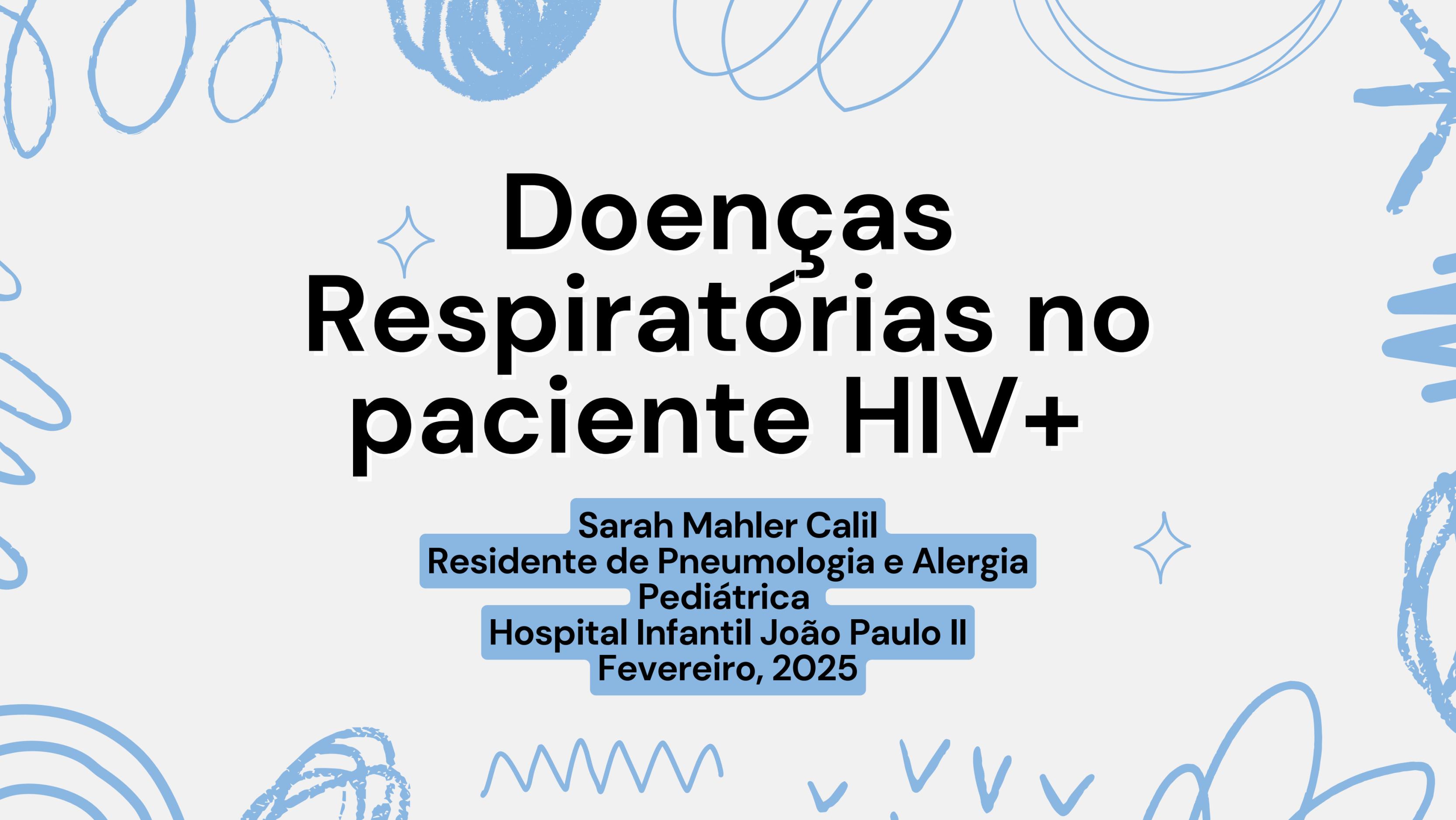


✧ **Doenças  
Respiratórias no  
paciente HIV+**

**Sarah Mahler Calil**  
**Residente de Pneumologia e Alergia  
Pediátrica**  
**Hospital Infantil João Paulo II**  
**Fevereiro, 2025**



# Introdução

A infecção pediátrica pelo HIV é uma doença predominante da **África Subsaariana**, com a maioria das crianças vivendo com HIV atualmente residindo nesta área geográfica



# Introdução

Em 2021:

- 2,7 milhões de crianças menores de 19 anos viviam com HIV
- Destas, 88% viviam na África Subsaariana
- 160.000 novas infecções em crianças de 1 a 9 anos, refletindo um declínio de 5% na incidência de infecções pediátricas pelo HIV desde 2010



# Introdução

Entre as muitas crianças diagnosticadas tardiamente com HIV, ou que têm acesso limitado à TARV, infecções respiratórias agudas e doenças respiratórias crônicas são muito comuns



# Introdução

Bebês não infectados expostos ao HIV (HIV negativos), mas nascidos de uma mãe infectada pelo HIV, têm um risco aumentado de morbidade respiratória em comparação aos bebês não expostos ao HIV.



## TABLE 55.1 Pulmonary Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection

### Acute Lung Disease

#### Lower Respiratory Tract Infection

Bacterial

Mycobacterial

Viral

Fungal

Mixed infection

### Chronic Lung Disease

#### Chronic infection

#### Bronchiolitis obliterans

#### Bronchiectasis

#### Interstitial pneumonia

Lymphoid interstitial pneumonia

Pulmonary lymphoid hyperplasia

Desquamative interstitial pneumonia

#### Malignancies

Kaposi sarcoma

Lymphoma

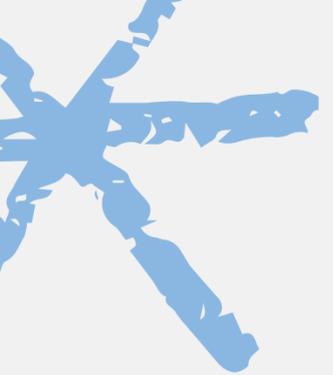
#### Immune reconstitution inflammatory syndrome

#### Aspiration pneumonitis

#### Airway hyperresponsiveness/asthma

#### Pulmonary hypertension

Kending and Wilmott`s Disorders of the Respiratory Tract in Children, 10 edição, Elsevier, 2023



# Doença Pulmonar Aguda

Infecção do trato respiratório inferior ou pneumonia

01.

A infecção respiratória mais comum em crianças “virgens de TARV” é a pneumonia bacteriana (aproximadamente 25% de todas as infecções oportunistas nessa população)

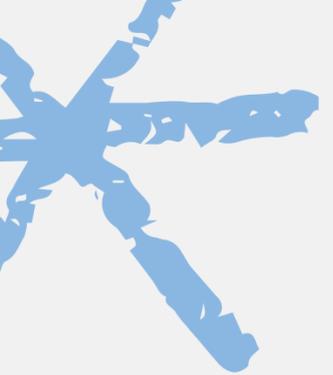
02.

A tuberculose pulmonar (TB) compreende cerca de 10% de todas as infecções oportunistas

03.

A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ocorre em 4% das infecções oportunistas.





# Doença Pulmonar Aguda

Infecção do trato respiratório inferior ou pneumonia

01.

Em crianças em uso de TARV, infecções oportunistas por pneumonia bacteriana, TBP, TBEP ou PCP foram relatados como compreendendo 22%, 4%, 1% e 2,5%, respectivamente

02.

O efeito da TARV na redução dessas infecções é mais acentuado para TBEP (redução de 85%), TBP (redução de 60%) e PCP (redução de 30%)

03.

No entanto, para pneumonia bacteriana o impacto é mais modesto, com uma redução de 15%



# Pacientes expostos ao HIV

- Apresentam maior risco de desenvolver pneumonia ou outras doenças respiratórias em comparação com as crianças não expostas ao HIV



# Pacientes expostos ao HIV

Fatores que podem contribuir para essa suscetibilidade:

- Exposição intrauterina às proteínas virais do HIV
- Estado pró-inflamatório e/ou imunocomprometido da mãe
- Exposição à TARV e a outros medicamentos (intra-utero e no leite materno)
- Níveis reduzidos de anticorpos maternos
- Maior exposição a infecções em famílias infectadas pelo HIV

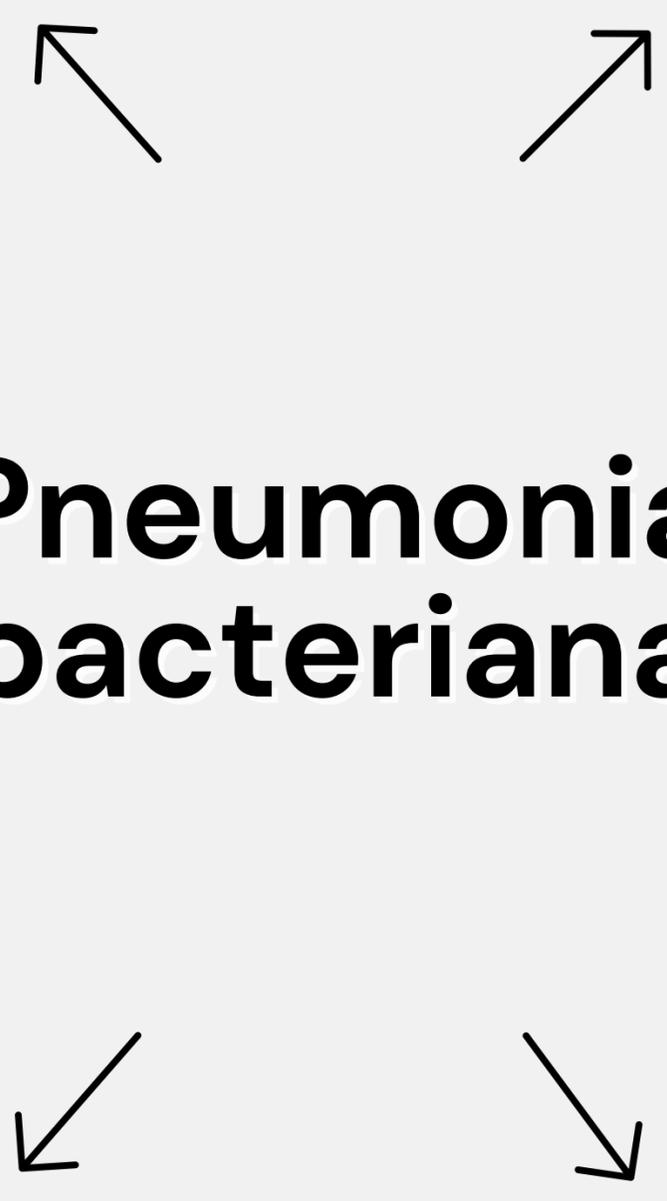


Infecção mais comum do trato respiratório inferior, tanto em crianças não tratadas com TARV como a expostas à TARV

- S. aureus
- S. pneumoniae
- M. tuberculosis
- B. pertussis

O uso de vacinas conjugadas, incluindo a vacina **pneumocócica conjugada** e a vacina para **H. influenzae b**, reduziu a carga de pneumonia bacteriana e bacteremia em crianças com HIV

# Pneumonia bacteriana



Os sinais e sintomas e as características radiológicas da pneumonia bacteriana são semelhantes em crianças infectadas e não infectadas pelo HIV

O tratamento deve ser feito com antimicrobianos de amplo espectro e terapia de suporte, incluindo oxigênio, conforme necessário, semelhante a pacientes imunocompetentes

A profilaxia com **Sulfametoxazol-trimetoprima** e **início precoce de TARV** também são medidas importantes de prevenção de pneumonia em crianças vivendo com HIV

## TABLE 55.3 Strategies for Prevention of Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children

Early antiretroviral therapy

Immunizations

Pneumococcal conjugate vaccine<sup>a</sup>

*Haemophilus influenzae* type b vaccine

Pertussis vaccine

Measles vaccine

Influenza vaccine

SARS-CoV2 immunization according to age recommendations

Antibiotic prophylaxis

Cotrimoxazole prophylaxis

Isoniazid prophylaxis

Optimizing nutrition

Decreasing indoor air pollution

Kending and Wilmott`s Disorders of the Respiratory Tract in Children, 10 edição, Elsevier, 2023

<sup>a</sup>For infants living with human immunodeficiency virus who received their three primary vaccine doses before 12 months of age, consider a booster dose in the second year of life.<sup>2</sup>



# Profilaxia com Bactrim

A profilaxia contínua em crianças africanas de todas as idades, após pelo menos 2 anos de TARV, demonstrou reduzir a hospitalização por pneumonia, malária, sepse ou meningite, independentemente da contagem de CD4.

A profilaxia a longo prazo é, portanto, recomendada como uma estratégia para prevenir infecções em cenários com alta carga de malária ou infecções bacterianas



# Profilaxia com Bactrim

Em outras regiões, a profilaxia pode ser interrompida em crianças HIV+ com mais de 5 anos, clinicamente estáveis e/ou com supressão viral em uso de TARV por mais de 6 meses e uma contagem de CD4 maior que 350 células/mm



# Micobactéria Tuberculosa

- O uso de TARV reduziu a incidência de TBEP e TBP em cerca de 85% e 60%, respectivamente
- Entretanto, crianças HIV+ que estão recebendo TARV ainda têm um risco maior de TB do que crianças imunocompetentes



# Micobactéria Tuberculosa

- Entre adolescentes infectados perinatalmente, com uso adequado de TARV, houve uma incidência de TB aproximadamente 7x maior do que em adolescentes HIV-negativos pareados, com taxas de TB confirmada bacteriologicamente 4x maiores



# Micobactéria Tuberculosa

- As manifestações clínicas da TB em crianças HIV+ são semelhantes às de crianças não infectadas.
- No entanto, a doença em crianças com HIV pode ser mais grave, e a doença extrapulmonar (doença miliar, meningite tuberculosa) pode ser mais comum



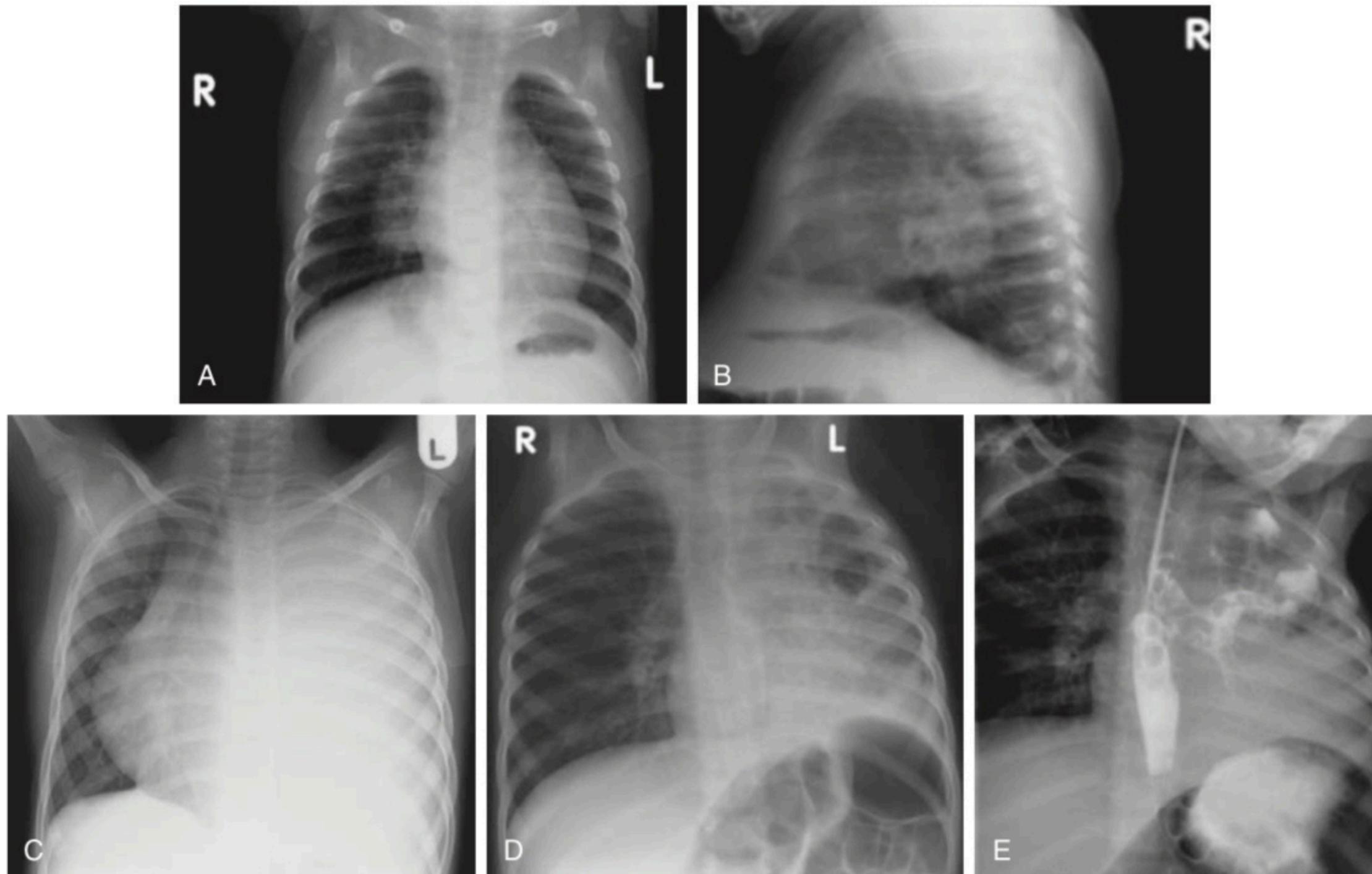
# Micobactéria Tuberculosa

- Devido à associação entre TB e HIV, crianças ou adolescentes que apresentam TB devem ser testados para infecção por HIV



# Micobactéria Tuberculosa

- Por outro lado, a triagem contínua para TB deve ser feita em pacientes HIV+, especialmente em **áreas endêmicas** ou no contexto de sintomas de infecção do trato respiratório inferior ou perda de peso



**Fig. 55.1** Chest Radiographs of Tuberculosis (TB) in pediatric Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. (A) Chest radiograph of a child with HIV with culture-confirmed tuberculosis (TB). Note the right parahilar nodal mass, marked right and left bronchial compression by lymphadenopathy and, on the lateral view (B), the classical parahilar nodal mass. (C) Chest radiograph of a child with HIV with large left-sided TB pleural effusion with mediastinal shift toward the right. (D, E) Bronchogenic TB in a child with HIV with complication of a broncho–esophageal fistula secondary to lymph node erosion. Chest radiographic showing parahilar adenopathy, extensive left-sided bronchogenic TB with dense left lower lobe consolidation. Contrast swallow outlining the broncho–esophageal fistula.

Suspeita de TBP: devem ser obtidas amostras respiratórias para confirmação microbiológica (escarro induzido ou aspirado nasofaríngeo)

Métodos moleculares rápidos baseados em PCR (Xpert MTB/ Rif) e Xpert Ultra, permitem o diagnóstico rápido de TB e a detecção de resistência à rifampicina

A terapia empírica para TBP em crianças HIV+ deve incluir isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol diariamente por um período de indução de 2 meses, seguido por um mínimo de 4 meses de isoniazida e rifampicina diárias

Recentemente, o estudo Shortened Treatment for Non-Severe Disease (SHINE) mostrou que 4 meses de tratamento para TB não grave são tão eficazes quanto 6 meses de tratamento para HIV+ e imunocompetentes.





# Micobactéria Tuberculosa

- Corticoides adjuvantes são recomendado para doença endobrônquica com obstrução brônquica (1–2 mg/kg/dia) reduzido gradualmente ao longo de 6–8 semanas



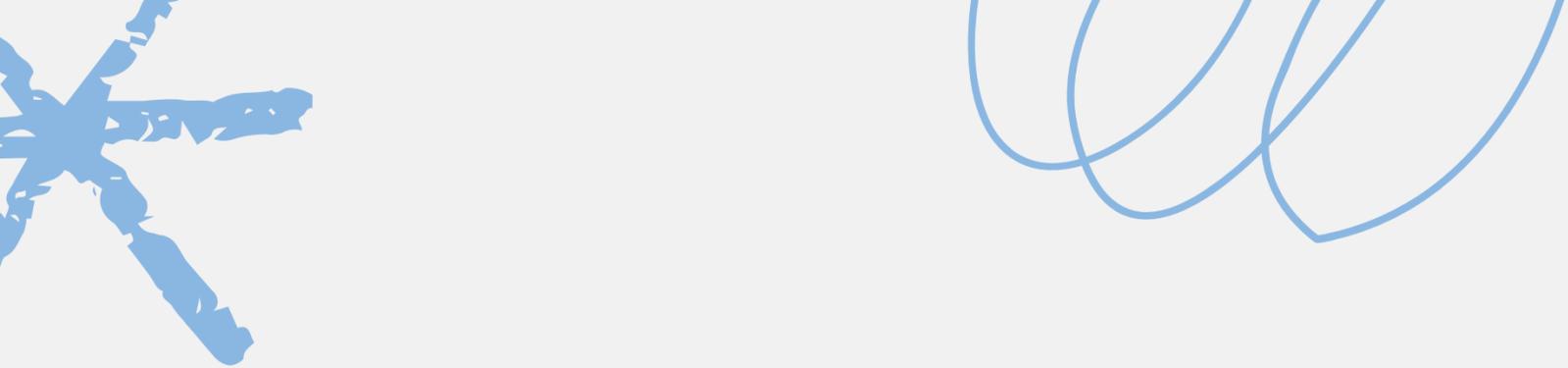
# Micobactéria Tuberculosa

- O regime de TARV pode precisar de ajustes para fornecer terapia ideal para TB e HIV e minimizar a toxicidade potencial e interações medicamentosas
- A rifampicina induz o citocromo P450, reduzindo os níveis de alguns agentes antirretrovirais



# Micobactéria Tuberculosa

- A **profilaxia primária com Isoniazida** em crianças HIV+ em áreas endêmicas de TB reduziu a mortalidade em até 50% e a incidência de TB em aproximadamente 70%, em um cenário de acesso limitado à TARV



# Profilaxia com isoniazida

01.

PROFILAXIA PRIMARIA: a OMS recomenda profilaxia primária com INH para crianças > 1a HIV+, que vivem em áreas de alta prevalência de TB

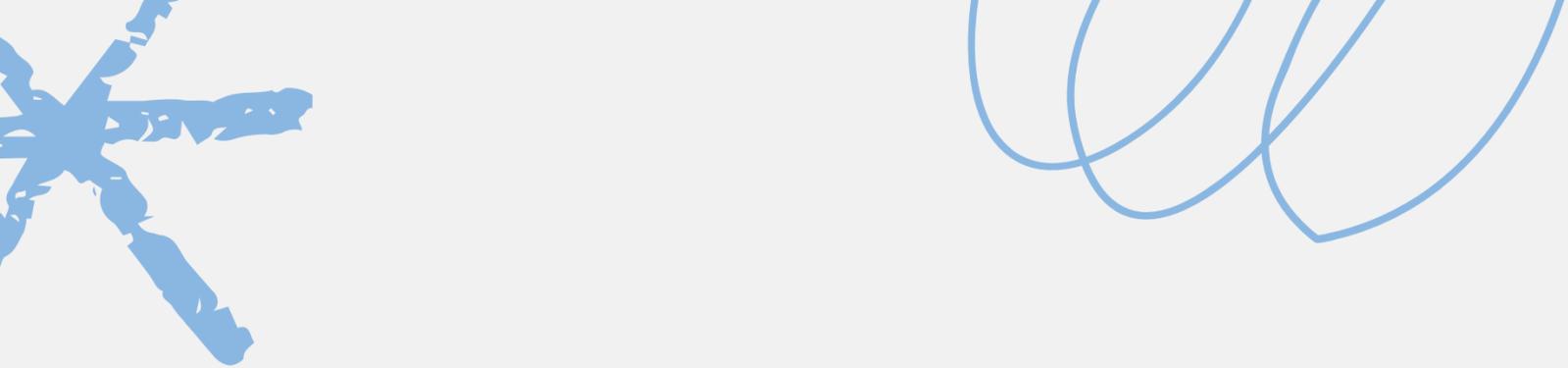
02.

Adolescentes HIV+ que não têm TB ativa devem receber profilaxia para TB, independentemente do seu grau de imunossupressão

03.

Profilaxia secundária deve ser dada a todas as crianças HIV+ por 6 meses após a exposição a um contato próximo com TB, uma vez que a doença TB tenha sido excluída na criança





# Profilaxia com isoniazida

01.

Se o caso de origem tiver uma cepa resistente a Isoniazida, rifampicina deve ser usada.

02.

Se a cepa for multirresistente, dois medicamentos aos quais a cepa é suscetível devem ser usados.

03.

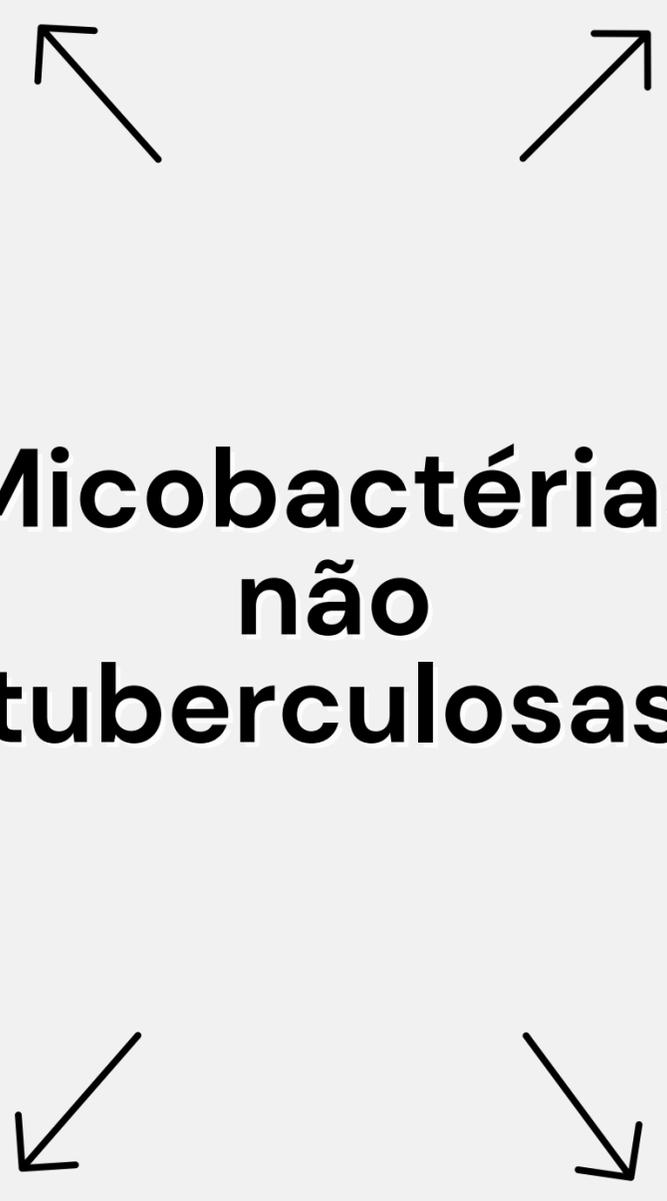
A vacina BCG é contraindicada em crianças HIV+, devido ao alto risco de desenvolver doença disseminada e morte.



Mycobacterium avium (MAC) é o mais comum - onipresente no ambiente

Pode se manifestar como uma infecção localizada (adenite cervical, pneumonite, disfunção hepática ou abscesso) ou doença disseminada (febre, perda de peso, suores noturnos, caquexia, diarreia, dor abdominal)

A profilaxia primária para MAC geralmente não é recomendada para pessoas com HIV que têm acesso a TARV eficaz

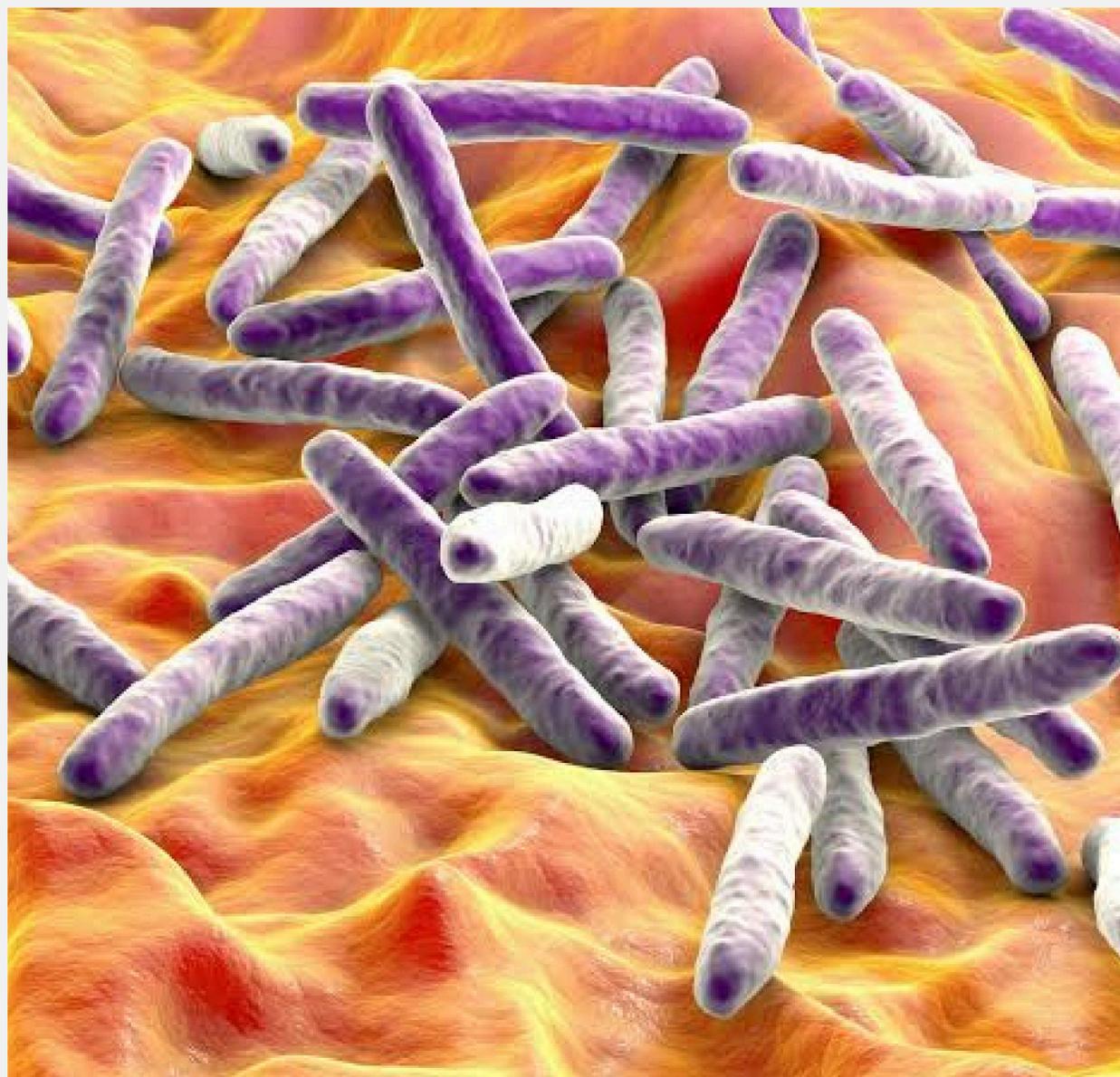


## Micobactérias não tuberculosas

MAC era uma infecção oportunista comum em crianças HIV+ na era pré-TARV, cursava com alta morbimortalidade e péssimo prognóstico

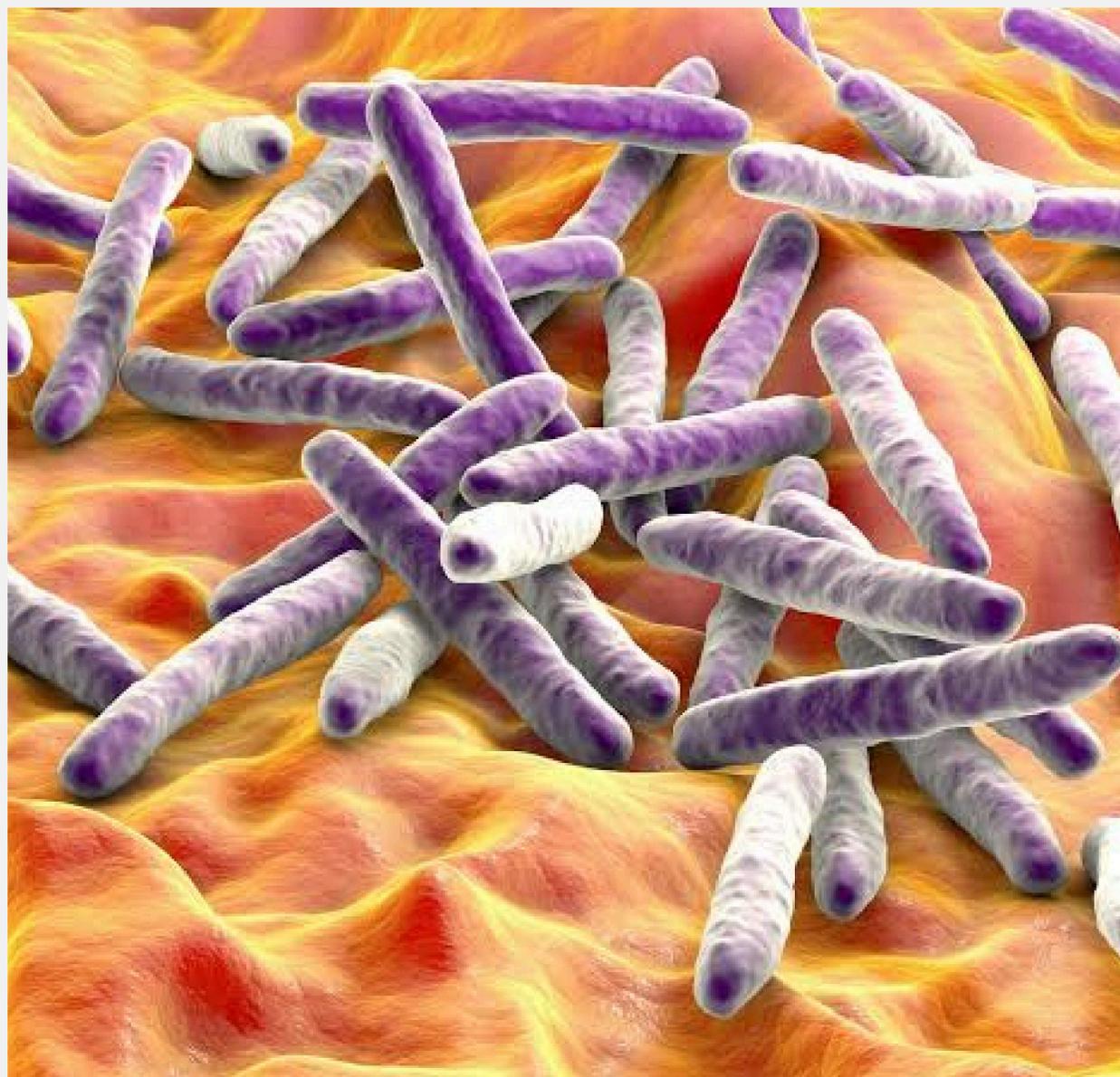
Sintomas respiratórios não são proeminentes, mas taquipneia e infiltrados pulmonares crônicos podem estar presentes.

Pacientes sem opção atual de TARV e cuja contagem de CD4 é menor que 50/mL, a profilaxia com azitromicina e claritromicina é recomendada



# Micobactéria não-tuberculosa

- DOENÇA LOCAL: mínimo de dois agentes (para minimizar cepas resistentes)  
Azitromicina ou Claritromicina + Etambutol
- DOENÇA DISSEMINADA: terceiro ou quarto medicamento deve ser adicionado (clofazimina, rifabutina, rifampicina, ciprofloxacino ou ampicacina)

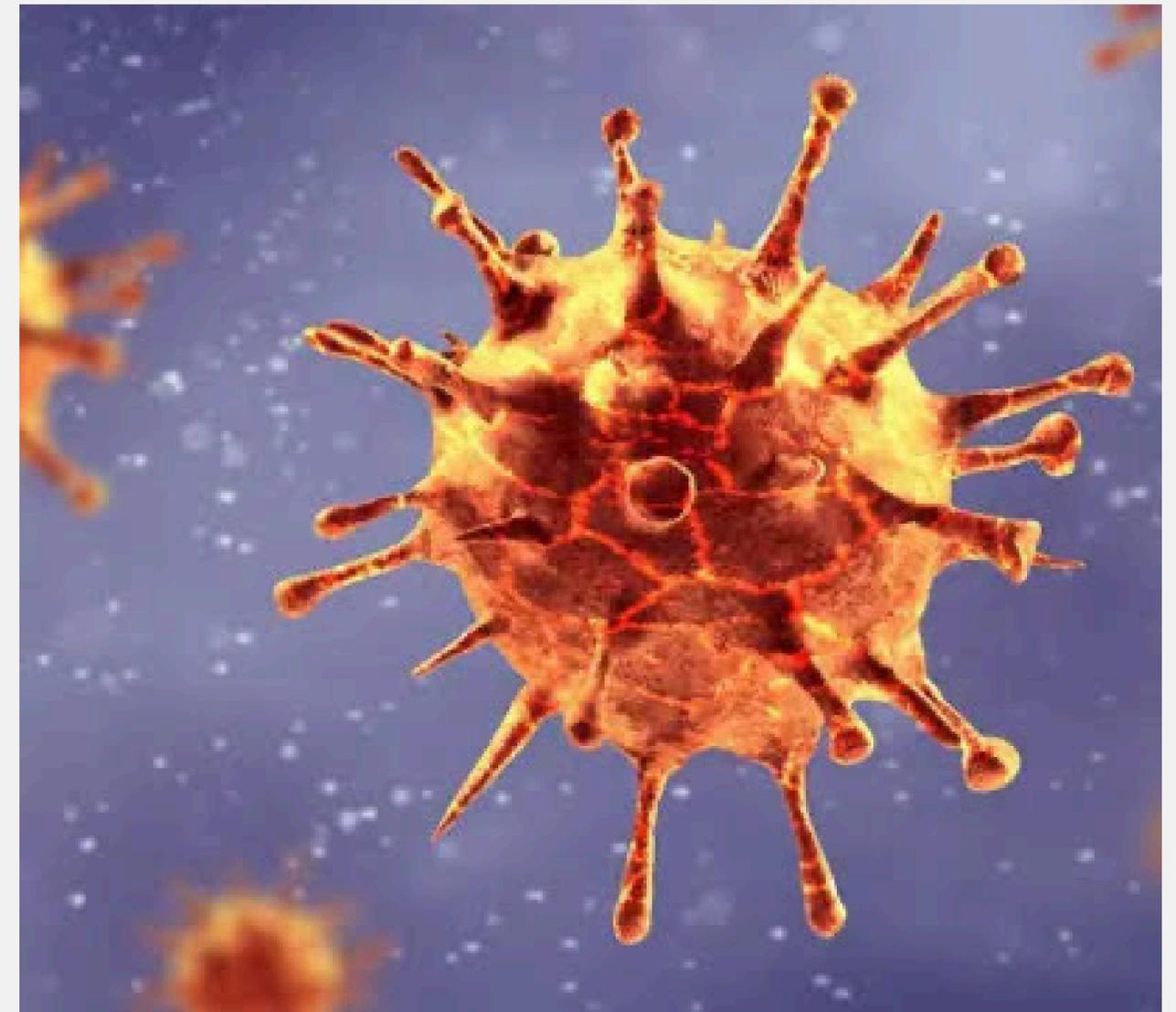


# Micobactéria não-tuberculosa

- TARV otimizada deve ser uma prioridade em crianças com infecção por MAC.
- O tratamento para MAC deve ser continuado até a reconstituição imunológica completa.

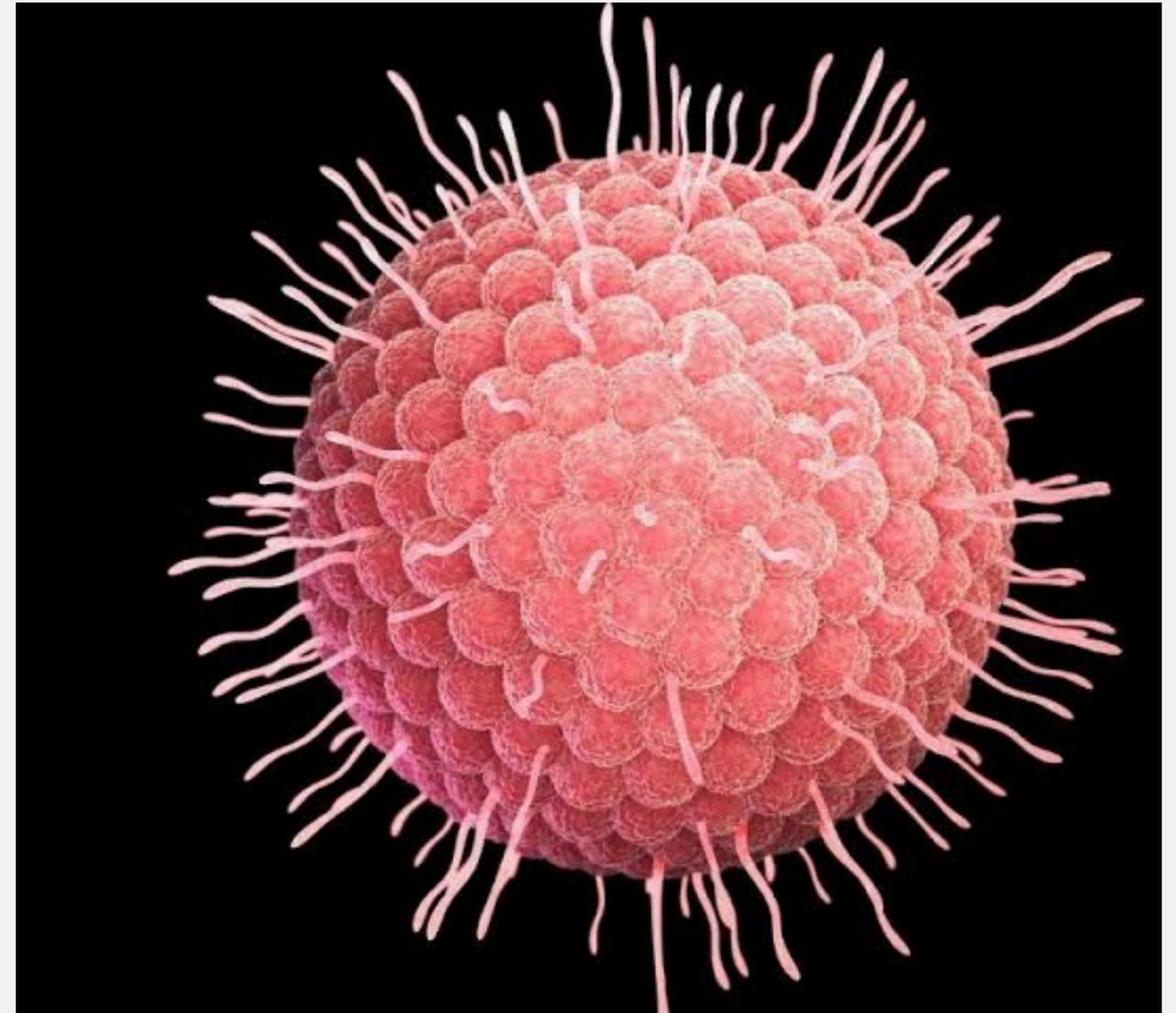
# Pneumonias Virais

- Os vírus são cada vez mais relatados como causa de pneumonia no contexto de **alta cobertura de imunização** com vacina pneumocócica e Hib
- VSR predomina; outros vírus comuns incluem influenza, parainfluenza, metapneumovírus humano e adenovírus



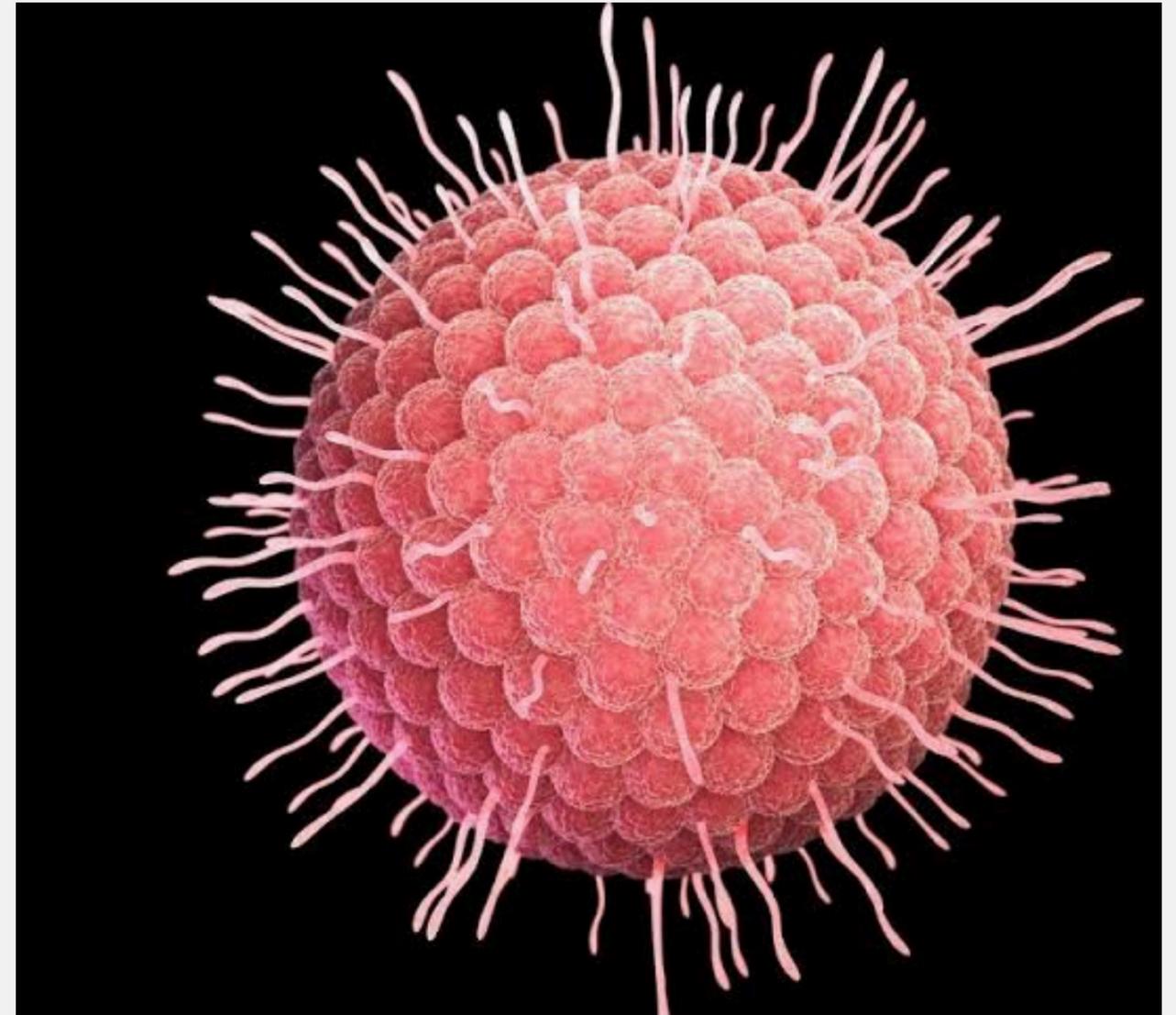
# Pneumonias Virais

- Crianças HIV+ que não estão em uso de TARV, o **vírus do sarampo** ou o **vírus varicela zoster** podem causar doença pulmonar grave
- Aciclovir ou Valaciclovir são os agentes de escolha + altas doses de vitamina A devem ser administradas a crianças com sarampo



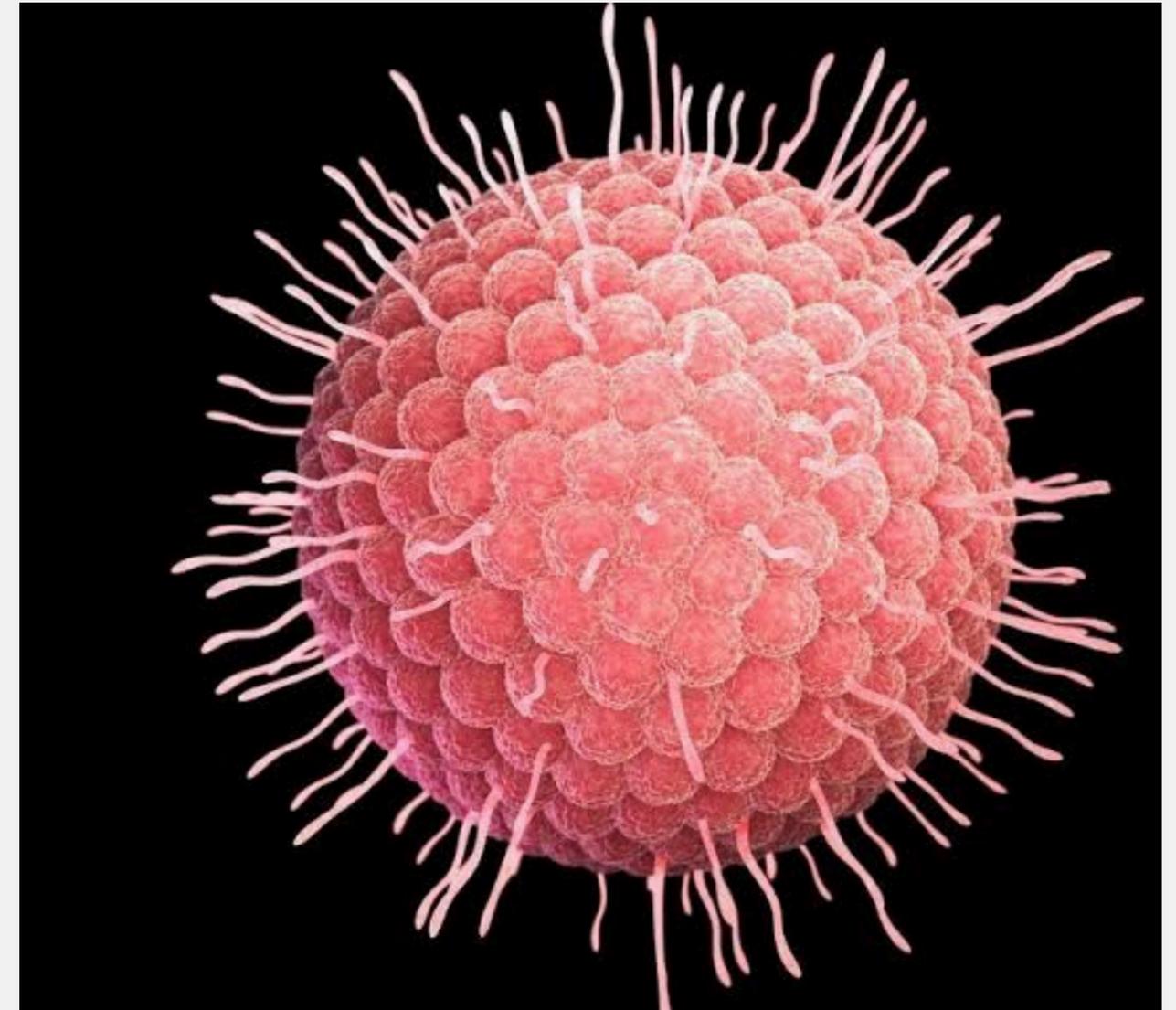
# Pneumonias Virais

- Vacinas contra varicela e sarampo são recomendadas para crianças sem imunocomprometimento grave.



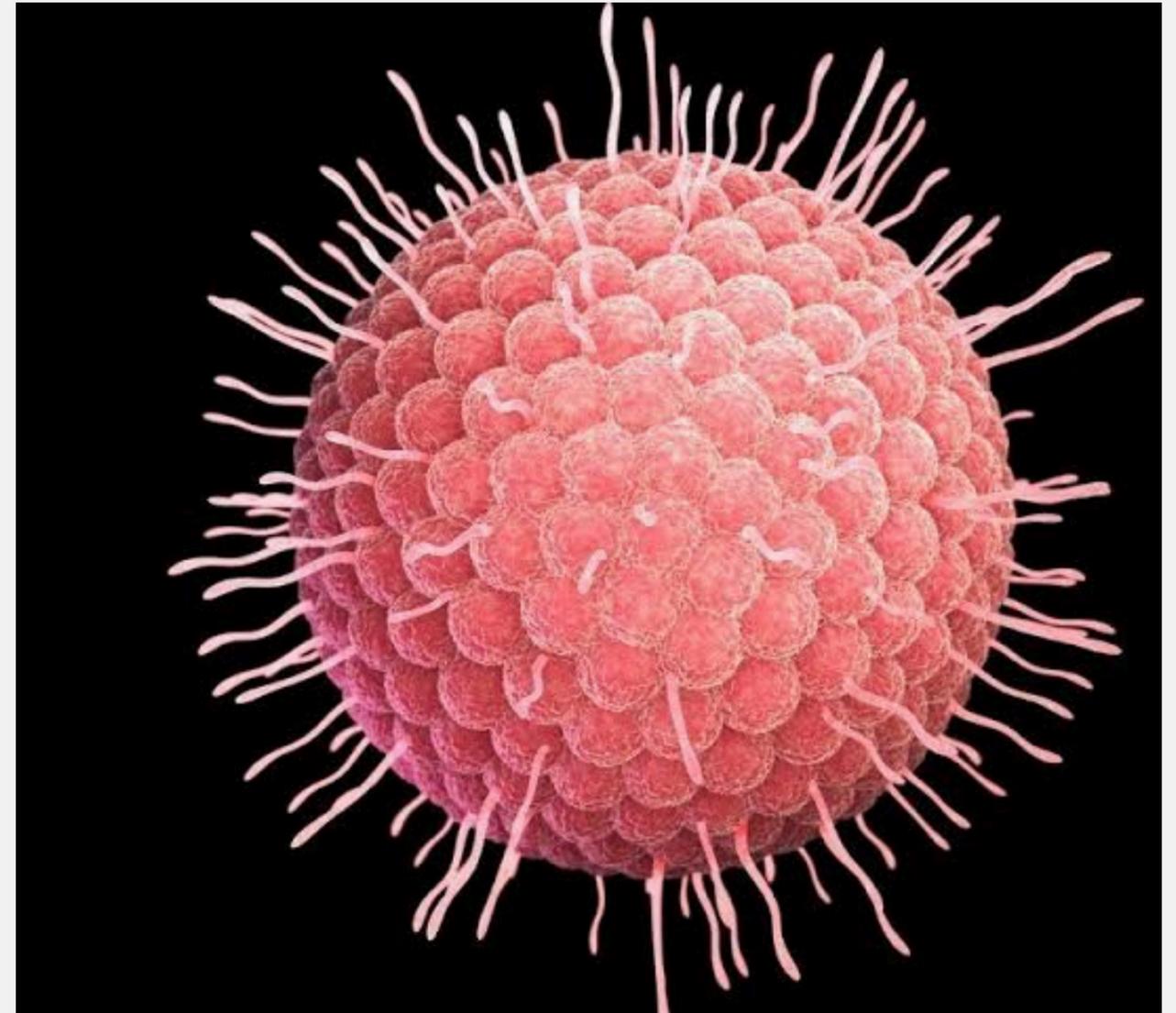
# Pneumonias Virais

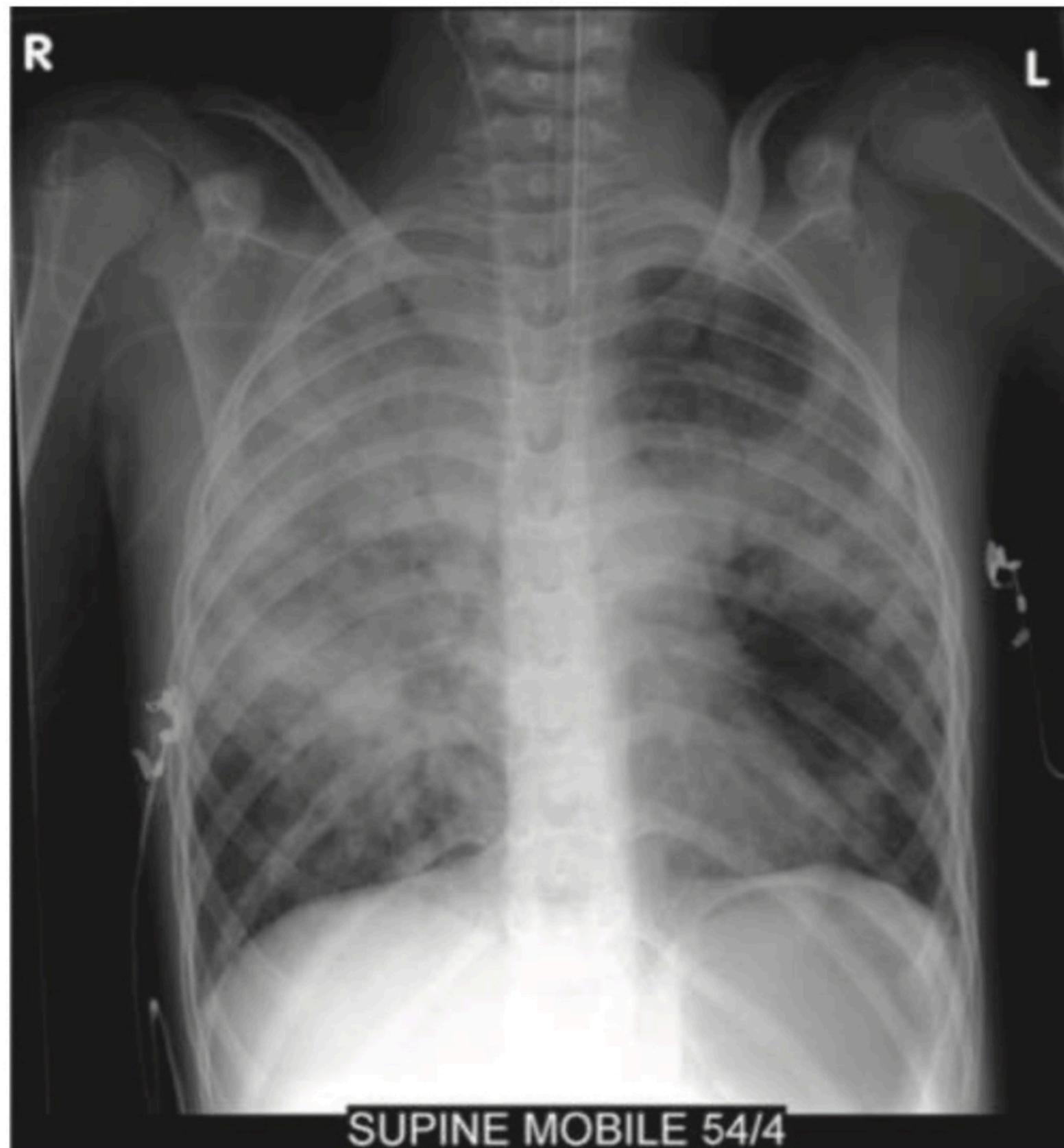
- Imunização passiva deve ser dada a crianças expostas ao sarampo com imunoglobulina IM dentro de 6 dias da exposição.



# Pneumonias Virais

- Profilaxia pós-exposição com imunoglobulina humana contra varicela (VariZIG) ou imunoglobulina contra varicela-zoster (VZIG) devem ser administradas a crianças não vacinadas ou àquelas com imunossupressão moderada a grave dentro de 96h do contato próximo com varicela.





**Fig. 55.2** Chest radiograph of varicella-zoster pneumonia in a human immunodeficiency virus (HIV)-infected child.

Kending and Wilmott`s Disorders of the  
Respiratory Tract in Children, 10 edição,  
Elsevier, 2023

# Pneumonias Virais

- Crianças HIV+ com gripe confirmada ou suspeita devem ser tratadas com um inibidor da neuraminidase, como oseltamivir por 5 dias (idealmente, dentro de 48 horas), independente do estado de vacinação.



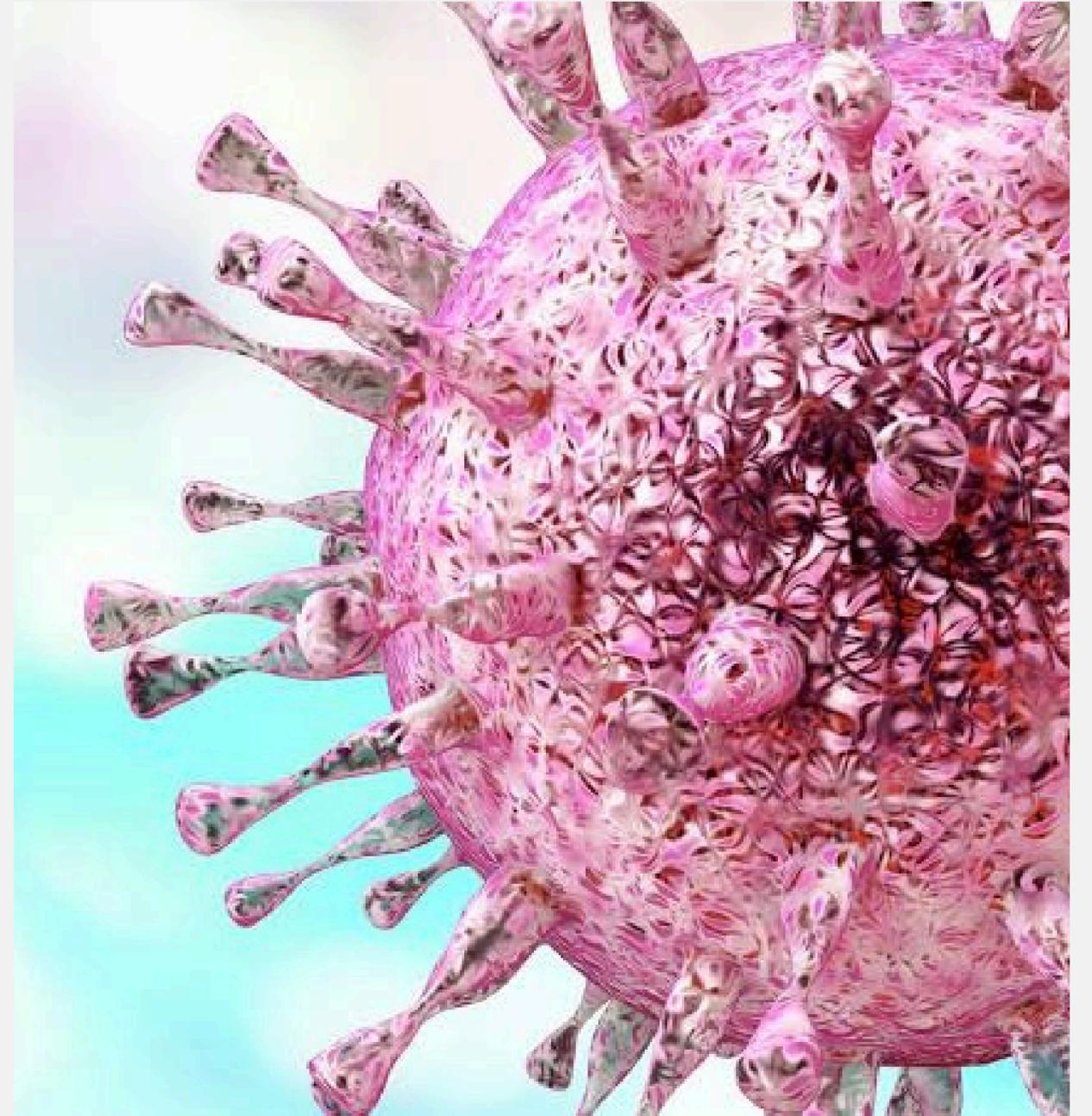
# Pneumonias Virais

- A vacinação **anual** com **vacina inativada contra gripe** é recomendada em todas as crianças maiores de 6 meses HIV+ como prevenção primária.



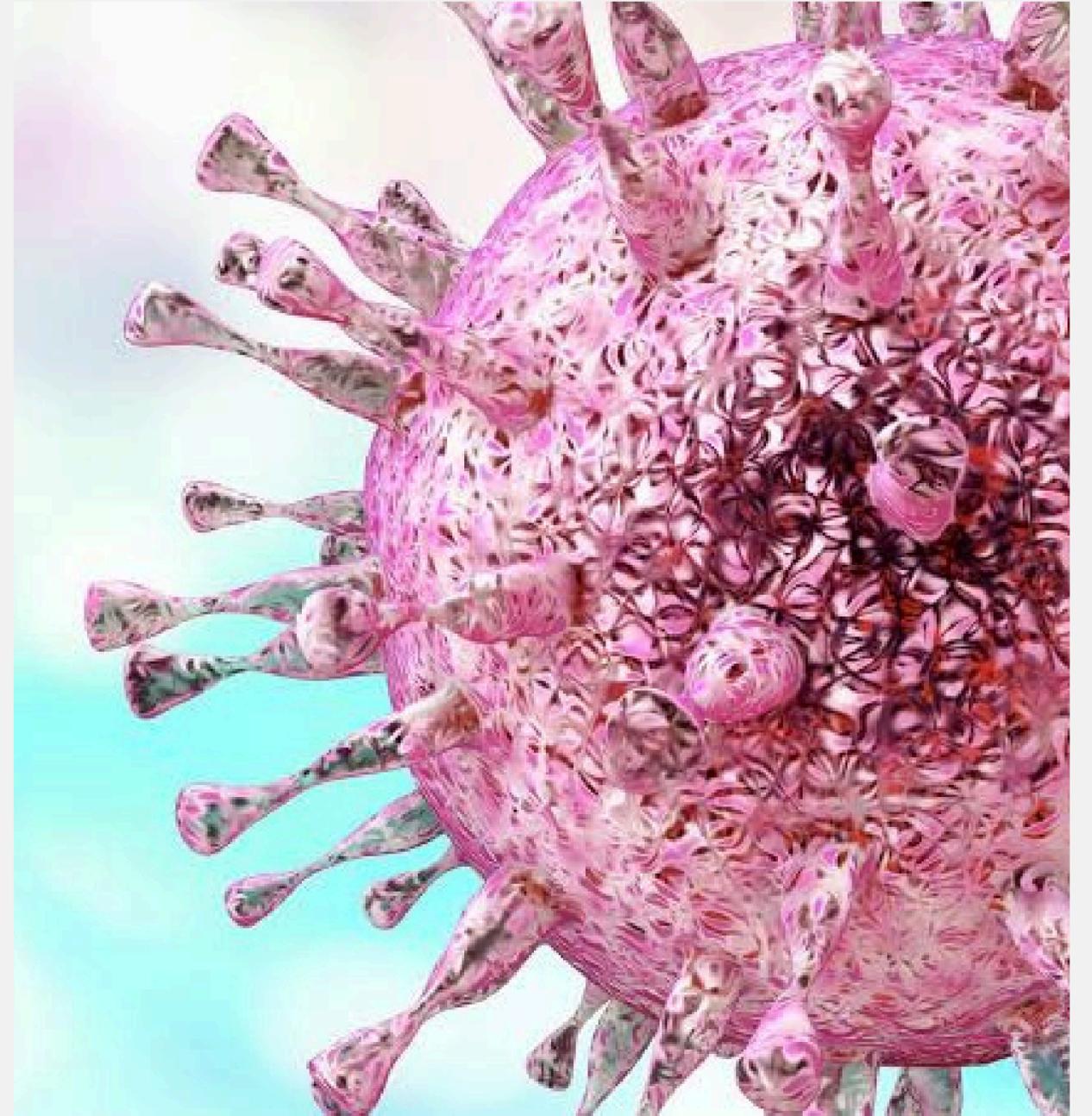
# Pneumonias Virais

- Foi relatado que o **citomegalovírus (CMV)** comumente causa pneumonia em crianças HIV+ que não receberam TARV
- O diagnóstico antemortem de pneumonite por CMV é difícil porque o isolamento de CMV em secreções respiratórias pode representar infecção, mas não doença; um diagnóstico definitivo requer biópsia pulmonar.



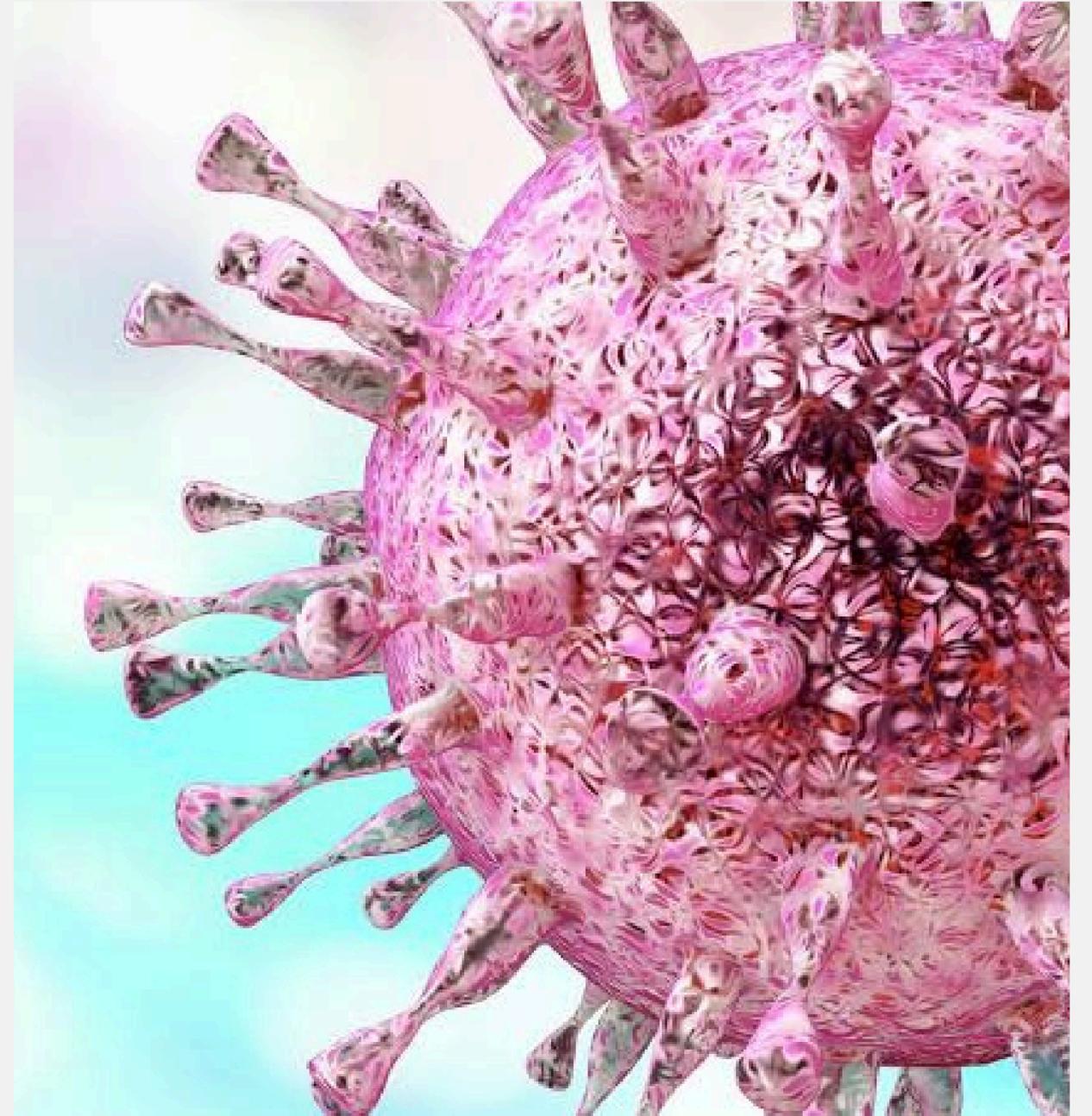
# Pneumonias Virais

- Um estudo de crianças sulafricanas HIV+ hospitalizadas com pneumonia grave relatou que aproximadamente 70% tinham viremia por CMV detectada por PCR, enquanto 36% também tinham CMV identificado em fluido BAL ou escarro induzido



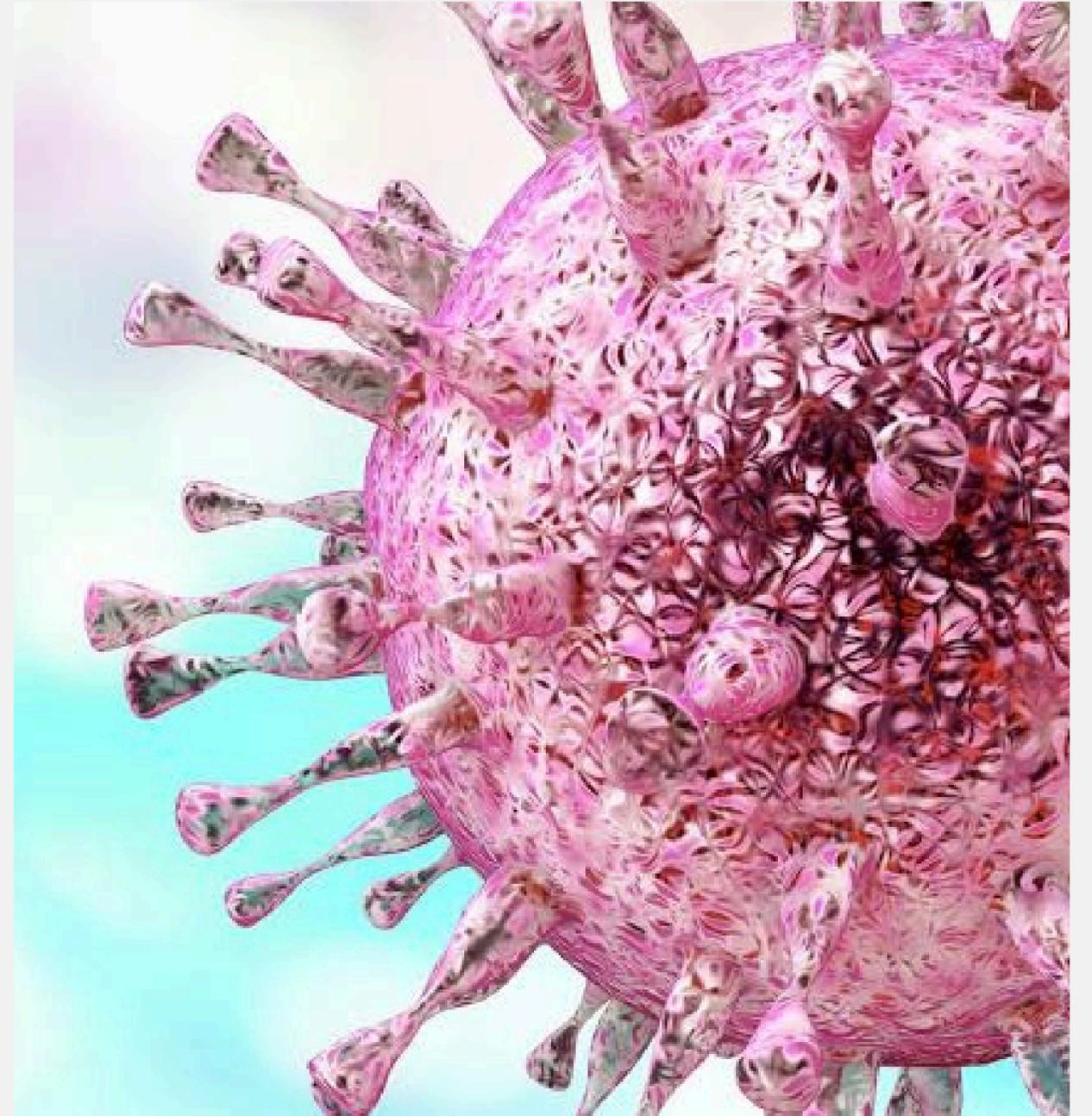
# Pneumonias Virais

- Crianças com pneumonia associada a CMV tiveram uma mortalidade 2,5 vezes maior do que aquelas sem pneumonia por CMV.
- Essa associação não foi evidente ao ajustar para imunossupressão grave, indicando que a pneumonia por CMV pode ser um marcador de imunossupressão grave.



# Pneumonias Virais

- Valganciclovir deve ser usado para tratamento de pneumonia por CMV, total de 6 a 8 semanas de terapia

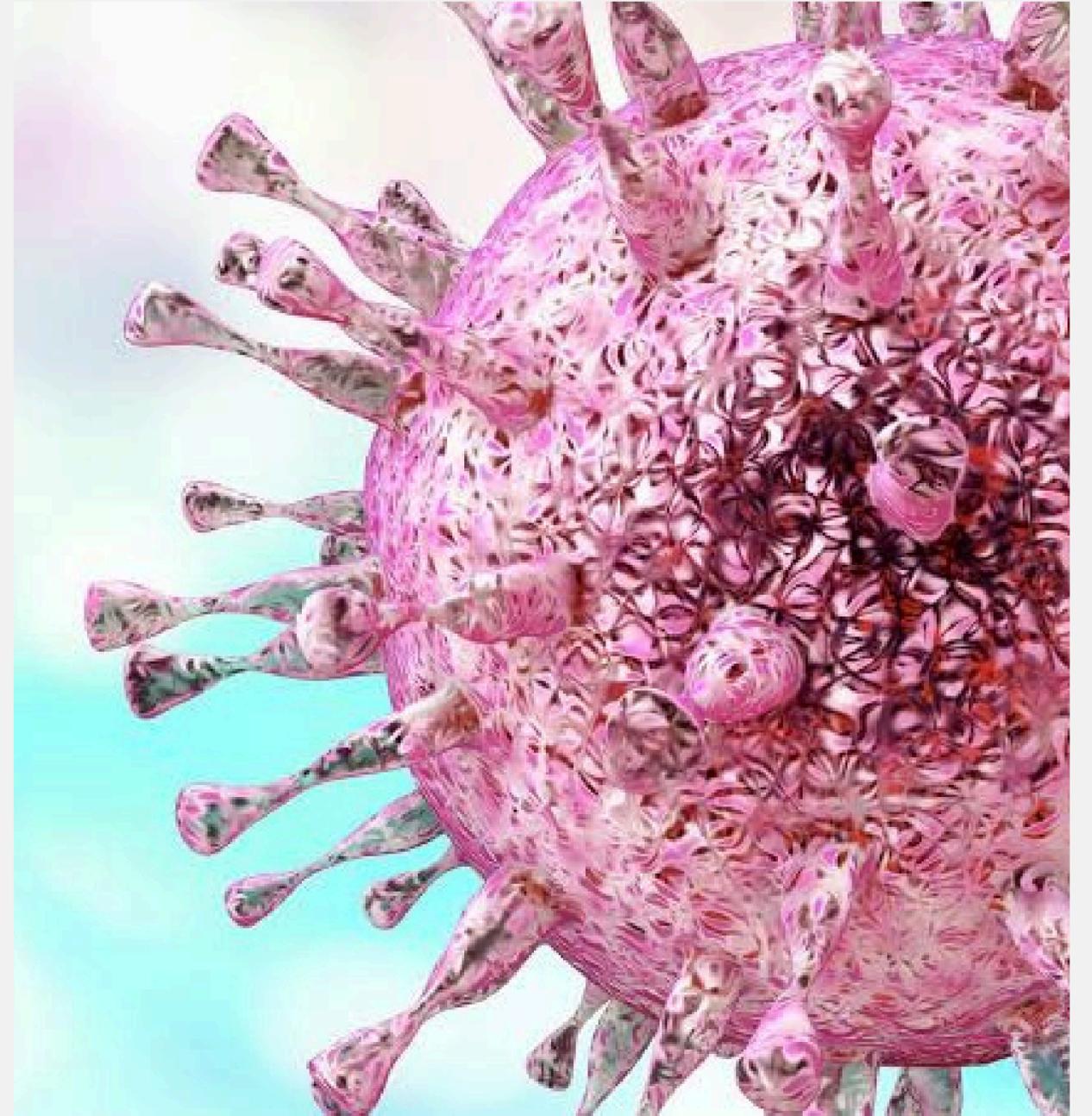


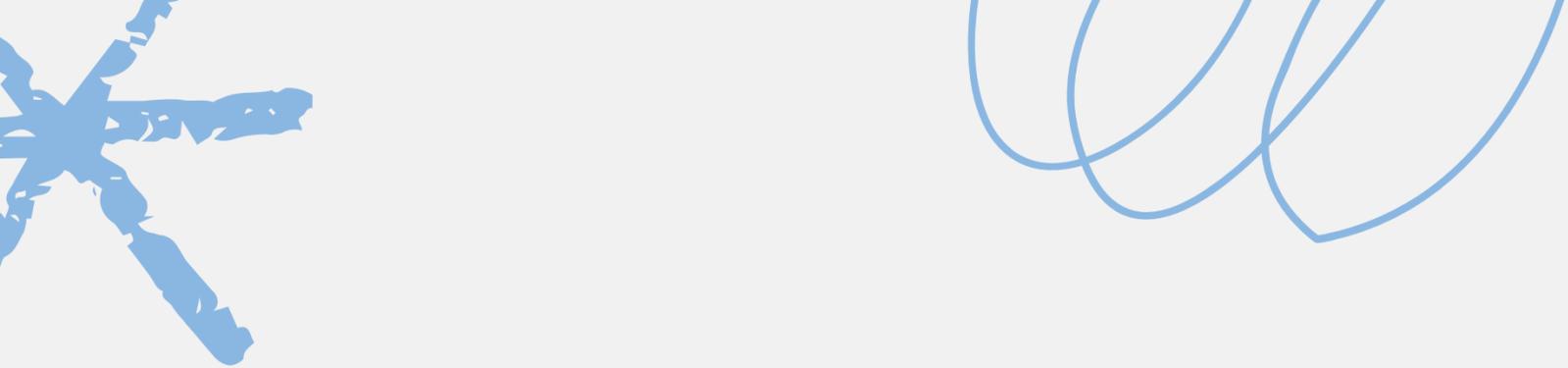
# Pneumonias Virais

Valganciclovir profilático: crianças com imunossupressão grave

- CD4 <100 células/mm<sup>3</sup> em crianças >6 anos
- CD4 <10% em crianças <6 anos

A profilaxia pode ser descontinuada uma vez que a reconstituição imunológica sustentada tenha sido alcançada com a TARV





# Pneumonias Virais

COVID 19

01.

Poucos dados estão disponíveis sobre COVID-19 em crianças HIV+, mas, assim como crianças imunocompetentes, elas são menos gravemente afetadas do que os adultos

02.

Um estudo sul-africano relatou que crianças ou adolescentes constituíram apenas 2,9% das hospitalizações positivas para SARS-CoV2, HIV ocorreu em 16%. A mortalidade hospitalar foi baixa (aproximadamente 2%); infecção por HIV não foi associada à mortalidade

03.

A vacinação é segura em pessoas com HIV e fornece alta proteção contra doenças graves.





# Pneumonias Fúngicas

## PNEUMOCYSTIS JIROVECII

- Apesar do acesso à TARV e à profilaxia com Bactrim, *P. jirovecii* continua sendo uma causa de pneumonia grave em bebês e crianças pequenas HIV+
- Em bebês HIV+ que não tomam profilaxia ou TARV, é o patógeno mais comum identificado em bebês com pneumonia



# Pneumonias Fúngicas

## PNEUMOCYSTIS JIROVECII

- O uso de TARV e profilaxia com Bactrim reduziu substancialmente a incidência da doença
- No entanto, *P. jirovecii* foi responsável por 23% e 25% dos casos radiologicamente confirmados de pneumonia em crianças africanas HIV+ no recente estudo PERCH (África do Sul e Zâmbia), apesar da boa cobertura de TARV e cuidados relacionados ao HIV



# Pneumonias Fúngicas

PNEUMOCYSTIS JIROVECII

Características clínicas da PCP em crianças pequenas:

- início agudo de tosse
- febre
- taquipneia
- hipóxia (pode ser grave mesmo com sons respiratórios normais)
- altas taxas de insuficiência respiratória e necessidade de VM



# Pneumonias Fúngicas

PNEUMOCYSTIS JIROVECII

Achados laboratoriais:

- contagem normal de glóbulos brancos
- LDH elevada (>1000)
- IgG normal
- rápida taxa de declínio em CD4 está associada ao desenvolvimento de PCP
- Baixas contagens de CD4p em crianças mais velhas estão associadas à PCP

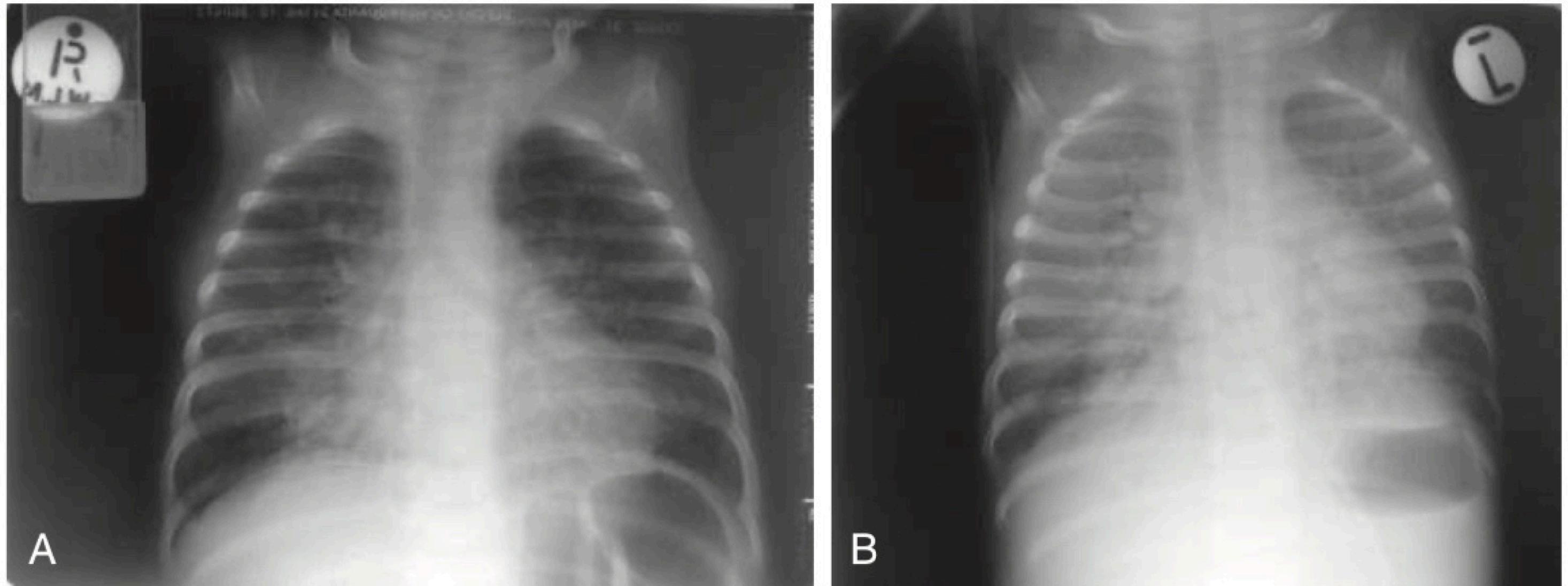


# Pneumonias Fúngicas

## PNEUMOCYSTIS JIROVECII

Achados radiológicos:

- RX tórax: hiperinsuflação, opacificação bilateral difusa ou infiltrados reticulonodulares mais proeminentes na região peri-hilar
- Broncogramas aéreos, infiltrados focais, radiografia normal, pneumotórax, enfisema intersticial pulmonar ou pneumatoceles também foram descritos



**Fig. 55.3** Chest radiograph of a 3-month-old infant presenting with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. (A) The initial radiograph shows a bilateral infiltrate most prominent in the perihilar region. (B) A chest radiograph taken 72 hours later shows progression of disease, with opacification of both lung fields.



# Pneumonias Fúngicas

PNEUMOCYSTIS JIROVECII

Diagnóstico microbiológico:

- BAL
- Escarro
- amostras nasofaríngeas
- Tecido pulmonar

Diagnóstico baseado em PCR >> sensibilidade em comparação com a imunofluorescência



# Pneumonias Fúngicas

## PNEUMOCYSTIS JIROVECII

- Trimetoprima-sulfametoxazol é o tratamento de escolha para PCP.
- Dose recomendada: 6-12 mg/kg/dia (com base no componente TMP), 6/6h, por 21 dias



# Pneumonias Fúngicas

## PNEUMOCYSTIS JIROVECII

- National Institutes of Health recomenda que **corticosteroides** sejam usados como terapia adjuvante em adultos hipóxicos (melhora na sobrevivência e diminuição de insuficiência respiratória)



# Pneumonias Fúngicas

## PNEUMOCYSTIS JIROVECI

- Não foram conduzidos ensaios clínicos controlados usando corticosteroides em crianças
- Dados não controlados sugerem que os corticosteroides são benéficos na dose de **1 mg/kg/dose** 12/12h, por 5-7 dias, seguido por uma dose decrescente nos próximos 7-12 dias



# Pneumonias Fúngicas

## PNEUMOCYSTIS JIROVECII

- Profilaxia para PCP é recomendada em todos os bebês nascidos de mães HIV+ a partir de 4 a 6 semanas de idade.
- Crianças HIV+ em áreas com alta prevalência de malária ou infecção bacteriana devem continuar a profilaxia até a idade adulta.



# Pneumonias Fúngicas

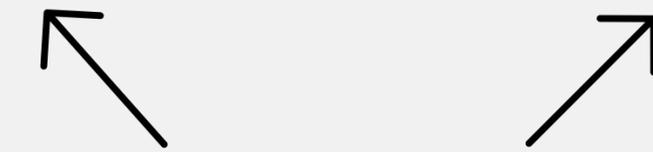
## PNEUMOCYSTIS JIROVECII

- TMP 2,5–5 mg/kg/dose + SMX 12,5–25 mg/kg/dose, 12/12h
- Descontinuação da profilaxia deve ser considerada para crianças >5a clinicamente estáveis e/ou com carga viral de HIV suprimida pela TARV e contagem de CD4 > 350 células/mm<sup>3</sup>

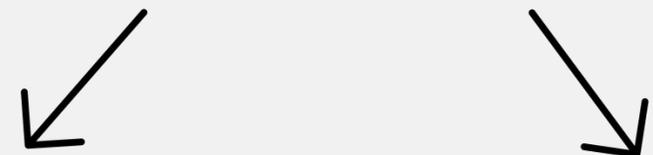
Doença disseminada é comum, e o tratamento é difícil. Sintomas constitucionais (perda de peso e febre) podem refletir envolvimento extrapulmonar.

Cryptococcus neoformans: pode causar pneumonia intersticial, mas geralmente se apresenta como meningite.

Histoplasma capsulatum: afeta mais comumente os pulmões e provavelmente se dissemina posteriormente.



## Outras Infecções Fúngicas



Anfotericina-B é o medicamento de escolha para a maioria das infecções fúngicas fatais. Alternativas: fluconazol, itraconazol. Terapia supressiva crônica é necessária após a infecção.

Aspergillus: encontrado tardiamente no curso da doença ou após uso de corticosteroides ou neutropenia. Pode causar formação de uma pseudomembrana fúngica resultando em obstrução grave das vias aéreas

Candida spp: frequentemente encontradas na orofaringe e esôfago em crianças HIV+. Candidíase traqueobrônquica ou infecção pulmonar são menos comuns.

**TABLE 55.2 Antibiotic Treatment of Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children**

<b>Infection</b>	<b>First-Line Therapy</b>	<b>Dose</b>	<b>Regimen</b>
Bacterial pneumonia	If severe pneumonia, hospitalize and treat with broad-spectrum antibiotic $\beta$ -lactam plus aminoglycoside <b>or</b> Amoxicillin—clavulanate <b>or</b> second- or third-generation cephalosporin	Amoxicillin at least 45 mg/kg/dose, Ampicillin 50 mg/kg/dose Gentamicin 7.5 mg/kg	Orally, twice daily for 5 days IV, four times daily IV, daily, for 5 days
		OR	
		Amoxicillin—clavulanate 30 mg/kg/dose (of amoxicillin component)	IV, 8 hourly
		OR	
		Amoxicillin-clavulanate 45 mg/kg/dose	Orally, twice a day for 5 days
		OR	
Cytomegalovirus	Ganciclovir for CMV	Ceftriaxone 50 mg/kg/dose	IV or IM daily
		OR	
		Cefotaxime 50 mg/kg/dose Cloxicillin 50 mg/kg/dose	IV, three times daily Orally or IV four times a day, 1–4 weeks
		OR	
Influenza A or B	Neuraminidase inhibitor influenza A or B	Vancomycin 10–20 mg/kg	IV, 6 hourly
		Valganciclovir 16 mg/kg/dose	
Measles virus	High-dose vitamin A	Induction IV	IV, 12 hourly, until clinical improvement
		Maintenance with clinical improvement	Oral, 12 hourly, for up to 6 weeks
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)	Trimethoprim—sulfamethoxazole (TMP—SMX)* AND Corticosteroids	Oseltamivir <15 kg: 30 mg; 15–23 kg: 45 mg	Orally, two times daily, for 5–7 days
		200,000 units orally 5 mg/kg/dose of TMP (based on TMP component)	Orally, daily for 2 days IV or oral, four times daily for 21 days or orally four times a day
		Prednisone 1–2 mg/kg/day	Tapered over 21 days

\*Use empirically in all HIV-infected children 2–12 months, with severe pneumonia  
CMV, Cytomegalovirus; HIV, human immunodeficiency virus; IM, intramuscular; IV, intravenous.

## TABLE 55.1 Pulmonary Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection

### Acute Lung Disease

#### Lower Respiratory Tract Infection

Bacterial

Mycobacterial

Viral

Fungal

Mixed infection

### Chronic Lung Disease

#### Chronic infection

#### Bronchiolitis obliterans

#### Bronchiectasis

#### Interstitial pneumonia

Lymphoid interstitial pneumonia

Pulmonary lymphoid hyperplasia

Desquamative interstitial pneumonia

#### Malignancies

Kaposi sarcoma

Lymphoma

#### Immune reconstitution inflammatory syndrome

#### Aspiration pneumonitis

#### Airway hyperresponsiveness/asthma

#### Pulmonary hypertension

Kending and Wilmott`s Disorders of the Respiratory Tract in Children, 10 edição, Elsevier, 2023

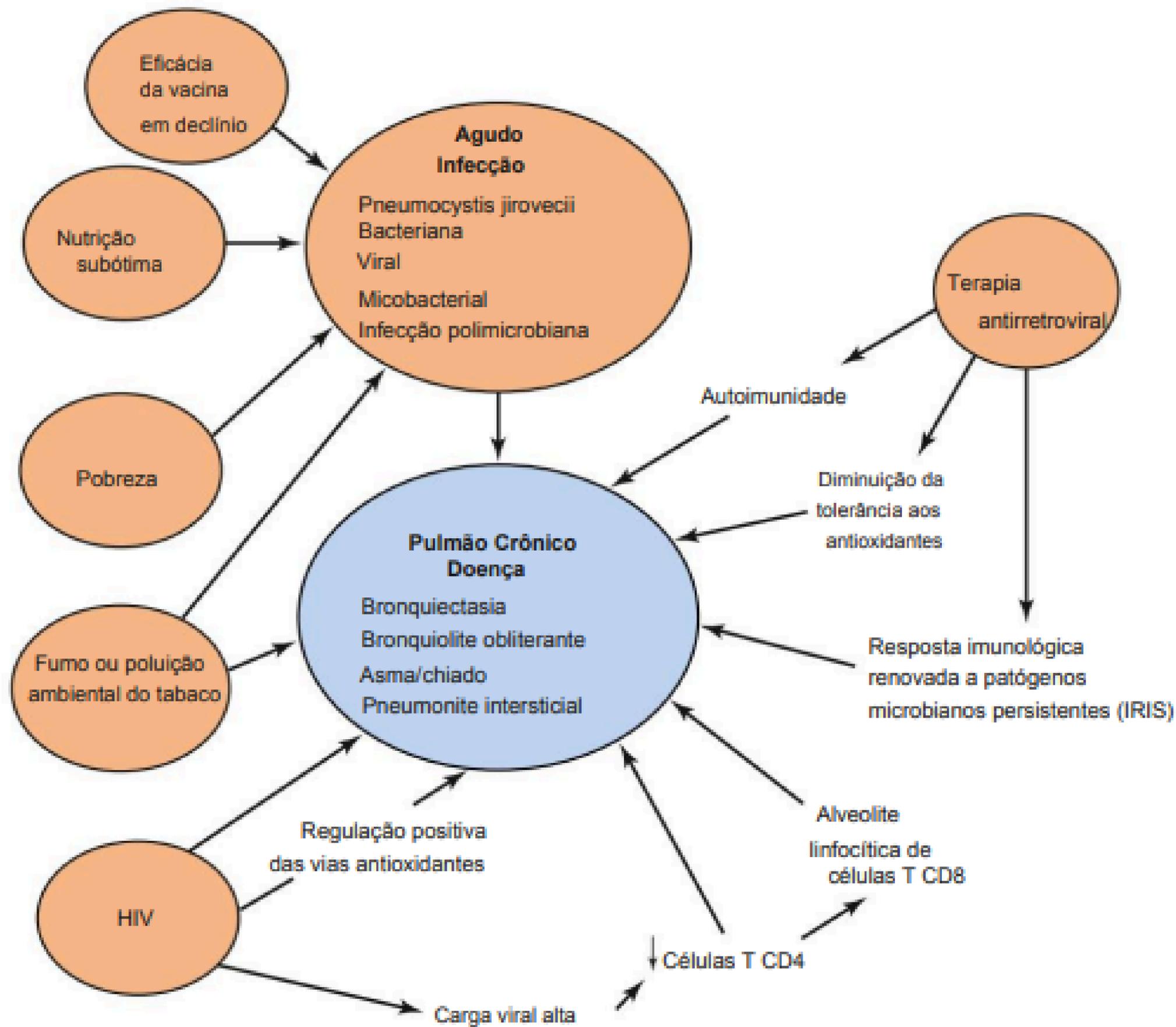


Fig. 55.4 Fatores associados à doença pulmonar crônica em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A melhora da doença pulmonar com a TARV é sugerida pela melhora radiológica e da função pulmonar após o início da TARV

As melhorias iniciais na função pulmonar após o início da TARV estão associadas a um platô subsequente e ao acompanhamento da função pulmonar abaixo do observado em crianças não infectadas pelo HIV

O excesso de células T CD8 pulmonares pode ser importante no desenvolvimento de doença pulmonar crônica associada ao HIV

# Doença Pulmonar Crônica

paciente HIV+

Embora a TARV possa interromper a progressão do dano pulmonar, ela não reverte a doença crônica estabelecida

O início tardio da TARV em jovens HIV+ tem sido associado à ativação imunológica, com persistência de T CD8 elevadas e rel. CD4/CD8 invertida, mesmo após a reconstituição imunológica, o que está associado à menor função pulmonar.

O início precoce de TARV em crianças HIV+ é essencial para prevenir danos causados por insultos infecciosos recorrentes e desregulação imunológica relacionada ao HIV

# Doença Pulmonar Crônica no paciente HIV+

Estudo realizado no Zimbábue com adolescentes HIV+ estáveis, em uso de TARV por aprox. 5 anos: **alterações crônicas** na radiografia de tórax estavam presentes em **33% das crianças**

- Anéis de sinete e linhas de Tram (28%)
- Consolidação (7%).

# Doença Pulmonar Crônica no paciente HIV+

Estudo realizado no Zimbábue com adolescentes HIV+ estáveis, em uso de TARV por aprox. 5 anos: **alterações crônicas** na TC de tórax foram muito comuns (83% das crianças com sintomas respiratórios ou radiografia de tórax anormal)

- Espessamento brônquico (82%)
- Atenuação em mosaico (43%)
- Bronquiectasia (33%)
- Perda de volume lobar (29%)
- Obstrução de vias aéreas grandes ou pequenas (26%)

# Infecções Crônicas

A doença pulmonar crônica no paciente HIV+ pode resultar de infecção recorrente ou persistente por bactérias, micobactérias, vírus, fungos ou infecções mistas.

Embora melhorada pela TARV, a suscetibilidade à infecções recorrentes e graves persiste mesmo com o uso adequado da TARV





# Bronquiolite Obliterante

- Identificada como a doença pulmonar crônica mais comum em crianças e adolescentes vivendo com HIV
- Em adolescentes zimbabuanos infectados verticalmente, **sintomas respiratórios crônicos, hipóxia, função pulmonar reduzida** e achados de TCAR sugestivos de BO pós-infecciosa foram descritos



# Bronquiolite Obliterante

- Bronquiectasia coexistente era comum, como é típico de BO pós-infecciosa.
- A extensão da atenuação do mosaico na tomografia computadorizada foi inversamente correlacionada com a função pulmonar (VEF1)



# Bronquiolite Obliterante

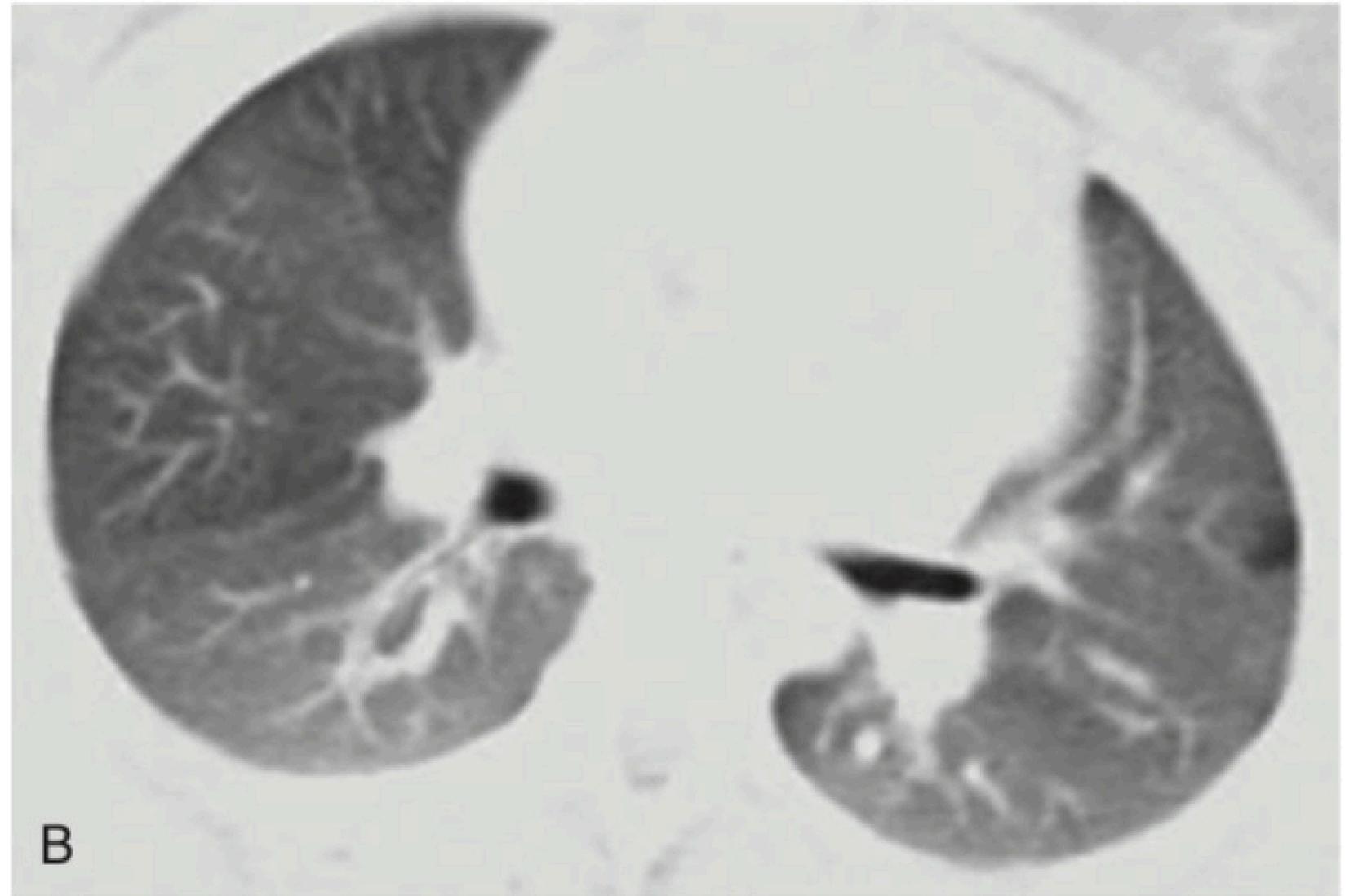
- Além disso, a desregulação imunológica relacionada ao HIV com aumento do número de células T CD8 disfuncionais e rel. CD4/CD8 invertido foi descrita em adultos e jovens HIV+ e pode contribuir para a doença crônica das pequenas vias aéreas



# Bronquiolite Obliterante

Tratamento:

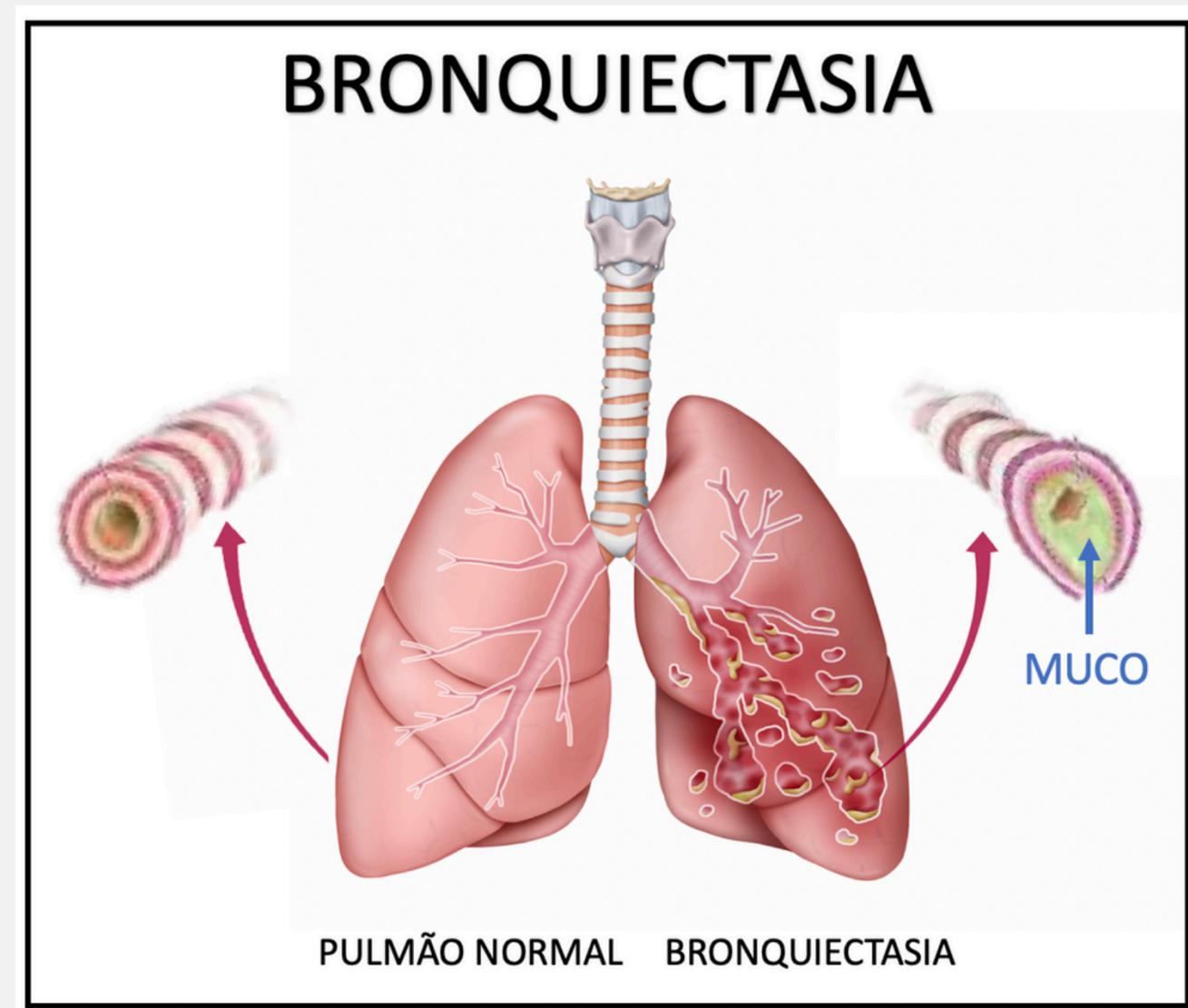
- estratégias de proteção pulmonar (otimização da terapia TARV, vacinação contra patógenos respiratórios, suporte nutricional, triagem regular e profilaxia para TB em áreas endêmicas)
- reabilitação pulmonar
- Broncodilatadores podem ser usados para aqueles que respondem



**Fig. 55.5** Computed tomography scan of an adolescent living with human immunodeficiency virus (HIV), (A) on inspiration and (B) on expiration showing mosaic perfusion typical of postinfectious bronchiolitis obliterans.

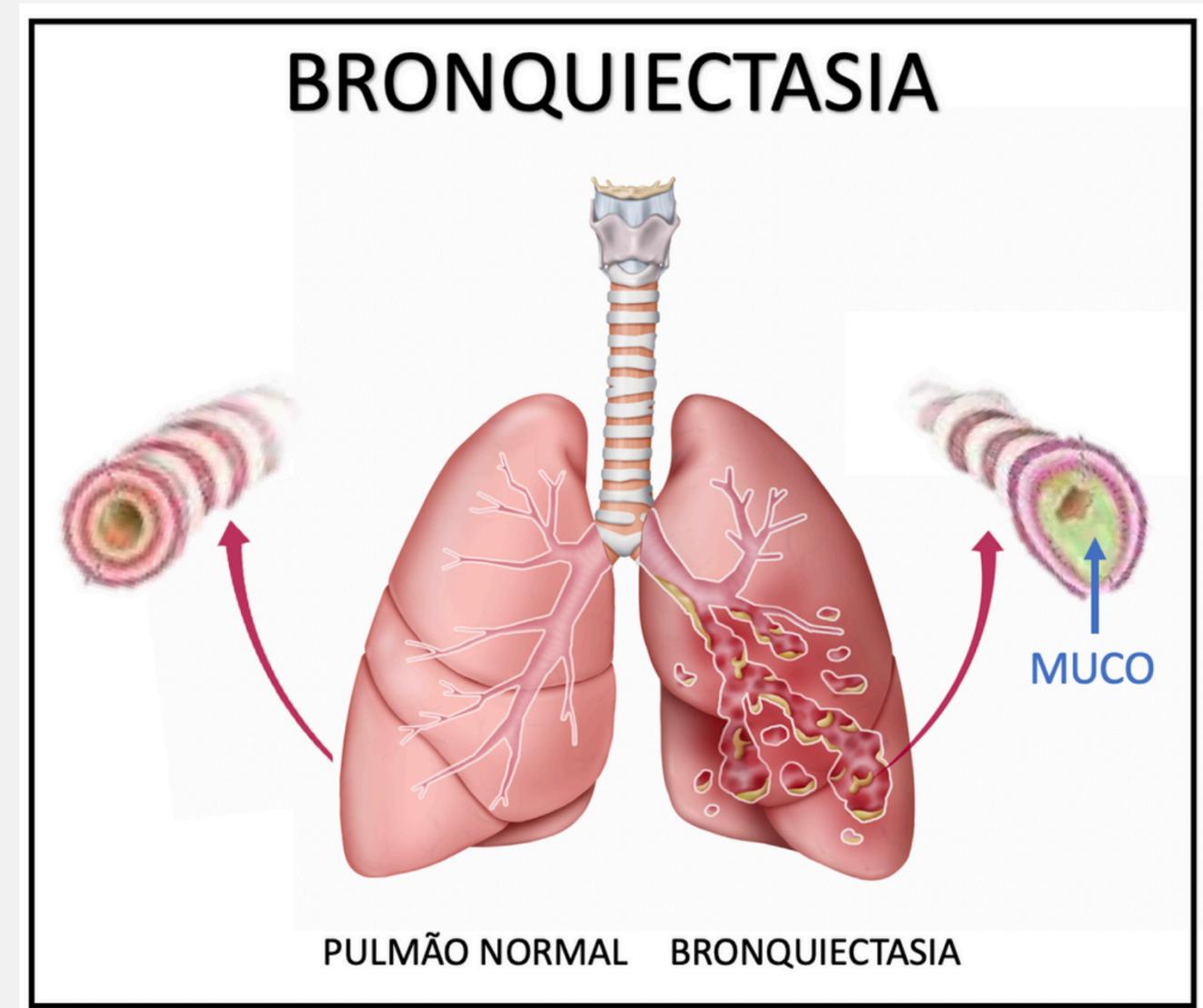
# BRONQUIECTASIAS

- Causa importante de infiltrados crônicos e atelectasia em RX de tórax
- Pode ser focal ou bilateral
- Comumente associada a BO
- Também pode ser associada a LIP ou infecção crônica/recorrente do trato respiratório inferior



# BRONQUIECTASIAS

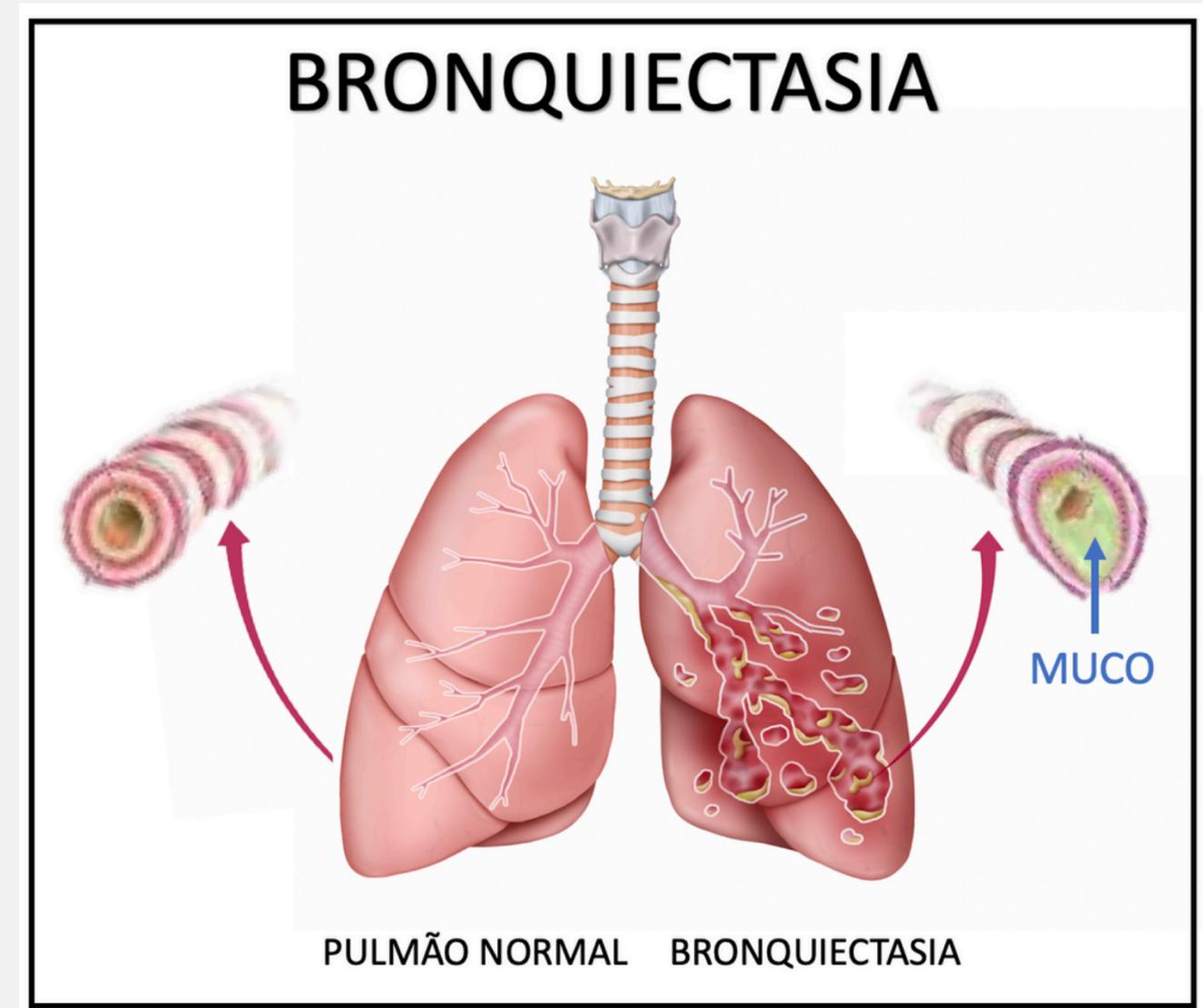
- Diagnóstico pode ser suspeitado em uma criança com tosse produtiva recorrente e RX de tórax que com anormalidades persistentes por mais de 6 meses.
- Confirmação: TCAR



# BRONQUIECTASIAS

## TRATAMENTO:

- Otimizar a **TARV**
- **Fisioterapia** (melhorar a obstrução das vias aéreas)
- Tratamento **agressivo** de exacerbações infecciosas intercorrentes.
- **Azitromicina** administrada semanalmente diminuiu as exacerbações agudas em adolescentes com doença pulmonar crônica associada ao HIV





# Pneumonite Intersticial Linfoide

Infiltração difusa de linfócitos no interstício e nódulos dispersos de células mononucleares. A etiologia da resposta linfoproliferativa anormal não é clara

01.

O início da LIP é insidioso e o curso é lentamente progressivo.

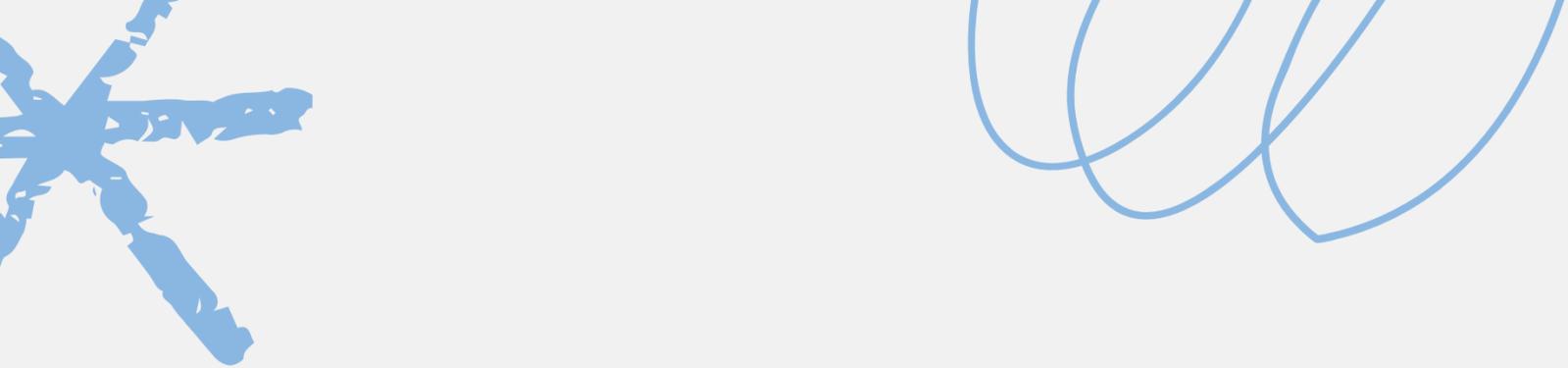
02.

Tosse, taquipneia podem estar presentes. A ausculta do tórax pode ser normal ou revelar crepitações e sibilos.

03.

Linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, baqueteamento digital e aumento da glândula parótida são achados comuns





# Pneumonite Intersticial Linfoide

Infiltração difusa de linfócitos no interstício e nódulos dispersos de células mononucleares. A etiologia da resposta linfoproliferativa anormal não é clara

01.

RX de tórax: padrão reticulonodular intersticial difuso bilateral com ou sem adenopatia hilar

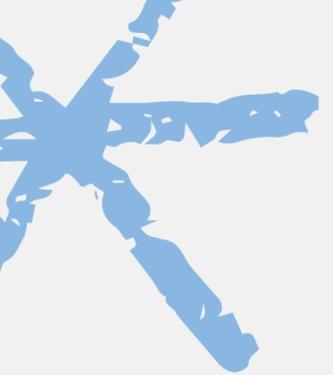
02.

níveis elevados de imunoglobulina sérica, com níveis de IgG maiores que 2.500 mg/dL

03.

A biópsia pulmonar estabelece o diagnóstico.





# Pneumonite Intersticial Linfoide

Infiltração difusa de linfócitos no interstício e nódulos dispersos de células mononucleares. A etiologia da resposta linfoproliferativa anormal não é clara

01.

Os achados do RX de tórax se resolvem na maioria dos casos com TARV, e os esteroides podem melhorar os sintomas.

02.

Broncodilatadores inalatórios podem proporcionar alívio sintomático, oxigênio é administrado para hipoxemia

03.

Alguns casos de LIP podem progredir para um distúrbio linfoproliferativo ou para linfoma maligno



Crianças com HIV têm um risco aumentado de malignidade, ocorrendo em até 1,5% das crianças e jovens HIV+

Malignidades definidoras de AIDS predominam: linfoma não-Hodgkin (LNH) e sarcoma de Kaposi (SK)

Carga viral não suprimida, imunossupressão grave, sexo masculino e idade mais avançada aumentam o risco de malignidade.

# Tumores Pulmonares

Maior suscetibilidade: relacionada à imunossupressão; viremia persistente do HIV; inflamação sistêmica; maior suscetibilidade a vírus oncogênicos, como o herpesvírus humano 8 (HHV-8) e o vírus Epstein-Barr (EBV)

TARV e seu início precoce reduzem o risco de malignidade em crianças,

Em crianças africanas que vivem com HIV, o KS é a malignidade definidora de AIDS mais comum, provavelmente devido à prevalência do HHV-8

Ambientes de alta renda, a maioria dos casos de KS na faixa etária pediátrica ocorre em adolescentes.

As lesões de KS podem produzir obstrução das vias aéreas superiores. A disseminação pulmonar pode resultar em dispneia progressiva crônica, tosse e febre; hemoptise pode ocorrer com lesões endobrônquicas.

RX de tórax: opacificação homogênea multifocal, padrão reticular ou nodular difuso, derrame pleural ou adenopatia mediastinal, ou combinações destes



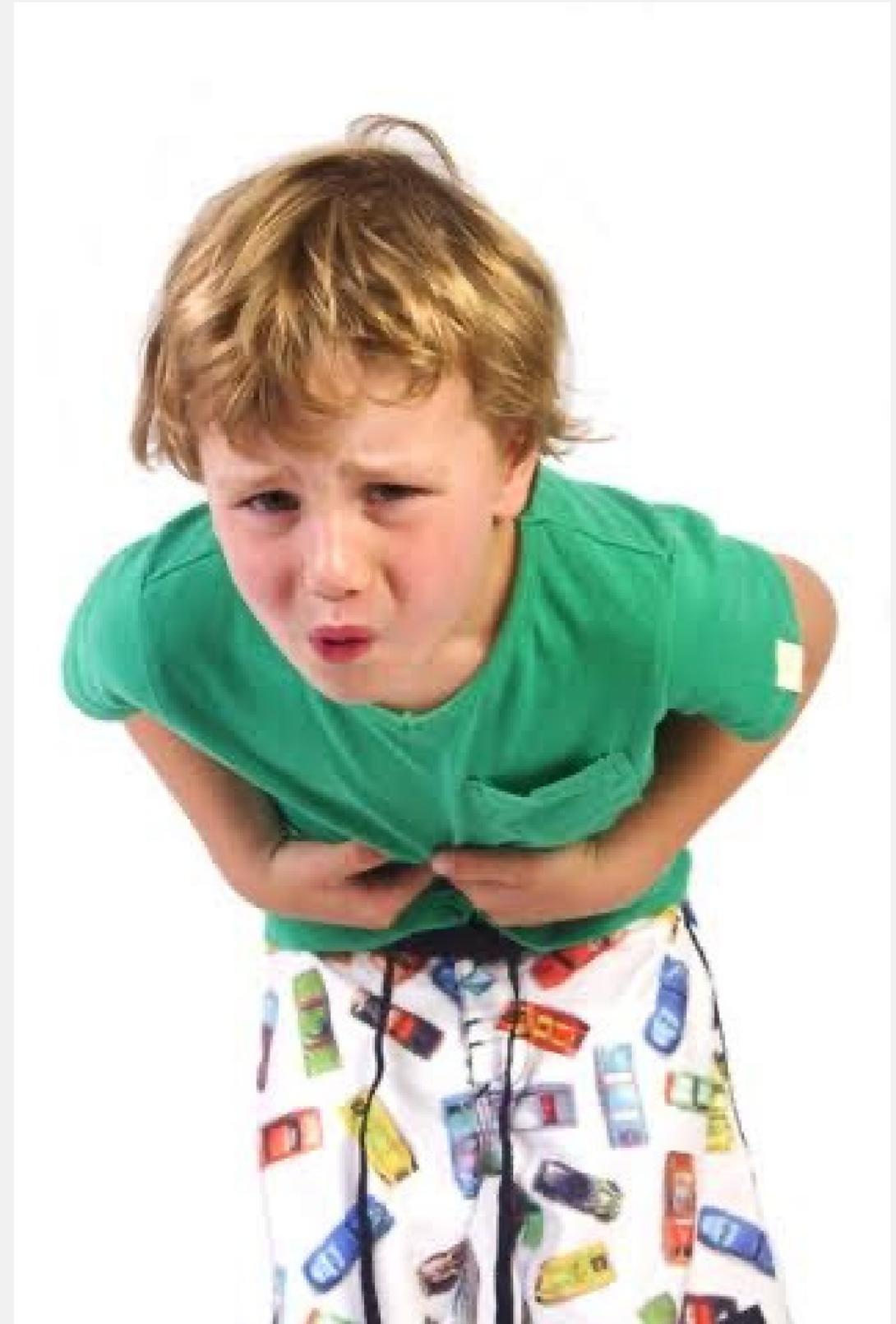
# Tumores Pulmonares

Tambem foram descritos: Tumores pulmonares de origem muscular lisa (leiomioma e leiomiossarcoma), pseudolinfomas e linfomas.



# Pneumonite Aspirativa

- Esofagite relacionada a cãndida, vírus herpes simplex (HSV) e CMV pode ocorrer em crianças HIV+, especialmente imunossuprimidos graves.
- Pode estar associada a disfagia e risco de aspiração pulmonar.



# Pneumonite Aspirativa

- A encefalopatia por HIV também pode aumentar o risco de aspiração pulmonar, infecções **recorrentes** do trato respiratório inferior e/ou pneumonite por aspiração



# Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS)

- Clinicamente, é caracterizada por uma piora nos sintomas com aumento da linfadenopatia e novos sinais respiratórios clínicos e radiológicos
- É caracterizada por uma resposta inflamatória exacerbada do sistema imunológico em recuperação, que reage de forma desproporcional a infecções pre-existentes ou patógenos latentes

# Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS)

- Bem descrita em bebês e crianças iniciando TARV;
- é associada mais comumente à infecção por micobactéria, mas também a outras infecções oportunistas (por exemplo, CMV).

# Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS)

- IRIS PARADOXAL: piora dos sintomas de uma infecção oportunista já conhecida após o início da TARV.
- IRIS DE DESMASCARAMENTO: apresentação de novos sintomas de uma infecção latente ou oculta, que se torna clinicamente aparente após a reconstituição imunológica.

# Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS)

- É essencial diferenciar a IRIS de uma falha terapêutica, já que ela é uma resposta inflamatória, e não microbiológica.
- Para minimizar o risco de IRIS, as crianças devem ser cuidadosamente rastreadas para TB e CMV antes do início da TARV

# Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS)

- Crianças com HIV e TB confirmada ou provável devem ter o tratamento para TB iniciado primeiro, seguido por TARV o mais rápido possível (dentro de 2 semanas)
- O tratamento com corticoesteroides pode ser benéfico para melhorar a resposta imune, embora não haja ensaios controlados envolvendo crianças.

# Hiperreatividade Brônquica / Asma

A prevalência de sintomas sugestivos de asma foi relatada como sendo maior em coortes de crianças HIV+ em uso de TARV em comparação com crianças não infectadas - dados são limitados



# Hiperreatividade Brônquica / Asma

Fatores de confusão associados ao uso de TARV, como **supressão imunológica grave**, não foram contabilizados.

- Evidencias conflitantes



# Hiperreatividade Brônquica / Asma

- Estudos recentes sugerem que a sibilância em crianças HIV+ é mais provavelmente devida à obstrução das vias aéreas não responsiva ao broncodilatador – uma característica mais sugestiva da bronquiolite obliterante



# Hiperreatividade Brônquica / Asma

- Células T CD8 altas e CD4/CD8 baixas foram associadas à limitação do fluxo de ar ( $VEF1/ CVF < LIN$ ) e perfusão em mosaico na TCAR, outra característica mais associada a bronquiolite obliterante, e não a asma.





# Função Pulmonar

- Um estudo infantil avaliou a resistência ao fluxo de ar usando a técnica do interruptor descobriu que bebês HIV+ (idade de 9–113 meses) tiveram **maior resistência das vias aéreas** em comparação com bebês não infectados pelo HIV da mesma idade
- A resistência das vias aéreas foi semelhante entre crianças com HIV sintomáticas e assintomáticas



# Função Pulmonar

- A resistência medida após 1 ano foi significativamente maior do que a medição inicial em crianças HIV+, em contraste com o declínio associado ao crescimento na resistência das vias aéreas observado em crianças saudáveis sem HIV



# Função Pulmonar

- Crianças mais velhas e adolescentes com HIV, a espirometria anormal é comum, com padrões espirométricos restritivos, obstrutivos ou mistos descritos.
- FEV1 reduzido foi relatado em estudos transversais africanos (32% e 45% dos jovens com acesso tardio à TARV) e italianos de crianças com HIV



# Função Pulmonar

- Crianças mais velhas e adolescentes com HIV, a espirometria anormal é comum, com padrões espirométricos restritivos, obstrutivos ou mistos descritos.
- FEV1 reduzido foi relatado em estudos transversais africanos e italianos (32% e 45% dos jovens com acesso tardio à TARV) de crianças com HIV



# Função Pulmonar

- Esses estudos indicam que o tratamento tardio com TARV em crianças e adolescentes HIV+ resulta em doença pulmonar debilitante grave, com saúde pulmonar precária e baixa função pulmonar naqueles que sobrevivem à infância.

# Cardiomiopatia e hipertensão pulmonar associadas ao HIV

Na era pré-TARV, até 25% das crianças com HIV manifestavam anormalidades cardíacas significativas:

- Disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE)
- Hipertrofia do VE
- Dilatação do átrio esquerdo
- Cardiomiopatia dilatada
- Anormalidades de condução
- Espessamento ou derrame pericárdico

# Cardiomiopatia e hipertensão pulmonar associadas ao HIV

- O início tardio da TARV e infecções respiratórias anteriores estão associados à função cardíaca prejudicada
- Usando ecocardiografia, vários estudos relataram alterações cardíacas relacionadas ao HIV em crianças e adolescentes na África Subsaariana.
- Embora os resultados sejam inconsistentes, com alguns relatando comprometimento da função do VE e outros relatando função normal, a maioria sugere que a TARV é cardioprotetora, especialmente quando iniciada na infância.

# Cardiomiopatia e hipertensão pulmonar associadas ao HIV

- A hipertensão pulmonar foi relatada em 7% dos adolescentes zimbabuanos que vivem com VIH adquirido perinatalmente e que foram diagnosticados com HIV aos 12 anos
- A hipertensão pulmonar primária tem sido cada vez mais relatada em adultos HIV+, mas é relatada de forma inconsistente em crianças HIV+

# Final reflections

Doenças respiratórias causam grande morbidade e mortalidade em crianças vivendo com HIV, em particular na África Subsaariana.

O espectro da doença abrange doenças agudas e crônicas.

Bebês expostos ao HIV têm um risco maior de infecções respiratórias no início da vida em comparação com crianças não expostas.

. O uso precoce de ART é altamente eficaz para reduzir a incidência de infecções, morbidade pulmonar e mortalidade.

# Final reflections

Intervenções preventivas, incluindo imunização e uso de profilaxia de cotrimoxazol de longo prazo, reduzem a incidência de infecções respiratórias específicas e melhoram a sobrevivência.

Com a sobrevivência a longo prazo, a doença pulmonar crônica em adolescentes HIV+ adquirido perinatalmente é uma causa importante de morbidade, amenizada pelo uso de TARV e melhor prevenção de infecções respiratórias de repetição e TB.

The background features various hand-drawn blue scribbles and shapes, including loops, swirls, and zig-zags, scattered around the central text.

**Thank you  
very much!**



# Referencias Bibliográficas

- Kending and Wilmott`s Disorders of the Respiratory Tract in Children, capitulo 54, 10 edição, Elsevier, 2023
- Kending and Wilmott`s Disorders of the Respiratory Tract in Children, capitulo 55, 10 edição, Elsevier, 2023
- Frigati LJ, Ameyan W, Cotton MF, et al. Chronic comorbidities in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection in sub-Saharan Africa in the era of antiretroviral therapy. Lancet Child Adolesc Health. 2020
- Moore DP, Baillie VL, Mudau A, et al. The etiology of pneumonia in HIV-1- infected South African children in the era of antiretroviral treatment: findings from the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study. Pediatr Infect Dis J. 2021
- WHO. World Health Organisations Guidelines: HIV; 2021