 100%

Figura 11: Diagrama de dispersão dos valores de PCR encontrados nos grupos 1 e 2.



PCR, com ponto de corte pela Curva ROC

DISCUSSÃO

5 – DISCUSSÃO

As 72 crianças com infecção pelo HIV incluídas neste estudo, representam, aproximadamente, um terço das crianças com aids atualmente em seguimento no ambulatório da unidade de infectologia do ICr do Hospital das Clínicas da FMUSP. Neste estudo, a grande maioria das crianças (66/72) foi analisada na ausência de processo infeccioso concomitante. Nota-se que houve um predomínio das categorias clínicas B e C da classificação da infecção pelo HIV em crianças entre os pacientes estudados (74,2%) e que a distribuição quanto ao sexo foi homogênea. A mediana para a idade foi de 5 anos. No grupo 1, 84 amostras de PCR foram analisadas no total. Apesar da exposição crônica ao HIV, 90,5% das crianças pertencentes ao grupo 1, apresentavam valores de PCR inferiores a 5 mg/l (valor de referência). Mesmo aquelas crianças com infecção pelo HIV, pertencentes às piores categorias clínicas e imunológicas (categorias B e C), na ausência de quadro infeccioso concomitante, apresentaram valores baixos de PCR. De um total de 44 amostras coletadas no grupo 1, excluindo-se aquelas das crianças pertencentes às categorias N e A, 37 amostras de PCR

apresentavam valores inferiores a 5 mg/l na ausência de infecção associada. Portanto, estes dados sugerem que crianças com infecção pelo HIV se comportam de maneira semelhante às não infectadas, ou seja, apresentam valores baixos de PCR na ausência de agravo infeccioso, independentemente de sua classificação imunológica.. Estes achados são respaldados por dados de literatura (DICULENCU et al.,1995).

ARANGO et al. (1999) constataram que a PCR é mais útil que o VHS para prever infecção em crianças com aids, pois à semelhança dos nossos achados, eles verificaram que a infecção pelo HIV por si só não eleva a PCR, o mesmo não acontecendo com o VHS.

A maioria dos trabalhos que incluem a análise da PCR em pacientes com aids e em pacientes em geral, visa a elucidação do valor diagnóstico discriminatório da PCR nos processos virais, bacterianos e em infecções causadas por germes oportunistas. As pneumonias são as situações clínicas mais comumente analisadas nestes trabalhos, provavelmente em função da sua importância clínica. Além dos pacientes com infecção pelo HIV apresentarem quadros de pneumonias de repetição, apresentam índices de morbidade e mortalidade bastante elevados. Aliado a estes fatores, podemos citar a baixa especificidade dos achados clínicos e radiológicos em prever a etiologia nas pneumonias agudas e portanto de auxiliar na escolha da terapêutica.

A segunda parte do nosso estudo, envolveu a análise de crianças com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia aguda, através de análise retrospectiva. A dosagem da PCR foi realizada até 72 horas do diagnóstico

de pneumonia aguda. Em todos os episódios, a proteína C reativa apresentava-se elevada. Os valores da PCR variaram de 12,9 a 319 mg/l neste grupo. Seis em nove episódios apresentavam valores de PCR superiores a 40 mg/l.

Apesar da suspeição clínica de etiologia bacteriana, somente dois episódios foram comprovados por hemoculturas, em ambos foram isolados o *Streptococcus pneumoniae*.

Comparando-se os resultados das análises de PCR entre os grupos 1 e 2, pode-se notar diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$), já que os valores de PCR foram bem diferentes nos dois grupos.

Também no grupo 2, não houve correlação entre os valores de PCR e a classificação da doença. Ou seja, crianças classificadas como C3 (sintomatologia e depressão imunológica grave) na ausência de quadro infeccioso concomitante, apresentaram valores baixos de PCR.

Para a obtenção de um ponto de corte que diferenciasse os dois grupos, foi realizada a curva ROC (Receiver Operator Characteristic Curve). Valores de PCR iguais a 28,9 mg/l apresentaram sensibilidade de 77,8% com 100% de especificidade. Apesar destes resultados indicarem que a PCR pode ser um excelente marcador de infecção em crianças com aids, não podemos esquecer da limitação da nossa casuística. Segundo LALA, et al. (2002) valores de PCR superiores a 10 mg/l obtidos através da curva ROC, puderam identificar 90% das pneumonias bacterianas em crianças com aids. No nosso estudo, quando utilizamos um ponto de corte de PCR maior ou igual a 11,6 mg/l, encontramos uma sensibilidade de 90,9% e

especificidade de 97,6%. Essa semelhança de dados é muito interessante, mesmo em estudos com desenhos diferentes.

Não há um consenso na literatura no que diz respeito ao valor diagnóstico da PCR nos quadros pulmonares de etiologia infecciosa em crianças normais ou naquelas com infecção pelo HIV. Na interpretação dos resultados dos estudos, as dificuldades residem na comparação das metodologias utilizadas, casuística e principalmente na baixa correlação dos diagnósticos clínicos com a identificação do agente responsável pela infecção.

Os achados presentes nesse estudo reforçam o potencial valor diagnóstico da proteína C reativa em quadros infecciosos em crianças com infecção pelo HIV, indicando que tal exame poderia ser utilizado com maior frequência na prática clínica.

CONCLUSÕES

6 - CONCLUSÕES

As crianças com infecção pelo HIV apresentaram valores baixos de PCR na ausência de quadro infeccioso concomitante (90,5% das amostras do grupo 1 apresentavam valores inferiores a 5 mg/l).

As crianças com infecção pelo HIV apresentaram valores altos de PCR na vigência de pneumonia aguda (das 9 amostras analisadas, 6 apresentavam valores superiores a 40 mg/l).

As diferenças encontradas entre os valores da PCR nos grupos de crianças com infecção pelo HIV na ausência de quadro infeccioso concomitante e na vigência de pneumonia aguda foram estatisticamente significantes ($p < 0,001$).

Valores de PCR de 28,9 mg/l nas crianças com infecção pelo HIV na vigência de pneumonia aguda, apresentaram 77,8% de sensibilidade e 100% de especificidade no presente estudo.

Não houve correlação significativa entre a gravidade de acordo com a classificação da infecção pelo HIV e aumento no valor da PCR no grupo de crianças com infecção pelo HIV na ausência de quadro infeccioso concomitante ($P=0,752$).

A proteína C reativa pode e deve ser utilizada como método auxiliar diagnóstico nos casos de pneumonia aguda em crianças com infecção pelo HIV; uma vez que os dados mostram diferenças significativas entre os grupos com e sem infecção.

São necessários mais estudos envolvendo a proteína C reativa em episódios de pneumonias agudas em pacientes com infecção pelo HIV para determinar com segurança a sua utilidade clínica.

7

ANEXOS

ANEXO 1

DADOS REFERENTES ÀS CRIANÇAS COM INFECÇÃO PELO HIV NA AUSÊNCIA DE QUADRO INFECCIOSO CONCOMITANTE (GRUPO 1):

Registro	Sexo	Data de Nascimento	Class. HIV	Transm.	ARV	Data da Coleta	Valor do PCR	Diagnostico
6051451F	Masculino	28/04/93	B3	Vertical	Sim	14/07/99	3,6	Sem Infecção
6051451F	Masculino	28/04/93	B3	Vertical	Sim	06/11/98	4,2	Sem Infecção
6075614H	Feminino	22/12/92	C1	Vertical	Sim	24/08/99	3,6	Sem Infecção
6062855H	Feminino	04/07/95	B1	Vertical	Sim	16/10/98	3,98	Sem Infecção
6064731A	Feminino	05/06/94	B2	Vertical	Sim	14/12/98	<3,3	Sem Infecção
6072895A	Masculino	05/09/92	A1	Vertical	Sim	05/03/99	<3,3	Sem Infecção
6067507H	Feminino	30/08/93	B3	Vertical	Sim	20/10/98	<3,3	Sem Infecção
6057779E	Feminino	25/05/88	B3	Vertical	Sim	06/07/99	<3,3	Sem Infecção
6099384K	Masculino	11/12/90	B3	Vertical	Sim	04/11/98	<3,3	Sem Infecção
6051777D	Masculino	14/12/89	B2	Vertical	Sim	13/04/98	<1,44	Sem Infecção
30593219I	Masculino	19/10/94	B2	Vertical	Sim	15/01/99	<3,3	Sem Infecção
6066060k	Feminino		C2	Vertical	Não	16/11/98	<3,3	Sem Infecção
6069596E	Feminino	31/12/97	C1	Vertical	Sim	02/08/99	1,1	Sem Infecção
6060382J	Feminino	04/09/93	N2	Vertical	Não	26/11/98	<3,3	Sem Infecção
6066422Z	Masculino	04/01/97	C3	Vertical	Sim	20/03/98	3,9	Sem Infecção
6055325F	Feminino	29/06/94	B2	Vertical	Sim	02/12/98	<3,3	Sem Infecção
6050855B	Feminino	19/03/93	B2	Vertical	Sim	16/11/98	<3,3	Sem Infecção
3141834I	Feminino	02/04/88	C3	Vertical	Sim	18/12/98	5,5	Sem Infecção

Registro	Sexo	Data de Nascimento	Class. HIV	Transm.	ARV	Data da Coleta	Valor do PCR	Diagnostico
6070380F	Feminino	20/07/97	C3	Vertical	Sim	29/10/98	<3,3	Sem Infecção
6071928I	Feminino	22/02/97	C2	Vertical	Sim	03/11/98	<3,3	Sem Infecção
6071901K	Masculino	03/03/99	C1	Vertical	Sim	03/03/99	<3,3	Sem Infecção
6044852G	Masculino	04/12/91	C3	Vertical	Sim	16/10/98	1,94	Sem Infecção
6044852G	Masculino	04/12/91	C3	Vertical	Sim	22/02/99	<3,3	Sem Infecção
6073408C	Feminino	13/06/98	B3	Vertical	Sim	19/02/99	<3,3	Sem Infecção
6068399D	Feminino	20/05/94	B2	Vertical	Sim	03/07/98	<5,28	Sem Infecção
2510777H	Masculino	05/03/87	C3	Vertical	Sim	23/10/98	<3,3	Sem Infecção
6067376G	Masculino	13/12/85	C3	Vertical	Sim	07/07/99	<3,3	Sem Infecção
6052899J	Masculino	01/11/92	N1	Vertical	Não	17/12/98	<3,3	Sem Infecção
6038079G	Masculino	14/07/89	B2	Vertical	Sim	13/11/98	<3,3	Sem Infecção
6070024J	Masculino	07/03/97	C2	Vertical	Sim	09/11/98	<3,3	Sem Infecção
6042274G	Feminino	18/01/88	N1	Vertical	Não	28/12/98	<3,3	Sem Infecção
6039230D	Feminino	01/07/97	C3	Vertical	Sim	13/11/98	<3,3	Sem Infecção
6059029E	Masculino	10/03/95	B3	Vertical	Não	30/03/98	<1,44	Sem Infecção
60617775K	Masculino	04/05/90	A2	Vertical	Sim	01/02/99	<3,3	Sem Infecção
60617775K	Masculino	04/05/90	A2	Vertical	Sim	07/12/98	<3,3	Sem Infecção
6070377B	Feminino	04/11/88	A2	Vertical	Não	11/01/99	<3,3	Sem Infecção
6070099F	Masculino	13/12/82	C2	Vertical	Sim	22/02/99	<3,3	Sem Infecção
6070099F	Masculino	13/12/82	C2	Vertical	Sim	03/11/98	<3,3	Sem Infecção
6054725F	Masculino	17/03/94	A2	Vertical	Sim	18/11/99	<3,3	Sem Infecção
6054725F	Masculino	17/03/94	A2	Vertical	Sim	11/08/99	<0,2	Sem Infecção
6066137I	Masculino	17/06/96	B3	Vertical	Sim	19/02/99	<3,3	Sem Infecção
6053866E	Masculino	13/09/92	C3	Vertical	Sim	03/03/99	4,6	Sem Infecção

Registro	Sexo	Data de Nascimento	Class. HIV	Transm.	ARV	Data da Coleta	Valor do PCR	Diagnostico
6053866E	Masculino	13/09/92	C3	Vertical	Sim	10/11/98	<3,3	Sem Infecção
3211072E	Feminino	09/01/89	B3	Vertical	Sim	26/05/98	<1,44	Sem Infecção
6057388A	Feminino	11/08/95	A3	Vertical	Sim	01/02/99	<3,3	Sem Infecção
6057388A	Feminino	11/08/95	A3	Vertical	Sim	09/10/98	<0,06	Sem Infecção
6072978K	Feminino	05/12/96	C3	Vertical	Sim	21/12/99	10	Sem Infecção
2354848D	Feminino	26/03/84	A1	Transfus.	Sim	05/10/98	2,93	Sem Infecção
6062566E	Masculino	02/01/96	C3	Vertical	Sim	22/02/99	<3,3	Sem Infecção
6056537J	Masculino	28/08/94	A2	Vertical	Sim	25/11/98	<3,3	Sem Infecção
6034292I	Masculino	27/02/91	A2	Vertical	Sim	05/10/98	3,69	Sem Infecção
6054997H	Masculino	16/04/90	C3	Vertical	Sim	03/12/98	17	Sem Infecção
6051774G	Masculino	27/09/91	B1	Vertical	Sim	03/11/98	<3,3	Sem Infecção
6048702A	Masculino	11/10/93	B1	Vertical	Sim	01/03/99	<3,3	Sem Infecção
6048702A	Masculino	11/10/93	B1	Vertical	Sim	09/11/98	<3,3	Sem Infecção
6049943H	Feminino	06/06/93	C3	Vertical	Sim	13/11/98	<3,3	Sem Infecção
6065721J	Masculino	23/08/96	C3	Vertical	Sim	14/08/02	20,8	Sem Infecção
6064052K	Masculino	16/04/95	A1	Vertical	Sim	11/02/99	<3,3	Sem Infecção
6063701D	Feminino	20/02/92	B3	Vertical	Sim	11/12/98	<3,3	Sem Infecção
6043008D	Feminino	15/10/91	B1	Vertical	Sim	03/02/99	<3,3	Sem Infecção
6066955F	Feminino	11/12/96	C2	Vertical	Sim	28/09/98	4,36	Sem Infecção
6062250D	Feminino	28/05/96	B1	Vertical	Sim	03/02/99	<3,3	Sem Infecção
6062250D	Feminino	28/05/96	B1	Vertical	Sim	03/09/98	<0,06	Sem Infecção
6054397J	Feminino	12/03/87	C3	Vertical	Sim	03/11/98	3,9	Sem Infecção
6057385K	Masculino	20/09/93	A3	Vertical	Sim	06/01/99	<3,3	Sem Infecção
6050576G	Masculino	15/01/91	B2	Vertical	Sim	28/09/98	0,06	Sem Infecção

Registro	Sexo	Data de Nascimento	Class. HIV	Transm.	ARV	Data da Coleta	Valor do PCR	Diagnostico
6070186H	Masculino	29/07/97	B1	Vertical	Não	18/01/99	4,4	Sem Infecção
6054239H	Masculino	02/03/93	N2	Vertical	Não	08/01/99	<3,3	Sem Infecção
6070107I	Masculino	17/07/97	C3	Vertical	Sim	15/03/99	<3,3	Sem Infecção
6056096B	Feminino	09/02/93	B2	Vertical	Sim	15/03/99	<3,3	Sem Infecção
6061946K	Feminino	15/03/93	C3	Vertical	Sim	16/10/98	4,31	Sem Infecção
6061946K	Feminino	15/03/93	C3	Vertical	Sim	08/03/99	4,1	Sem Infecção
3219941E	Feminino	22/08/96	N3	Vertical	Sim	13/11/98	<3,3	Sem Infecção
6062815I	Feminino	28/05/95	B1	Vertical	Sim	18/01/99	<3,3	Sem Infecção
6062815I	Feminino	28/05/95	B1	Vertical	Sim	11/12/98	<3,3	Sem Infecção
6062815I	Feminino	28/05/95	B1	Vertical	Sim	28/09/98	2,66	Sem Infecção
6060426i	Feminino	29/09/94	C2	Vertical	Sim	25/11/98	<3,3	Sem Infecção
6045990E	Masculino	27/10/91	C3	Vertical	Sim	26/03/99	7,7	Sem Infecção
6045990E	Masculino	27/10/91	C3	Vertical	Sim	27/10/98	10,3	Sem Infecção
6068493F	Masculino	10/05/97	C3	Vertical	Sim	13/01/02	<3,2	Sem Infecção
6062018e	Masculino	30/06/87	N1	Vertical	Não	03/02/99	<3,3	Sem Infecção
6066304b	Masculino	18/05/90	B3	Transfus.	Sim	20/11/98	<3,3	Sem Infecção
6067679c	Masculino	15/08/93	B3	Vertical	Sim	03/03/99	6,3	Sem Infecção
6047687k	Masculino	18/11/91	A2	Vertical	Sim	28/12/98	<3,3	Sem Infecção

DADOS REFERENTES ÀS CRIANÇAS COM INFECÇÃO PELO HIV NA VIGÊNCIA DE PNEUMONIA (GRUPO 2):

Registro	Sexo	Data de Nascimento	Class. HIV	Transm.	ARV	Data da Coleta	Valor do PCR	Diagnostico
6066422Z	Masculino	04/01/97	C3	Vertical	Sim	20/10/98	17,2	Pneumonia
6089636G	Masculino	06/03/99	C3	Vertical	Sim	06/12/99	77,4	Pneumonia
6072978K	Feminino	05/12/96	C3	Vertical	Sim	30/11/01	37	Pneumonia
6070697F	Masculino	04/03/96	B3	Vertical	Sim	19/06/98	123	Pneumonia
6070697F	Masculino	04/03/96	B3	Vertical	Sim	04/08/98	319	Pneumonia
6070697F	Masculino	04/03/96	B3	Vertical	Sim	09/11/98	65,3	Pneumonia
6070697F	Masculino	04/03/96	B3	Vertical	Sim	09/10/98	67,5	Pneumonia
6070635D	Feminino	01/02/97	C3	Vertical	Sim	27/04/98	95,5	Pneumonia
6106095D	Feminino	17/06/98	C3	Vertical	Não	11/05/00	12,9	Pneumonia

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARANGO, C.A.; MIDANI, S.; ALVAREZ A. Usefulness of acute phase reactants in the diagnosis of acute Infections in HIV-infected children. **South. Med. J.**, v.92, p. 209-13, 1999.

BABU, G.; GANGULY, N.K.; SINGHI, S.; WALIA, B.N.S. Value of C-reactive protein concentration in diagnosis and management of acute lower respiratory infections. **Trop. Geographic. Med.**, v.41, p.309-15, 1989.

BARGER, B.J.; HUSSAIN, F.; ROISTACHER, K. Bacterial infectious in HIV-infected patients. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v.8, p.449-65.

BENITO, N.; MORENO, A.; FILELLA, X.; MIRÓ, J.M.; GONZALEZ, J.; PUMAROLA, T.; VALLS, M.E.; LUNA, M.; RAÑO, A.; TO, A. Role of cytokines and C-reactive protein in the diagnosis and outcome of HIV-1 infected patients with pulmonary infections. In: XIV International AIDS Conference 2002. Barcelona Code: WePeA5800.

BERGER, B.J. Bacterial infections in HIV-infected patients. **Infect. Dis. North Am.**, v.8, p.449-65, 1994.

- BREEN, E.C.; REZAI, A.R.; NAKAJIMA, K.; BEALL, G.N.; MITSUNAYASU, R.T.; HIRANO, T.; KISHIMOTO, T.; MARTINEZ-MAZA, O. Infection with HIV is associated with elevated il-6 levels and production. **J. Immunol.**, v.144, p.480-4, 1990.
- DICULENCU, D; APETREI, C; IANCU, L. S.;BOSNEA D. The role of C-reactive protein (CRP) determination in the early diagnosis of infections with opportunistic microorganisms in HIV-infected children. **Rev Med Chir Soc Med Nat Ias.**,v 99, p. 139-43, 1995.
- DINARELLO, C.A. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. **N. Engl. J. Med.**, v.311, p.1413-8, 1984.
- GENDREL, D.; RAYMOND, J.; COSTE, J.; MOULIN, F.; LORROT, M.; GUÉRIN, S.; RAVILLY, S.; LEFÉVRE, H.; ROYER, C.; LACOMBRE, C.; PALMER, P.; BOHUON, C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.18, p.875-1, 1999.
- GRAHAM, S.M.; COULTER, J.B.; GILKS, C.F. Pulmonary disease in HIV-infected african children. **Int. J. Tuberc. Lung. Dis.**, v.5, p.12-23, 2001.
- GRONN, M.; SLORDAHL, S.H.; LI, S.O. C-Reactive protein as an indicator of infection in immnosupresse child. **Eur. J. Pediatr.**, v.145, p.18-21, 1986.
- GREENWOOD, B. The epidemiology of pneumococcal infection in children in the developing world. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, v.354, p.777-85, 1999.

- GRUTZMEIER, S. and SANDSTROM, E. C-reactive protein levels in HIV complicated by opportunistic infections and infections with common bacterial pathogens. **Scand J Infect Dis.**,v.31,p.229-34.
- HANSON, L.A.; JODAL, U.; SABEL, K.G.; WADSWORTH, C. The diagnostic value of C-reactive protein. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.2, p.87-9, 1983.
- HANSSON, L.O.; LINDQUIST, L. C-reactive protein: its role in the and Follow-up of infectious diseases. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v.10, p.196-201, 1997.
- HINDOCHA, P.; CAMPBELL C.A.; GOULD. J.D.; WOJCIECHOWSKI, A. WOOD C.B.S. Serial study of C-reactive protein in neonatal septicaemia. **Arch. Dis. Child.**, v.59, p.435-8, 1984.
- HATHERILL, M.; TIBBY, S.M.; SYKES, K.; TURNER, C.; MURDOCH, I.A. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. **Arch. Dis. Child.**, v.81, p.417-21, 1999.
- ISAACMAN, D.J.; BONNIE. L.B. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v.156, p.905-9, 2002.
- JAYE D.L.; WAITES, K.B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.16, p.735-47, 1997.
- KHARE, M.D.; SHARLAND, M. Pulmonary manifestations of pediatric HIV infection. **Indian J. Pediatr.**, v.66, p.895-904, 1999.

- KISS, M.H.; SILVA, C.H.M. Proteína C-reativa. In: CARRAZA, F.R.; ANDRIOLO, A. **Diagnóstico laboratorial em pediatria**. São Paulo, Sarvier, 2000. p.202-3.
- KISS, M.H.; SILVA, C.H.M. Testes laboratoriais reumatológicos: provas de fase aguda. In: CARRAZA, F.R.; ANDRIOLO, A. **Diagnóstico laboratorial em pediatria**. São Paulo, Sarvier, 2000, p.191-4.
- KOHLI, V.; SINGHI, S.; SHARMA, P.; GANGULY, N.K. Value of serum C-reactive protein concentrations in febrile children without apparent focus. **Ann. Trop. Paediatr.**, v.13, p.373-8, 1993.
- KORPPI, M.; KRÖGER, L. C-Reactive Protein in viral and bacterial respiratory infection in Children. **Scand. J. Infect. Dis.**, v.25, p.207-13, 1992.
- KORPPI, M.; HEISKANEN-KOSMA, T.; LEIONONEN, M. White blood cell, C-Reactive Protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. **Eur. Respir. J.**, v.10, p.1125-9, 1997.
- LALA, S.G.; MADHI, S.A.; PETTIFOR, J.M. The discriminative value of C-reactive protein levels in distinguishing between community-acquired bacteraemic and respiratory virus-associated lower respiratory tract infections in HIV-1-infected and uninfected children. **Ann. Trop. Paediatr.**, v.22, p.271-9, 2002.
- MARKS, M.J.; HANEY, P.J.; McDERMOTT, M.P.; WHITE, C.S., VENNOS, A.D. Thoracic disease in children with AIDS. **Radiographics**, v.16, n.6, p.1349-62, 1996.
- MATO, P.S.; VAN DYKE, R.B. Pulmonary infections in children with HIV infection. **Semin. Respir. Infect.**, v.17, p.33-46, 2002.

- McCARTHY, P.L.; JEKEL, J.F.; DOLAN, T.F. Comparison of acute phase reactants in pediatric patients with fever. **Pediatrics**, v.62, p.716-20, 1978.
- McINTOSH, K. Community-Acquired pneumonia in children. **N. Eng. J. Med.**, v.346, p.429-37, 2002.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. Dados e pesquisas em DST e AIDS. (online). Disponível: <http://www.aids.gov.br> (22/04/03).
- MOULIN, F.; RAYMOND, J.; LORROT, M.; MARC, E.; COSTE, J.; INIGUEZ, J.L.; KALIFA, G.; BOHUON, C.; GENDREL, D. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. **Arch. Dis. Child.**, v.84, p.332-6, 2001.
- MONTEIRO, J.P.; CUNHA D.F.; CUNHA S.F.C.; SANTOS, V.M.; SILVA-VERGARA, M.L.S.; CORREIA, D.; BIANCHI, M.L.P. Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional do ferro em adultos com AIDS. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.33, p.175-80, 2000.
- NEGRA, M.D.; MARQUES, H.H.S.; QUEIROZ, W.; LIAN, Y.C. **Manejo clínico da Aids pediátrica**. São Paulo, Atheneu, 1997.
- NOHYNEK, H.; VALKEILA, E.; LEINONEN, M.; ESKOLA, J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. **Pediatr. Dis. J.**, v.14, p. 484-90, 1995.
- NYGUYEN, A.N.D.; HENRY, J.B.; SUNHEIMER, R.L. Principles of Instrumentation. In: HENRY, J.B. **Clinical diagnosis and management by laboratory methods**. 19. ed. Philadelphia, Saunders, 1996. p.53-73.

- PIZZO, P.A.; WILFERT, C.M. **Pediatric Aids**: the challenge of HIV infection in Infants, children, and adolescents. 3. ed. Baltimore, Williams and wilkins, 1998.
- PUTTO, A.; RUUSKANEN, O.; MEURMAN, O.; EKBLAND, H.; KORVENRANTA, H.; MERTSOLA, J.; PELTOLA, H.; SARKKINEN, H.; VILJANEN, M.K.; HALONEN, P. C-Reactive protein in the evaluation of febrile illness. **Arch. Dis. Child.**, v.61, p.24-9, 1986.
- RASMUSSEN, N.H.; RASMUSSEN, L.N. Predictive value of white blood cell count and differential cell count to bacterial infections in children. **Acta Paediatr. Scand.**, v.71, p.775-8, 1982.
- RIBEIRO, M.A. Levels of C Reactive protein in serum samples from healthy children and adults in São Paulo, Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.30, p.1055-9, 1997.
- RUTKIN, M.B.; ACQUAVIVA, R.; LEONIDAS, J.C. Imaging of chest disease in children with AIDS. **Aids Read.**, v.8, p.61-8, 1998.
- RUUSKANEN, O.; PUTTO, A.; SARKKINEN, H.; MEURMAN O.; IRJALA, K. C-reactive protein in respiratory virus infections. **Clin. Lab. Observ.**, v.107, p.97-100, 1985.
- SÁEZ-LLORENS, X.; LAGRUTTA, S.; LAGRUTTA, F. The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.12, p.83-7, 1993.
- SALONEN, E.; VAHERI, A. C-reactive protein in acute viral infections. **J. Med. Virol.**, v.8, p.161-7, 1981.

- SMITH, R.P.; LIPWORTH, B.J.; CREE I.A.; SPIERS, E.M.; WINTER, J.H. C-reactive protein: a clinical marker in community-acquired pneumonia. **Clin. Invest.**, v.108, p.1288-91, 1995.
- SOMECH, R.; ZAKUTH, V.; ASSIA, A.; JURGENSON, U.; SPIRER Z. Procalcitonin correlates with C-reactive protein as an acute-phase reactant in pediatric patients. **IMAJ**, v.2, p.147-50, 2000.
- STORGAARD, M.; LAURSEN, A.L.; ANDERSEN, P.L. The C-reactive protein responses in HIV-infected patients with pneumonia. **Scand. J. Infect. Dis.**, v.25, p.305-9, 1993.
- STUART, J.; WHICHER, J.T. Tests onse. **Arch. Dis. Child**, v.63, p.115-7, 1988.
- SUCCI, R.C.M. Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS). In: TONELLI, E.; FREIRE, L.M.S. **Doenças infecciosas na infância e adolescência**. 2. ed. São Paulo, Medsi, 2000. p.1199-209. v.1.
- TOIKKA, P.; IRJALA, K.; JUVÉN, T.; VIRKKI, R.; MERTSOLA, J.; LEINONEN, M.; RUUSKANEN, O. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.19, p.598-602, 2000.
- TUGRUL, S.; ESEN, F.; CELEBI, S.; OZCAN, P.E.; AKINCI, O.; CAKAR, N.; TELCI, L. Reliability of procalcitonin as a severity marker in ill critically patients with inflammatory response. **Anaesth. Intensive Care**, v.30, p.747-54, 2002.
- VERMELHO, L.L.; SILVA, L.P.; COSTA, A.J.L. Epidemiologia da transição vertical do HIV no Brasil. (online). Disponível: <http://www.aids.gov.br> (22/04/03).

APÊNDICE

APÊNDICE

CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS (CDC 1994)

CATEGORIAS CLÍNICAS PARA CRIANÇAS COM INFECÇÃO PELO HIV:

Categoria N (assintomático): crianças assintomáticas ou que apresentem apenas uma das condições incluídas na categoria A.

Categoria A (levemente sintomático): duas ou mais condições listadas, mas sem nenhuma patologia listada na categoria B ou C.

Linfadenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, dermatite, parotidite, otite média, sinusite, infecção de trato respiratório superior persistente.

Categoria B (moderadamente sintomático): uma das condições listadas, mas sem nenhuma patologia listada na categoria C.

Anemia (<8g/dl), neutropenia (<1000/mm³), trombocitopenia (< 100000/mm³) com duração > 30 dias.

Episódio único de pneumonia, meningite ou sepse.

Candidose de orofaringe persistente por mais de 2 meses, em crianças > 6 meses.

Miocardiopatia.

Infecção por citomegalovírus com início antes de 1 mês de vida.

Diarréia recorrente ou crônica.

Hepatite.

Mais de 2 episódios de estomatite herpética em 2 anos.

Bronquite, pneumonite ou esofagite pelo vírus do herpes simples com início antes de 1 mês de vida.

Herpes zoster envolvendo mais de 1 dermatomo ou, pelo menos, dois episódios.

Leiomiossarcoma.

Pneumonia intersticial linfocítica (LIP)

Nefropatia.

Nocardiose.

Febre persistente por mais de 1 mês.

Toxoplasmose com início antes de 1 mês de idade.

Varicela disseminada ou complicada.

Categoria C (gravemente sintomático): crianças que apresentem doenças definidoras de AIDS, menos (LIP), ou que apresentem dois ou mais episódios em um período de 2 anos das seguintes patologias: sepse, pneumonia, meningite, osteomielite, artrite ou abscessos em órgãos internos ou cavidades.

Isosporíase com diarreia persistente 01 mês.

Criptosporidíase com diarreia persistente 01 mês.

Citomegalovirose em local que não o olho, e além do fígado, baço ou linfonodos.

Encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses).

Herpes simples dos brônquios, pulmão ou do trato gastrointestinal, excluindo a gengivo-estomatite herpética.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Candidíase da traquéia, brônquios ou pulmão.

Criptococose extrapulmonar.

Histoplasmose disseminada (em outro local que não ou além do pulmão ou linfonodos cervicais ou hilares).

Septicemia recorrente por *Salmonella* (não tifóide).

Qualquer micobacteriose disseminada que não tuberculose (em outro local que não ou além do pulmão, pele ou linfonodos cervicais ou hilares).

Pneumonia por *Pneumocystis .carinii*.

Toxoplasmose cerebral.

Wasting síndrome.

Sarcoma de Kaposi.

Linfoma primário do cérebro.

Outros linfomas.

**CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS BASEADAS EM CONTAGEM
ABSOLUTA OU PERCENTUAL DE LINFÓCITOS T CD4 E DE ACORDO
COM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS:**

Imunosupressão	< 12 meses (CD4)	1 a 5 anos (CD4)	6 a 12 anos (CD4)
1-ausente	>1500 ou 25%	>1000 ou 25%	>500 ou > 25%
2- moderada	750-1499 ou 15- 24%	500-999 ou 15- 24%	200-499 ou 15- 24%
3-grave	<750 ou <15%	<500 ou <15%	<200 ou <15%