

VALÉRIA ROCHA RIPARI

**NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Pediatria, Área de Concentração em Pediatria, da Faculdade de
Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Zuliani

BOTUCATU

2001

PALAVRAS-CHAVE : HIV, Aids, Criança, IgE, Alergia, Marcador de progressão.

"A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso."

John Ruskin (escritor inglês)
1819-1900

Aos meus pais, **Sérgio** e **Lidionete**,
que tiveram como meta principal de suas vidas a
formação dos filhos, e nas nossas conquistas a
principal recompensa.

Ao **Wagner**, meu marido, que sempre, mas de maneira
especial durante a realização deste trabalho, foi paciente e
compreensivo nos muitos momentos de ausência, sempre
apoiando e incentivando-me.

Às **crianças** infectadas pelo HIV, acompanhadas no

Ambulatório de Imunologia Pediátrica do Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP,
que motivaram o presente trabalho, e a seus pais que
permitiram a participação delas no estudo.

Ao **Prof. Dr. Antonio Zuliani**, não somente pela orientação deste trabalho, mas pela

oportunidade, incentivo, e confiança.

Ao **Dr. Jaime Olbrich Neto**, pela disposição, apoio e valiosas sugestões.

Aos **docentes do Departamento de Pediatria** e Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, particularmente à **Profa. Dra. Tamara Beres Lederer Goldberg**, pelo empenho e dedicação em todas as atividades referentes ao curso, e também pelo incentivo.

À **Rosane**, bióloga e estagiária da Disciplina de Alergia e Imunologia Pediátrica, pela convivência e pela ajuda na realização dos testes alérgicos cutâneos nos pacientes.

Ao **Prof. Dr. Carlos Padovani**, pela orientação na análise estatística.

Aos **funcionários da Seção de Pós-Graduação**, pela disponibilidade e atenção.

À **Adriana, Maria do Carmo, Paulo e Fabiano**, funcionários do Departamento de Pediatria, que sempre mostraram-se dispostos a ajudar.

SUMÁRIO

Lista de Figuras.....	10
Lista de Tabelas	11

Lista de Abreviaturas e Símbolos	13
Resumo	15
Abstract	16
I – INTRODUÇÃO	17
1. Considerações Gerais	18
2. Marcadores de Progressão da doença	24
2.1. Manifestações Clínicas	25
2.2. Contagem de Linfócitos T CD4+	27
2.3. Quantificação do RNA Viral	29
2.4. Citocinas	32
2.5. Imunoglobulinas	34
2.6. Imunoglobulina E (IgE)	36
2.6.1. Estrutura Molecular	36
2.6.2. Síntese e Regulação	37
2.6.3. IgE e Infecção pelo HIV	38
II – OBJETIVOS	41
1. Geral	42
2. Específicos	42
III – CASUÍSTICA E MÉTODOS	43
1. Casuística	44
1.1. Delineamento	44
1.2. Período de Estudo	44
1.3. Critérios de Seleção	45
1.4. Critérios de Exclusão	46
2. Métodos	47
2.1. Questionário Alergológico.....	47
2.1.1. Identificação do Paciente.....	48
2.1.2. Questões sobre alergia dermatológica, asma, rinite e conjuntivite alérgica.....	48
2.2. Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata	49
2.3. Análises laboratoriais	50

2.3.1. Obtenção e armazenamento das amostras séricas	50
2.3.2. Dosagem da IgE sérica total	50
2.3.3. Contagem de linfócitos T CD4+	51
2.3.4. Determinação quantitativa do RNA do HIV (carga viral)	52
3. Análise estatística	55
IV – RESULTADOS	56
1. Características dos Pacientes	57
1.1. Quanto a cor da pele	57
1.2. Quanto ao sexo	58
1.3. Quanto às faixas etárias	59
1.4. Quanto à procedência	60
1.5. Quanto à via de transmissão	61
1.6. Quanto às categorias clínicas e imunológicas	62
1.7. Quanto à terapia antiretroviral	63
2. Manifestações Alérgicas.....	63
2.1. Quanto à história pessoal da alergia	63
2.2. Quanto a resposta aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata	64
3. Exames Laboratoriais	65
3.1. Análise dos níveis séricos da IgE	65
3.2. Análise dos níveis de IgE em relação à cor dos pacientes	65
3.3. Análise dos níveis de IgE em relação ao sexo dos pacientes	67
3.4. Análise dos níveis de IgE em relação à faixa etária dos pacientes	68
3.5. Análise dos níveis séricos de IgE em relação às categorias clínicas e imunológicas	70
3.5.1. Análise dos níveis séricos de IgE em relação à categoria imunológica em duas amostras sanguíneas, no período I e II, em 13 pacientes	74
3.6. Análise dos níveis séricos de IgE em relação à carga viral dos pacientes	75
3.7. Análise dos níveis séricos de IgE em relação à presença de alergia ...	76
V – DISCUSSÃO	77
1. Considerações Gerais	78

2. Discussão dos Resultados	80
2.1. Características dos pacientes	80
2.1.1. Cor da pele	80
2.1.2. Sexo	81
2.1.3. Vias de Transmissão	81
2.1.4. Faixa Etária	81
2.1.5. Categorias clínicas e imunológicas	82
2.2. Manifestações alérgicas	83
2.3. Dosagem sérica de IgE	87
2.3.1. Análise dos níveis de IgE em relação à cor da pele dos pacientes	88
2.3.2. Análise dos níveis de IgE em relação ao sexo dos pacientes	89
2.3.3. Análise dos níveis de IgE em relação à faixa etária dos pacientes	90
2.3.4. Análise dos níveis de IgE em relação à presença de alergia nos pacientes	92
2.3.5. Análise dos níveis séricos de IgE em relação às categorias clínicas e imunológicas dos pacientes	93
2.3.6. Análise dos níveis séricos de IgE em relação às categorias imunológicas dos pacientes, em dois períodos diferentes	96
2.3.7. Análise dos níveis séricos de IgE em relação à carga viral dos pacientes	97
VI - CONCLUSÕES	99
VII - SUGESTÕES	101
VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
IX - ANEXOS	125

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Distribuição dos pacientes estudados segundo cor da pele	57
FIGURA 2 -	Distribuição dos pacientes estudados, segundo sexo	58
FIGURA 3 -	Distribuição dos pacientes estudados, segundo faixa etária em anos.....	59
FIGURA 4 -	Distribuição dos pacientes, segundo vias de transmissão	61
FIGURA 5 -	Distribuição dos pacientes segundo categoria clínica.....	62
FIGURA 6 -	Distribuição dos pacientes segundo categoria imunológica	62
FIGURA 7 -	Distribuição dos pacientes segundo medicação anti-retroviral empregada.....	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Distribuição dos pacientes segundo cidade de origem....	60
TABELA 2 -	Distribuição dos pacientes segundo história positiva de manifestações alérgicas.....	64
TABELA 3 -	Distribuição dos pacientes com teste alérgico cutâneo positivo segundo aeroalérgenos testados.....	64
TABELA 4 -	Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e cor da pele.....	66
TABELA 5 -	Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE dos pacientes estudados, segundo a cor da pele...	66
TABELA 6 -	Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE dos pacientes estudados, segundo sexo.....	67
TABELA 7 -	Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e sexo	67
TABELA 8 -	Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE segundo faixa etária	68
TABELA 9 -	Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE considerados dentro da normalidade segundo faixa etária.....	69
TABELA 10 -	Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE , considerados acima da normalidade segundo faixa etária.....	69
TABELA 11 -	Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e faixa etária.....	70

TABELA 12 -	Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE, segundo categoria imunológica do paciente.....	71
TABELA 13 -	Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE considerados normais, segundo categoria imunológica do paciente.....	71
TABELA 14 -	Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE considerados acima do normal, segundo categoria imunológica do paciente.....	72
TABELA 15 -	Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e categoria imunológica.....	73
TABELA 16 -	Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e categoria clínica.....	73
TABELA 17 -	Distribuição dos pacientes avaliados em dois momentos (I e II), segundo variação nos valores de IgE e na categoria imunológica.....	74
TABELA 18 -	Distribuição dos valores de carga viral (em log ₁₀) segundo níveis de IgE dos pacientes.....	75
TABELA 19 -	Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e carga viral (em log ₁₀) abaixo e acima do limite de detecção (80 cópias/ml).....	76
TABELA 20 -	Distribuição dos níveis de IgE segundo questionário alergológico e teste alérgico (TA) epicutâneo.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac p-24 -	Anticorpo anti-p- 24
ACTG -	"AIDS Clinical Trial Group"
Ag p-24 -	Antígeno p-24 da superfície do HIV
Aids -	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AZT -	Zidovudina
Cϵ -	Cadeia polipeptídica pesada constante da IgE
CD4 -	"Cluster of Differentiation 4"
CD8 -	"Cluster of Differentiation 8"
CDC -	"Centers for Disease Control and Prevention"
cm -	centímetro
CMV -	Citomegalovírus
CV -	Carga Viral
DNA -	Ácido Desoxirribonucléico
EDTA -	Ácido Etileno Diaminotetracético
ELISA -	"Enzyme like immunossorbent assay" - Ensaio imunoenzimático
F (ab), Fc, Fc', Fc'', Fϵ 2, Fϵ 4 -	Fragmentos da IgE
gp-120 -	glicoproteína 120 da superfície do HIV
HAART -	Terapia Anti-retroviral Altamente Ativa
Hb -	Hemoglobina
HIV-1 -	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1
HIV-2 -	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2
HSV -	Vírus Herpes Simples
HTLV- III -	Vírus Linfotrópico para células T Humanas tipo 3
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN-γ -	Interferon gama
IgA -	Imunoglobulina A
IgD -	Imunoglobulina D
IgE -	Imunoglobulina E

IgG -	Imunoglobulina G
IgM -	Imunoglobulina M
IL -	Interleucina
IP -	Inibidor de Protease
ISAAC -	"International Study of Asthma and Allergies in Childhood"
ITRN -	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos aos Nucleosídeos
ITRNN -	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos aos Nucleosídeos
Kd -	Kilodaltons
LAV -	Vírus Associado à Linfadenopatia
LIP -	Pneumonite Intersticial Linfóide
log₁₀ -	logarítimo na base 10
ml -	Mililitro
mm³ -	milímetro cúbico
NASBA -	"Nucleic Acid Sequence Based Assay"
PCR -	Reação em Cadeia de Polimerase
pH -	Coefficiente de dissociação ácida
RNA -	Ácido Ribonucléico
T CD4+	Célula T com receptor CD4
T CD4+ CD450 -	Célula T de memória
T CD4+ CD45A -	Célula T virgem
T CD8+	Célula T com receptor CD8
Th1 -	Padrão de resposta T <i>helper</i> tipo 1
Th2 -	Padrão de resposta T <i>helper</i> tipo 2
TNF-β -	Fator de Necrose Tumoral-β
UI -	Unidades Internacionais
UNAIDS -	"Jointed United Nations Programme on HIV/AIDS"
Vε -	Cadeia polipeptídica pesada variável da IgE
WITS -	"Women and Infants Transmission Study Group"

RESUMO

A progressão da doença na criança infectada pelo HIV associou-se à elevação do nível sérico de IgE total em alguns estudos. O mecanismo responsável por esta elevação ainda não foi claramente elucidado. O desbalanço na produção e liberação de citocinas de perfil Th1 e Th2, que ocorre após a infecção pelo HIV, tem sido proposto como um possível mecanismo para a elevação da IgE.

Foram avaliadas neste estudo, 29 crianças de ambos os sexos, infectadas pelo HIV, acompanhadas no Ambulatório de Imunologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, com idade variando de 3 a 182 meses, com o objetivo de analisar os níveis séricos de IgE nessas crianças e sua correlação com presença de categorias clínicas e imunológicas mais graves, carga viral elevada e aumento da prevalência de alergia.

A classificação clínica destes pacientes mostrou duas crianças (6,9%) na categoria N, sete (24,14%) na A, 12 (41,38%) na B e oito (27,58%) na C. Já a classificação imunológica mostrou três crianças (10,3%) na categoria 1, 16(55,2%) na 2 e 10 (34,5%) na 3.

Após a aplicação do questionário alergológico, 11 crianças (37,93%) apresentaram história positiva de sintomas alérgicos, e quatro destes pacientes (13,79%) apresentaram teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo a um ou mais dos aeroalérgenos testados.

Os resultados mostraram níveis elevados de IgE em 17 crianças (58,62%), e estes foram numericamente maiores nos pacientes pertencentes à categoria clínica mais grave (C) em relação àqueles das outras categorias clínicas, mas sem diferença estatisticamente significativa. Não foi encontrada diferença entre a frequência de crianças com IgE elevada pertencentes às categorias clínicas e imunológicas mais graves e aquelas mais leves. Os valores da carga viral foram significativamente mais baixos no grupo de pacientes com IgE elevada. Associação entre IgE elevada e aumento da prevalência de alergia não foi encontrada.

ABSTRACT

The progression of the disease in the infected child by HIV took part in the elevation of the serum level of total IgE in some studies. The mechanism responsible for this elevation was still not clearly elucidated. The oscillation in the production and liquidation of Th1 and Th2 cytokines, that occur after the infection by HIV, have been proposed as a possible mechanism to the IgE elevation.

In this study was evaluated 29 children of both sex, infected by HIV, accompanied in the Clinic of Pediatric Immunology of Botucatu Medical School - UNESP, with ages from 3 to 182 months, with the objective of analyze the serum levels of IgE in these children and the co-relation with the presence of the categories clinic and immunological more severe, high load viral and increase of the allergic diseases prevalence.

The clinic classification of these patients showed two children (6,9%) in N category, seven (24,14%) in B and eight (27,58%) in C. While the immunologic classification showed three children (10,3%) in the category 1, sixteen (55,2%) in the 2 and ten (34,5%) in the 3.

After the application of the allergologic questionnaire, eleven children (37,93%) presented positive history of allergic symptoms, and four of these patients (13,79%) presented positive immediate cutaneous hypersensitive test to one or more of the inhalant allergens tested.

The outcomes showed high levels of IgE in 17 children (58,62%), and these were numerically greater in the patients in the more severe clinic category (C) in relation to those of the others clinic categories, but without significant statically difference. The difference between the frequency of children with high IgE in the clinic and immunologic categories more severe and that more soft was not founded. The load viral values were significantly lower in the group of patients with high IgE. The association between high IgE and increase of the allergic prevalence was not founded.

I. INTRODUÇÃO

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) foi reconhecida em meados de 1980, nos Estados Unidos, a partir da identificação de um número elevado de pacientes adultos do sexo masculino, homossexuais e moradores de São Francisco ou Nova Iorque, que apresentavam sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e comprometimento do sistema imune, o que levou à conclusão de que se tratava de uma nova doença, ainda não classificada, de etiologia provavelmente infecciosa e transmissível (GOTLIEB et al., MASUR et al., SEIGAL et al., 1981).

Em 1983, o pesquisador Luc Montagnier, na França, isolou um retrovírus denominado de vírus associado à linfadenopatia (LAV) (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983), e em 1984, Robert Gallo, nos Estados Unidos, isolou um retrovírus que foi designado como vírus linfotrópico para células T humanas tipo III (HTLV-III) (GALLO et al., 1984). Em 1986, foi identificado um segundo agente etiológico, também retrovírus, com características semelhantes ao identificado anteriormente. Nesse mesmo ano, um comitê internacional recomendou o termo HIV (vírus da imunodeficiência humana) tipo 1 (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2), reconhecendo-os como capaz de infectar seres humanos (GALLO & MONTAGNIER, 1988).

Vinte anos se passaram, e o impacto global desta doença cresce a cada dia. O HIV já infectou mais de 47 milhões de pessoas em todo o mundo. Com mais de 2,2 milhões de mortes em 1998, a aids tornou-se a quarta causa de mortalidade no mundo. Até dezembro de 2000 causou a morte de 21,8 milhões de pessoas, sendo 17,5 milhões de adultos e 4,3 milhões de crianças menores de 15 anos (WHO, 2000).

O maior número de casos ocorre nos países em desenvolvimento, principalmente no sul da África, Caribe e América Latina (UNAIDS, 2001).

No Brasil, até 30 de março de 2001, foram notificados 210.452 casos de AIDS, sendo 151.991 homens e 51.126 mulheres maiores de 13 anos e 7.335 crianças menores de 13 anos. A aids já matou no Brasil 78.908 homens e 21.268 mulheres maiores de 13 anos e 2.909 crianças menores de 13 anos (BRASIL - Ministério da Saúde, 2001).

Nos últimos anos, a epidemiologia da aids no mundo, e também no Brasil, vem apresentando importantes mudanças. No ano de 1984, 71% dos casos notificados no Brasil eram referentes a homossexuais e bissexuais masculinos. Progressivamente, observou-se a redução da participação dessa subcategoria de exposição, que atualmente representa apenas 22% dos casos. O aumento dos casos de infecção por via heterossexual fez-se acompanhar de uma expressiva participação das mulheres no perfil epidemiológico da doença, constatado na progressiva redução da razão de sexo entre todas as categorias de exposição, de 24 homens para uma mulher em 1985, para dois homens para uma mulher em 1999/2000 (DHALIA et al., 2000).

Uma das conseqüências diretas dessa maior participação feminina é o progressivo aumento da transmissão vertical do HIV. A primeira ocorrência de transmissão perinatal registrada no Brasil foi em 1985, e desde então, já foram notificados 5.924 casos de infecção por essa via, e estima-se que 12.898 gestantes estejam infectadas pelo HIV, o que corresponde a 0,4% do total de gestantes (BRASIL - Ministério da Saúde, 2000).

A taxa de transmissão vertical difere nas várias regiões do mundo, sendo mais elevada nos países em desenvolvimento. Sem a utilização de drogas anti-retrovirais e outras intervenções, as taxas de transmissão vertical na

África variam de 25% a 40%, e nos EUA e Europa em torno de 16% a 20%. Vários fatores são responsáveis por esta variação, dentre eles, a diferença nas taxas de aleitamento materno nessas regiões, a frequência de prematuridade e a carga viral materna, fatores estes que podem elevar a taxa de transmissão vertical do HIV (FOWLER et al., 2000).

Vários fatores imunológicos, virológicos e obstétricos têm sido considerados como capazes de contribuir para a transmissão vertical, como o estágio clínico e imunológico da doença materna (ROSENBERG & FAUCI, 1991), a deficiência de vitamina A (SMITH & ROGERS, 1996), a corioamnionite, a duração da rotura das membranas amnióticas, o tipo de parto (OXTOBY, 1988) e procedimentos invasivos durante o trabalho de parto, o aleitamento materno e outros (VAN DE PERRE et al., 1991).

Um estudo realizado em São Paulo, com o objetivo de verificar os fatores de risco e protetores para a transmissão vertical, acompanhou 47 gestantes infectadas pelo HIV e suas crianças após o nascimento. 95,7% das mães utilizaram AZT durante a gestação e todos os lactentes utilizaram esta mesma medicação até a sexta semana de vida. Em 50% das pacientes, foi realizado parto cesárea, e em 95% o tempo de rotura de membranas foi menor que quatro horas. Nenhuma criança foi infectada pelo HIV (GIANVECCHIO, 2000).

A transmissão vertical pode ocorrer em três períodos distintos: pré-natal (intra-útero), intra-parto e pós-parto (aleitamento materno) (BRYSON, 1996).

Na infecção intra-útero, três mecanismos são citados: disseminação hematogênica transplacentária direta, infecção ascendente das membranas amnióticas e invasão direta do vírus na corrente sanguínea do feto por manobras obstétricas invasivas, como amniocentese ou cordocentese. Quanto à infecção intra-parto, que é responsável pela maioria dos casos de transmissão

vertical, esta ocorreria por exposição direta da criança ao sangue materno infectado e à secreção vaginal e cervical durante a passagem pelo canal de parto ou através da infecção do líquido amniótico, com posterior deglutição e absorção no trato digestivo fetal (NEWELL, 1998). Quanto à infecção pelo aleitamento materno, ainda existem dúvidas de como ocorre; talvez pela penetração do vírus na mucosa do trato gastro-intestinal do recém-nascido ou através de microtraumatismos nas mucosas orofaríngea ou gastro-intestinal que permitiriam que o vírus atingisse diretamente a circulação do lactente (NEWELL, 1998).

A utilização da Zidovudina (AZT) oral pela mãe, a partir da 14^a semana de gestação, endovenosa durante o parto, e no recém-nascido até a sexta semana de vida (Protocolo da Aids Trial Groups - ACTG - 076) diminuiu a taxa de transmissão vertical de 25,5% para 8,3% (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1994), e atualmente, com adequado controle da doença materna associado a estas medidas profiláticas, esta taxa pode ser menor que 2%. Daí a importância do diagnóstico da infecção na gestante o mais precoce possível e o uso de terapia anti-retroviral adequada.

O diagnóstico da infecção pelo HIV é simples nos adultos e crianças maiores de 18 meses, onde bastam duas amostras séricas positivas para a detecção de anticorpos anti-HIV pelo método de ELISA e confirmação pelo Western Blott. Mas nas crianças menores de 18 meses, o diagnóstico é mais complicado, isto porque há passagem de anticorpos maternos anti-HIV pela placenta durante a gestação e estes persistem na criança até os 15-18 meses de idade. Portanto, nestas crianças, testes para a detecção viral devem ser realizados, como cultura viral, antigenemia p24 com acidificação e detecção do DNA (ácido desoxirribonucléico) pela técnica de PCR (reação em cadeia de polimerase) (BRASIL - Ministério da Saúde, Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças - 2000).

O ensaio quantitativo de RNA (ácido ribonucléico) para HIV, utilizando o kit NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification) mostrou sensibilidade de 98% em crianças maiores de 14 dias, provando ser útil tanto no diagnóstico quanto na exclusão da infecção pelo HIV, após a primeira semana de vida (STEKETEE et al., 1997). No Brasil, já se considera o teste de quantificação do RNA viral como diagnóstico em crianças maiores de 2 meses, quando confirmado com outra amostra sanguínea (BRASIL - Ministério da Saúde, Guia de Tratamento em Crianças Infectadas Pelo HIV- 2000).

O curso clínico da infecção pelo HIV é altamente variável, mas em geral as crianças apresentam evolução mais rápida que os adultos, e podem ser descritos três grupos distintos em relação à progressão da infecção. Aproximadamente um terço das crianças pertencem ao grupo de progressão rápida, com início dos sintomas nos primeiros meses de vida, geralmente associados à redução acentuada de linfócitos T CD4+. Neste grupo, é provável que a infecção tenha ocorrido intra-útero. Em um segundo grupo, onde se encontra a maioria das crianças, ocorre uma evolução intermediária, tornando-se sintomáticas nos primeiros anos de vida. E ainda, um terceiro grupo em expansão atualmente, no qual o surgimento dos sintomas ocorre após oito a dez anos de idade, que são os progressores lentos (PALUMBO et al., 1998).

Há uma enorme variabilidade de apresentações clínicas nestas crianças infectadas, variando desde ausência total de manifestações até a apresentação completa da síndrome. As manifestações clínicas da doença já instalada são principalmente decorrentes da imunodeficiência celular e humoral e são distintas daquelas encontradas nos adultos, onde as infecções oportunistas e as neoplasias não habituais são suficientes para definir a síndrome. Na criança, as manifestações iniciais são inespecíficas e incluem dificuldade em ganhar peso, adenomegalia e hepatomegalia, febre, diarreia prolongada, anormalidades neurológicas, candidíase oral de difícil controle e infecções bacterianas de repetição (EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1991).

As neoplasias são pouco freqüentes nas crianças com Aids, e o Sarcoma de Kaposi, comum nos adultos, é muito raro na doença pediátrica (MONTALVO et al., 1990).

O tratamento das crianças infectadas pelo HIV é bastante complexo, e compreende, além do uso de drogas anti-retrovirais, o aporte nutricional, cuidados gerais, terapia e profilaxia das infecções secundárias.

Em 1993, a terapia anti-retroviral estava indicada para crianças infectadas pelo HIV com evidências de imunodeficiência significativa e/ou manifestações clínicas de aids. Nessa ocasião, a monoterapia com Zidovudina (AZT) era o esquema inicial utilizado (WORKING GROUP ON RETROVIRAL THERAPY, 1993). A partir de 1997, com os novos conhecimentos sobre a intensidade da replicação viral, além do desenvolvimento de novos e potentes anti-retrovirais, como os inibidores da protease, novas estratégias de terapia passaram a ser realizadas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1998). A associação de drogas e a possibilidade de utilizar a medida da carga viral para avaliar a progressão da doença, melhoraram muito a qualidade de vida e a sobrevida dessas crianças.

2. MARCADORES DE PROGRESSÃO DA DOENÇA

Atualmente, grande importância tem sido atribuída aos indicadores clínicos e laboratoriais de progressão da doença. As manifestações clínicas continuam fornecendo na prática diária elementos preditivos de evolução, auxiliando então na decisão de algumas condutas. Mas uma grande vantagem dos marcadores laboratoriais é a possibilidade de trazer informações prognósticas, antes que se estabeleça um evento clínico.

MILDVAN et al. (1997) chamam a atenção para a importância da validade dos marcadores alternativos de progressão para uso em ensaios clínicos sobre aids, destacando não somente os fatores ligados ao vírus, mas também os elementos essenciais do hospedeiro que contribuem para o benefício clínico em pacientes com infecção pelo HIV. Além disso, propõem um sistema de classificação que padroniza a abordagem da validade de marcadores biológicos, que podem ser aplicados para a análise de qualquer marcador virológico, clínico e imunológico, durante os diferentes estágios da infecção pelo HIV.

Os marcadores são então divididos, por MILDVAN et al. (1997), em três tipos: 0, I e II. Os marcadores do tipo 0 são definidos como aqueles que refletem os mecanismos patogênicos e predizem a evolução clínica, independentemente do tratamento, e são assim identificados principalmente em estudos de corte longitudinais avaliando a história natural da doença, portanto, a frequência e a magnitude de um marcador tipo 0 deveria correlacionar-se com o estágio da doença. Já os do tipo I são aqueles que se modificam com a terapia, e, portanto, relacionam-se com o grau de potência terapêutica. E, finalmente, os marcadores do tipo II são definidos como aqueles que contabilizam de forma mais completa a eficácia de um tratamento; ou seja, um efeito benéfico sobre o marcador significa uma favorável evolução clínica subsequente.

Dessa forma, os mesmos autores relatam que entre vários estudos analisando o valor de marcadores de progressão, nenhum deles expressa completamente os efeitos clínicos observados com intervenções terapêuticas, demonstrando a necessidade de novos indicadores ou combinações destes, para o melhor acompanhamento da progressão da infecção pelo HIV.

Hoje, alguns marcadores de progressão já estão bem estabelecidos. O próprio estadiamento clínico, obtido através de exame físico, é um método de fácil realização e fundamental para a classificação evolutiva. Outro marcador considerado como um dos principais, é a determinação do número de linfócitos T CD4+. E a partir da década de 90, e para nós no Brasil, a partir de 1997, a determinação da carga viral, ou seja, a quantificação do RNA viral, tornou também um importante marcador de progressão, muito importante na instituição e modificação da terapêutica anti-retroviral específica. Outros marcadores são muito estudados, mas ainda não fazem parte da rotina de acompanhamento destes pacientes, como a dosagem sérica de citocinas e de imunoglobulinas, principalmente a da IgE.

2. 1. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os primeiros relatos de manifestações clínicas em crianças infectadas pelo HIV mostravam uma doença rapidamente progressiva e letal. Essas observações foram feitas no início da epidemia, quando eram diagnosticadas crianças com doença grave e avançada. Com o passar dos anos, e os avanços no diagnóstico desta infecção, e principalmente no tratamento destas crianças, este quadro modificou-se. Estudos recentes mostram que o tempo para a progressão para a aids e para a morte é muito mais longo do que o estimado inicialmente, e a história natural da infecção pelo HIV em crianças pode ser considerada como uma progressão de estágios do nascimento à morte.

Já no início da epidemia, criou-se um sistema de classificação destas crianças. Em 1987, o CDC propôs um sistema que as dividia em categorias clínicas, mas sem relação com a progressão da doença. Em 1994, este sistema foi modificado, e as categorias clínicas foram baseadas então na gravidade e na progressão da doença. Na categoria N, estão as crianças assintomáticas, na A aquelas com sintomas leves, na B as com sintomatologia moderada, e na C as com sintomas graves (Anexo 1).

Utilizando-se deste sistema de classificação e um tempo maior de seguimento destas crianças, os estudos mais recentes mostram correlação entre a sintomatologia no início da vida e a progressão da doença.

Um grande estudo incluindo 2.148 crianças infectadas perinatalmente pelo HIV mostrou que uma criança que entra no estágio B tem 60% de chance de desenvolver doença grave (estágio C) nos próximos cinco anos e uma sobrevida média de mais 8,2 anos. A sobrevida média após entrar em cada estágio foi a seguinte: N = 113 meses; A = 103 meses; B = 99 meses; C = 34 meses (BARNHART et al., 1996).

KALISH et al. (1999) e RICH et al. (2000) também encontraram em crianças infectadas, que a presença de sintomas moderados (categoria B) aos seis meses de idade é preditor de progressão para a categoria C aos 18 meses de idade. Cabe ressaltar que nestes estudos, estas crianças não eram tratadas com drogas anti-retrovirais e quando o eram, somente com inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos ou inibidores da transcriptase reversa não análogos aos nucleosídeos e não com inibidores de protease. Atualmente, com o advento da terapia anti-retroviral altamente ativa, a progressão certamente é bem diferente, mas estudos ainda estão em andamento, já que é necessário acompanhar estas crianças por um longo período.

O aparecimento de infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, candidíase esofágica, além de encefalopatia, cardiopatia e insuficiência de ganho pômdero-estatural precoces, ainda no primeiro ano de vida, se associam com progressão rápida, enquanto pneumonite intersticial linfocítica e parotidite se associam com uma progressão mais lenta. RESINO et al. (2000, b), estudaram prospectivamente 43 crianças menores de um ano de idade, infectadas pelo HIV, sem tratamento anti-retroviral no período neonatal, e mostraram que a encefalopatia progressiva e a cardiopatia são os sintomas mais preditivos de progressão para a morte.

2. 2. CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+

A progressão para a aids é marcada pela depleção de células T CD4+, atribuída à destruição dos linfócitos por vários mecanismos, entre eles a citotoxicidade direta do HIV, desbalanço do sistema imune alterando a produção de citocinas e elevada morte celular programada. Mas a geração diminuída de células CD4+ pelo timo, causada pelo HIV, também pode contribuir para tal depleção, particularmente em crianças jovens, nas quais o timo é mais ativo (TUDOR-WILLIAMS & PIZZO, 1996).

KOURTIS et al. (1996), estudando 59 crianças infectadas pelo HIV, mostraram disfunção tímica em 29% delas. Todas apresentavam contagem de linfócitos T CD4+ e T CD8+ abaixo do valor encontrado no grupo controle, e a média de células T virgens (CD4+CD45A+) e de células T de memória (CD4+CD45R0) também estava diminuída neste grupo, e 82% dessas crianças desenvolveram aids já no primeiro ano de vida, ou seja, se comportaram como progressores rápidos, contrastando com apenas 11% daquelas do grupo que não apresentava alteração tímica. Esses achados sugerem que a patogênese nesse grupo de crianças pode envolver disfunção tímica induzida pelo HIV.

O número absoluto de linfócitos T CD4+ em crianças saudáveis no primeiro ano de vida é mais elevado que o das crianças maiores e de adultos, e progressivamente diminui, até atingir níveis semelhantes aos dos adultos, por volta dos seis anos de idade. Muitos autores defendem o uso da percentagem de linfócitos T CD4+, ou seja, do percentual dos linfócitos totais que são da linhagem CD4+, pois esta possui menor variabilidade relacionada à idade, ou ainda a utilização de valores ajustados para a idade (MOFENSON et al., 1993; McINTOSH et al., 1996). Por estes motivos é que a classificação imunológica das crianças infectadas pelo HIV proposta pelo CDC, baseia-se na contagem de linfócitos T CD4+ segundo a faixa etária ou na percentagem destes (Anexo 2).

Muitos estudos prospectivos têm documentado atualmente a importância da contagem de linfócitos T CD4+ como uma variável para prever o curso clínico da infecção. Um exemplo é a análise de 89 crianças infectadas pelo HIV-1, com média de seguimento de 27 meses (BAMJI et al., 1996), que mostrou que aquelas que apresentavam contagem de linfócitos T CD4+ menor que 1500 células/mm³ dos três aos seis meses de idade, apresentavam um risco 16 vezes maior de morte durante o período de estudo. Com um ano de idade, um aumento de 100 células ou 1% na contagem de CD4+ foi associado com uma diminuição de 10 a 19 % no risco de mortalidade.

MOFENSON et al. (1997) e VALENTINE et al. (1998) também demonstraram uma forte relação entre a diminuição na percentagem de linfócitos T CD4+ e o aumento do risco de mortalidade em crianças infectadas pelo HIV.

Outro aspecto de grande importância que vem sendo bastante pesquisado atualmente é a alteração na contagem de células CD4+ após iniciada terapia anti-retroviral. Um estudo de metanálise (LINDSEY et al., 2000) foi realizado com o objetivo de avaliar o valor preditivo de mudanças mediadas pelo tratamento anti-retroviral em três marcadores de progressão da doença em crianças infectadas pelo HIV: a quantidade de RNA viral, a contagem absoluta e a

percentagem de células CD4+, para prever insuficiência de ganho pândero-estatural, declínio cognitivo e sobrevivência. Foram incluídos cinco estudos com um total de 1089 crianças, e foram avaliadas as mudanças nestes três marcadores no início e após 24 semanas de terapia. As contagens de CD4+ antes e após 24 semanas de tratamento mostraram-se importantes preditores de risco de morte, e as crianças com menos de 500 células /mm³ após o tratamento tiveram um risco de mortalidade maior, sendo duas vezes maior nas crianças menores de um ano de idade. É importante ressaltar que a combinação de drogas utilizadas nestes estudos não incluiu os inibidores de protease, e, portanto, não é possível extrapolar as conclusões deste estudo para as crianças atualmente tratadas com a terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART). Isto enfatiza a necessidade de investigação contínua de efeitos do tratamento em todos os aspectos de progressão da doença na população pediátrica.

2. 3. QUANTIFICAÇÃO DO RNA VIRAL

A quantificação plasmática do RNA do HIV tornou-se disponível no início dos anos 90, e atualmente, constitui-se no mais importante ensaio virológico para a predição do curso clínico e resposta à intervenção terapêutica. Inicialmente, os estudos foram realizados em adultos, e após em crianças, mostrando a importância da utilização da carga viral como mais um marcador de progressão da doença.

A interpretação dos resultados quantitativos de RNA viral deve ser feita com alguns critérios, principalmente o de só considerar significativas as alterações com diferenças superiores a três vezes o número de cópias virais ou de $0,5 \log_{10}$ entre dois espécimes da mesma criança, naquelas maiores de dois anos de idade, e superiores a cinco vezes ou $0,7 \log_{10}$ naquelas menores de dois anos, isto porque alterações menores do que estas são consideradas uma variabilidade normal do exame (RABOUD et al., 1996; DEEKS et al., 1997).

Uma questão ainda em investigação é se a dinâmica viral e celular do hospedeiro são similares no adulto e na criança, especialmente nos lactentes, na fase inicial da infecção. Considerações específicas da infância, como a presença de um sistema imunológico imaturo, em desenvolvimento, certamente influenciam a relação vírus-hospedeiro. Taxas de replicação viral persistentemente altas são documentadas na criança, ao mesmo tempo em que altas taxas de linfócitos T CD4+ estão circulantes (WAECKER et al., 1993). A presença de um timo ativo e a diferenciação e proliferação de elementos celulares no sistema imune da criança possivelmente influenciam no equilíbrio dinâmico entre hospedeiro e vírus.

Nas semanas que se seguem após a infecção, no adulto, o número de cópias do HIV aumenta rapidamente, atingindo valores em torno de cem mil a um milhão de cópias por ml de plasma (PALUMBO et al., 1994; SHEARER et al., 1997; ABRAMS et al., 1998), e após, ocorre uma diminuição acentuada destes números dentro de alguns meses após o início da infecção (MELLORS et al., 1996). Esta queda é observada mesma na ausência de terapia anti-retroviral, e provavelmente ocorre devido à resposta imune do hospedeiro (BORROW et al., 1994; KOUP et al., 1994; BORROW et al., 1997).

Na criança infectada verticalmente pelo HIV, os níveis do RNA viral permanecem altos nos primeiros um a dois anos de vida (PALUMBO et al., 1995; SHEARER et al., 1997), e sem a utilização de drogas anti-retrovirais, o nível médio não diminui para menos que cem mil cópias por ml até aproximadamente o terceiro ano de vida, quando se inicia, então, uma redução continuada da carga viral, em média de 0,2 a 0,3 log₁₀ por ano, até os cinco a seis anos de idade, quando então atinge valores semelhantes aos dos adultos (Mc INTOSHI et al., 1996; MOFENSON et al., 1997).

Vários fatores podem contribuir para a elevação prolongada dos níveis plasmáticos de RNA viral após a infecção vertical. Estes incluem a

cinética da replicação viral, o tamanho do "pool" de células hospedeiras que são permissivas à replicação viral e a resposta imune deficiente da criança..

Estudos em crianças e lactentes documentam um forte e independente valor preditivo do nível de RNA viral plasmático para progressão da doença. Amostras plasmáticas de 254 crianças que participaram de um estudo clínico para verificar a utilidade da imunoglobulina intravenosa nas crianças infectadas pelo HIV, foram utilizadas para a quantificação do RNA viral plasmático pelo método NASBA, e verificou-se uma redução de 64% no risco de morte para cada diminuição de 1 log₁₀ no nível da carga viral. As crianças neste estudo foram observadas por um período de tempo médio de 5,1 anos, e demonstraram um risco relativo duas vezes maior de morte se o seu nível de RNA viral plasmático era maior que cem mil cópias por ml (MOFENSON et al., 1997).

O "Women and Infants Transmission Study Group"(WITS) avaliou em 1997, o nível plasmático de RNA viral de 108 crianças infectadas, acompanhadas desde o nascimento até trinta meses de idade, e demonstrou que a carga viral possui um forte valor preditivo do risco de morte, e ainda se observou uma diferença significativa nos valores entre crianças assintomáticas e aquelas com doença progressiva. Nos primeiros dois meses de vida, as crianças com doença rapidamente progressiva tinham valores plasmáticos médios de RNA de 724 mil cópias/ml comparadas com 219 mil nas crianças assintomáticas (SHEARER et al., 1997).

ABRAMS et al. (1998) mostraram que um aumento de 1 log₁₀ na carga viral entre dois e três meses de vida resulta em um risco 11 vezes maior de progressão da doença (para o estágio C) ou de morte aos seis meses de vida, e este mesmo aumento na carga viral dos três aos 12 meses de vida, acarreta riscos três a quatro vezes maiores de progressão clínica e imunológica da doença.

2.4. CITOCINAS

Em meados de 1980, descobriu-se que as populações de células T CD4+ podiam ser distinguidas em função das citocinas por elas liberadas. Esses dois subtipos de linfócitos T *helper* foram denominados Th1 e Th2. Eles desenvolvem-se do mesmo precursor, que é a célula T *naive* (virgem). A via de diferenciação, ou seja, para Th1 ou Th2, é determinada pelo tipo de estímulo, especialmente pelas citocinas produzidas no momento do reconhecimento do antígeno, sendo que a interleucina 12 (IL-12) estimula a diferenciação para Th1, e a interleucina 4 (IL-4) para Th2 (ABBAS et al, 2000).

As principais citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 são a IL-2, IFN- γ , IL-12 e IL-15. O IFN- γ estimula a atividade microbicida dos fagócitos, promovendo assim, a destruição de micróbios fagocitados. Já a IL-2 funciona como um fator de crescimento autócrino e estimula a proliferação e diferenciação de células T CD8+, promovendo imunidade contra micróbios intra-celulares (ABBAS et al, 2000).

Quanto aos linfócitos Th2, estes secretam principalmente a IL-4 e a IL-5, que são importantes mediadores das reações alérgicas e da defesa contra helmintos. Ainda são produzidas IL-13 e IL-10, que, juntamente com a IL-4, antagonizam a ação do IFN- γ e suprimem a ativação do macrófago. Desse modo, as células Th2 podem funcionar como reguladores fisiológicos da resposta imune através da inibição de resposta Th1. Portanto, um desenvolvimento excessivo e descontrolado de Th2 associa-se à imunidade celular deficiente. Do mesmo modo, IFN- γ também inibe a diferenciação em Th2 (ABBAS et al, 2000).

A infecção pelo HIV leva a uma profunda alteração do sistema imune, inclusive à produção diminuída de citocinas tipo 1 e à elevação de citocinas tipo 2, e este grau de desequilíbrio pode ser preditivo de progressão para aids.

Produção diminuída de IL-2 após estimulação por mitógenos ou antígenos em pacientes infectados pelo HIV, foi descrita já em 1985 (LANE et al., 1985). Análise desta produção defeituosa de IL-2 tem mostrado que defeitos súbitos e complexos na função de linfócitos Th podem ser detectados independentemente de um declínio na contagem de CD4 e mesmo antes do início dos sintomas (MIEDEMA et al., 1988). Então, quando as células mononucleares de indivíduos infectados pelo HIV assintomáticos são estimuladas *in vitro* por antígenos conhecidos, aloantígenos HLA e mitógenos, e a produção de IL-2 é medida, diferentes graus de diminuição na função dos linfócitos Th são observados. Resumindo: IL-2 pode ser produzida em resposta a todos os antígenos; produção de IL-2 estimulada por antígenos conhecidos pode estar seletivamente defeituosa; somente a produção de IL-2 estimulada por fito-hemaglutinina pode ser observada; e a habilidade de produzir IL-2 pode estar completamente perdida. (CLERICI & SHEARER, 1994). Aproximadamente dois terços dos indivíduos infectados pelo HIV assintomáticos mostram um ou mais destes defeitos de função de linfócitos Th sem exibir uma redução crítica do número de linfócitos T CD4+. Estes diferentes graus de diminuição de produção de IL-2 são secundários às diferentes interações entre células Th apresentadoras de antígenos requeridas por diversos antígenos (CLERICI & SHEARER, 1994), e são preditivos para os seguintes fatores: taxa de declínio do número de linfócitos T CD4+, tempo para o diagnóstico de aids, e tempo de evolução para óbito (LUCEY et al., 1991). Estudos mais recentes também mostraram estas alterações, *in vivo*, em adultos, como AGARWAL & MARSHALL.(1998) e EMPSON et al. (1999).

Em crianças infectadas pelo HIV, vários estudos também demonstraram diminuição de IL-2, como o de VIGANO et al.(1996) e RESINO et al. (2000 a). VIGANO et al., em 1997, mostraram correlação entre o nível de IFN- γ e IL-2 com a progressão da doença, ou seja, as crianças não progressoras apresentavam nível mais elevado destas citocinas quando comparadas às progressoras.

Já as citocinas Th2, ou seja, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, estão aumentadas nos pacientes infectados pelo HIV, principalmente nas crianças em estágios mais avançados da doença. A IL-4 e a IL-10 séricas estão mais elevadas nas crianças da categoria clínica C e imunológica três (VIGANO et al.,1997). Também demonstrou-se aumento destas interleucinas nas crianças progressoras em relação àquelas de progressão lenta (RESINO et al., 2000 a).

A relação entre os níveis séricos de interleucinas do tipo 1 e do tipo 2 também parece ser bom marcador de progressão da doença. VIGANO et al. (1997), estudando 24 crianças maiores de oito anos de idade, mostraram que a relação IL-10/IL-2 se relaciona muito bem com a contagem de linfócitos T CD4+ e com a progressão da doença. Já RESINO et al. (2000 a) avaliaram 32 crianças infectadas pelo HIV, maiores de seis anos, e concluíram que as relações IFN- γ /IL-5 e IFN- γ /IL-10 são significativamente mais altas no grupo de crianças não progressoras quando comparadas àquelas progressoras rápidas.

2.5 IMUNOGLOBULINAS

A infecção pelo HIV está associada a uma profunda alteração do sistema imune. Interessantemente, hiperativação da imunidade humoral é observada em pacientes com imunidade celular defeituosa. Esta produção alterada de anticorpos é uma disfunção precoce, e manifesta-se principalmente na criança, por elevação das concentrações séricas das imunoglobulinas A, G, M (IgA, IgG, IgM). Mas, quando se analisa a resposta destes anticorpos a antígenos T dependentes, como difteria ou toxóide tetânico, a resposta primária, ou seja IgM, é fraca, e a secundária, através da IgG, também está diminuída. Isto indica falência na transformação de um anticorpo IgM para IgG, causada pela diminuição de células T helper (CD4+), que são responsáveis em geral, pelo sinal secundário às células B no reconhecimento do antígeno (TUDOR-WILLIAMS & PIZZO, 1996).

A hipergamaglobulinemia, que é atribuída atualmente a uma ativação policlonal dos linfócitos B, é considerada um indicador sensível de infecção pelo HIV, mesmo em crianças menores de 6 meses, especialmente se associada a outras alterações da função imunológica (KLINE et al, 1993). CARVALHO & TONELLI (1999) observaram com maior frequência a elevação da IgG e IgM nestas crianças. LYAMUYA et al (1999), também verificaram níveis elevados de IgA, IgD, IgE, IgG e IgM em 199 crianças africanas infectadas pelo HIV quando comparados aos do grupo controle, mas não houve correlação entre estes níveis e os estágios clínicos, segundo a classificação do CDC. SHEARER et al. (2000) estudaram 298 crianças infectadas pelo HIV, acompanhando-as desde o nascimento até um período médio de cinco anos e verificaram um aumento nos níveis de IgA, IgG e IgM, sendo que estas duas últimas estavam mais elevadas naquelas crianças que sobreviveram aos cinco anos de idade .

ELLEY et al. (1999) estudaram os níveis de IgA, IgG e seus subtipos, e IgM em 74 crianças menores de cinco anos e verificaram que 94% apresentavam IgG e IgM elevada e 64% IgA elevada. Houve uma correlação negativa significativa entre a contagem absoluta de linfócitos T CD4+ e a concentração de IgG total, mas não recomendam seu uso como marcador de progressão da doença.

Os autores concordam que a hipergamaglobulinemia ocorre na maioria das crianças infectadas pelo HIV, mas não encontram relação desta com maior gravidade da doença, não sugerindo desta maneira, a utilização dos níveis séricos de IgA, IgG e IgM como marcadores de progressão.

2. 6. IMUNOGLOBULINA E (IgE)

Já no início do século passado, em 1921, descreveu-se a existência de um fator presente no soro, ao qual se deu o nome de reagina, que era capaz de causar uma reação alérgica no indivíduo. Sua natureza bioquímica permaneceu desconhecida por muitos anos, até ser apontada sua relação com um anticorpo (MYGIND, 1993).

No ano de 1967, empenhando-se para identificar esse anticorpo reagínico, Kimishigue Ishisaka e Teruko Ishisaka conseguiram demonstrar que tal anticorpo pertencia a uma classe distinta de imunoglobulinas: a IgE (ISHISAKA, 1983).

2. 6. 1. Estrutura Molecular

A IgE tem peso molecular de 190 Kd, possui a mesma estrutura glicoprotéica básica que as demais classes de imunoglobulinas, é termolábil e dissocia-se em pH menor que 4. Ainda como as demais imunoglobulinas, possui uma ligação peptídica de conformação aleatória e flexível (dobradiça), em nível de C ϵ 1 e C ϵ 2, o que lhe permite movimentação e susceptibilidade à ação de enzimas proteolíticas que clivam esta ligação, produzindo dois fragmentos F(ab')₂ idênticos, fragmentos Fc e Fc", estando os Fc ϵ 2 e Fc ϵ 4 envolvidos na ligação de receptores nos mastócitos e basófilos (LI, 1993; HAMILTON & ADKINSON, 1996).

A IgE distingue-se das outras classes em seu conteúdo de carboidratos, o qual varia de 12% a 14%, e no tamanho de cada cadeia polipeptídica pesada épsilon (C ϵ), que apresenta 11 kd a mais e contém cinco domínios, dos quais somente um é variável (V ϵ) e 4 são constantes (C ϵ 1, C ϵ 2, C ϵ 3, C ϵ 4). Além disso, é o único isótipo que contém pontes de dissulfeto

intercadeias pesadas que o estabilizam situadas no domínio C ϵ 2. Essa estrutura diferenciada parece ser importante para as peculiaridades biológicas da IgE (LI, 1998). As cadeias leves κ e λ são codificadas pelos genes nos cromossomos 2 e 22, respectivamente. As cadeias pesadas são codificadas no cromossomo 14 (POTTER & CAPRA, 1996; BACHARIER, et al., 1998).

2.6.2. Síntese e Regulação

No feto humano, a síntese de IgE por plasmócitos ocorre a partir da 11^a semana de desenvolvimento na forma livre e ligada às células a partir da 21^a semana, não havendo ainda, evidências de sua passagem via transplacentária em humanos (SORENSEN & MOORE, 1994; KONING et al., 1998). A maioria das células produtoras de IgE é encontrada na circulação ou nos tecidos linfóides associados aos tratos respiratório e gastrointestinal, tonsilas e adenóides (OWNBY, 1998).

Em termos quantitativos, a IgE é a menos abundante de todas as classes de imunoglobulinas, correspondendo a 0,001% do total destas. Após estimulação antigênica, entretanto, a resposta à síntese de IgE é proporcionalmente maior que a de IgG. Sua meia vida é de dois dias, também curta se comparada à da IgG, que é de 20 dias. Além disso, tem maior probabilidade de provocar degranulação de mastócitos e basófilos que a IgG, motivo pelo qual a IgE exerce papel principal na patogenia das doenças alérgicas. Além disso, os anticorpos IgE específicos têm maior capacidade competitiva pela ligação aos receptores celulares do que a IgE inespecífica (HUANG & MARSH, 1993; GOULD, 1996).

A produção e regulação dos níveis de IgE total envolvem as células que expressam seus receptores, citocinas e sistemas de indução dependentes e independentes de células T (YOUNG et al., 1994). IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e TNF- α induzem a síntese de IgE, enquanto o IFN- γ , IFN- α , TNF- β , fator

β de transformação do crescimento, IL-8, prostaglandina E₂, fator de ativação plaquetária e neuropeptídeos (peptídeo intestinal vasoativo e somatostatina) a suprimem. Dentre estas citocinas, a IL-4 e o IFN- γ destacam-se por sua potência de ação sobre indução e supressão na produção de IgE, respectivamente (LEUNG, 1994; PALMA-CARLOS et al., 1995).

A regulação da IgE também é exercida por interação entre o CD23 e o CD21 (receptor para o vírus Epstein-Baar e receptor 2 do sistema complemento) nas células B, T e dendríticas foliculares. A proliferação de CD21 aumenta a produção de IgE induzida por IL-4 em células mononucleares de sangue periférico, controlando sua produção de modo isotipo-específico (BONNEFOY et al., 1995).

2.6.3 IgE e infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV associa-se a várias anormalidades do sistema imune, incluindo declínio progressivo de linfócitos T CD4+, diminuição da resposta aos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia, e alteração na produção e liberação de citocinas por células sanguíneas mononucleares. Estudos prévios também demonstraram um aumento policlonal na produção espontânea de anticorpos pelas células B de indivíduos infectados pelo HIV, quando comparados a controles HIV negativos. Em adição à elevação na IgA, IgD, IgG e IgM, estes pacientes também apresentam níveis séricos elevados de IgE.

Os mecanismos responsáveis por esta elevação nos níveis IgE após a infecção pelo HIV ainda não estão bem esclarecidos. Tal elevação poderia ser secundária a uma ativação policlonal de células B causada pelo próprio vírus (LANE et al., 1985), ou ainda ao desbalanço na produção de citocinas (WRIGHT et al., 1990; ISRAEL-BIET et al., 1992; MAZZA et al., 1995).

As citocinas de perfil Th2, como IL-4 e IL-13, causam desvio no "switch" de IgM para IgE, enquanto a IL-10 estimula a produção de IgE por células mononucleares sanguíneas. Já as citocinas de perfil Th1, como a IL-12 e o IFN- γ suprimem o "switch" de IgM para IgE. Após a infecção pelo HIV, ocorre um desbalanço na produção e liberação destas citocinas, com elevação daquelas de perfil Th2 e diminuição das de perfil Th1, o que pode relacionar-se com a progressão da doença (CLERICI & SHEARER., 1993; CLERICI & SHEARER, 1994), e também com a elevação da IgE sérica (AGARWALL & MARSHALL, 1998).

Em adultos infectados pelo HIV, o aumento da IgE tem sido associado à progressão da doença. Alguns estudos encontraram relação entre IgE sérica elevada e contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células por mm³ (WRIGHT et al., 1990; SMALL et al., 1998) ou abaixo de 300 células por mm³ (LUCEY et al., 1990). Relação inversa entre elevação da IgE e diminuição na contagem de linfócitos T CD4+ também foi observada por ISRAEL-BIET et al. (1990) e AGARWALL & MARSHALL (1998). Associação entre níveis aumentados de IgE e progressão mais rápida para aids foi verificada por RANCINAM et al. (1998).

Alguns estudos também encontraram, em crianças infectadas pelo HIV, elevação da IgE sérica e relação desta com progressão da doença. VIGANO et al. (1995) e ELLAURIE et al. (1995) encontraram um nível mais elevado de IgE nas crianças em estágios clínicos mais avançados, mas não conseguiram correlacionar este aumento à queda de linfócitos T CD4+, e citam ainda a possibilidade de que a alteração na produção de IgE ocorra precocemente, quando os níveis de células CD4+ ainda são normais, mas sua função já está alterada. Já de MARTINO et al. (1999b) mostraram associação entre elevação da IgE e baixa contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral elevada, sugerindo a utilização da dosagem de IgE sérica como mais um marcador de progressão da

doença em crianças infectadas pelo HIV, associada à contagem de células CD4+ e à carga viral.

Outro aspecto bastante estudado em adultos infectados pelo HIV é o aumento de manifestações alérgicas associadas à progressão da doença. Como a IgE é a imunoglobulina que participa da reação de hipersensibilidade imediata, responsável pelas reações alérgicas, seria esperado que o aumento na sua produção se acompanhasse de elevação na prevalência de alergia nestes pacientes. Alguns estudos mostraram uma maior prevalência de doenças alérgicas em estágios mais avançados da doença (BALL & HARPER, 1987; PARKIN et al., 1987; O'DONELL et al., 1988; SAMPLE et al., 1990). Estudos mais recentes avaliando a relação entre níveis séricos de IgE e alergia não encontraram esta associação (MAZZA et al., 1995; GOETZ et al., 1997).

Alguns estudos realizados em crianças também não conseguiram encontrar relação entre IgE elevada e aumento na prevalência de manifestações alérgicas (VIGANO et al., 1995; ELLAURIE et al., 1995; KOUTSONIKOLIS et al., 1996; ONORATTO et al., 1999).

Com a finalidade de analisar os níveis séricos totais de IgE e sua relação com presença de categorias clínicas e imunológicas mais graves, e ainda associação com aumento da prevalência de doenças alérgicas em crianças infectadas pelo HIV, o presente estudo foi realizado entre crianças acompanhadas no Ambulatório de Imunologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

II. OBJETIVOS

1. GERAL

Determinar os níveis séricos de IgE total em crianças infectadas pelo HIV, acompanhadas no Ambulatório de Imunologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

2. ESPECÍFICOS

- 1) Verificar se há diferença nos níveis séricos de IgE em relação à cor da pele, ao sexo e às faixas etárias das crianças infectadas pelo HIV.
 - 2) Determinar a prevalência de alergia nestas crianças, através da aplicação de questionário alergológico complementado com realização de teste alérgico cutâneo, e se há associação entre níveis elevados de IgE e presença de alergia.
 - 3) Analisar a relação entre níveis elevados de IgE e presença de categorias clínicas e imunológicas mais graves e carga viral elevada nestas crianças.
 - 4) Verificar a possibilidade de utilizar a dosagem de IgE sérica no acompanhamento das crianças infectadas pelo HIV, como mais um marcador de progressão da doença, associada ao acompanhamento clínico, à contagem de linfócitos T CD4+ e à carga viral.
-
-

III. CASUÍSTICA E MÉTODOS

1. CASUÍSTICA

1.1. DELINEAMENTO

Para o presente estudo, foram selecionadas 29 crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), independente de sexo, cor da pele, idade ou via de transmissão da doença, acompanhadas no Ambulatório de Imunologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, cujos pais ou responsáveis, uma vez informados sobre as finalidades do estudo, aceitaram participar do mesmo (Anexo 3), o qual também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (Anexo 4).

1.2 PERÍODO DE ESTUDO

Foram coletados retrospectivamente dados do prontuário de 13 pacientes, incluindo resultados de dosagem sérica de IgE total, contagem de linfócitos T CD4+ e quantificação do RNA viral, e ainda a classificação clínica e imunológica em que se encontravam, referentes ao período de um de dezembro de 1999 a 30 de setembro de 2000, correspondendo ao período I do estudo.

Durante o período de cinco de outubro de 2000 a um de fevereiro de 2001, que correspondeu ao período II do estudo, foram coletadas as amostras sanguíneas, aplicado o questionário alergológico e realizados os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata nas crianças.

1.3. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Foram incluídas no presente estudo, somente as crianças com diagnóstico de infecção pelo HIV, realizado da seguinte maneira:

- *Nas crianças menores de 18 meses*: 2 testes positivos, em amostras sanguíneas diferentes, para a detecção do HIV, no caso, o PCR (Reação em Cadeia de Polimerase) para a detecção do RNA viral, realizados após os dois meses de idade, por meio do método Nucli-Sens NASBA - HIV- IQT - Organon Teknika, Rockville, EUA (BRASIL - Ministério Da Saúde - Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças , 2000).

- *Nas crianças maiores de 18 meses*: 2 testes positivos, em amostras sanguíneas diferentes, para detecção de anticorpos anti-HIV, no caso, pelo método de ELISA (método imunoenzimático).

Nenhuma das crianças estava em uso de drogas anti-histamínicas ou corticosteróides por um período maior do que 1 semana, fatores estes que sabidamente interfeririam nos resultados do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, assim como nenhuma criança havia recebido transfusão sanguínea nos últimos noventa dias, o que poderia alterar os resultados da contagem sérica de linfócitos T CD4+ e também da IgE.

No momento da coleta da amostra sanguínea para dosagem de IgE, contagem do número de linfócitos T CD4+ e quantificação do RNA viral, estas crianças não apresentavam sinais e sintomas compatíveis com infecção aguda bacteriana, viral ou fúngica, que poderiam interferir nos resultados dos exames.

Algumas crianças estavam em utilização de imunoglobulina endovenosa mensalmente, para o tratamento e profilaxia de infecções de repetição, mas este não foi considerado um critério de exclusão, já que esta possui em sua composição somente IgG e uma pequena quantidade de IgA, não interferindo então, na dosagem sérica de IgE.

Quanto à presença de parasitose intestinal, ressaltamos que durante o acompanhamento ambulatorial de rotina, todas as crianças são tratadas periodicamente com anti-helmínticos.

1.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Na coleta de dados referentes ao período I do estudo, não foram consideradas as dosagens laboratoriais realizadas anteriormente ao dia 30 de novembro de 1999, pois neste período a dosagem sérica de IgE era realizada através do método de nefelometria, e somente a partir de um de dezembro de 1999 passou a ser realizada através de quimioluminescência, o mesmo utilizado no período II do estudo, permitindo desta maneira que os dados destes dois períodos pudessem ser comparados.

2. MÉTODOS

Durante o acompanhamento ambulatorial destas crianças, foi aplicado, pela autora, durante uma das consultas de rotina, um questionário alergológico, respondido pelos pais ou responsáveis, constituído por perguntas sobre sinais e sintomas alérgicos nas crianças, e no mesmo dia, realizado teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para os aeroalérgenos mais comuns em nosso meio.

Por fim, na oportunidade em que estas crianças eram submetidas à coleta sanguínea para realização dos exames de rotina no acompanhamento, foram coletados 5 ml a mais de sangue para a realização de dosagem de IgE total, contagem de linfócitos T CD4+ e quantificação plasmática do RNA viral. Estas dosagens sanguíneas foram realizadas na maioria das crianças no mesmo dia em que foram aplicados o questionário alergológico e o teste alérgico cutâneo, e nos casos em que isto não foi possível, o período máximo decorrido entre eles foi de um mês.

2.1. QUESTIONÁRIO ALERGOLÓGICO

O questionário alergológico foi previamente elaborado e aplicado aos pais ou responsáveis pelas crianças do grupo de estudo, contendo perguntas sobre manifestações alérgicas (Anexo 5).

Para obtenção e análise das respostas, foram utilizados os seguintes parâmetros e definições:

2.1.1. Identificação do paciente

- *Idade atual*: definida como idade em meses, calculada no dia da entrevista, a partir da data de nascimento;
- *Cor da pele*: utilizando-se critério subjetivo do observador, definindo como branca e não branca.

2. 1. 2. Questões sobre alergia dermatológica, asma, rinite e conjuntivite alérgica

Investigou-se a existência pregressa e atual das seguintes manifestações alérgicas:

- *Dermatite atópica* - definida por episódios crônicos ou recidivantes de erupções eritematosas, papulosas vesiculares, pruriginosas, envolvendo face e/ou áreas flexurais dos membros, ou ainda em região extensoras dos membros, de aparecimento simultâneo ou não, com ou sem liquenificação (HANIFIN, 1998).
 - *Asma* - definida por episódios recidivantes de sibilância, tosse e dispnéia (BUSSE & REED, 1998).
 - *Rinite*- definida por episódios crônicos ou recidivantes de rinorréia sero-mucosa e/ou obstrução, prurido e espirros. Todos esses sintomas não deveriam ser acompanhados de febre ou queda do estado geral, para tentar diferenciá-los de infecção das vias aéreas superiores (DRUCE, 1998).
 - *Conjuntivite alérgica* - definida como manifestação crônica ou recidivante de prurido e ardência oculares, hiperemia conjuntival e lacrimejamento (BIELORY, 1998).
-
-

2. 2. TESTES CUTÂNEOS DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

Todas as crianças incluídas foram submetidas aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, realizado por duas pessoas com treinamento para tal, uma delas a autora do trabalho, utilizando-se a técnica descrita no Guia de Parâmetros Práticos para Testes Diagnósticos em Alergia (BERNSTEIN & STORMS, 1995).

Após assepsia da região volar do antebraço com gaze estéril embebida em álcool 70%, uma gota de cada um dos extratos alergênicos (IPI - ASAC - Brasil) foi colocada sobre a pele, com uma distância mínima de 2 cm entre elas, obedecendo sempre a mesma seqüência na aplicação dos seguintes extratos:

- *Solução Salina*, como controle negativo;
- *Histamina* (10 mg/ml), como controle positivo;
- *Alérgenos* - *Dermatophagoides farinae* (43.250 UBE/ml), *Dermatophagoides pteronyssinus* (112.900 UBE/ml), *Blomia tropicalis* (50.300 UBE/ml), poeira doméstica (10.000 PNU/ml), mistura de fungos II (*Aspergillus sp*, *Mucor sp*, *penicillium sp*, *Pullularia pullulans*, *Rhizopus nigricans*, *Serpula lacrymans* (5.000 PNU/ml) e *Blatella germanica* (5.000 PNU/ml).

A seguir, com o auxílio de uma agulha descartável hipodérmica de 23 G e 1,3 cm foi perfurada somente a camada superficial da pele, a epiderme, permitindo assim que as substâncias penetrassem nesta camada. Após 30 segundos, as gotas foram suavemente enxugadas com uma gaze estéril. Após 20 minutos, foi realizada a leitura do teste. Foram consideradas reações positivas aquelas em que a pápula formada tivesse diâmetro igual ou superior àquela da pápula formada pela histamina.

Foram seguidas todas as recomendações da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia para que o teste trouxesse o menor risco possível para as crianças.

2.3. ANÁLISES LABORATORIAIS

2.3.1. Obtenção e armazenamento das amostras séricas

Após assepsia local com álcool 70% da região do membro superior (flexura cubital ou dorso da mão), foi coletada amostra de sangue periférico, de aproximadamente 5 ml para a realização dos exames laboratoriais, sendo 2 ml colocados em tubo seco, que foi encaminhado ao Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, para a realização da dosagem de IgE sérica total. Outros 2 ml foram colocados em tubo contendo EDTA (ácido etileno diaminotetraacético) e agitado delicadamente por inversão para misturar bem o sangue com o anticoagulante, evitando assim a formação de coágulos que inviabilizariam a realização do exame. Outra amostra sanguínea de 1 ml foi colocada em tubo contendo EDTA e também agitado delicadamente. Ambas as amostras foram encaminhadas ao laboratório do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, para a realização da contagem do número de cópias virais do HIV e a determinação de subpopulações linfocitárias T CD4+.

2.3.2. Dosagem da IgE sérica total

Foi realizada através do método de quimioluminescência - IMMULITE DPC. Após centrifugação, na centrífuga MLWT 62,1, a 2.500 rotações por minuto durante 10 minutos, o soro foi então armazenado em temperatura entre 2 e 8°C por um período máximo de 10 dias.

No dia da realização da dosagem, estas amostras foram retiradas do refrigerador e permaneceram à temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Iniciou-se então o processo de dosagem, através da introdução de 500 µl do soro no equipamento, mais precisamente, na unidade teste, que contém em seu interior uma "pérola" com anticorpos monoclonais específicos anti-IgE em sua superfície, e também adicionado anticorpo policlonal anti-IgE conjugado à fosfatase alcalina. A mistura foi então incubada por 30 minutos à temperatura de 37°C, com agitação intermitente, formando-se deste modo, um complexo entre o anticorpo monoclonal anti-IgE na superfície da "pérola", a IgE do paciente e o anticorpo policlonal ligado à fosfatase alcalina, chamado de "sanduíche". Procedeu-se então à lavagem com tampão próprio, para a remoção do material não ligado e então adicionado o substrato quimioluminescente, o esterfosfato de adamantil dioxetano, que, reagindo com a fosfatase alcalina, libera um produto final quimioluminescente, que emite luz, então lida pelo sistema óptico do equipamento. A leitura foi plotada em uma curva de calibração previamente realizada, liberando o resultado da concentração da IgE sérica total em UI/ml.

Os valores de referência de IgE , por faixa etária, que utilizamos, foram aqueles previamente determinados por Diagnostic Products Corporation (Anexo 6). Nível sérico elevado de IgE foi definido como aquele superior ao limite de 95% de confiança destes valores de referência.

2.3.3. Contagem de linfócitos T CD4+

A contagem de linfócitos com marcadores CD4+ foi realizada por meio de citometria de fluxo no equipamento FACSCOUNT Workstation, BD.

Foram utilizados 50 µl de sangue, diluídos em 100 µl de solução salina. A seguir, a 50 µl desta diluição foram adicionados anticorpos monoclonais específicos ligados a compostos químicos fluorescentes e submetidos à incubação

a 37°C por 1 hora, ao abrigo da luz. Após, foram adicionados 30 µl de paraformaldeído a 5% e introduzido então no citômetro de fluxo. Dentro deste, as células são transportadas em um fluxo de líquido isotônico até um compartimento denominado câmara de fluxo, onde um feixe de laser incide sobre cada célula, sendo que uma parte da luz é bloqueada frontalmente, sendo esta proporcional ao tamanho da célula, e outra fração é dispersa lateralmente, sendo proporcional à granularidade ou à complexidade interna citoplasmática, e estas podem ser representadas na forma de um gráfico. Ainda os feixes de laser incidem sobre os compostos fluorescentes ligados á superfície das células, emitindo sinais fluorescentes detectados por tubos fotomultiplicadores, que convertem a luz em sinais eletrônicos, que são posteriormente utilizados para analisar as células de acordo com os marcadores de superfície, indicando as que reagiram positivamente para cada uma das fluorescências.

Como em cada tubo de amostra, existe um número conhecido de partículas de referência conjugadas com substâncias fluorescentes, é possível contar o número absoluto de linfócitos. Essas partículas atuam como um padrão para a quantificação das células. Como o aparelho lê a fluorescência tanto das partículas de referência quanto das células, conhecendo-se a quantidade de partículas, pode-se calcular o número absoluto de células (SANCHES, 1996).

2.3.4 . Determinação quantitativa do RNA do HIV (Carga Viral)

A determinação do número de cópias do RNA do HIV por mm³ foi realizada pelo sistema NUCLISENS HIV-1 QT - NASBA DIAGNOSTICS, Organon Teknika - EUA.

O tempo entre a coleta sanguínea e o início do processo foi de no máximo 4 horas.

O tubo contendo 2 ml de sangue mais EDTA foi centrifugado (Excelsa II 206 MP®) a 2.220 rotações por minuto durante 10 minutos. Após, 1 ml do soro foi adicionado ao tampão lise e iniciado então o processo de quantificação do RNA do HIV, que compreende quatro fases distintas: Libertação, isolamento, amplificação e detecção dos ácidos nucléicos.

- *Libertação dos ácidos nucléicos:* A amostra é adicionada ao tampão de lise, nuclisens lysis buffer, que contém tiocianato de guanidina e triton x-100. São desintegradas quaisquer partículas virais e células e inativadas quaisquer RNAases e DNAases presentes na amostra. Os ácidos nucléicos são libertados.

- *Isolamento dos ácidos nucléicos:* Ao tampão de lise contendo os ácidos libertados são adicionados três RNA sintéticos (Qa, Qb, Qc) de concentração conhecida, respectivamente, alta, média e baixa. Estes RNAs servem como calibradores internos e cada um difere do HIV de tipo selvagem WT (wild type) em apenas uma pequena seqüência. Em meio salino de elevada concentração, todos os ácidos nucléicos presentes no tampão, incluindo os calibradores, se ligam às partículas de dióxido de silício. Estas partículas que funcionam como fase sólida, são lavadas diversas vezes.

- *Amplificação do ácido nucléico:* Qualquer RNA de HIVWT nos ácidos nucléicos é co-amplificado com os três calibradores internos. A amplificação baseia-se na transcrição repetida, ou seja, são sintetizadas múltiplas cópias de cada WT e da seqüência alvo do calibrador de RNA, pela polimerase de RNA do T 7 através de uma molécula de DNA intermediária que contém o promotor de cadeia dupla para a polimerase de RNA do T 7. Cada cópia de RNA transcrita entra num novo ciclo de amplificação.

O intermediário de DNA é formado ligando um iniciador ("primer") ao molde do RNA, estendendo o primer através da AMV-RT (Transcriptase Reversa do Vírus da Mieloblastose Aviária) para formar um dúplex

RNA-DNA, degradando a cadeia de RNA do dúpex com RNAase H, ligando um segundo primer à cadeia de DNA que permaneceu, e estendendo o segundo primer para formar o promotor de dupla cadeia para a polimerase de RNA do T7 necessário à transcrição. Uma vez começada a transcrição, os transcritos de RNA que são "negativos" do RNA originalmente presente na amostra, serão submetidos ao mesmo processo, mas neste caso a extensão não é restrita ao segundo primer uma vez que o produto de extensão do primeiro primer também será estendido.

Os primers (um dos quais contém a seqüência do promotor para a polimerase de RNA do T7), são complementares de duas partes diferentes do RNA do HIV.

Uma vez que a tecnologia NASBA não requer separação de cadeia, a amplificação é isotérmica e contínua.

- *Detecção dos ácidos nucléicos*: A detecção do RNA do HIV presente na amostra baseia-se no princípio de eletroquimioluminescência do leitor nuclisens reader.

Para diferenciar os amplificadores (WT, Qa, Qb e Qc), são adicionadas alíquotas da amostra amplificada, a quatro soluções de hibridação, cada uma específica para um dos amplificadores. Aqui, os respectivos amplificadores são hibridados com uma esfera-oligo (isto é, um oligo, ligado a esferas paramagnéticas revestidas com estreptavidina que atuam como fase sólida) e uma sonda marcada com rutênio. As esferas paramagnéticas que transportam os complexos amplificado hibridado/sonda são capturados à superfície de um eletrodo por meio de um campo magnético.

A voltagem aplicada a este eletrodo desencadeia a reação de eletroquimioluminescência.

A luz emitida é proporcional à quantidade de amplificado. Os cálculos baseados nas quantidades relativas dos quatro amplificadores revelam a quantidade de RNA de HIV originalmente presente na amostra.

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados são mostrados em tabelas e figuras. Foram utilizadas como medidas de tendência central a média, a mediana e a moda, e como medidas de dispersão, o desvio padrão e os limites extremos das variáveis estudadas.

Na análise estatística, foi utilizado para avaliar a diferença de proporções, o teste exato de Fisher, bicaudal .

Para a comparação dos níveis séricos de IgE entre os fatores estudados, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney, mais apropriado devido à grande amplitude de variação dos valores obtidos.

Em todas as análises efetuadas, as estatísticas calculadas foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

IV. RESULTADOS

A população estudada constituiu-se de 29 crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), acompanhadas no Ambulatório de Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, as quais satisfizeram os critérios de inclusão no estudo.

1. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Os dados referentes às características gerais dos pacientes estudados, como cor, sexo, idade e via de transmissão da infecção, são mostrados no Anexo 7.

1.1. QUANTO À COR DA PELE

A cor dos pacientes estudados distribuiu-se conforme mostra a figura 1, havendo predomínio da raça branca ($p < 0,0005$).

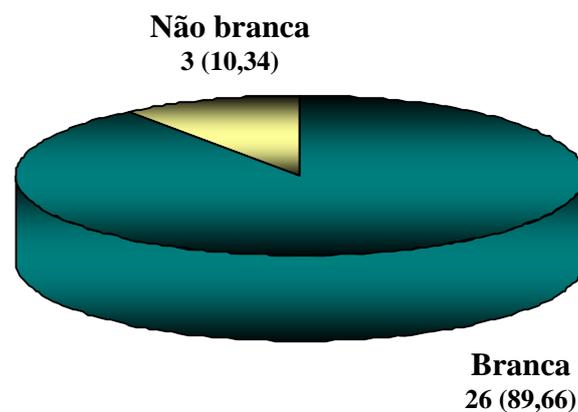


FIGURA 1 - Distribuição dos pacientes estudados, segundo cor da pele

1.2. QUANTO AO SEXO

A distribuição dos pacientes segundo o sexo é mostrada na figura 2, não havendo diferença com significância estatística ($p > 0,05$).

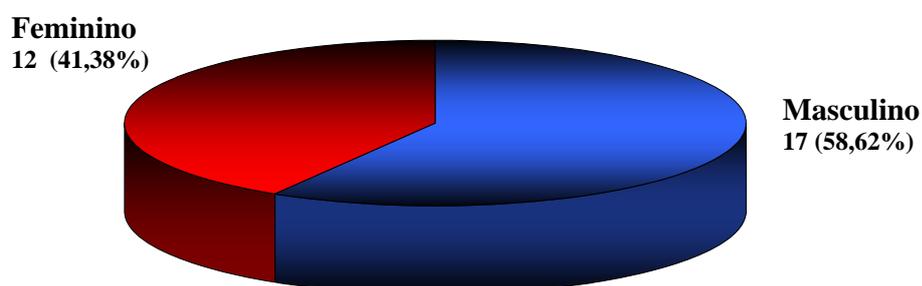


FIGURA 2 - Distribuição dos pacientes estudados, segundo sexo

1.3. QUANTO ÀS FAIXAS ETÁRIAS

A distribuição dos pacientes em faixas etárias é mostrada na figura 3, e a média de idade foi de 56 meses (4 anos e 8 meses), variando de 3 a 182 meses (15 anos e 2 meses).

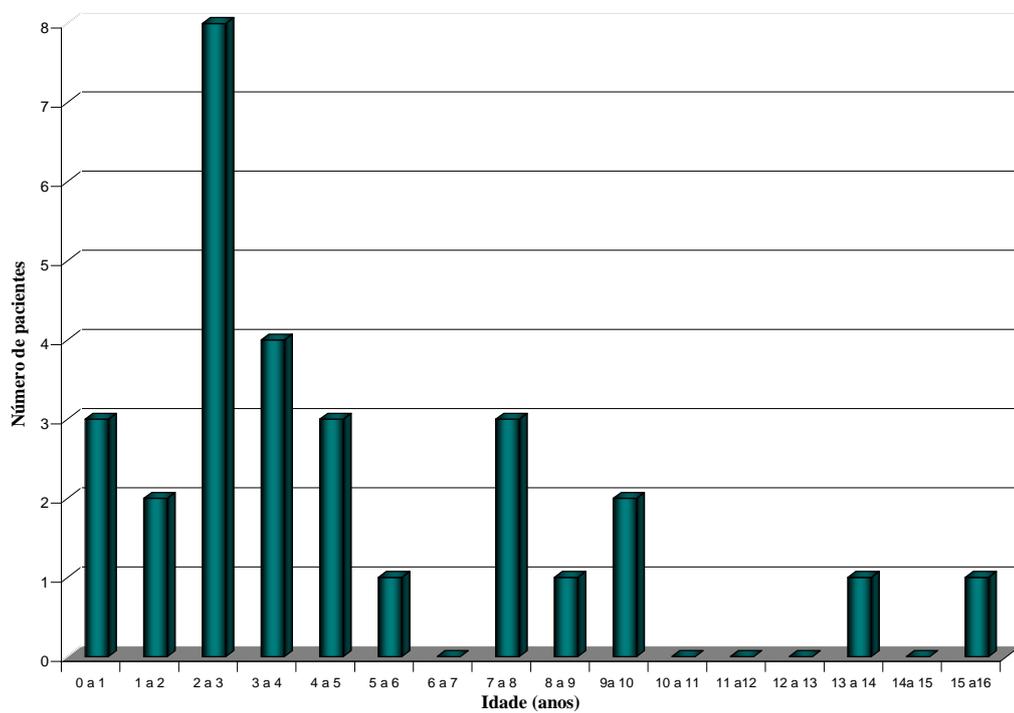


FIGURA 3 - Distribuição dos pacientes estudados, segundo faixa etária em anos.

1.4. QUANTO À PROCEDÊNCIA

Quando à cidade de origem, as crianças encontravam-se distribuídas conforme mostra a tabela 1.

TABELA 1 - Distribuição dos pacientes segundo cidade de origem.

CIDADES	NÚMERO DE PACIENTES
Bauru	2
Botucatu	2
Brotas	1
Cesário Lange	1
Conchas	2
Goiânia	1
Iaras	1
Itaí	1
Itapetininga	1
Jaú	3
Leme	1
Lençóis Paulista	3
Mineiros do Tietê	1
Paraguaçu Paulista	1
Pereira	2
Piraju	2
Santa Cruz do Rio Pardo	1
Taquarituba	1
Tatuí	2
TOTAL	29

1.5. QUANTO À VIA DE TRANSMISSÃO

Como mostra a figura 4, a maioria dos pacientes contraiu a infecção através de transmissão vertical ($p < 0,0005$).

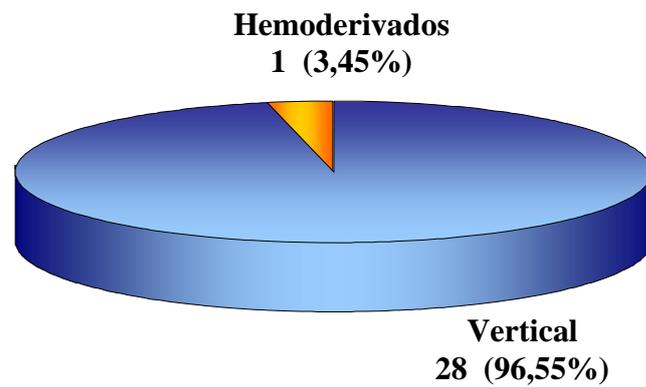


FIGURA 4 - Distribuição dos pacientes, segundo via de transmissão.

1.6. QUANTO ÀS CATEGORIAS CLÍNICAS E IMUNOLÓGICAS

As crianças apresentavam-se distribuídas quanto às categoria clínicas e imunológicas, segundo o critério do CDC de 1994 (anexo 1 e 2) conforme mostram as figuras 5 e 6. Não houve diferença com significância estatística entre a frequência de pacientes nas categorias clínicas N, A, B e C ($p > 0,05$). Entre frequência nas categorias imunológicas 1 e 2 encontramos diferença significativa ($p < 0,05$), o mesmo não ocorrendo entre as categorias 1 e 3 e 2 e 3 ($p > 0,05$). Os dados referentes a todos os pacientes são mostrados no anexo 8.

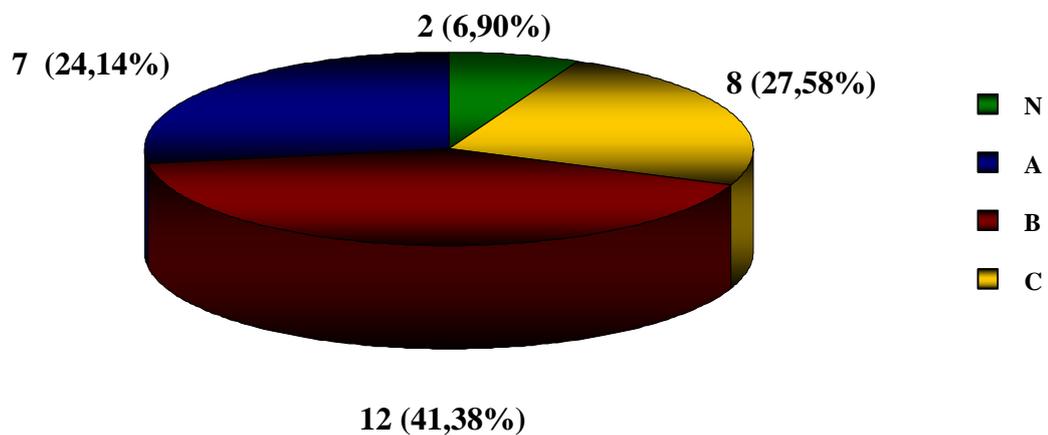


FIGURA 5 - Distribuição dos pacientes segundo categorias clínicas.

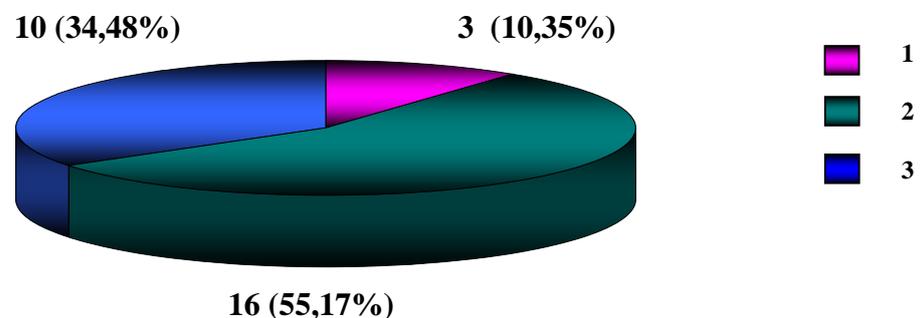


FIGURA 6 – Distribuição dos pacientes segundo categorias imunológicas.

1.7. QUANTO À TERAPIA ANTIRETROVIRAL

A distribuição dos pacientes segundo a terapia antiretroviral empregada no período da realização do estudo é mostrada na figura 7. Os dados referentes a todos os pacientes encontram-se no anexo 9.

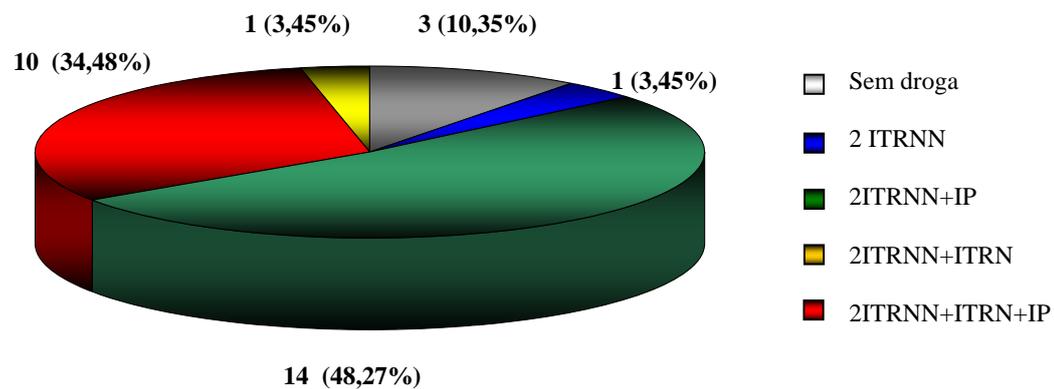


FIGURA 7 - Distribuição dos pacientes segundo medicação anti-retroviral empregada.

2. MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS

Os dados obtidos após aplicação do questionário alergológico e realização de teste de hipersensibilidade imediata, em todos os pacientes, são mostrados no anexo 10.

2.1. QUANTO À HISTÓRIA PESSOAL DE ALERGIA

Com a aplicação do questionário alergológico, encontramos história positiva de manifestações alérgicas em 11 crianças (37,93%), conforme mostra a tabela 2.

TABELA 2 - Distribuição dos pacientes segundo história positiva de manifestações alérgicas.

MANIFESTAÇÕES	N	(%)
Rinite	6	20,69
Asma	2	6,90
Rinite + Asma	3	10,34
Dermatite Atópica	0	0
Conjuntivite Alérgica	0	0
TOTAL	11	37,93

2.2 QUANTO À RESPOSTA AOS TESTES CUTÂNEOS DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

O teste alérgico foi realizado nas 29 crianças e resultou positivo em 4 delas (13,79%), todas estas com história positiva de alergia. A positividade para os alérgenos testados é mostrada na tabela 3.

TABELA 3 - Distribuição dos pacientes com teste alérgico cutâneo positivo segundo aeroalérgenos testados.

AEROALÉRGENOS	N	%
D. farinae	4	100
D. pteronissinus	2	50
Blomia tropicalis	2	50
Poeira doméstica	1	25
Fungos II	0	0
Blatella germanica	0	0

Uma criança apresentou positividade para os quatro primeiros alérgenos e duas crianças apresentaram positividade para os três primeiros alérgenos. O restante apresentou positividade para somente um antígeno.

3. EXAMES LABORATORIAIS

3.1. ANÁLISE DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IgE

Os níveis séricos de IgE total dos 29 pacientes são mostrados no anexo 8, e variaram de 0,9 a 3369 UI/ml. A média foi de 400,20, a mediana de 91,49 e o desvio padrão de 732,29.

Quando o valor de IgE obtido para cada paciente foi comparado ao valor de referência de normalidade para a faixa etária, encontramos 17 crianças (58,62%) com IgE elevada e 12 (41,38%) com valores dentro da normalidade. Os valores nestes dois grupos possuíam uma amplitude de variação muito grande, impedindo deste modo que fossem avaliados através de um teste paramétrico. Utilizando-se, então, um teste não paramétrico, de Mann-Whitney, encontrou-se diferença com significância estatística ($p = 0,000006$) entre os valores de IgE nestes dois grupos.

3.2. ANÁLISE DOS NÍVEIS DE IgE EM RELAÇÃO À COR DOS PACIENTES

A distribuição dos pacientes segundo o nível de IgE e cor da pele é apresentada na tabela 4, e as medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE segundo a cor da pele são apresentadas na tabela 5.

TABELA 4 - Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e cor da pele.

COR	NÍVEIS DE IgE		
	NORMAL (%)	ELEVADA (%)	TOTAL (%)
Branca	12 (46,15)	14 (53,85)	26 (100)
Não branca	0 (0)	3 (100)	3 (100)
TOTAL	12	17	29

Não houve diferença significativa entre a frequência de pacientes com IgE elevada e normal nos indivíduos de cor branca e não branca ($p = 0,246$).

TABELA 5 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE dos pacientes estudados, segundo a cor da pele.

MEDIDAS	RAÇA	
	BRANCA	NÃO BRANCA
Número	26	3
Valor Mínimo	0,90	184,30
Média	375,98	731,10
Mediana	86,85	576,00
Moda	0,90	184,30
Desvio Padrão	755,70	638,63
Valor Máximo	3369,00	1433,00

Não houve diferença com significância estatística entre os valores de IgE nos pacientes da cor branca e não - branca ($p = 0,77$).

3.3 ANÁLISE DOS NÍVEIS DE IgE EM RELAÇÃO AO SEXO DOS PACIENTES

As medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE e a distribuição dos pacientes segundo valores de IgE e sexo são mostrados na tabela 6 e 7 respectivamente.

TABELA 6 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE dos pacientes estudados, segundo sexo.

MEDIDAS	SEXO	
	MASCULINO	FEMININO
Número	17	12
Valor Mínimo	0,90	20,69
Média	372,03	298,60
Mediana	170,10	46,63
Moda	170,10	20,69
Desvio Padrão	524,24	494,84
Valor Máximo	1787	3369,00

Não houve diferença significativa entre os valores de IgE nas crianças do sexo masculino e feminino ($p = 0,08$).

TABELA 7 - Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e sexo.

SEXO	NÍVEIS DE IgE		
	NORMAL (%)	ELEVADA (%)	TOTAL (%)
Masculino	6 (35,29)	11 (64,71)	17 (100)
Feminino	6 (50)	6 (50)	12 (100)
TOTAL	12	17	29

Não houve diferença significativa entre a frequência de pacientes com IgE elevada e normal nas crianças do sexo masculino e feminino ($p = 0,246$).

3.4 ANÁLISE DOS NÍVEIS DE IgE EM RELAÇÃO À FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES

As medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE segundo faixa etária são mostradas na tabela 8, sendo que as faixas etárias são as mesmas utilizadas na classificação imunológica dos pacientes (CDC, 1994).

TABELA 8 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE segundo faixa etária.

MEDIDAS	FAIXA ETÁRIA		
	<12 MESES	12 A 72 MESES	>72 MESES
Número	3	18	8
Valor Mínimo	0,9	14,00	13,05
Média	9,96	373,57	606,46
Mediana	8,30	128,47	123,75
Moda	0,90	14,00	13,05
Desvio Padrão	9,99	537,87	1151,80
Valor Máximo	20,69	1787,00	3369,00

Nas tabelas 9 e 10, são mostradas as medidas de tendência central e de dispersão das crianças que apresentavam valores de IgE dentro da normalidade e acima da normalidade, respectivamente, distribuídas por faixa etária.

TABELA 9 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE considerados dentro da normalidade segundo faixa etária.

MEDIDAS	FAIXA ETÁRIA		
	<12 MESES	12 A 72 MESES	>72 MESES
Número	3	7	2
Valor Mínimo	0,90	14,00	13,05
Média	9,96	34,96	27,50
Mediana	8,30	39,77	27,50
Moda	0,90	14,00	13,05
Desvio Padrão	9,99	12,97	20,44
Valor Máximo	20,69	51,30	41,96

TABELA 10 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE, considerados acima da normalidade segundo faixa etária.

MEDIDAS	FAIXA ETÁRIA		
	<12 MESES	12 A 72 MESES	>72 MESES
Número	0	11	6
Valor Mínimo	—	79,51	91,49
Média	—	589,05	799,45
Mediana	—	299,10	174,55
Moda	—	79,51	91,49
Desvio Padrão	—	600,32	1295,55
Valor Máximo	—	1787,00	3369,00

Comparando estes valores na faixa etária de 12 a 72 meses e naquela maior de 72 meses, através de teste estatístico não paramétrico, não encontramos diferença significativa ($p = 0,69$).

A distribuição da frequência de pacientes segundo os níveis de IgE e faixa etária é apresentada na tabela 11.

TABELA 11 - Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e faixa etária.

FAIXA ETÁRIA	NÍVEIS DE IgE		
	NORMAL (%)	ELEVADA (%)	TOTAL (%)
<12 meses (I)	3 (100)	0 (0)	3 (100)
13 a 71 meses (II)	7 (38,89)	11 (61,11)	18 (100)
≥ 72 meses (III)	2 (25)	6 (75)	8 (100)
TOTAL	12	17	29

Teste exato de Fisher bicaudal Confronto **I x II** $p = 0,09$; **I x III** $p = 0,06$; **II x III** $p = 0,67$

Portanto, não houve diferença com significância estatística quando comparadas as frequências de pacientes em cada faixa etária.

3. 5. ANÁLISE DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IgE EM RELAÇÃO ÀS CATEGORIAS CLÍNICAS E IMUNOLÓGICAS

Na tabela 12, são mostradas as medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE segundo a categoria imunológica dos pacientes. Amostras com níveis de IgE normais e aquelas com níveis acima da normalidade, são apresentados nas tabelas 13 e 14.

TABELA 12 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE, segundo categoria imunológica do paciente.

MEDIDAS	CATEGORIA IMUNOLÓGICA		
	1	2	3
Número	3	16	10
Valor Mínimo	93,90	13,05	0,90
Média	147,67	357,94	543,57
Mediana	153,60	65,40	135,57
Moda	93,90	13,050	0,90
Desvio Padrão	51,06	574,96	1034,17
Valor Máximo	195,50	1787,00	3369,00

TABELA 13 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE considerados normais, segundo categoria imunológica do paciente.

MEDIDAS	CATEGORIA IMUNOLÓGICA		
	1	2	3
Número	0	8	4
Valor mínimo	—	13,05	0,90
Média	—	29,86	22,68
Mediana	—	28,25	24,03
Moda	—	13,05	0,90
Desvio Padrão	—	14,47	21,11
Valor Máximo	—	51,30	41,76

TABELA 14 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de IgE considerados acima do normal, segundo categoria imunológica do paciente.

MEDIDAS	CATEGORIA IMUNOLÓGICA		
	1	2	3
Número	3	8	6
Valor Mínimo	93,90	79,51	86,85
Média	147,67	686,02	890,82
Mediana	153,60	364,55	405,80
Moda	93,90	79,51	86,85
Desvio Padrão	51,06	679,81	1250,23
Valor Máximo	195,50	1787,00	3369,00

Os valores de IgE nestes dois grupos tiveram uma amplitude de variação muito grande e o número de casos em alguns grupos foi muito pequeno, não sendo possível a comparação através de testes estatísticos paramétricos. Utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparar os valores de IgE, segundo a categoria imunológica nos dois grupos, também não encontramos diferença com significância estatística ($p = 0,89$).

Quando avaliamos a frequência de crianças com IgE elevada e normal pertencentes às categorias imunológicas menos graves (1+2) e àquela mais grave (3), obtivemos os resultados demonstrados na tabela 15, e não encontramos diferença com significância estatística ($p = 1,0$).

TABELA 15 - Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e categoria imunológica.

CATEGORIA	NÍVEIS DE IgE		
	NORMAL (%)	ELEVADA (%)	TOTAL (%)
1 + 2	8 (42,11)	11 (57,89)	19 (100)
3	4 (40)	6 (60)	10 (100)
TOTAL	12	17	29

Quando estes mesmos valores foram avaliados , mas agora comparando-os em dois grupos segundo a categoria clínica da criança , um compreendendo as crianças assintomáticas, as sintomáticas leves mais as moderadas e o outro as sintomáticas graves, não houve novamente diferença com significância estatística ($p = 0,68$), como mostra a tabela 16.

TABELA 16 - Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e categoria clínica.

CATEGORIA	NÍVEIS DE IgE		
	NORMAL (%)	ELEVADA (%)	TOTAL (%)
A + B	8 (38,10)	13 (61,90)	21 (100)
C	4 (50)	4 (50)	8 (100)
TOTAL	12	17	29

3.5.1. Análise dos níveis séricos de IgE em relação à categoria imunológica em duas amostras sanguíneas, no período I e II, em 13 pacientes.

Dos 29 pacientes estudados, 13 possuíam uma dosagem sérica de IgE, contagem de linfócitos T CD4+ e quantificação de RNA viral, anteriores a que foi realizada por nós. Foram comparadas então estas dosagens obtidas em dois períodos diferentes para verificar se havia correlação entre a mudança nos valores de IgE e de categoria imunológica nestes pacientes. A tabela 17 mostra os resultados encontrados.

TABELA 17 - Distribuição dos pacientes avaliados em dois momentos (I e II), segundo variação nos valores de IgE e na categoria imunológica.

CATEGORIA IMUNOLÓGICA (1<2<3)	VALORES DE IgE (I para II)		
	Reduziu	Aumentou	TOTAL
Reduziu (A)	2	2	4
Aumentou (B)	2	2	4
Inalterada (C)	2	3	5
TOTAL	6	7	13

Teste exato de Fisher bicaudal Confronto A x B - p=1,0; A x C - p=1,0; B x C - p=1,0.

Portanto, não houve correlação entre elevação de IgE e mudança de categoria imunológica nestes pacientes.

3. 6. ANÁLISE DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IgE EM RELAÇÃO À CARGA VIRAL DOS PACIENTES

Quando os pacientes foram distribuídos segundo os valores de carga viral (em \log_{10}) e a presença de valores de IgE normais ou elevados, não foi encontrada correlação entre frequência de pacientes com carga viral elevada e níveis elevados de IgE, como mostra a tabela 18. Porém, quando comparados os valores de carga viral (em \log_{10}) no grupo de pacientes com IgE normal com aqueles do grupo com IgE elevada, foi encontrada diferença com significância estatística ($p=0,029$), sendo que os valores de carga viral foram mais baixos nas crianças com IgE elevada.

TABELA 18 - Distribuição dos valores de carga viral (em \log_{10}) segundo níveis de IgE dos pacientes.

IgE	CARGA VIRAL						TOTAL
	1,9*	1,91-2,99	3,0-3,99	4,0-4,99	5,0-5,99	$\geq 6,0$	
Normal	1	1	3	1	4	2	12
Elevada	5	4	3	4	1	0	17
Total	6	5	6	5	5	2	29

* Carga viral indetectável = menos de 80 cópias/ml.

Dividindo os pacientes em dois grupos, um com carga viral abaixo do limite de detecção (<80 cópias/ml) e o outro com carga viral acima do limite de detecção (>80 cópias/ml), também não encontramos diferença em relação aos valores de IgE ($p = 0,35$), como mostra a tabela 19.

TABELA 19 - Distribuição de pacientes segundo níveis de IgE e carga viral (em \log_{10}) abaixo e acima do limite de detecção (80 cópias/ml).

CARGA VIRAL	NÍVEIS DE IgE		
	NORMAL (%)	ELEVADA (%)	TOTAL
Abaixo do Limite	1 (16,67)	5 (83,33)	6
Acima do Limite	11 (47,83)	12 (52,17)	23
TOTAL	12	17	29

3. 7. ANÁLISE DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IgE EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE ALERGIA

Foram consideradas alérgicas as crianças que apresentavam história pessoal de alergia positiva e teste alérgico cutâneo positivo para um ou mais dos antígenos testados.

Não foi encontrada associação entre níveis elevados de IgE e presença de alergia nos pacientes estudados ($p = 0,12$), como mostra a tabela 20.

TABELA 20 - Distribuição dos níveis de IgE segundo questionário alergológico e teste alérgico (TA) cutâneo.

	NÍVEIS DE IgE		
	Normal (%)	Elevada (%)	Total (%)
História +, TA +	0 (0)	4 (100)	4 (100)
História -, TA -	12 (48)	13 (52)	25 (100)
TOTAL	12	17	29

Ainda, analisando os valores de IgE no grupo de crianças com alergia e no grupo sem alergia, através de teste estatístico não paramétrico, também não foi encontrada diferença com significância estatística ($p=0,20$).

V. DISCUSSÃO

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A evolução da doença, após a infecção pelo HIV, é muito variável. A maioria das crianças inicia os sintomas no segundo ano de vida e, atualmente, podem atingir uma sobrevida maior que dez anos. Outras apresentam evolução mais rápida, desenvolvendo sintomas já no primeiro ano de vida, geralmente nos primeiros meses, e em outro grupo, representado pela minoria dos casos, estão as crianças com progressão lenta da doença, que chegam a viver dez anos sem apresentar sinais e sintomas (PALUMBO et al., 1998).

Um dos maiores objetivos das pesquisas, atualmente, é encontrar marcadores alternativos, que indiquem a progressão da doença e que reflitam os efeitos do tratamento sobre a evolução clínica.

Devido à complexidade da doença na infecção pelo HIV, a abordagem do indivíduo infectado deve compreender vários marcadores, cada um refletindo diferentes elementos-chaves na patogênese e servindo coletivamente, como candidatos substitutos de eventos clínicos em ensaios terapêuticos, assim como na prática clínica (LEVY, 1996).

Recentemente, mais atenção tem sido dada à função imunológica e suas correlações com a proteção contra a infecção pelo HIV e a progressão para aids. Nesse sentido, parece ser de fundamental importância a modulação da resposta imune anti-HIV mediada pelas citocinas, e a influência de seus perfis na progressão da infecção para a doença, primeiramente proposta por CLERICI & SHEARER (1994). Ocorreria um desvio na produção de citocinas, com diminuição daquelas de perfil Th1 e elevação das de perfil Th2, e conseqüentemente, progressão para aids.

A elevação da IgE sérica, verificada em alguns estudos em adultos e também em crianças infectadas pelo HIV, poderia estar refletindo

indiretamente este desbalanço das citocinas, sugerindo deste modo, que a dosagem de IgE sérica total talvez possa ser utilizada como mais um marcador de progressão da doença.

Outro aspecto relevante que se refere a estes marcadores é o desenvolvimento do ensaio laboratorial, que deve ser otimizado quanto à sua reprodutividade e custo operacional, principalmente em países em desenvolvimento, onde a pandemia da infecção pelo HIV se comporta de maneira ainda alarmante.

Os custos operacionais dos marcadores utilizados em nossa rotina atualmente, que são a contagem de linfócitos T CD4+ e T CD8+ e a determinação da carga viral plasmática, apesar de serem menores que há alguns anos, ainda são elevados. Um kit para a realização de um exame de quantificação de carga viral custa no mínimo 72 reais por paciente, e a contagem de CD4+ e CD8+, 38 reais. Como no acompanhamento das crianças infectadas estas dosagens são realizadas em média três a quatro vezes ao ano, o gasto anual com marcadores em cada criança é de aproximadamente 500 reais. Já a dosagem de IgE sérica custa em média 5 reais por paciente, e, portanto, se acrescentada aos exames já realizados acarretaria um aumento nos gastos de 20 reais anuais, ou seja, um custo bastante acessível.

Deste modo, estudar se em nosso meio as crianças infectadas pelo HIV apresentam elevação da IgE sérica, e se há correlação deste aumento com progressão da doença, verificando a possibilidade de utilizar esta dosagem como mais um marcador, parece uma idéia interessante, principalmente pela praticidade, disponibilidade e baixo custo da técnica utilizada.

2. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

2.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

2.1.1 Cor da pele

A maioria das crianças avaliadas em nosso estudo são da cor branca (89,66% de brancos e 10,34% de não brancos). Estes dados possivelmente refletem a distribuição racial de nossa população. Dados do Censo Demográfico de 1991 mostram que a população residente na região Sudeste é composta de 62,57% de brancos, 5,83% de negros, 30,26% de pardos, 0,75% de amarelos, 0,05% de índios e 0,54% sem informação, enquanto no município de Botucatu mostram 87,05% de brancos, 3,38% de negros, 9,02% de pardos, 0,26% de amarelos, 0,04% de índios e 0,24% sem informação (IBGE, 2001). Como os observadores são distintos e o critério não é padronizado, variações são esperadas, em um país com população miscigenada.

No Brasil, não temos dados disponíveis a respeito da cor dos infectados pelo HIV, como por exemplo nos EUA, onde os dados mostram que a incidência da infecção em negros é de 3,2 em 100.000 e em brancos de 0,2 em 100.000, não sendo proporcional à distribuição étnica da população geral, mas sofrendo influências das categorias de exposição neste país, que atualmente são representadas por heterossexuais, com prática de sexo sem proteção e usuários de drogas injetáveis, sendo que estas duas situações são mais frequentes na população de menor renda, onde a proporção de negros é maior (LINDERGREN et al., 2000).

2.1.2 Sexo

A distribuição dos pacientes infectados segundo o sexo mostrou maior número de crianças do sexo masculino (58,62%) sobre o do feminino (41,28%), mas sem diferença com significância estatística. Esta proporção é semelhante à observada em dados do Ministério da Saúde sobre o número de casos em aids em menores de 13 anos, que mostra 51,76% de crianças do sexo masculino e 48,24% do sexo feminino (BRASIL - Ministério da Saúde, 2001). Possivelmente estes dados estejam refletindo apenas a proporção de sexos entre os nascidos vivos.

2.1.3 Vias de transmissão

A casuística mostrou que a infecção vertical foi responsável pela maioria dos casos (96,55%), e somente um paciente (3,45%) foi infectado através de hemoderivados. Dados semelhantes são mostrados pelo Ministério da Saúde, onde de 1983 a 2000, a transmissão vertical foi responsável por 80,9% dos casos de aids em crianças menores de 13 anos, e a via sangüínea por 8,1%, sendo 0,2% por uso de drogas injetáveis, 3,6% por hemofilia e 4,3% por transfusão, e apenas 0,1% por via sexual. Estes números demonstram a importância da obrigatoriedade da realização da sorologia anti-HIV em todo o sangue doado, realizada desde 1985, sendo responsável pelo pequeno número de casos de crianças infectadas através de hemoderivados (BRASIL - Ministério da Saúde, 2001).

2.1.4 Faixa etária

A idade dos pacientes estudados variou de três a 182 meses, com média de 56 meses. Três crianças (10,25%) eram menores de um ano de idade, e em todas estas, o diagnóstico da infecção foi feito porque apresentaram manifestações clínicas da doença ainda nos primeiros seis meses de vida . Na

faixa etária de dois a seis anos, encontramos 62,07% de nossos pacientes, 20,69% tinham entre sete a dez anos e 6,89% entre 13 a 16 anos.

Dados do Ministério da Saúde, distribuindo os casos de aids por faixa etária, mostram 82,0% das crianças entre zero e cinco anos e 18,0% entre cinco e 12 anos. Se fizermos essa divisão de faixa etária em nossa amostra, obtemos 74,1% entre zero a cinco anos e 25,5% entre 5 e 12 anos, excluindo nesta comparação os dois pacientes com idade maior de 12 anos (BRASIL - Ministério da Saúde, 2001).

Essa menor proporção de pacientes na faixa etária maior de cinco anos possivelmente reflete a história natural da infecção. No início da epidemia, o diagnóstico de infecção pelo HIV na criança era feito muito tardiamente, quando os estágios clínicos e imunológicos já eram bastante avançados, as medicações disponíveis eram poucas e menos eficazes. Com o progresso científico adquirido ao longo dos anos, aplicado no diagnóstico e intervenção precoces nestas crianças, na utilização de combinações de potentes drogas antivirais e na profilaxia das infecções oportunistas, a sobrevida destas torna-se cada vez maior. Há aproximadamente dez anos a taxa de óbito nestas crianças vem declinando, mas com maior intensidade nos últimos cinco anos. Já a taxa de infecção vertical vem diminuindo nos últimos quatro anos, após a utilização do protocolo ACTG 076 nas gestantes infectadas. É esperado que nos próximos anos essa distribuição de crianças infectadas por faixa etária se modifique, concentrando a maior parte delas em faixas etárias maiores.

2. 1. 5 Categorias Clínicas e Imunológicas

Quando distribuídos por categorias clínicas, o maior número de pacientes (41,38%) encontra-se na categoria B (sintomas moderados) e o menor número (6,9%) na N (assintomática). A distribuição de pacientes entre as categorias A (sintomas leves) e C (sintomas graves) foi respectivamente 24,14% e

17,58%. Quando comparadas as frequências de pacientes em cada categoria, não encontramos diferença com significância estatística, mas quando agrupados em duas categorias clínicas, uma mais leve, composta pelas categorias N, A e B e outra mais grave, composta pela categoria C, encontramos 72,42% na categoria mais leve e 27,58% na mais grave, havendo diferença com significância estatística, mostrando que os pacientes avaliados se encontravam predominantemente nas categorias clínicas menos graves.

Quanto às categorias imunológicas, somente 10,3% encontravam-se na categoria 1 (sem imunossupressão), a maior parte, 55,2% na 2 (imunossupressão moderada) e 34,5% na 3 (imunossupressão grave). Deste modo, verificamos que a maior parte de nossos pacientes (89,7%) apresentavam-se com algum grau de imunossupressão.

2.2 MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS

Nesta última década, com o aumento na sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV, alguns autores observaram que estes indivíduos tinham uma maior propensão para desenvolver sintomas alérgicos, como rash cutâneo, rinite, sinusite e asma. Desde então, vários estudos analisam a prevalência de sintomas alérgicos em pacientes com infecção pelo HIV e sua relação com a deterioração do sistema imune.

Para a avaliação de alergia, seja em adulto ou em criança, geralmente são consideradas duas variáveis: a presença de manifestações alérgicas a partir de respostas a questionários, e medidas mais objetivas, como resposta aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e/ou determinações dos níveis de IgE sérica específica.

Deste modo, após aplicação de questionário alergológico, nas 29 crianças estudadas, obtivemos história positiva de manifestações alérgicas em 11

delas (37,93%), sendo que seis (20,69%) apresentavam sintomas de rinite alérgica, duas (6,89%) de asma e três (10,35%) de asma associada à rinite. Nenhuma criança apresentou história de dermatite atópica e conjuntivite alérgica.

No Brasil, estudo multicêntrico empregando questionário padronizado do “International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), realizado em várias cidades brasileiras, entrevistando 13.204 crianças na faixa etária de seis a sete anos, encontrou prevalência de asma de 4,7 a 20,7%; já na faixa etária de 13 a 14 anos, entre 17.555 adolescentes entrevistados, a prevalência cumulativa da doença variou de 4,8 a 21,9% (SOLÉ, 1997). Em São Paulo, a prevalência de asma foi de 13,2%, em Curitiba de 15,7% e em Uberlândia de 15,0% na faixa etária de seis a sete anos. Já a associação de asma e rinite na cidade de Uberlândia ocorreu em 21,3% e 39,1% respectivamente nos grupos de seis a sete anos e 13 a 14 anos (SOLOGUREN et al., 2000). Em relação à rinite alérgica, nestas mesmas faixas etárias, SILVEIRA (1998) encontrou em Uberlândia uma prevalência de 13,2% e 18,1% respectivamente, enquanto YAMADA (1998), em São Paulo, verificou uma prevalência de 34,7% na faixa etária de seis a sete anos, e VANA(1998) na mesma região encontrou frequência de 30% na faixa etária de 13 a 14 anos, todos utilizando o ISAAC.

Desta maneira, a prevalência de sintomas alérgicos, verificada através de aplicação de questionário alergológico, nas crianças infectadas pelo HIV avaliadas em nosso estudo, foi semelhante àquela encontrada na população pediátrica geral em nosso meio para a rinite alérgica, e menor do que a encontrada para a asma.

Em adultos infectados pelo HIV, a prevalência de manifestações alérgicas verificada através da aplicação de questionário alergológico, foi estudada por WRIGHT et al. (1990) e ISRAEL-BIET (1992), que não encontraram diferença entre o grupo de indivíduos infectados e o grupo controle.

Quanto às crianças infectadas pelo HIV, ELLAURIE et al. (1995), avaliando 130 crianças com idade entre dois meses e 11 anos, e aplicando questionário, mostraram que 27,0% destas crianças apresentavam sibilos recorrentes, sem diferença entre o grupo com contagem de células CD4+ normal e com CD4+ baixo. Já VIGANO et al. (1995), estudando 58 crianças infectadas e 35 soro-reversoras (como grupo controle) na faixa etária de quatro meses a 11 anos, encontraram prevalência de 5,2% de sintomas alérgicos no grupo de infectados e 5,7% no grupo controle. SECORD et al. (1996) encontraram uma prevalência mais elevada de sintomas alérgicos, de aproximadamente 70,0%, nas crianças de seis meses a 13 anos estudadas.

Já de MARTINO et al. (1999b), avaliando 31 crianças de dez a 136 meses infectadas pelo HIV, encontraram 6,15% delas com história positiva para asma e nenhuma para dermatite atópica.

Como se pode observar, a prevalência de manifestações alérgicas nas crianças infectadas pelo HIV é muito variável entre os estudos. Talvez isto se explique pela diferença metodológica, como enfoques diferentes às perguntas nos questionários aplicados. Por outro lado, as questões são respondidas pelos pais, ou nas crianças que já são órfãs, por um responsável, que muitas vezes não têm informações precisas, e ainda as respostas afirmativas dependem da valorização dos sintomas por parte de quem responde ao questionário. Um exemplo: para uma mãe, a coriza nasal constante de seu filho pode ser interpretada como normal, enquanto para outra não. Por fim, as crianças infectadas pelo HIV muitas vezes apresentam infecções de vias aéreas superiores de repetição, processos pulmonares infecciosos e quadros cutâneos cujos sintomas podem ser confundidos com aqueles de doenças alérgicas.

Deste modo, para obter maior precisão no diagnóstico de alergia nestas crianças, foi aplicado teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, que, quando corretamente realizado, pode atingir sensibilidade de 97,0% e

especificidade de 94,0% (NIEROP et al., 1981). O resultado foi positivo em quatro crianças (13,79%), sendo que 100% das crianças que responderam ao teste reagiram ao *Dermatophagoides farinae*, 50,0% ao *Dermatophagoides pteronyssinus* e à *Blomia tropicalis* e 25% à poeira doméstica, e nenhuma criança reagiu à mistura de fungos II e à *Blatella germanica*. Estes resultados possivelmente refletem a fauna acarina em nossa região, que não é conhecida até o momento. Em alguns estudos brasileiros, o *Dermatophagoides pteronyssinus* predomina sobre as demais espécies acarinas (ARRUDA et al., 1991; RIZZO et al., 1995). Já CORREA (2000) encontrou 89,0% de positividade para *Dermatophagoides farinae* e 63,0% para a *Dermatophagoides pteronyssinus*, em adultos alérgicos, pais dos recém-nascidos avaliados no estudo, residentes na região de Botucatu, em São Paulo.

Quanto à prevalência de positividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata em crianças infectadas pelo HIV, os resultados da literatura são muito variáveis. VIGANO et al. (1995), estudando 58 crianças infectadas e 35 soro-reversoras, com idade entre quatro meses e 11 anos, não encontraram positividade para o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata em nenhuma criança de ambos os grupos. Também ONORATO et al. (1999) não encontraram nenhum teste alérgico cutâneo positivo nas 38 crianças infectadas estudadas com idade de um a 13 anos. Por outro lado, BACOT et al. (1997) encontraram positividade em 28,0% dos testes cutâneos para os aeroalérgenos localmente relevantes, sendo que os pólenes foram responsáveis por 83,0% dos casos, em 43 crianças infectadas, com idade variando de três a 20 anos, ou seja, uma prevalência maior que aquela encontrada na população em geral, que em um grande estudo epidemiológico local, variou de 17,0 a 22,0% (BARBEE et al., 1976), enquanto outro estudo, mostrou uma taxa de positividade nos habitantes da mesma região entre três e 10,0% em crianças menores de 14 anos (CSERHATI et al., 1983). Talvez esta maior prevalência no estudo de BACOT et al. (1997) reflita em parte a estação do ano em que foi realizado, causando uma maior sensibilização destas crianças aos pólenes.

No Brasil, não temos estudos epidemiológicos mostrando a prevalência de positividade do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata na população geral, não nos possibilitando desta forma, concluir se as crianças infectadas pelo HIV avaliadas têm maior ou menor prevalência de alergia, quando esta é verificada através de teste alérgico cutâneo.

2.3 DOSAGEM SÉRICA DE IgE

Elevação dos níveis séricos de IgE em adultos com aids foi observado já no início da epidemia (AMMAN et al., 1983) e confirmada anos após por outros estudos (WRIGTH et al., 1990; LUCEY et al., 1990; ISRAELBIET et al., 1992; SMALL et al., 1998; AGARWALL & MARSHALL 1998; RANCINAM et al., 1998).

Análises dessa imunoglobulina em crianças infectadas pelo HIV também mostram elevação de seus níveis.

O presente estudo encontrou valores de IgE variando entre 0,9 e 3.369 UI/ml, e média de 400,2 UI/ml. Não podemos comparar estes valores àqueles encontrados em outros trabalhos da literatura porque o método de dosagem foi diferente em cada um deles.

Quando comparamos o valor de IgE obtido em cada paciente com aquele considerado normal para a faixa etária, encontramos 17 (58,62%) das 29 crianças com IgE elevada, resultado semelhante ao encontrado por VIGANO et al. (1995), que foi de 54% das 58 crianças infectadas avaliadas, com idade entre quatro meses a 11 anos e média de 60 meses, com IgE elevada. Proporções menores foram encontradas por outros autores, como BACOT et al. (1997) com 40,0% em crianças maiores de três anos, com idade média de 96 meses; KOUTSONIKOLIS et al. (1996) com 31,0% na faixa etária de sete a 150 meses e

média de 49 meses; de MARTINO et al. (1999a) com 27,7% em crianças entre 13 a 142 meses e média de idade de 61 meses, e SECORD et al. (1996) com 26,0% em pacientes de seis meses a 13 anos e média de 80 meses. Valores elevados de IgE foram encontrados em 78,0% das 150 crianças infectadas pelo HIV, de 18 meses a cinco anos e média de 31 meses, estudadas por LYAMUYA et al. (1999), quando comparadas ao grupo controle composto por 149 crianças não infectadas pelo HIV pertencentes à mesma faixa etária. Estas diferenças podem ser explicadas em parte pela diversidade da composição das amostras, como a idade e as condições clínicas e imunológicas dos pacientes, que sabidamente interferem na produção de IgE, assim como a interpretação dos dados e o critério para considerar o valor de IgE normal ou elevado em cada estudo. Entretanto, este último aspecto provavelmente tem uma menor participação nesta diversidade dos resultados, já que a grande maioria dos estudos utilizou como no nosso, o seguinte critério: crianças consideradas como tendo valores elevados de IgE foram aquelas cujos níveis estavam acima do limite de 95% de confiança dos valores referentes à sua faixa etária em dados previamente estabelecidos.

Dividindo as crianças em dois grupos, um com dosagem de IgE dentro da normalidade, e outro com IgE elevada, e comparando estes valores, encontramos diferença com significância estatística ($p = 0,000006$) entre os dois grupos, mostrando que quando ocorre elevação desta imunoglobulina, estes valores estão muito aumentados em relação à normalidade.

Desta maneira, nosso estudo suporta a observação de que os níveis séricos de IgE estão marcadamente elevados em uma grande parte das crianças infectadas pelo HIV, concordando com os dados existentes na literatura.

2. 3. 1 Análise dos níveis de IgE em relação à cor da pele dos pacientes

O nível sérico total de IgE é influenciado por inúmeros fatores, dentre eles possivelmente a cor do indivíduo. Já no sangue de cordão umbelical,

alguns autores puderam demonstrar que a elevação da IgE foi maior nos recém-nascidos da cor preta em comparação com os da cor branca (OWNBY et al., 1991). CORREA (2000), avaliando recém-nascidos de Botucatu - SP, encontrou valores de IgE no cordão umbelical e sérico no terceiro dia de vida maiores nas crianças da raça negra em comparação com as da raça branca. Um outro estudo envolvendo brancos e negros vivendo nos Estados Unidos, mostrou níveis elevados de IgE nos indivíduos da raça negra em todas as faixas etárias (GRUNDBACHER & MASSIE, 1985).

Em todos os estudos consultados na literatura, avaliando a IgE em crianças infectadas pelo HIV, não há comparação entre os valores de IgE nos indivíduos brancos e não brancos.

Em nosso estudo, todas as três crianças participantes que eram da cor preta, possuíam níveis elevados de IgE, mas quando comparamos os valores desta imunoglobulina neste grupo e no de crianças brancas, não encontramos diferença com significância estatística. Possivelmente se em nossa amostra houvesse um número maior de crianças pretas, em condições comparáveis àquelas das crianças brancas, esta diferença poderia ter sido observada. Portanto, este é um fator importante que deve ser levado em conta nos estudos referentes à IgE, já que pode interferir na interpretação dos resultados.

2.3.2 Análise dos níveis de IgE em relação ao sexo dos pacientes

Alguns estudos em adultos mostram um nível de IgE significativamente mais elevado em homens em relação às mulheres, mas esta diferença pode estar relacionada simplesmente às diferenças na frequência de tabagismo entre os dois sexos, já que este último fator sabidamente interfere nos níveis séricos de IgE (OMENAAS et al., 1994).

Já em crianças, KIMPEN et al. (1989) estudaram 5305 amostras de sangue de cordão, sendo 2617 do sexo masculino e encontraram diferença estatística significativa em relação ao sexo, com valores elevados em lactentes do sexo masculino. CRONER et al. (1982), HALONEN et al. (1991) HANSEN et al. (1992 a) também encontraram resultados semelhantes. Outros autores não encontraram diferença nos níveis de IgE de cordão de lactentes masculinos e femininos (ALAWAR et al., 1991; MANCINI et al., 1996).

LINDBERG & ARROYAVE (1986) também não encontraram diferença significativa nos níveis de IgE em relação ao sexo, em estudo prospectivo de lactentes a partir de um ano de idade até a adolescência.

Os estudos existentes na literatura, em crianças infectadas pelo HIV, avaliando o nível de IgE, não comparam estes valores entre o sexo masculino e feminino. Já em nosso estudo, não houve diferença entre a frequência de IgE elevada quando comparamos o sexo masculino e o feminino. Também os valores de IgE, elevada ou não, não foram diferentes nas crianças do sexo masculino e feminino. Ressaltamos o tamanho de nossa amostra, portanto estes valores poderiam ser diferentes numa população maior de crianças.

2.3.3 Análise dos níveis de IgE em relação à faixa etária dos pacientes

O feto humano é capaz de produzir IgE a partir da 11^a semana de gestação, ainda que em condições normais, pequena quantidade de IgE seja produzida até o nascimento (MILLER et al., 1973). A produção limitada de IgE aparentemente é devida à estimulação antigênica do feto também limitada, e quando esta ocorre, a IgE pode ser detectada já no sangue de cordão, como mostrou WEIL et al. (1983), que dosando IgE no sangue de cordão de recém-nascidos de mães infectadas pela microfilária, encontraram em 25% destes, IgE específica anti-filária, mostrando que um estímulo antigênico suficientemente potente induz a produção de IgE ainda intra-útero em muitos recém-nascidos.

Após o nascimento, a concentração sérica de IgE aumenta gradualmente e atinge valores máximos entre dez e 15 anos (LINDBERG & ARROYAVE, 1986), isto em condições normais ou ainda sob estimulação de alérgenos, mas como seria este perfil segundo a faixa etária em crianças sob outro tipo de estimulação antigênica, como a infecção pelo HIV?

No presente estudo, os pacientes foram distribuídos em três faixas etárias: menores de 12 meses, com três crianças pertencentes a este grupo; de 12 a 72 meses, com 18 crianças, e maior de 72 meses, com 8 crianças. Observamos que os valores tiveram uma amplitude de variação muito grande, e que foram muito baixos no grupo menor de 12 meses e mais elevados nos grupos de crianças maiores de 12 meses, e ainda que a média foi numericamente maior nas faixas etárias maiores, mas sem diferença significativa entre elas. Quando avaliamos somente o grupo de crianças com IgE elevada, distribuídas por faixa etária, encontramos que nenhuma criança menor de 12 meses apresentou IgE elevada, e numericamente a média desta imunoglobulina nas crianças maiores de 72 meses foi maior que naquela de 12 a 72 meses, porém, sem diferença com significância estatística.

A frequência de pacientes com níveis elevados de IgE em cada faixa etária reforça novamente o fato de que nas crianças menores de 12 meses não houve aumento de IgE, talvez porque o número da amostra fosse pequeno ou ainda esteja refletindo a imaturidade do sistema imune destas crianças, todas menores de seis meses, falhando em responder a estímulos antigênicos com a elevação na produção de IgE. Já nas faixas etárias maiores de 12 meses, a frequência de IgE elevada foi bastante alta, mas não houve diferença com significância estatística quando comparadas à frequência de pacientes da mesma faixa etária com valores normais de IgE, talvez pelo pequeno tamanho da amostra.

ELLAURIE et al. (1995) avaliaram 130 crianças infectadas pelo HIV, com faixa etária entre dois meses e 11 anos, sendo 12 (9,0%) delas menores

de 12 meses, e observaram que a IgE se encontrava elevada já aos seis meses de idade, atingia seus valores máximos por volta dos 18 meses, mantinha-se elevada até os seis a sete anos de idade, quando iniciava seu declínio, sendo que esta queda parecia estar associada com a presença de doença em fase terminal, coincidindo com um período de falência total do sistema imune, sugerindo que há a necessidade de preservação de alguma função de células T para que ocorra a produção de IL-4 e conseqüente aumento dos níveis séricos de IgE .

Outros estudos encontrados na literatura não analisam os valores séricos de IgE em relação à faixa etária destas crianças, deixando de contribuir com um dado importante, que é a partir de qual idade este sistema imune, ainda imaturo, é capaz de responder aos diversos estímulos, inclusive com a mudança no padrão de liberação de citocinas, e apresentar deste modo, a elevação sérica de IgE, e portanto, a partir de qual idade este exame laboratorial poderia ser considerado útil no acompanhamento de crianças infectadas pelo HIV..

2.3.4 Análise dos níveis de IgE em relação à presença de alergia nos pacientes

As doenças alérgicas podem ocorrer com freqüência aumentada em adultos com doença progressiva pelo HIV (O'DONNELL et al., 1988). Mas quando se avaliou a relação entre a elevação de IgE e o aumento da prevalência de alergia, em adultos, não foi encontrada relação (WRIGHT et al., 1990; ISRÄELBIET, 1992; MAZZA et al., 1995; GOETZ et al., 1997).

Em crianças infectadas pelo HIV, relação entre IgE elevada e maior prevalência de alergia, verificada através de questionário alergológico associado a teste alérgico cutâneo ou dosagem de IgE específica a determinados alérgenos, também não foi observada (VIGANO et al.; ELLAURIE et al., 1995; KOUTZONIKOLIS et al., 1996; ONORATTO et al., 1999). Já BACCOT et al. (1997), encontraram uma freqüência elevada de crianças infectadas apresentando teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo (28%), em comparação com

taxas de 17% em crianças sadias verificadas em um grande estudo epidemiológico local, mas os autores não correlacionaram este exame à história pessoal de alergia, um parâmetro importante, não permitindo, desta maneira, considerarmos estas crianças como alérgicas; e estes mesmos autores ainda não encontraram relação entre teste cutâneo alérgico positivo e elevação de IgE sérica.

No presente estudo, quatro crianças apresentaram alergia (história positiva mais teste alérgico cutâneo positivo), sendo que todas estas possuíam níveis séricos de IgE elevados. Mas não foi encontrada diferença com significância estatística quanto à presença de alergia no grupo de pacientes com IgE elevada e naquele com IgE normal. Os valores de IgE também não foram mais elevados nos pacientes com alergia.

Desta forma, parece que os níveis elevados de IgE em crianças infectadas pelo HIV não são direcionados contra aeroalérgenos, mas podem refletir IgE anti-HIV específico ou produção inespecífica policlonal de IgE após a infecção pelo HIV. SECORD et al. (1996) analisaram a presença de IgE antígeno-específica contra proteínas do HIV em 17 crianças infectadas e encontraram IgE específica em quatro das sete crianças que apresentavam IgE elevada, sendo que em duas delas foram detectadas IgE anti-p24 associada à anti-gp120 e em uma delas somente IgE anti-p24 .

2.3.5 Análise dos níveis séricos de IgE em relação às categorias clínicas e imunológicas dos pacientes

A maioria dos estudos analisando os níveis séricos de IgE em adultos infectados pelo HIV mostra uma correlação entre estes valores e o número de linfócitos T CD4+, sendo que a média de IgE é significativamente maior no grupo de indivíduos com contagem de CD4+ menor que 200 células/mm³ (LUCHEY et al., 1990; WRIGHT et al., 1990; ISRAEL-BIET et al., 1992; AGARWAL & MARSHALL, 1998; SMALL et al., 1998), sugerindo desta forma

que o nível sérico de IgE poderia ser utilizado como mais um marcador de progressão da doença na infecção pelo HIV em adultos.

Quando estes dois aspectos, IgE e número absoluto de CD4+ ou categoria imunológica, são estudados na criança, os resultados encontrados na literatura são discordantes, talvez pelo método utilizado para a comparação, ou ainda pelo tamanho da amostra em cada grupo de estudo.

Ainda, outra maneira de avaliar a gravidade da doença e a associação com níveis elevados de IgE é através da análise destes valores segundo as categorias clínicas N, A, B e C dos pacientes infectados pelo HIV (Classificação CDC, 1994).

ELLAURIE et al. (1995) num grupo de 130 crianças entre dois meses e 11 anos, e VIGANO et al. (1995), num grupo de 58 crianças entre quatro meses e 11 anos, observaram que os pacientes pertencentes às categorias clínicas mais graves tinham uma média dos valores de IgE maior que a dos pacientes sintomáticos mais leves, mas não encontraram relação entre os valores de IgE sérica e o número absoluto de linfócitos T CD4+. Também BACOT et al. (1997) não conseguiram demonstrar correlação entre os valores médios de IgE e de CD4+, através de regressão linear, num estudo abrangendo 43 crianças maiores de três anos infectadas pelo HIV. O mesmo resultado foi obtido por KOUTSONIKOLIS et al. (1996) em 29 crianças entre sete a 150 meses. Do mesmo modo, LYAMUYA et al. (1999), agora analisando os níveis de IgE e a distribuição em categorias clínicas, em 150 crianças com idade média de 31 meses, não encontraram qualquer associação.

Por outro lado, de MARTINO et al. (1999a), observaram em 54 crianças infectadas pelo HIV entre 13 e 142 meses, uma média de linfócitos T CD4+ menor no grupo que possuía níveis séricos de IgE elevados, enquanto ONORATO et al. (1999) encontraram uma média de IgE menor nos pacientes pertencentes às categorias imunológicas 1 e 2 quando comparados aos da categoria 3.

Em nosso estudo, quando os pacientes foram distribuídos em categorias imunológicas 1, 2, 3 (Classificação CDC, 1994), observamos que a média de IgE foi numericamente maior nos pacientes pertencentes à categoria 3, seguida pela 2 e finalmente pela 1, mas não foi possível comparar estes valores através de testes paramétricos, devido à ampla variação dos valores e também pelo pequeno número de pacientes em um dos grupos. Quando agrupamos os pacientes das categorias 1 e 2 e comparamos os valores de IgE com aqueles pertencentes à categoria 3, utilizando um teste não paramétrico, não encontramos diferença com significância estatística. Avaliando então a frequência de crianças com IgE elevada pertencentes às categorias imunológicas menos graves (1 e 2) e mais grave (3), também não encontramos diferença significativa.

Quando analisamos a frequência de IgE elevada nas categorias mais leves (N, A e B) em relação à grave (C), também não encontramos diferença com significância estatística.

Em todos esses estudos, e também no nosso, a proporção de crianças com sintomatologia grave (C) foi semelhante, variando de 27,6% a 39,5%, e, portanto, este aspecto provavelmente não influenciou na discordância dos resultados obtidos.

Ainda há possibilidade de se explicar esta ausência de relação entre elevação de IgE e diminuição no número absoluto de linfócitos T CD4+ através de uma deficiência qualitativa destes, tais como uma perda de células de memória, defeitos no processamento e apresentação de antígenos ou desbalanço na produção de citocinas, como IL-12 e INF- γ , que podem existir quando a contagem absoluta de células T helper CD4+ ainda é normal, e esta deficiência qualitativa nestas células pode ser mais crítica nas crianças que nos adultos, talvez explicando por que nestes últimos a relação entre IgE e baixa contagem de CD4 sempre é observada (CLERICI & SHEARER, 1993).

Outro aspecto de notável importância é a utilização de drogas anti-retrovirais nessas crianças, porém, esta informação estava disponível em apenas alguns estudos, como o de MARTINO et al. (1999a) e ONORATO et al. (1999) que citaram a utilização de terapia dupla, com inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos, e também VIGANO et al. (1995) que cita a utilização de terapia, mas não as drogas utilizadas, possivelmente, pela época em que foi realizado o estudo, tratava-se de monoterapia com AZT ou dupla com inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos. Quanto aos outros estudos, não temos os dados, mas provavelmente nenhuma destas crianças estavam sob tratamento anti-retroviral altamente ativo, ou seja, incluindo um inibidor de protease, já que sua utilização em crianças foi liberada somente em maio de 1997, período em que todos esses estudos, exceto o de MARTINO e ONORATO (1999) já haviam sido realizados. Contrastando com estes dados da literatura, em nosso estudo 82,75% das crianças estavam sob terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), o que pode ter contribuído para não termos encontrado relação entre IgE elevada e diminuição na contagem de células CD4+. Talvez, o tratamento reestabeleça o número de células, mas não a sua função, e o padrão de liberação de citocinas continue alterado, mantendo os níveis de IgE elevados nestas crianças. Portanto, estudos avaliando este padrão de liberação de citocinas e também da IgE antes e após o tratamento anti-retroviral altamente ativo devem ser realizados.

2.3.6 Análise dos níveis séricos de IgE em relação às categorias imunológicas dos pacientes, em dois períodos diferentes

Monitorização seqüencial dos níveis de IgE pode trazer informações importantes a respeito do sistema imunológico das crianças infectadas pelo HIV. VIGANO et al. (1995) seguiram estas crianças durante um ano com dosagens de IgE a cada três meses e concluíram que níveis de IgE persistentemente elevados se associaram a um maior declínio de células CD4+ e uma maior susceptibilidade às infecções bacterianas.

Associação entre elevação de IgE e queda dos níveis de células CD4⁺ em duas ou três dosagens seriadas também foi observada por KOUTSONIKOLIS et al. (1996), mas numa amostra de apenas quatro crianças.

Quando analisamos duas dosagens seriadas de IgE e contagem de linfócitos T CD4⁺ em 13 dos pacientes, não foi encontrada nenhuma relação entre queda dos níveis de CD4⁺ e elevação da IgE sérica nestes dois períodos. Talvez isto se explique pelo tamanho da amostra, mas possivelmente duas amostras de IgE ainda sejam insuficientes para avaliar o que realmente está ocorrendo no sistema imunológico dessas crianças.

2.3.7 Análise dos níveis séricos de IgE em relação à carga viral dos pacientes

A quantificação do RNA viral, ou seja, a carga viral, é um dos marcadores de progressão mais utilizados atualmente. Seus resultados devem ser interpretados com cautela nas crianças, mas traz informações muito importantes a respeito da cinética da replicação viral no organismo da criança infectada.

Analisamos, então, os níveis séricos de IgE e a carga viral das 29 crianças incluídas no estudo. A análise da distribuição dos pacientes segundo faixas de valores de carga viral e níveis de IgE não encontrou diferença com significância estatística. Dividindo ainda as crianças em dois grupos, um com carga viral indetectável (abaixo de 80 cópias/ml) e outro com carga viral detectável (maior que 80 cópias/ml) e avaliando a distribuição dos pacientes nestes grupos segundo o valor de IgE, também não foi encontrada diferença significativa. Já os valores de carga viral (em log₁₀) dos pacientes com IgE elevada foram significativamente menores do que aqueles das crianças com IgE normal, resultado contrário ao encontrado por de MARTINO et al. (1999a), que encontraram uma média de carga viral (log₁₀) maior no grupo de crianças com IgE elevada, em 54 crianças de 13 a 142 meses.

Talvez esta discordância nos resultados se deva à diferença do tratamento anti-retroviral recebido por estas crianças nos dois estudos. Em nosso grupo, 82,76% das crianças estavam em tratamento anti-retroviral altamente ativo (HAART), enquanto de MARTINO et al.(1999a) referem tratamento em 87% das crianças estudadas e apenas algumas delas, não especificando quantas, encontravam-se em terapia HAART. Possivelmente, valores de carga viral mais baixos nos pacientes com IgE elevada ocorram devido ao fato de que a carga viral não reflete a resposta do sistema imunológico, mas somente a resposta imediata às drogas anti-retrovirais. Já a modulação da IgE ocorre através da liberação de citocinas por linfócitos e macrófagos. Por exemplo, após a introdução de medicação anti-retroviral altamente ativa, a carga viral pode apresentar quedas significativas precocemente após 15 a 30 dias, enquanto para a diminuição na produção de IgE o sistema imune pode levar um período mais longo, se é que essa situação de produção aumentada de IgE pode ser revertida, já que nenhum estudo neste sentido foi realizado.

Assim, no presente estudo, encontramos valores marcadamente elevados de IgE em uma grande parte das crianças infectadas pelo HIV, mas sem relação com categorias clínicas e imunológicas mais graves. Talvez estes resultados tenham sofrido influência do tratamento anti-retroviral recebido por estes pacientes. Ainda verificamos que nestas crianças, a IgE sérica não está elevada devido à presença de alergia.

Portanto, destacamos a importância de analisar não somente um valor isolado de IgE, mas sim dosagens seriadas, que poderão fornecer informações importantes a respeito da ocorrência ou não de alteração de seus níveis após a introdução das drogas anti-retrovirais.

Outro aspecto também relevante é o estudo dos fatores responsáveis por esta elevação de IgE. O desbalanço na produção de citocinas seria o único responsável? Sem dúvida, somente o acompanhamento clínico e laboratorial destas crianças poderá trazer esta resposta.

CONCLUSÕES

-
- 1) Os níveis séricos de IgE mostraram-se elevados em 58,62% das crianças infectadas pelo HIV, acompanhadas no Ambulatório de Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, sendo que estes valores se encontravam muito aumentados em relação à normalidade.
 - 2) Não houve diferença entre os valores de IgE com relação ao sexo ou cor da pele destes pacientes. Já quanto às faixas etárias, nas crianças menores de 12 meses não foi encontrado nenhum valor de IgE elevado. Enquanto na faixa etária de 12 a 72 meses e na maior de 72 meses, encontravam-se aumentados, mas não houve diferença significativa entre estes valores nestas duas faixas etárias.
 - 3) A prevalência de alergia nas crianças infectadas pelo HIV avaliadas foi semelhante à da população geral, e não houve correlação entre aumento de IgE e presença de alergia .
 - 4) Não foi encontrada correlação entre elevação dos níveis séricos de IgE e presença de categorias clínicas e imunológicas mais graves nestes pacientes. Quanto à carga viral, também não foi observada relação entre elevação desta e níveis séricos IgE aumentados.
 - 5) Uma única dosagem de IgE sérica não se associou à gravidade da doença, e, portanto, não deve ser utilizada como marcador de progressão.
-

SUGESTÕES

No presente estudo, foi verificado que os níveis de IgE estão realmente elevados nas crianças infectadas pelo HIV, mas não foi possível verificar correlação com progressão da doença, analisando estes níveis em comparação com a contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral. Talvez o tamanho da amostra tenha influenciado estes resultados, ou ainda a utilização de terapia anti-retroviral altamente ativa na maioria destes pacientes. Entretanto, pode-se concluir que apenas uma dosagem sérica de IgE não é suficiente para determinar gravidade ou progressão da doença.

A dosagem de IgE é um exame laboratorial de fácil realização, de baixo custo, e bastante acessível em nosso meio, e, portanto, sugere-se a realização desta dosagem seriadamente, nas crianças infectadas pelo HIV, associado à dosagem de CD4+ e à carga viral, para que se possa compreender seu verdadeiro valor como marcador de progressão da doença.

A universidade quer pelo maior interesse pela pesquisa, quer pela maior disponibilidade de recursos laboratoriais, torna-se o local potencialmente preparado para que a continuidade desta avaliação ocorra, propiciando o acúmulo de informações que muito contribuirá para a melhor assistência ao doente e melhor conhecimento da doença.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H., POBER, J. S. Cytokines.: ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H., POBER, J. S. *Cellular and Molecular Immunology*. 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000 cap.11, p. 235-69.
- ABRAMS, E. J., WEEDON, J., STTEKETTE, R. W., LAMBERT, G., BAMJI, M., BROWN, T., KALISH, M. L., SCHOENBAUM, E. E., THOMAS, P.A., THEA, D. M. AND NEW YORK CITY COLLABORATIVE STUDY GROUP. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. *J. Infect. Dis.*, v.178, p. 101-8, 1998.
- AGARWAL, S. K., MARSHALL Jr., G. D. *In vivo* alteration in type-1 and type-2 cytokine balance: A possible mechanism for elevated total IgE in HIV-infected patients. *Hum. Immunol.*, v. 59, p. 99-105, 1998.
- ALAWAR, B., KALLA, S., BJORKSTÉN, B. Cord blood IgE levels in the United Arab Emirates. *Pediatr. Allergy Immunol.*, v. 5, p. 59-61, 1994.
- AMMANN, A.J., ABRAMS, D., CONANT, M. Acquired immune dysfunction in homossexual men: immunologic profiles. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, v. 27, p. 315-25, 1983.
- ARRUDA, L. K., RIZZO, M.C., CHAPMAN, M.D., FERNANDEZ-CALDAS, E., BAGGIO, D., PLATTS-MILLS, T. A., NASPITZ, C. K. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil. *Clin. Exp. Allergy*, v. 21, p. 433-9, 1991.

* UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas. **Normas para publicações da UNESP**. São Paulo: Editora UNESP, 1994. V.2: Referências Bibliográficas.
NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **List of journals indexed in Index Medicus**. Washington, 1997. 240p.

-
- BACHARIER, L. B., JABARA, H., GEHA, R. S. Molecular mechanisms of immunoglobulin E regulation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, v. 115, p. 257-69, 1998.
- BACOT, B. K., PAUL, M. E., NAVARRO, M., ABRAMSON, S. L., KLINE, M. W., HANSON, C., ROSENBLAT, H. M., SHEARER, W. T. Objective measures of allergic disease in children with human immunodeficiency virus infection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 100, p. 707-11, 1997.
- BALL, L. M., HARPER, J. I. Atopic eczema in HIV-seropositive haemophiliacs. *Lancet*, v. 2, p. 627-8, 1987.
- BAMJI, M., THEA, D. M., WEEDON, J., KRASINSKI, K., MATHESON, P. B., THOMAS, P., LAMBERT, G., ABRAMS, E. J., STEKETEE, R., HEAGARTY, M. Prospective study of human immunodeficiency virus-1 - related disease among 512 infants born to infected women in New York City. The New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *Pediatr. Infect. Dis.*, v. 15, p. 891-8, 1996.
- BARBEE, R. A., LEBOWITZ, M. D., THOMPSON, H. C., BURROWS, B. Immediate skin-test reactivity in a general population sample. *Ann. Intern. Med.*, v. 84, p. 129-33, 1976.
- BARNHART, H. X., CALDWELL, M. B., THOMAS, P., MASCOLA, L., ORTIZ, I., HSU, H., SCHULTE, J., PARROTT, R., MALDONADO, Y., BYERS, R., AND THE PEDIATRIC SPECTRUM OF DISEASE CLINICAL CONSORTIUM. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: An analysis from the pediatric spectrum disease project. *Pediatrics*, v. 97, p. 710-6, 1996.
-

-
- BARRÉ-SINOUSI, F., CHERMANN, J. C., REY, F., NUGEYRE, M. T., CHARMARET, S., GREUST, J., DAUGUST, C., AXLER-BLIN, C., VIZINET-BRUN, F., ROUZIQUX, C., ROZENBAUM, N., MONTAGNIER, L. Isolation of a new lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science*, v. 220, p., 868-71, 1983.
- BERNSTEIN, L., STORMS, W. W. Practice Parameters for Allergy Diagnostic Testing. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, v. 75, p. 543-625, 1995.
- BIELORY, L. Allergic and immunologic disorders of the eye. In: MIDDLETON, E., REED, C.E., ELLIS, E.F., ADKINSON, N.F., YUNGINGER, J. W., BUSSE, W. W. *Allergy: principles and practice*. 5. ed. St Louis: Mosby, 1998 p. 1148-61.
- BONNEFOY, J. Y., GAUCHAT, J. F., LIFE, P., GRABER, P., AUBRY, J. P., LECOANET-HENCHOZ, S. Regulation of IgE synthesis by CD23/CD221 interation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, v. 107, p. 40-2, 1995.
- BORROW, P., LEWICKI, H., HAHN, B. H., SHAW, G. M., OLDSTONE, M. B. Virus specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Virol.*, v. 68, p. 6103-10, 1994.
- BORROW, P., LEWICKI, H., WEI, X., HORWITZ, M. S., PEFFER, N., MEYERS, H., NELSON, J. A., GAIRIN, J. E., HAHN, B. H., OLDSTONE, M. B., SHAW, G. M. Antiviral pressure exerted by HIV-1 specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. *Nat. Med.*, v. 3, p. 205-11, 1997.
-

-
- BRASIL - Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. *Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças*. Brasília, 2000.
- BRASIL. Ministério da Saúde, 2001. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. *Bol. Epidemiol. AIDS*, 2001.
- BRYSON, Y. J. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions. *AIDS*, v. 10, p. S33-S42, 1996.
- BUSSE, W. W., REED, C. E. Asthma – definition and pathogenesis. In: MIDDLETON, E., REED, C.E., ELLIS, E.F., ADKINSON, N.F., YUNGINGER, J. W., BUSSE, W. W. *Allergy: principles and practice*. 5. ed. St Louis: Mosby, 1998 p. 838-58.
- CARVALHO, A. P., TONELLI, E. Avaliação imunológica em 60 crianças com AIDS. *J. Pediatr.*, v. 75, p. 172-80, 1999.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Zidovudine for prevention of HIV transmission from mother to infant. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, v. 43, p. 285-7, 1994a.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Revised classification for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, v. 43, p. 1-19, 1994b.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for the use of anti-retroviral agents in pediatric HIV infection. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, v.47, p. 1-43, 1998.
-

-
- CLERICI, M., SHEARER, G. M. A Th1 → Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol. Today*, v. 14, p. 107-11, 1993.
- CLERICI, M., SHEARER, G. M. The Th1 - Th2 hypothesis of HIV infection new insights. *Immunol. Today*, v. 15, p. 575-81, 1994.
- CORREA, J. M. M. *História parenteral de atopia e níveis séricos de IgE total em recém-nascidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP*. Botucatu, 2000. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.
- CRONER, S., KJELLMAN, N. I. M., ERIKSON, B., ROTH, A. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. *Arch. Dis. Child.*, v. 57, p. 364-8, 1982.
- CSERHATI, E., KISS, A. G., MEZEI, G., KELEMEN, J., PUSKAS, J. Positive skin prick tests of immediate type of non-allergic children. *Acta Paediatr. Hung.*, v. 24, p. 189-94, 1983.
- DEEKS, S. G., COLEMAN, R. L., WHITE, R., PACHL, C., SCHAMBELAN, M., CHERNOBB, D. N., FEINBERG, M. B. Variance of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA levels measured by branched DNA within and between days. *J. Infect. Dis.*, v. 176, p. 514-7, 1997.
- De MARTINO, M., ROSSI, M. E., AZZARI, C., CHIARELLI, F., GALLI, L., VIERUCCI, A. Low IgG3 and high IgG4 subclass in children with advanced human immunodeficiency virus-type 1 infection and elevated IgE levels. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, v. 83, p. 160-4, 1999a.
-

-
- De MARTINO, M., ROSSI, M. E., AZZARI, C., CHIARELLI, F., GALLI, L., VIERUCCI, A. Interleukin-6 synthesis and IgE overproduction in children with perinatal human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, v. 82, p. 212-6, 1999b.
- DHALIA, C., BARREIRA, D., CASTILHO, E. A. *A AIDS no Brasil*. Situação atual e tendências. Brasília: Ministério da Saúde, 2000, p.1-10.
- DRUCE, H. M. Allergic and non allergic rhinitis. In: MIDDLETON, E., REED, C.E., ELLIS, E.F., ADKINSON, N.F., YUNGINGER, J. W., BUSSE, W. W. *Allergy: principles and practice*. 5. ed. St Louis: Mosby, 1998 p. 1005-16.
- ELLAURIE, M., RUBINSTEIN, A., ROSENSTREICH, D. L. IgE levels in pediatric HIV-1 infection. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, v. 75, p. 332-6, 1995.
- ELLEY, B. S., HUGHES, J., POTGIETER, S., KERAAN, M., BURGESS, J., HUSSEY, G. P. Immunological manifestations of HIV-infected children. *Ann. Trop. Pediatr.*, v. 19, p. 3-7, 1999.
- EMPSON, M., BISHOP, A., NAGHTINGALE, B., GARSIA, R. Atopy, anergic status, and cytokine expression in HIV-infected subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 103, p. 833-42, 1999.
- EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY . Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet*, v. 337, p. 253-60, 1991.
- FESSEL, W. J. Human immunodeficiency virus (HIV) RNA in plasma as the preferred target for therapy in patients with HIV infection: a critique. *Clin. Infect. Dis.*, v. 24, p. 116-22, 1997.
-

-
- FOWLER, M. G., SIMONDS, R. J. Update on perinatal HIV transmission. *Pediatr. Clin. North Am.*, v. 47, p. 21-38, 2000.
- GALLO, R. C., MONTAGNIER, L. AIDS in 1988. *Sci. Am.*, v. 259, p. 25-32, 1988.
- GALLO, R. C., SALAHUDDIN, S. Z., POPOVIC, M. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and the risk for AIDS. *Science*, v. 224, p. 500-3, 1984.
- GIANVECCHIO, R. P. *Fatores protetores e de risco envolvidos na transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana tipo 1: a carga viral materna*. Botucatu, 2000. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.
- GOETZ, D. W., WEBB, E. L., WHISMAN, B. A., FREEMAN, T. M. Aeroallergen-specific IgE changes in individuals with rapid human immunodeficiency virus disease progression. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, v. 78, p. 301-6, 1997.
- GOTLIEB, M. S., SCHROFF, R., SCHANKER, H. M., WEISMAN, J. D., FAN, P. T., WOLF, R. A., SAXON, A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, v. 305, p. 1425-31, 1981.
- GOULD, H. J. Estrutura, síntese e interação da IgE com os receptores. In: HOLGATE, S. T., CHURCH, M. K. *Alergia*. São Paulo: Manole, 1996 p.2.1-2.14.
-

-
- GREENDBACHER, F. J., MASSIE, F. S. Levels of immunoglobulin G, M, A e E at various ages in allergic and nonallergic black and white individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 75, p. 561-8, 1985.
- HALONEN, M., STERN, D., LYLE, S., WRIGHT, A., TAUSSING, L., MARTINEZ, F. D. Relationship of total serum IgE levels in cord and 9 month sera of infants. *Clin. Exper. Allergy*, v. 21, p. 235-41, 1991.
- HAMILTON, R. G., ADKINSON N. F. Assesment of human allergic diseases. In: RICH, R. R., FLEISHER T. A., SCHWARTZ, B. D., SHEARER, W. T, STROBER, W. *Clinical Immunology: principles and practice*. St Louis: Mosby, 1996 p. 2169-86.
- HANIFIN, J. M. Atopic dermatitis. In: MIDDLETON, E., REED, C.E., ELLIS, E.F., ADKINSON, N.F., YUNGINGER, J. W., BUSSE, W. W. *Allergy: principles and practice*. 5. ed. St Louis: Mosby, 1998 p. 1123-34.
- HANSEN, L. G., HOST A., HALKEN, S., HOLMSKOV, A., HUSBY, S., LASSEN, L. B., STORM, K., OSTERBALLE, O. Cord blood IgE I. IgE screening in 2814 newborn children. *Allergy*, v. 47, p. 391-6, 1992.
- HUANG, S. K., MARSH, D. G. Immunogenetics of allergic disease. In: MIDDLETON, E., REED, C.E., ELLIS, E.F., ADKINSON, N.F., YUNGINGER, J. W., BUSSE, W. W. *Allergy: principles and practice*. 4. ed. St Louis: Mosby, 1993 p. 60-72.
- IBGE. *Sistema IBGE de Recuperação Automática* (SIDRA). [on line] Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/bda/popul/default.asp> > Acesso em: 15 jul. 2001
-

-
- ISHIZAKA, K. Structure and biologic activity of immunoglobulin E. In: DIZON, F. J., FISHER, D. W. *The Biology of Immunologic Diseases*. Sunderland: Sianuer, 1983 p. 13-23.
- ISRAEL-BIET, D., LAMBROUSSE, F., TOURANI, J. M., SORS, H., ANDRIEU, J. M., EVEN, P. Elevation of IgE in HIV infected subjects: a marker of poor prognosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 89, p. 68-75, 1992.
- KALISH, L. A., McINTOSH, K., READ, J. S., DIAZ, C., LANDESMAN, S. H., PITT, J., RICH, K. C., SHEARER, W. T., DAVENNY, K., LEW, J. F. W. Evaluation of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 load, CD4 T cell level, and clinical class as time-fixed and time-varying markers of disease progression in HIV-1-infected children. *J. Infect. Dis.*, v. 180. p. 1514-20, 1999.
- KIMPEN, J., CALLAERT, H., EMBRECHTS, P., BOSMANS, E. Influence of Sex and gestacional age on cord blood IgE. *Acta Paediatr. Scand.*, v. 78, p. 233-8, 1989.
- KLINE, M., W., HOLINGER F. B., ROSENBLATT, H. M., BOHANNON, B., KOSINETZ, C. A., SHEARER, W., T. Sensivity, specificity and predictive value of physical examination, culture and other laboratory studies in the diagnosis during early infancy of vartically acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, v. 12, p. 33-6, 1993.
- KONING, H., BAERT, M. R. M., ORANGE, A. P., SAVELKOUL, H. F. J., NEIJENS, H. J. Development of immune functions related to allergic mechanisms in young children. *Pediatr. Res.*, v. 40, p. 363-75, 1998.
-

-
- KOUP, R. A., SAFRIT, J. T., CAO, Y., ANDREWS, C. A., McLEOD, G., BORKOWSKY, W., FARTHING, C., HO, D. D. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J. Virol.*, v. 68, p. 4560-5, 1994.
- KOURTIS, A. P., IBEGBU, C., NAHMIAS, A. J., LEE, F. K., CLARK, W. S., SANYER, M. K., NESHEIM, S. Early progression of disease in HIV infected infants with thymus dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, v. 135, p. 1431-6, 1996.
- KOUTSONIKOLIS, A., NELSON, R. P., FERNANDEZ-CALDAS, E., BRIGINO, E. N., SELEZNICK, M., GOOD, R. A., LOCKEY, R. F. Serum total and specific IgE levels in children infected with human immunodeficiency virus. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 97, p. 692-7, 1996.
- LANE, H. C., DEPPER, J. M., GRLENE, W. C., WHALEN, G., WADMANN, T. A., FAUCCI, A. S. Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, v. 313, p. 79-84, 1985.
- LEUNG, D. Y. M. Mecanismos da resposta imune alérgica. *Clin. Pediatr. Am. Norte*, v. 4, p. 761-77, 1994.
- LEVY, J. A. Surrogate markers in AIDS research: Is there truth in numbers? *JAMA*, v. 276, p. 161-2, 1998.
- LI, J. T. C. Immunoglobulin structure and function. In: MIDDLETON, E., REED, C.E., ELLIS, E.F., ADKINSON, N.F., YUNGINGER, J. W., BUSSE, W. W. *Allergy: principles and practice*. 5. ed. St Louis: Mosby, 1998 p. 46-57.
-

-
- LINDBERG, R. E., ARROYAVE, C. Levels of IgE in serum from normal children and allergic children as measured by an enzyme immunoassay. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 78, p. 614, 1986.
- LINDERGREN, M. L., STEINBERG, S., BYERS, R. H. Epidemiology of HIV/AIDS in children. *Pediatr. Clin. North Am.*, v. 47, p. 1-20, 2000.
- LINDSEY, J. C., HUGHES, M. D., MCKINNEY, R. E., COWLES, M.K., ENGLUND, J. A., BAKER, C. J., BURCHETT, S. K., KLINE, M. W., KOVACS, A., MOYE, J. Treatment-mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cells counts as a predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected children. *J. Infect. Dis.*, v. 182, p. 1385-93, 2000.
- LUCEY, D. R., ZAJAK, R. A., MELCHER, G. P., BETTZIN, C. A., BOSSWELL, R. N. Serum IgE levels in 622 adults with human immunodeficiency virus infection: IgE elevation with marked depletion of CD4+ T cells. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, v. 6, p. 427-9, 1990.
- LUCEY, D. R., MELCHER, G. P., HENDRIX, C. W., ZAJAK, R. A., GOETZ, D. W., BETTZIN, C. A., CLERICI, M., WARNER, B. R. D., ABBADESSA, S., SHEARER, G. Human immunodeficiency virus infection in the US Air Force: seroconversions, clinical staging, and assessment of a T helper cell functional assay to predict change in CD4+ t cell counts. *J. Infect. Dis.*, v. 164, p. 631-7, 1991.
- LYAMUYA, E. F., MATEE, M. I. N., KASUBI, M., SCHEUTZ, F. Immunoglobulin profile in HIV-1 infected children in Daar Es Salaam. *East Afr. Med. J.*, v. 76, p. 370-5, 1999.
-

-
- MANCINI, I., SOLÉ, D., NASPITZ, C. K. Níveis séricos de IgE total em crianças brasileiras normais no primeiro ano de vida. *J. Pediatr.*, v. 72, p. 98-102, 1996.
- MASUR, H., MICHELLIS, M. A., GREENE, J. B., ONORATO, J., STOUWE, R. A., HOLZMAN, R. S., WORMSER, G., BRETTMAN, L., LANGE, M., MURRAY, H. W., CUNNINGHAM-RUNDLE, S. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, v. 305, p. 1431-6, 1981.
- MAZZA, D. S., GRIECCO, M. H., REDDY, M. M., MERINEY, D. Serum IgE in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, v. 74, p. 411-4, 1995.
- McINTOSH, K., SHEVITZ, A., ZAKNUN, D., KORNEGAY, J., CHATIS, P., KARTHAS, N., BURCHEIT, S. K. Age and time -related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, v. 15, p. 1087-91, 1996.
- MELLORS, J. W., RINALDO, C. R., GUPTA, P., WHITE, R. M., TODD, J. A., KINGSLEY, L. A. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, v. 272, p. 1167-70, 1996.
- MIEDEMA, F., PETIT, A., IERPSTRA, F., SHATTENKERK, J., deWOLF, F., AL., B., ROOS, M., LANGE, J., DANNER, S., GOUDSMIT, J., SCHELLEKENS, P. Immunological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV) infected asymptomatic homosexual men. HIV infects the immune system before CD4+ T helper depletion occurs. *J. Clin. Invest.*, v. 82, p. 1908-14, 1988.
-

-
- MILDEVAN, D., LANDAY, A., deGRUTOLLA, V., MACHADO, S. G., KAGAN, J. Na approach to the validation of markers for use in AIDS clinical trials. *Clin. Infect. Dis.*, v. 24, p. 764-74, 1997.
- MILLER, D. L., HIRVONEN, T., GITLIN, D. Synthesis of IgE by the human conceptus. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 52, p.182, 1973.
- MOFENSON, L. M., BETHEL, J., MOYE, J., FLYER, P., NUGENT, R. Effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) on CD4+ lymphocytes decline in HIV infected children in a clinical trial of IVIG infection prophylaxis. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulins Clinical Trial Study Group. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, v. 6, p. 1103-13, 1993.
- MOFENSON, L. M., KORELITZ, J., MEYER, W. A., BETHEL, J., RICH, K., PAHWA, S., MOYE, J., NUGENT, R., READ, J. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4+ lymphocyte percent and long term mortality risc in HIV-1 infected children. *J. Infect. Dis.*, v. 175, p. 1029-38, 1997.
- MONTALVO, F. W., CASANOVA, R., CALAVELL, L. A. Treatment outcome in children with malignancies associated with human immunodeficiency virus infection. *J. Pediatr.*, v. 116, p. 735-8, 1990.
- MYGIND, N. História da alergia – da reagina à IgE. In: MYGIND, N. *Alergia: um texto ilustrado*. Rio de Janeiro: Revinter, 1993 p. 3-11.
- NEWELL, M. L. Mechanism and timing of mother to child transmission of HIV- 1. *AIDS*, v. 12, p. 831-7, 1998.
-

-
- NIEROP, G., VOORHORST, R., TEMMERMAN-VAN DE VIJVER, R. L. Atopic skin test reevaluated. Comparison of a perfected technique of intracutaneous skin testing and the prick test performed with a modified Morrow Brown needle. *Ann. Allergy*, v. 46, p. 105-9, 1981.
- O'DONNELL, C. R., BACLER, M. B., ZEBRAK, J. D., JENSEN, W. A., ROSE, R. M. Abnormal airway function in individuals with the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest*, v. 94, p. 945-8, 1988.
- OMENAAS, E., BAKKE, P., ELSAYED, S. Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors. *Clin. Exp. Allergy*, v. 24, p. 530-9, 1994.
- ONORATO, J., ESPOSITO, S., SCOVENA, E., MORANDI, B., MORELLI, M., PIZZI, M., ZISA, G., MARCHISIO, P., PRINCIPI, N. eosinophil involvement and serum IgE level in HIV-1 infected children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 104, p. 245-7, 1999.
- OXTOBY, M. J. Human immunodeficiency virus and others viruses in human milk: placing the issues in broader perspective. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, v. 7, p. 825-35, 1988.
- OWNBY, D. R. Clinical significance of IgE. In: MIDDLETON, E., REED, C.E., ELLIS, E.F., ADKINSON, N.F., YUNGINGER, J. W., BUSSE, W. W. *Allergy: principles and practice*. 5. ed. St Louis: Mosby, 1998 p. 770-82.
- PAGANELLI, R., SCALA, E., MEZZAROMA, I., PINTER, E., D'OFFIZI, G., BELASIO, E. F., ROSSO, R. M., ANSOTEGUI, I. J., PANDOLFI, F., AIUTI, F. Immunologic aspects of hyperimmunoglobulinemia E - like syndrome in patients with AIDS. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, v. 95, p. 995-1003, 1995.
-

-
- PALMA-CARLOS, A.G., PALMA-CARLOS, M. L., MELO, A. Ativação celular nas reações alérgicas. *Rev. Bras. Alergia Immunopatolol.*, v. 18, p. 152-5, 1995.
- PALUMBO, P. E. Laboratory findings in HIV infection in infancy. *Clin. Perinatol.*, v. 21, p. 109-24, 1994.
- PALUMBO, P.E., KWOK, S., WATERS, S., WESLEY, Y., LEWIS, D., MACKINNEY, N., BARDEGUES, A., CONNOR, E. M., OLESKE, J. M. Viral measurement by polymerase chain reaction based assays in human immunodeficiency virus infected infants. *J. Pediatr.*, v. 126, p. 592-5, 1995.
- PALUMBO, P.E., RASKINO, C., FISCUS, S., PAHWA, S., FOWLER, M. G., SPECTOR, S. A., ENGLUND, J. A., BAKER, C. J. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV infected infants and children . *JAMA*, v. 279, p. 756-61, 1998.
- PARKIN, J. M., EALES, L. J., GALAZKA, A. R., PINCHING, A. J. Atopic manifestations in the acquired immunodeficiency syndrome: response a recombinant interferon therapy. *Br. Med. J.*, v. 294, p. 1185-6, 1987.
- POTTER, K. N., CAPRA, J. D. Immunoglobulin genes and proteins. In: RICH, R. R., FLEISHER, T. A., SCHWARTZ, B. D., SHEARER, W. T., STROBER, W. *Clinical Immunology: principles and practice*. St Louis: Mosby, 1996, p. 50-68.
- RABOUD, J. M., MONTANER, J. S., CONWAY, B., HALEY, L., SHERLOCCK, C., O'SHAUGHNESSY, M. V., SCHECHTER, M. T. Variation in plasma RNA levels, CD4 cells count, and p-24 antigen levels in clinically stable men with human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.*, v. 174, p. 191-4, 1996.
-

-
- RANCINAM, C., MRLAT, P., CHÊME, G., GUEZ, S., BAQUEY, A., BEYLOT, J., SALAMON, R. IgE serum level: A prognostic marker for AIDS in HIV-infected adults? *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 102, p. 329-30, 1998.
- RESINO, S., BELLÓN, J. M., RAMON, S. S., GURBINDO, D., FERNANDEZ, M. A. M. Clinical relevance of cytokine production in HIV-1 infection in children on antiretroviral therapy. *Scand. J. Immunol.*, v. 52, p. 634-40, 2000a.
- RESINO, S., BELLÓN, J. M., JIMÉNEZ, J. L., GURBINDO, D., GURBINDO, D. Manifestaciones clinicas y marcadores biologicos en la historia natural de la infection por el VIH-1 en niños infectados verticalmente. Estudio longitudinal. *Ann. Pediatr.*, v. 52, p. 138-47, 2000b.
- RICH, K. C., FOWLER, M. G., MOFENSON, L. M., ABOUD, R., PITT, J., DIAZ, C., HANSON, C., COOPER, E., MENDS, H. Maternal and infant factors predicting disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected infants. *Pediatrics*, v. 105, p. e8, 2000.
- RIZZO, M. C., SOLÉ, D., RIZZO, A., HOLANDA, M. A., MAGALHÃES-RIOS, J. B. M., WALDALSEN, N. F., ROSÁRIO, N. A., BERND, L. A., NASPITZ, C. K. Etiologia da doença atópica em crianças brasileiras – Estudo multicêntrico. *J. Pediatr.*, v. 71, p. 31-5, 1995.
- ROSENBERG, Z. F., FAUCI, A. S. Immunopathology and pathogenesis of immunodeficiency virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, v. 10, p. 230-8, 1991.
- SAMPLE, S., CHERNOFF, D. N., LINAHAN, G. A. Elevated serum concentrations of IgE antibodies to enviromental antigens in HIV seropositive male homossexuals. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 86, p. 876-80, 1990.
-

-
- SANCHES, M. C. A. Testes sorológicos. In FERREIRA, A. W., ÁVILA, S. L. M. *Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-ímmunes*. Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, 1996 p. 7-28.
- SECORD, E. A., KLEINER, G. I., AUCI, D. L., SMITH-NOROWITZ, T., CHICE, S., FINKIELSTEIN, A., NOWAKOWSKI, M., FIKRIG, S., DURKIN, H. G. IgE against HIV proteins in clinically healthy children with HIV disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 98, p. 979-84, 1996.
- SEIGAL, F. P., LOPEZ, C., HAMMER, G. S. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N. Engl. J. Med.*, v. 305, p. 1439-43, 1981.
- SHEARER, W. T., QUINN, T. C., LaRUSSA, P., LEW, J. F., MOFENSON, L., ALMY, S., RICH, K., HANDELSMAN, E., DIAZ, C., PAGANO, M., SMERIGLIO, V., KALISH, L. A. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med.*, v. 336, p.1137-49, 1997.
- SHEARER, W. T., EASLEY, K. A., ROSENBLATT, H. M., JENSON, H. B., KOVACS, A., McINTOSH, K. Prospective 5-year study of peripheral blood CD4+, CD8+, and CD19+/CD20+ lymphocytes and serum Igs in children born to HIV-1+ women. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 106, p. 559-66, 2000.
- SILVEIRA, H. L. *Prevalência das doenças atópicas em Uberlândia - MG*. Uberlândia, 1998. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia.
-

-
- SMALL, C. B., MCGOWAN, J. P., KLEIN, R. S., SCHNIPPER, S. M., CHANG, C. J., ROSENSTREICH, M. D. Serum IgE levels in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, v. 81, p. 75-80, 1998.
- SMITH, D. K., ROGERS, M. F. Immunopathogenesis and detection of HIV infection in women and newborns. *Clin. Obstet. Gynecol.*, v. 39, p. 277-91, 1996.
- SOLÉ, D. *Prevalência e mortalidade por asma na cidade de São Paulo*. São Paulo, 1997. Tese (Livre Docência) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- SOLOGUREN, M. J. J., SILVEIRA, H. L., CALIL Jr., J. A. Associação entre asma, rinite alérgica e eczema, utilizando-se o protocolo ISAAC. *Ver. Bras. Alergia Immunopatol.*, v. 23, p. 111-7, 2000.
- SORENSEN, R. U., MOORE, C. Doenças alérgicas. *Clin. Pediatr. Am. Norte*, v. 4, p. 733-47, 1994.
- STEKETEE, R. W., ABRAMS, E. J., THEA, D. M. BROWN, T. M., LAMBERT, G., ORLOFF, S., WEEDON, J., BAMJI, M., SCHOENBAUM. E. E., RAPIER, J., KALISH, L. M. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. *J. Infect. Dis.*, v. 175, p. 707-11, 1997.
- TUDOR-WILLIAMS, G., PIZZO, P. A. Pediatric human immunodeficiency virus infection. In: STIEHM, E. R. *Immunologic disorders in infant and children*. 4 ed. Philadelphia: W. B. Sanders Company, 1996 cap. 18, p. 510-44.
-

-
- UNAIDS JOINTED UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS -
2001. *Adults and children estimated to be living with HIV/AIDS as of end 2000*. Disponível em:<http://www.unaids.org/epidemic_update/report/epi_core.ppt>
Acesso em: 10 agosto 2001
- VALENTINE, M. E., JACKSON, C. R., VAVRO, C., WILFERT, C. M.,
McCLERNON, D., St CLAIR, M., KATZ, S. L., McKINNEY, R. E.
Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up
of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients.
Pediatr. Infect. Dis. J., v. 17, p. 18-23, 1998.
- VANA, A. T. M. **Prevalência de asma, rinite e dermatite atópica em
adolescentes da região sul de São Paulo**. São Paulo, 1998. Tese (Mestrado)
Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- VAN de PERRE, P., SIMONON, A., MSELATTI, P. Postnatal transmission of
human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *New. Engl. J.
Med.*, v. 325, p. 593-8, 1991.
- VIGANO, A., PRINCIPI, N., CRUPI, L., ONORATO, J., VINCENZO, Z. J.,
SALVAGGIO, A. Elevation of IgE in HIV-infected children and its
correlation with the progression of disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 95,
p. 627-32, 1995.
- VIGANO, A., BALOTTA, C., TRABATTONI, D., SALVAGGIO, A., RIVA, C.,
BRICALLI, D., CRUPI, L., COLOMBO, M. C., PRINCIPI, N., GALLI, M.,
CLERICI, M. Virologic and immunologic markers of disease progression in
pediatric HIV infection. *AIDS Res. Human Retroviruses*, v. 12, p. 1255-62,
1996.
-

-
- VIGANO, A., BALOTTA, C., TRABATTONI, D., BRICALLI, D., CRUPI, L., PALOMBA, E., GALLI, L., SALVAGGIO, A., FUSI, M. L., RUZZANTE, S., MASSIRONI, E., COLOMBO, M. C., PRINCIPI, N., GALLI, M., CLERICI, M. Long-term resistance to HIV infection in vertical HIV infection: Cytokine production, HIV isolation, and HIV phenotype define long-term resistant hosts. *Pathobiology*, v. 65, p. 169-76, 1997.
- WAECKER, N. J. Jr., ASCHER, D. P., ROBB, M. L., MORIARTY, R., KROBER, M., RICKMAN, W. J., BUTZIN, C. A., FISHER, G. W. Age-adjusted CD4+ lymphocyte parameters in healthy children at risk for infection with the human immunodeficiency virus. The Military Pediatric HIV Consortium. *Clin. Infect. Dis.*, v. 17, p. 123-5, 1993.
- WEIL, G. S., HUSSAIN, R., KUMARASWANNI, V. Prenatal allergic sensitization to helminth antigens in offspring of parasite-infected mothers. *J. Clin. Invest.*, v. 71, p. 1124, 1983.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION 2000. **WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases**, cap. 9. Disponível em: <http://www.who.int/emc-documents/surveillance/docs/hiv_aids. Acesso em 10 Julho 2001.
- WORKING GROUP ON RETROVIRAL THERAPY: NATIONAL PEDIATRIC HIV RESOURCE CENTER - Antiretroviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, v. 12, p. 513-22, 1993.
- WRIGHT, D. N., NELSON, R. P., LEDFORD, D. K., CALDAS, E. F., TRUDEAU, W. L., LOCKEY, R. F. Serum IgE and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 85, p. 445-52, 1990.
-

YAMADA, E. S. *Prevalência de asma, rinite e dermatite atópica em escolares da região sul de São Paulo*. São Paulo, 1998. Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

YOUNG, R. P., DEKKER, J. W., WORSWORTH, B. P., SHOU, C., PILE, K. D., MATTHIESEN, F., ROSENBERG, W. M. C., BELL, J. I., HOPKIN, J. M., COOKSON, W. O. C. M. HLA-DR and HLA-DP genotypes and immunoglobulin E responses to common major allergens. *Clin. Exp. Allergy*, v. 24, p. 431-9, 1994.

ANEXOS

ANEXO 1 - Categorias clínicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças (menores de 13 anos) - *Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1994.*

Categoria N - Assintomáticos

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

Categoria A - Sinais e/ou sintomas leves

Crianças com duas ou mais das seguintes condições, mas nenhuma das listadas nas categorias B ou C.

- ◆ Linfadenopatia (>0,5 cm em mais de duas cadeias diferentes);
- ◆ Hepatomegalia;
- ◆ Esplenomegalia;
- ◆ Parotidite;
- ◆ Infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite)

Categoria B - Sinais e/ou sintomas moderados

Crianças com condições diferentes das listadas em A ou C.

- ◆ Anemias (Hb < 8g/dl), neutropenia (< 1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000/mm³) por mais de 30 dias;
 - ◆ Meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
 - ◆ Candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
 - ◆ Miocardiopatia;
 - ◆ Infecção por *Citomegalovírus (CMV)* antes de 1 mês de vida;
 - ◆ Diarréia recorrente ou crônica;
 - ◆ Hepatite;
 - ◆ Estomatite pelo vírus *Herpes simplex (HSV)*, recorrente (mais do que 2 episódios/ano);
 - ◆ Pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
 - ◆ Herpes zoster, com dois episódios ou mais de um dermatomo;
 - ◆ Pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
 - ◆ Nefropatia;
 - ◆ Nocardiose;
 - ◆ Febre persistente (< 1mês);
 - ◆ Toxoplasmose antes de 1 mês de vida;
 - ◆ Varicela disseminada ou complicada.
-
-

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

- ◆ Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): septicemia, pneumonia, meningite, infecções osteo-articulares, abscessos de órgãos internos;
 - ◆ Candidíase esofágica ou pulmonar;
 - ◆ Coccidioidomicose disseminada;
 - ◆ Criptococose extra-pulmonar;
 - ◆ Criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (>1 mês);
 - ◆ CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de idade;
 - ◆ Encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de :
 - a) déficit de desenvolvimento neuropsicomotor;
 - b) evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro específico ou atrofia cortical mantida em tomografia computadorizada ou ressonância magnética sucessiva de crânio;
 - c) déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos, ataxia e outros.
 - ◆ Infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças > 1 mês de vida);
 - ◆ Histoplasmose disseminada;
 - ◆ *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extra-pulmonar;
 - ◆ *Mycobacterium* ou outras espécies disseminadas;
 - ◆ *Mycobacterium avium* ou *M. Kansaii* disseminados;
 - ◆ Pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
 - ◆ Salmonelose disseminada recorrente;
 - ◆ Toxoplasmose cerebral com início após 1 mês de vida;
 - ◆ Síndrome da caquexia manifestada em:
 - perda de peso >10% do peso anterior; ou
 - a) queda de 2 ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade; ou
 - b) peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas; e
 - c) diarreia crônica (duração maior que 30 dias); ou
 - d) febre por 30 dias ou mais, documentada.
 - ◆ Leucoencefalopatia multifocal progressiva;
 - ◆ Sarcoma de Kaposi;
 - ◆ Linfoma primário do cérebro e outros linfomas.
-

ANEXO 2 - Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças (menores de 13 anos) - *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) 1994.

Alteração imunológica	Idade		
	Contagem de T-CD4+ (citometria de fluxo)		
	<12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	>1500 ($\geq 25\%$)	≥ 1000 ($\geq 25\%$)	≥ 500 ($\geq 25\%$)
Moderada (2)	750-1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200-499 (15-24%)
Severa (3)	<750 (<15%)	<500 (<15%)	<200 (<15%)

ANEXO 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido

Declaro estar ciente que este serviço está fazendo acompanhamento de crianças infectadas pelo vírus HIV.

Estou ciente que será coletada uma amostra de sangue e será realizado um teste alérgico cutâneo (na pele) de meu filho(a) e que responderei a um questionário com perguntas sobre doenças alérgicas em meu filho(a), e que com estes dados será possível saber se ele é alérgico ou não.

Fui alertada que o estudo não implicará em nenhum gasto monetário, que todas as informações são sigilosas e que poderei ser informada sobre os resultados no momento em que desejar.

Sei que meu consentimento não é obrigatório e que a qualquer momento esta autorização poderá ser suspensa.

Mãe do paciente ou responsável

Valéria Rocha Ripari

Paciente:

Registro do HC :

Endereço:

Responsável:

RG:

Data:

ANEXO 4 – Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

BOTUCATU, SP - Rubião Júnior - Cep 18.618-970 - PABX ☎ (014) 821-3121 - RAMAL. 2258 - FAX (014) 821-4691 - TELEX 9142107

Botucatu, 02 de outubro de 2.000

Of. nº 338/2000-CEP
MVCR/asc

Prezado Senhor,

De ordem da Senhora presidente deste CEP, informo que o projeto de pesquisa intitulado **“Nível de Imunoglobulina e (IGE) sérica em crianças infectadas com o vírus da Imunodeficiência humana (HIV)”** de autoria de Valéria Rocha Ripari, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator, parecer favorável, aprovado em reunião de 02/10/2000.

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr . Antonio Zuliani
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina de Botucatu

QUESTÕES SOBRE ASMA

Tem ou já teve alguma vez crise de asma (ou "bronquite")?

Sim () Não () Não sabe ()

Se a resposta foi SIM,

- ◆ Com que frequência tem estas crises ?

1 vez/semana () 2 vezes/mês () 1 vez/mês () 5 vezes/ano ()
menos que 5 vezes/ano () outra ()

- ◆ Quando tem esta crise, tem tosse ou falta de ar à noite?

Sim () Não () Não sabe ()

- ◆ Pode executar as atividades normalmente quando está com a crise?

Sim () Não () Não sabe ()

- ◆ Qual o tratamento utilizado nestas crises?.....

- ◆ O que geralmente desencadeia estas crises?

Poeira () Mofo () Ar frio () Perfumes () Fumaça de cigarro ()
Animais () Exercícios () Alimentos ()

QUESTÕES SOBRE RINITE ALÉRGICA

Tem ou já teve algum destes sintomas ?

Nariz entupido () Espirros repetidos () Corrimento nasal transparente ()

Coceira no nariz () Respiração pela boca ()

Se a resposta foi SIM,

- ◆ Com que frequência tem estas crises ?

1 vez/semana () 2 vezes/mês () 1 vez/mês () 5 vezes/ano ()
menos que 5 vezes/ano () outra ()

- ◆ Qual o tratamento utilizado?.....

- ◆ O que geralmente desencadeia estes sintomas?

Poeira () Mofo () Ar frio () Perfumes () Fumaça de cigarro ()
Animais () Exercícios () Alimentos ()

QUESTÕES SOBRE CONJUNTIVITE ALÉRGICA

Tem ou já teve algum destes sintomas ?

Coceira nos olhos () Lacrimejamento () Ardor () Vermelhidão ()

Se a resposta foi SIM,

- ◆ Com que frequência tem estes sintomas?
 - ◆ Qual o tratamento utilizado?.....
 - ◆ O que geralmente desencadeia estes sintomas?
Poeira () Mofo () Ar frio () Perfumes () Fumaça de cigarro ()
Animais () Exercícios () Alimentos ()
-
-

ANEXO 6 - Valores de referência de IgE sérica por faixa etária

(Diagnostic Products Corporation)

Idade (anos)	Média (UI/ml)	95% do intervalo de confiança(UI/ml)
0-1	6,6	29
1-2	10,1	49
2-3	12,9	45
3-9	14,4	52
>9	20,4	87

ANEXO 7 - Características gerais das 29 crianças estudadas.

PACIENTE	COR	SEXO	IDADE(meses)	TRANSMISSÃO
1	Branca	Feminino	56	Vertical
2	Branca	Masculino	93	Vertical
3	Branca	Feminino	114	Vertical
4	Branca	Feminino	101	Vertical
5	Branca	Feminino	182	Hemoderivados
6	Branca	Masculino	90	Vertical
7	Preta	Feminino	26	Vertical
8	Branca	Masculino	11	Vertical
9	Branca	Feminino	33	Vertical
10	Branca	Masculino	95	Vertical
11	Branca	Feminino	159	Vertical
12	Branca	Masculino	26	Vertical
13	Branca	Masculino	58	Vertical
14	Branca	Masculino	48	Vertical
15	Branca	Masculino	27	Vertical
16	Branca	Feminino	45	Vertical
17	Preta	Masculino	32	Vertical
18	Branca	Masculino	58	Vertical
19	Branca	Masculino	3	Vertical
20	Branca	Feminino	25	Vertical
21	Branca	Feminino	40	Vertical
22	Branca	Feminino	63	Vertical
23	Branca	Feminino	5	Vertical
24	Branca	Masculino	30	Vertical
25	Branca	Masculino	29	Vertical
26	Preta	Masculino	18	Vertical
27	Branca	Masculino	3	Vertical
28	Branca	Masculino	42	Vertical
29	Branca	Masculino	13	Vertical

ANEXO 8 - Categorias clínicas e imunológicas, dosagem de carga viral e IgE nas 29 crianças estudadas.

PACIENTE	CAT. CLÍN.	CAT. IMUN.	C. V.(log₁₀)	IgE
1	B	2	2,92	79,51
2	B	1	1,9	93,9
3	A	1	1,9	153,6
4	N	2	2,71	41,96
5	C	3	1,9	3369,0
6	B	1	4,23	195,5
7	A	3	3,4	576,0
8	B	3	3,83	893,2
9	B	3	5,81	41,76
10	B	2	3,9	91,49
11	N	2	3,72	13,05
12	B	2	6,32	14,0
13	B	2	2,72	1787,0
14	A	2	4,48	430,0
15	A	2	4,52	1198,0
16	C	2	3,89	51,3
17	C	3	1,9	184,3
18	B	2	5,67	41,4
19	C	3	6,3	8,3
20	A	3	2,2	86,85
21	B	3	4,11	39,77
22	B	2	4,72	299,1
23	C	2	5,58	20,69
24	A	2	1,9	21,1
25	C	3	5,67	235,6
26	B	2	2,89	1433,0
27	C	3	3,34	0,9
28	C	2	1,9	170,1
29	A	2	5,78	35,4

ANEXO 9 - Terapia anti-retroviral utilizada pelos 29 pacientes estudados.

PACIENTE	TERAPIA
1	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
2	2 ITRNN, 1 IP
3	2 ITRNN, 1 IP
4	2 ITRNN
5	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
6	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
7	2 ITRNN, 1 ITRN
8	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
9	2 ITRNN, 1 IP
10	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
11	Nenhuma
12	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
13	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
14	2 ITRNN, 1 IP
15	2 ITRNN, 1 IP
16	2 ITRNN, 1 IP
17	2 ITRNN, 1 IP
18	2 ITRNN, 1 IP
19	Nenhuma
20	2 ITRNN, 1 IP
21	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
22	2 ITRNN, 1 IP
23	Nenhuma
24	2 ITRNN, 1 IP
25	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
26	2 ITRNN, 1 IP
27	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
28	2 ITRNN, 1 ITRN, 1 IP
29	2 ITRNN, 1 IP

ANEXO 10 - Respostas do questionário alergológico, resultados dos testes de hipersensibilidade imediata e valores de IgE sérica nos 29 pacientes estudados.

PACIENTE	QUESTIONÁRIO	TESTE	IgE
1	Negativo	Negativo	79,51
2	Rinite	Positivo	93,9
3	Rinite	Negativo	153,6
4	Negativo	Negativo	41,96
5	Rinite	Negativo	3369,0
6	Asma + Rinite	Positivo	195,5
7	Rinite	Negativo	576,0
8	Rinite	Positivo	893,2
9	Negativo	Negativo	41,76
10	Asma + Rinite	Negativo	91,49
11	Negativo	Negativo	13,05
12	Negativo	Negativo	14,0
13	Negativo	Negativo	1787,0
14	Asma	Negativo	430,0
15	Rinite	Negativo	1198,0
16	Negativo	Negativo	51,3
17	Asma + Rinite	Positivo	184,3
18	Negativo	Negativo	41,4
19	Negativo	Negativo	8,3
20	Negativo	Negativo	86,85
21	Negativo	Negativo	39,77
22	Negativo	Negativo	299,1
23	Negativo	Negativo	20,69
24	Negativo	Negativo	21,1
25	Negativo	Negativo	235,6
26	Negativo	Negativo	1433,0
27	Negativo	Negativo	0,9
28	Negativo	Negativo	170,1
29	Asma	Negativo	35,4