

JOSÉ DIRCEU RIBEIRO *f.*

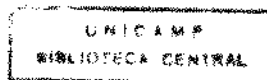
***NÍVEIS SÉRICOS DAS SUBCLASSES DE IgG EM CRIANÇAS
ASMÁTICAS GRAVES COM E SEM PNEUMONIAS DE REPETIÇÃO.***

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em
Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas, para a
obtenção do título de Doutor em Pediatria.

Orientadora: *Profa. Dra. Maria Marluce dos Santos Vilela.* *f.*

CAMPINAS - SÃO PAULO

1994



**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL-
UNICAMP**

Ribeiro, José Dirceu

R354n

Níveis séricos das subclasses de IgG em crianças asmáticas graves com e sem pneumonias de repetição/ José Dirceu Ribeiro. - Campinas, SP [s.n.], 1994.

Orientador: Maria Marluce dos Santos Vilela

Tese (Doutorado -) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas .

1. Imunoglobulinas. 2. Formação de anticorpos. 3. Asma. 4. Pneumopatias.

I. Vilela, Maria Marluce dos Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

20. CDD -616.079 3

616.238

616.24

Índices para Catálogo Sistemático:

1. Imunoglobulinas 616.079 3

2. Formação de anticorpos 616.079 3

3. Asma 616.238

4. Pneumopatias 616.24

Para a Profa. Dra. MARIA MARLUCE DOS SANTOS VILELA

Agradecendo o apoio, a amizade e o estímulo dedicados durante minha formação como médico residente e professor universitário, assim como na realização deste trabalho e em toda minha carreira científica.

Para MARIA ANGELA,

companheira em todos os momentos.

PEDRO HENRIQUE e MARIA JULIA,

filhos queridos.

PARA MEUS PAIS e IRMÃOS,

obrigado.

TENHO O PRIVILÉGIO E O PRAZER DE AGRADECER:

A Profa. Dra MARIA HELOISA S. L. BIOTTA, pela amizade, estímulo e pela inestimável ajuda e rigor científico na parte laboratorial.

Ao Prof. MARINHO GOMES DE ANDRADE FILHO pela paciência e dinamismo na orientação da parte estatística e do uso do computador.

Aos colegas Dra. AGNES ANTONIETA GIANNINI GUGLIELMI e Dr. ANTONIO CONDINO NETTO do setor de Imunologia - Alergia e Pneumologia do Depto de Pediatria da FCM-UNICAMP, pela amizade, estímulo e ajuda desinteressada.

Aos amigos Dr. ULISSES DE OLIVEIRA, Dr. MARCIO SANTANNA, ELIZABETH CAMBIUCCI, MARIA HELENA, Dra. ELIZETE LOMAZZI, e ao grupo da enfermagem do Ambulatório, do Pronto-Socorro e do setor de coleta do HC-FCM-UNICAMP pela ajuda na coleta de dados das crianças saudáveis.

Aos Professores Dr. GILBERTO DE NUCCI, Dr. PAULO EDUARDO MOREIRA DA SILVA e Dr. ROBERTO MARINI, pelo apoio na importação dos reagentes.

Aos Professores Dr. EDGARD FERRO COLARES e Dr. ANDRÉ MORENO MORCILLO pelas sugestões, críticas e exemplos acadêmicos a serem seguidos.

A ANTONIO FERNANDO RIBEIRO, ESMERALDA GARCIA DE OLIVEIRA, HAYDEE SALAZAR PESSOA BRANDÃO, GERALDO APRIGIO DE PAULA, BELLA SIQUEIRA, OMAR KRAUS e OSSAMU IKARI.

por terem contribuído para meu crescimento em alguma época da minha vida.

A DURVALINA GOMES RIBEIRO e GISELA MARA FERREIRA, minhas secretárias, que tornaram a vida mais fácil em minha casa

Aos colegas do Departamento de Pediatria da FCM-UNICAMP, pela amizade e estímulo.

Aos amigos do curso Anglo Latino, Colégio Objetivo e Colégio La Salle onde durante o curso médico, pratiquei a arte de ensinar e obtive incentivos para a carreira universitária.

Aos colegas DOUTORES: MARCELO CONRADO REIS, DENISE BARBIERI MARMO, ANTONIO GONÇALVES DE OLIVEIRA FILHO, pela ajuda na parte gráfica.

Ao JONE, secretário do Departamento de Pediatria pela ajuda e disponibilidade.

ABREVIATURAS USADAS NESTA TESE:

ABAG	Asma brônquica atópica grave.
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
Ags	Antígenos
C3	Fração 3 do complemento
C4	Fração 4 do complemento
CH50	Complemento hemolítico total
DIgA	Deficiência de IgA
DSCIgG	Deficiência de Subclasses de IgG
DO	Densidade óptica
Fab	Fragmento de ligação a antígeno
Fc	Fragmento cristalizável
IF γ	Gama Interferon
Ig	Imunoglobulina
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IgG1	Subclasse 1 da IgG
IgG2	Subclasse 2 da IgG
IgG3	Subclasse 3 da IgG
IgG4	Subclasse 4 da IgG
IgGSC	Immunoglobulin g subclass
Igs	Imunoglobulinas
IL	Interleucina
MHC	Complexo maior de histocompatibilidade
OPD	Ortofenilenodiamina
PR	Pneumonias de repetição
SC	Subclasse(s)
SCIgG	Subclasse(s) de IgG
Th	Linfócito auxiliar
UI/ml	Unidade internacional por mililitro

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	1
II.	OBJETIVOS	21
III.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
	1. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL	
	1.1. Pacientes	22
	1.2. Grupo controle	22
	1.3. Exames complementares	23
	2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	
	2.1. Determinação sérica das Igs	25
	- Distribuição por faixas etárias	25
	- Obtenção dos soros	25
	- Determinação sérica das classes	25
	2.2 Determinação sérica das SCIgG	27
	- Reagentes e equipamentos	27
	- Método	28
	- Descrição da técnica	28
	- Cálculo dos resultados	31
	3. ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
IV.	RESULTADOS	38
V.	DISCUSSÃO	100
VI.	CONCLUSÕES	111
VII.	RESUMO	112
VIII.	SUMMARY	111
IX.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
X.	ANEXOS	142

I.- INTRODUÇÃO

As imunoglobulinas (Igs) são glicoproteínas constituídas de 82 a 96% de polipeptídeos e 4 a 18% de carboidratos. São secretadas pelos plasmócitos sendo detectadas no soro e nas secreções internas e externas de mamíferos. Atuam principalmente na defesa contra infecções através de mecanismos como: amplificação do processo de fagocitose, reação de neutralização e reação de citotoxicidade (COHEN, 1988; ROITT e col., 1989; GOODMAN, 1991; KAMANI & DOUGLAS, 1991).

Na espécie humana são reconhecidas cinco classes distintas de Igs: IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE, com características próprias quanto à estrutura e função. A estrutura básica da imunoglobulina (Ig) consiste de duas cadeias leves idênticas de polipeptídeos e duas cadeias pesadas idênticas, unidas por pontes dissulfídicas. Tanto as cadeias pesadas quanto as leves possuem regiões variáveis com agrupamentos NH_2 (aminoterminal) e regiões constantes com grupamentos COOH (carboxiterminal) (UNANUE & BENACERRAF, 1984).

Essencialmente cada molécula de Ig é bifuncional: uma região da molécula está relacionada com a ligação ao antígeno (Fab), enquanto uma região diferente (Fc), estabelece a ligação da Ig a várias células do sistema imune e ao primeiro componente da via clássica do sistema complemento.

A grande variabilidade de anticorpos pode ser dividida dentro de três tipos: variação isotípica, alotípica e idiotípica. Isotípica refere-se às diferentes classes e subclasses (sc) de Ig e os genes estão presentes em todos os membros sadios de uma espécie. Alotípica refere-se à variação genética dentro de uma espécie envolvendo diferentes alelos em um dado locus e ocorre como variações nas regiões constantes da cadeia pesada. Idiotípica é a alteração na região variável, particularmente nas regiões hipervariáveis da Ig, específica em cada indivíduo, porém algumas vezes compartilhada entre indivíduos. A base genética da variação idiotípica está parcialmente esclarecida (LI, 1988; ROITT, BROSTOFF & MALE, 1989).

A molécula de IgM tem estrutura polipeptídica pentamérica, cuja cadeia pesada é denominada μ e a ligação entre as cadeias é feita pela cadeia adicional J. No soro, tem vida média curta de cinco dias, não atravessa a placenta, ativa o sistema complemento sendo o anticorpo da resposta imune primária. Constitue cerca de 10% das Igs e está presente principalmente no espaço intravascular (LI, 1988).

A IgD representa cerca de 1% das Igs séricas e sua função biológica é, até o momento, pouco conhecida. Níveis séricos de IgD estão aumentados em infecções crônicas, mas sem associação com agentes específicos. Não interage com o sistema complemento e está presente na membrana dos linfócitos B humanos (UNANUE & BENACERRAF, 1984; CALICH, 1988).

A IgG representa 70-75% do total das Igs, é a principal classe de anticorpos envolvida na resposta imune secundária, está presente no plasma e secreções, sendo o anticorpo predominante das secreções internas. Sua vida média é de vinte e um dias, fixa componentes do sistema complemento e é a única classe de Ig que atravessa a placenta (CALICH, 1988; LI, 1988).

A IgA representa 15 a 20% das Igs séricas, tendo sido identificadas duas subclasses de IgA (IgA1 e IgA2) com base em diferença na estrutura da cadeia pesada alfa. As moléculas de IgA2 podem ainda ser classificadas em duas categorias conforme a presença de marcadores genéticos A2m(1) A2m(2). A IgA secretória (IgAs) nas secreções externas, principalmente na saliva, lágrima, colostro, leite, líquido prostático, nas secreções intestinais, genitourinárias e traqueobrônquicas sendo protegida de proteólise quando se liga ao componente secretor. A IgAs apresenta-se sob a forma dimérica composta de dois monômeros e duas cadeias adicionais: a cadeia J e o componente secretor. A presença deste anticorpo e sua predominância em secreções externas leva a acreditar que sua principal função é impedir que

macromoléculas e microorganismos, principalmente vírus, penetrem no organismo (LI, 1988; UNANUE & BENACERRAF, 1988; GOODMAN, 1991; MYGING, 1993).

A IgE representa $1 \times 10^{-3}\%$ do total das Igs séricas e sua principal característica é ligar-se fortemente a mastócitos e basófilos via fragmento Fc, participando das reações atópicas e das manifestações por infestações por helmintos. Receptores para o fragmento Fc de IgE também existem em neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e plaquetas (LI, 1988).

No soro sua vida média é de duas a três semanas, não fixa complemento e a produção é regulada por linfócitos T (UNANUE & BENACERRAF, 1984; MYGING, 1993).

As Igs constituem portanto a base da imunidade humoral e sua dosagem é fundamental na avaliação da integridade dessa imunidade (ROITT, 1989).

DRAY em 1960 foi o primeiro a descrever que a IgG era composta de três subclasses. Seus estudos foram ignorados até 1964, quando TERRY & FAHEY e GREY & KUNKEL demonstraram que a IgG humana era um "pool" de quatro e não de três glicoproteínas diferentes. Em 1966 a Organização Mundial de Saúde (W.H.O.) reconheceu e publicou oficialmente estes achados.

Em humanos, a IgG constitui 75% do total das imunoglobulinas séricas e compõe-se de quatro subclasses estruturalmente e funcionalmente distintas: cerca de 60 a 70% da IgG total é IgG1; 14 a 20% é IgG2; 4 a 8% é IgG3 e 2 a 6% é IgG4. Esta proporção entretanto pode variar individualmente (SCHUR, 1972; SCHUR, 1987; CALICH, 1988; JEFFERIS & KUMARARATNE, 1990). A vida média da IgG3 é cerca de sete dias e as demais SCIgG têm vida média em torno de vinte e um dias (HANSON e col., 1980). As propriedades físico-químicas e biológicas destas subclasses são apresentadas nas tabelas I e II.

TABELA I: Propriedades físicoquímicas das SCIgG

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
peso molecular	146.000	146.000	170.000	146.000
peso molecular da cadeia pesada	51.600	51.600	59.500	51.600
eletroforese	catodo	anodo	catodo	anodo
cadeia pesada	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$
constante de sedimentação	7S	7S	7S	7S
concentração média em g/l em adultos	9	3	1	0,5
números de domínios da cadeia pesada	4	4	4	4
pontes dissulfeto intercadeias	2	4	S-13	2
digestão por papaína	s	r	r	s
digestão por pepsina	r	r	s	s
crioprecipitação	++	+	+++	+
s= sensível; r= resistente.				
Adaptado de SHUR, 1987; ROITT e col., 1989 e HAMILTON, 1990				

TABELA II: Propriedades Biológicas das SCIgG

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Fixação de complemento (via clássica)	++	+	+++	-
Transferencia placentária	+++	+	+++	+++
Ligação a proteína A do estafilococo	+	+	-	+
Capacidade de se ligar em:				
- Fagócitos mononucleares	+++	-	+++	-
- Neutrófilos	+++	-	+++	+++
- Mastócitos e Basófilos	-	-	-	?
- Linfócitos T e B	+++	+++	+++	+++
- Plaquetas	+++	+++	+++	+++
Vida Média (dias)	23/25	23	7/9	23/25
Proporção do Total de IgG(%)	60-70	14-20	4-8	2-6
SÍMBOLOS: ____ ausente; + = presente pouco; ++ = presente não totalmente; +++ = presente; ? = desconhecido. FONTES: Adaptado de SCHUR (1987); OCHS e col. (1987); HAMILTON (1989); ROITT e col. (1989) e GOODMAN (1991).				

Os níveis séricos das SCIgG variam com a idade, conforme pode ser visto na Tabela III (MORELL e col., 1972; OXELIUS, 1979; BIRD e col., 1985; LEE, HEINER & WARA, 1986; AUCOUTURIER e col., 1988; LAU e col., 1993), sexo (SÖDESTRON e col., 1988), raça (SHACKELFOD e col., 1985, AMBROSINO e col., 1991) e alótipo (NAHN e col., 1990).

FUJIMURA (1990), estudando crianças brasileiras normais, verificou que os meninos aos três anos de idade apresentam cerca de 90% dos níveis séricos médios de IgG encontrados em homens adultos. As meninas, aos quatro anos de idade, já atingem cerca de 88% dos níveis séricos médios de mulheres saudáveis. Não foram encontradas diferenças quando se analisou as concentrações de IgG1, IgG2 e IgG3 em relação ao sexo. Em contrapartida, os níveis séricos de IgG4, em todas as faixas etárias, foram maiores nas meninas e, aos cinco e seis anos de idade, os meninos e as meninas, respectivamente, atingiram os níveis médios dos adultos. Os valores médios de IgG1 e IgG3 foram equiparados aos dos adultos em torno de dois anos de idade. As concentrações de IgG2, mostraram níveis ascendentes até a idade de doze anos e, nesta idade, os valores médios obtidos, para esta SC, ainda foram significativamente inferiores aos valores médios dos adultos saudáveis.

TABELA III. Relação de alguns estudos onde foi estabelecido a idade em que crianças saudáveis alcançam as concentrações séricas das SCIgG dos adultos.

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
MOREL e col.(1972) RN a 2 anos	8m	---	3m	---
VAN DER GIESSEN e col., 1975. 4 a 12 anos	4a	>12a	4a	12a
SHUR e col., 1979. RN a 16 anos	8-10a	16a	6m	8-10a
OXELIUS, 1979. RN a 16 anos	50% dos níveis dos adultos antes do 3ºa	50% dos níveis dos adultos após o 3ºa	50% dos níveis dos adultos antes do 3ºa	Indetectável em 12 a 21% abaixo de 7a
BIRD e col., 1985.	6a	---	---	---
SHACKELFORD e col., 1985	7-12m	7-12m (30%) 31-36m (47%) 12 anos	---	---
LEE e col., 1986	5-7a	8-10a	7-9a	9-11a
SHACKELFORD e col., 1990a	---	7-8,9a 9-10,9a >11a	---	---
FUJIMURA, 1990	2a	12a	2a	5a(M) 6a(F)

m= meses. a= anos. ---= não dosado. F=feminino, M=masculino

Assim, os estudos sobre a ontogenia das SCIgG em crianças permitem tomar como critério de agrupamento os valores de IgG1 e IgG3 naquelas com idade igual ou superior a 7 anos e IgG2 e IgG4 nas faixas etárias de 7 a 9 anos, maiores de 9 anos a 12 anos e maiores de 12 anos.

Os primeiros autores a chamar atenção para o fato da desproporção entre as SCIgG em pacientes com hipergamaglobulinemia e infecções de repetição foram TERRY & FAHEY em 1964. A seguir, SCHUR e col., em 1970, constataram deficiência de duas ou mais SCIgG em pacientes com hipogamaglobulinemia e infecções de repetição. Entretanto, o estudo elucidativo deste assunto foi realizado por OXELIUS (1974), quando observou deficiência total de IgG2 e IgG4 com nível sérico de IgG normal em crianças com infecções de repetição. Posteriormente, observações sobre deficiência de SCIgG (DSCIgG) e nível sérico normal de IgG, foram relatadas por outros autores (OXELIUS, 1979; BASS e col., 1983; SMITH e col., 1984; PLEBANI, DUSE & MONAFO, 1985; NOYES, WOODMANSE & CHERVINSK, 1986; AMBROSINO e col., 1987; MORGAN & LEVINSKY, 1988).

A partir destes resultados, este tema passou a receber maior atenção e grande número de publicações demonstraram alterações nos níveis séricos de uma ou mais SCIgG em diversas entidades clínicas. A maioria dos pacientes estudados desenvolvia infecções de repetição incluindo osteomielites, meningites, septicemia, infecções de pele e especialmente as infecções recorrentes das vias aéreas como sinusites, otites e pneumonias.

Estas entidades clínicas incluíam:

- Infecções respiratórias de repetição (BECK & HEINER, 1981; SMITH, MORIS & BAIN, 1984; STANLEY, CORBO, & COLE, 1984;
- Otite média de repetição (FREIJID e col., 1984);
- Meningococcemia recorrente (BASS e col., 1983);

- Síndrome de Sjögren (MATTER e col., 1985);
- Lupus eritematoso sistêmico (OXELIUS, 1984);
- Púrpura trombocitopênica imune (MORELL e col., 1990);
- Artrite reumatóide juvenil (MARTINI e col., 1986);
- Asma brônquica (LOFTUS e col., 1988; PAGE e col., 1988; LOH, THONG & FERRANTE 1990a; SZCZEKLICK e col., 1992);
- Bronquite não atópica (DE BATES e col.);
- Dermatite atópica (GONDO, SAEKI & TOKUDA, 1987);
- Terapia de hipossensibilização antigênica (DJURUP, 1985);
- Intolerância às proteínas do leite de vaca (SHAKIB e col., 1986);
- Fibrose cística (SHAKIB e col., 1976);
- Pacientes com função pulmonar deteriorada (OXELIUS, 1984);
- Imunodeficiências primárias (AUCOUTURIER e col., 1989);
- Pacientes com deficiência de IgA (OXELIUS e col., 1981; BJORKANDER e col., 1986; MORREL e col., 1986; PLEBANI e col., 1986);
- AIDS (AUCOUTURIER e col., 1986; ROILIDES e col., 1991);
- Síndrome nefrótica (FUJIMURA, 1990);
- Candidíase mucocutânea crônica (BRAGGER e col., 1989);
- Síndrome da fadiga crônica (HAMMARSTRON & SMITH, 1988; FRENCH, 1990; WAKEFIELD, LLOYD & BROCKMAN, 1990);
- Ataxia-telangiectasia (YOUNT, 1982; OXELIUS e col., 1982; AUCOUTURIER e col., 1987);
- Epilepsia intratável (DUSE e col., 1986);

- Síndrome de Down (LOH e col., 1990b; ANNEREN e col., 1992);
- Diabetes mellitus (OXELIUS, 1984);
- Doença de Kawasaki (LI e col., 1990);
- Doença hepática de alcoólatras (SPINOZZI e col., 1992);
- Doadores de sangue saudáveis (HAMMARSTRÖN & SMITH, 1983; MADASSERY e col., 1988; NAHN e col., 1990);
- Crianças normais (SHACKELFORD e col., 1990a);

Segundo FERRANTE (1990), nos últimos doze anos, vários autores têm demonstrado deficiência de uma ou mais SCIgG no soro de adultos e/ou crianças com infecções respiratórias de repetição, sendo que a maioria deles não apresenta alterações nas classes das imunoglobulinas.

A deficiência isolada de IgG1 é rara e geralmente está associada à deficiências de outras SCIgG, principalmente IgG3. Isto provavelmente é devido à proximidade dos genes nas células produtoras de IgG. Nível baixo desta SCIgG tem sido associado com diminuição da IgG, o que geralmente não acontece com outras subclasses, e com infecções piogênicas e respiratórias recorrentes (MORREL, 1990).

GROSS, BLAIS & HERROD (1992), encontraram três pacientes com deficiência isolada de IgG1 e 21 pacientes com deficiência associada à deficiência de outra SCIgG em 267 crianças com infecções respiratórias de repetição.

A associação de deficiência de IgG2, isolada ou associada a outras deficiências de imunoglobulinas, com infecções do trato respiratório tem sido demonstrada com grande frequência (OXELIUS, 1974; PLEBANI, DUSE & MONAFO, 1985; SHACKELFORD e col., 1986; FRENCH & HARRISON, 1987; KAVANAUGH & HUSTON, 1990; SHACKELFORD e col., 1990a e 1990b).

SCHACKELFORD e col., (1986) encontraram deficiência de IgG2 em 28% dos pacientes com infecções recorrentes das vias aéreas, o que também foi observado em 31% dos pacientes estudados por FRENCH & HARRISON (1987). DE JOSE GOMES e col. (1990), verificaram deficiência de IgG2 em uma criança de sete anos que apresentava pneumonias de repetição e asma brônquica.

Alterações transitórias foram mostradas por KAVANAUGH & HUSTON (1990) em um paciente com infecções de repetição que após esplenectomia ora apresentava IgG2 aumentada ora diminuída.

Deficiência isolada de IgG3 foi observada em 54,3% de 151 adultos e em 17% de 123 crianças. Em ambos os grupos, os pacientes apresentavam infecções recorrentes das vias aéreas (SODERSTRON e col., 1986).

Deficiência de IgG4 e infecções de vias aéreas de repetição foi estudada por OXELIUS, (1974); STANLEY, CORBO, & COLE, (1984); HEINER, LEE & SHORT, (1986); HEINER, (1986); BECK & HEINER, (1981), MOSS e col., (1992).

Num grupo de 29 indivíduos com pneumonias de repetição, BECK & HEINER, (1981) encontraram DSCIgG em quatro.

ZIELEN e col., (1987) dosaram os níveis de SCIgG em 52 pacientes de 4 a 19,5 anos com sintomas pulmonares crônicos e encontraram 4 (8%) com deficiência de IgG4, sendo que três apresentavam bronquectasia e um asma brônquica. Em dois pacientes com bronquite crônica, um apresentava deficiência flutuante de IgG2 e IgG4 e outro deficiência de IgG3.

Alguns autores relatam que 10 a 25% da população normal pode apresentar nível de IgG4 não detectável (OCHS & WEDWOOD, 1987). Este fato tem sido contestado com o argumento de que o método de dosagem era pouco sensível (HEINER, 1986; MOOS,

CARMACK & ESRIG, 1992) . Deficiência isolada de IgG4 está associada a infecções graves das vias aéreas, principalmente em crianças asmáticas abaixo de 7 anos de idade, contudo uma explicação para esta associação ainda não foi dada.

GROSS, BLAIS & HARROD (1992), estudaram os níveis de SCIgG em 267 crianças na faixa etária de 6 meses à 14 anos de idade com infecções respiratórias de repetição e verificaram que 58% tinham deficiência parcial de um ou mais isótipos de imunoglobulina. Nenhum paciente apresentou ausência total de isótipos. Em relação às classes, 68 (25%) apresentavam deficiência de IgG; 9 (3,3%) deficiência de IgM e 88 (33,0%) deficiência de IgA. Quanto às SCIgG, 78 pacientes apresentaram valores baixos, caracterizando deficiência parcial de IgG1 em 21, de IgG2 em 35, de IgG3 em 18 e de IgG4 em 29 pacientes. Deficiência isolada de IgG1 foi encontrada em 3, de IgG2 em 6, de IgG3 em 5 e de IgG4 em 6 pacientes.

SMITH e col., (1984), encontraram deficiência de uma ou mais SCIgG, principalmente IgG2, em aproximadamente 60% de crianças com sintomas pulmonares crônicos sem alergia, o que indicava a importância da história de infecções do trato respiratório nas deficiências de SCIgG.

HANSON e col., (1988), demonstraram que 47% de crianças com infecções respiratórias de repetição apresentavam deficiências de uma ou mais SCIgG enquanto AUCOUTURIER e col., (1989), relatam em apenas 15%.

A elevada frequência de associação de alterações na imunidade humoral com infecções de repetição foi vista também por SHAPIRO e col., (1991) e MOSS, CARMACK & ESRIG, (1992). Vale ressaltar que a maioria dos pacientes estudada por estes autores tinha idade inferior a 7 anos.

HAMILOS e col., (1992), verificaram hipogamaglobulinemia em 12 de 101 pacientes com asma. Merece destaque que os 12 pacientes responderam à vacinação anti-tetânica e apenas três demonstraram baixa resposta à vacina anti-pneumocócica. Concluíram que a associação de asma grave e infecções de repetição não deve estar ligada à deficiência de anticorpos e que a deficiência de SCIgG neste grupo é incomum.

Depois que OXELIUS (1981), descreveu a associação de deficiência de SCIgG com deficiência de IgA, surgiram várias publicações a respeito do assunto.

FRENCH & HARRISON (1987), encontraram associação de deficiência de IgG2 com DIgA em pacientes com infecções respiratórias de repetição tendo este fato sido confirmado por outros autores (STANLEY, CORSO & COLE, 1984; BEARD e col., 1986; BJORKANDER e col., 1986; HEINER, 1986; PLEBANI e col., 1986; HANSON e col., 1986; MOREL e col., 1986; AUCOUTURIER, LACOMB & BREMARO, 1989; ROBERTON e col., 1990).

CUNNINGHAM e col. (1983) mostraram que nos Estados Unidos a deficiência de IgG3 associada com DIgA é muito comum.

Apesar desta associação estar relacionada com a maior susceptibilidade à infecção, (OXELIUS e col., 1981; BJORKANDER e col., 1985; BJORKANDER e col., 1986; HANSON e col., 1986; PLEBANI e col., 1986; AUCOUTURIER, LACOMB & BREMARO, 1989; ROBERTOM e col, 1990), há descrição de DSCIgG associada à DIgA em adultos saudáveis (HAMMARSTRON & SMITH, 1983). Dados semelhantes não foram encontrados, até o momento, em crianças.

HANSON e col. (1988) propuseram que as infecções crônicas podem levar à DSCIgG. Na realidade o que deve ocorrer é um desequilíbrio nos níveis séricos das SCIgG decorrente de

um mecanismo compensatório ou de um defeito na imunorregulação induzido por infecção crônica, como ocorre na AIDS (MULLER, FROLAND & BRANDTZAEG, 1989).

A produção das SCIgG antígeno específicas, têm sido muito estudada na última década (FERRANTE, LORAINE & FELDMAN, 1990). Em humanos, a IgG2 e, menos frequentemente a IgG4, parecem estar relacionadas com antígenos de estrutura polissacarídica, principalmente aqueles de parede de bactérias encapsuladas como o *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (OXELIUS, 1974; SIBER, SCHUR & AISEMBERG, 1980, UMETSU e col., 1985, SHACKELFORD, 1986). As IgG1 e IgG3 são frequentemente associadas à formação de anticorpos contra antígenos proteicos.

No passado muita ênfase foi dada à noção de que os anticorpos polissacarídeos específicos eram principalmente, IgG2. Entretanto, estudos recentes (BARRET & AYOUB, 1984; MAKELA e col., 1987; RYNNEL e col., 1985; SHACKELFORD e col., 1990a), mostram que esses anticorpos são de ambas as subclasses IgG1 e IgG2, com predominância de IgG2. Em adultos os anticorpos específicos para polissacarídeos do *Streptococcus pneumoniae* são predominantemente IgG2 e, em crianças e adultos, para *Haemophilus influenzae* b, são principalmente IgG1 (FERRANTE, BEARD & FELDMAN, 1990).

Em lactentes os anticorpos anti-*Haemophilus influenzae* são principalmente da subclasse IGg1 enquanto que IgG3 e IgG4 são raramente encontrados (FERRANTE e col., 1990). Por outro lado, FRELJD e col. (1984) encontraram em crianças com otites de repetição anticorpos IgG1 específicos para *Streptococcus pneumoniae* e níveis baixos de IGg2. Estes achados sugerem que a IGg2, em infecções por germes encapsulados, tem imunogenicidade superior à IgG1.

Nível baixo de IgG2 é utilizado como um marcador de imunodeficiência em indivíduo com infecção bacteriana de repetição. Contudo foi verificado nível baixo de IgG2 em crianças

saudáveis (SHACKELFORD e col., 1990a) dificultando a interpretação. Em lactentes e pré-escolares com infecção de repetição associada à deficiência de IgG2, o nível dessa imunoglobulina pode, com a idade se normalizar e as crianças tornam-se livres das infecções (SCHACKELFORD e col., 1990b).

Portanto a situação é complexa, sendo provável que anticorpos contra antígenos polissacarídeos representem uma mistura de vários isótipos. A atividade biológica da IgG1 parece ser mais eficiente do que a da IgG2 quando se analisa a ativação da via clássica do complemento e sua ligação aos fagócitos através dos receptores para Fc sobre a membrana.

Deficiência de IgG2 é frequentemente associada à deficiência de IgG4 provavelmente devido à proximidade do gene gama 2 e gama 4 no cromossomo 14. O mesmo ocorre para deficiência de IgG1 que frequentemente está associada à deficiência de IgG3, sendo ambas predominantes na resposta imune contra os antígenos virais (FERRANTE, BEARD & FELDMAN, 1990).

Deleção gênica tem sido notada em poucos casos de deficiência de SCIgG. O alótipo G2m(23) provavelmente está associado a níveis de IgG2. Indivíduos G2m(23) negativos geralmente têm baixos níveis de IgG2.

O elevado grau de variabilidade dos resultados nos estudos de SCIgG pode estar relacionado com: a idade dos pacientes, alótipo, exposição ao antígeno e método utilizado para dosagem das SCIgG (FERRANTE, BEARD & FELDMAN, 1990).

Apesar do grande número de trabalhos publicados sobre este tema, nos últimos vinte anos, a sua exata prevalência e o seu significado ainda permanecem desconhecidos (FERRANTE, 1990). Acredita-se contudo que a DSCIgG é mais frequente do que a deficiência de IgA (HANSON e col., 1988; MORGAN & LEVINSKY, 1988 e MORELL, 1990). Na Suíça, RYSER & MORELL (1988) encontraram DSCIgG em 9% das imunodeficiências primárias.

Aspectos como, qual o melhor método para dosagem e quando investigar DSCIgG, permanecem em discussão.

Vários métodos têm sido propostos para a dosagem de SCIgG em soro humano (OXELIUS, 1978; GOOSEN e col., 1981; LAYTON & STANWORTH, 1984; HUSBY e col., 1985; HUSSAIN e col., 1986; KEMENY e col., 1987; TIIKKAINEN & BLOCKARS, 1989), embora haja concordância quanto ao uso de anticorpos monoclonais e o método de ELISA por ser mais sensível (DJURUP & WEEK, 1986; HAMILTON, 1987; MEISNER e col., 1987).

Os principais mecanismos patogênicos que determinam as DSCIgG incluem: anormalidades intrínsecas da célula B com alterações no "switch", diminuição de linfócitos T auxiliares e aumento das funções T supressoras (UMETSU e col., 1985; HEINER, 1986; QUINTI e col., 1986; SODESTRON e col., 1987a; SODESTRON e col., 1987b).

Dentre as doenças respiratórias a asma brônquica é uma doença inflamatória das vias aéreas, caracterizada por obstrução brônquica variável e aumento da resposta do calibre brônquico à estímulos não específicos. É a patologia pulmonar crônica mais frequente e acomete de 1 a 12% da população de alguns países (SMITH, 1988), sendo que, em outros a sua prevalência varia de 1.9 a 50% (SEARS & BEAGLEHOLE, 1987). No pronto socorro de pediatria do Hospital das Clínicas da Unicamp, em 1990, ela correspondeu a 8.4% dos atendimentos e a 13.17% das internações (RIBEIRO, 1991).

A resposta imune na criança asmática é complexa e tem início na exposição das suas vias aéreas a alérgenos, com os quais um contato contínuo ou prolongado, desenvolve inflamação e hiperreatividade (COCKCROFT, 1983).

Sabe-se que fatores genéticos (atopia), e ambientais (alérgenos), favorecem a produção de IgE que se liga a receptores de alta afinidade em mastócitos localizados na árvore respiratória.

Os mastócitos ativados, liberam mediadores quimiotáticos que recrutam células para os pulmões, como eosinófilos e linfócitos. O mecanismo inflamatório resultante leva à hiperreatividade brônquica, contração da musculatura lisa, dano epitelial e aumento da permeabilidade vascular (ROBERTS & HOLGATE, 1993).

Estudos têm mostrado que várias células estão envolvidas no processo inflamatório asmático: eosinófilos, linfócitos, basófilos, fagócitos mononucleares e plaquetas (WILKINSON, HOWELL & LEE, 1989; KAY, 1992; CORRIGAN & KAY, 1992; FULLER, 1992; HOLGATE & CHURCH, 1992; KAY & CORRIGAN, 1992; LEE & LANE, 1992; SMITH, 1992; ROBERTS & HOLGATE, 1993), bem como os sistemas nervosos simpático, parassimpático e o sistema não adrenérgico não colinérgico (NANC) (NSOULI, NSOULI & BELLANTI, 1988a e 1988b; LEMANSKE & KALINER, 1989; BARNES, 1992; NADEL, 1992). Os mastócitos parecem ser as principais células envolvidas na fase imediata da reação asmática enquanto que os sintomas crônicos são mais dependentes das ações dos mediadores eosinofílicos sobre o epitélio.

Em 1975, GROVE e col., levantaram a hipótese de que a asma resultava de deficiências em mecanismos imunológicos humorais e celulares e que a grande variação na gravidade desta doença refletia a interação destes fatores. Entretanto a relação de asma brônquica com infecções permanece para ser esclarecida.

Na asma não atópica, DE BAETES e col. (1992), encontraram 17% de deficiência de IgG2, 17% de deficiência de IgG3, 38% de deficiência de IgG4 e não encontraram deficiência de IgG1.

É muito conhecido o fato de que os vírus podem desencadear quadros de asma e hiperreatividade brônquica por vários mecanismos: bloqueio de receptores beta adrenérgicos, injúria ao epitélio brônquico, produção de IgE específica anti-vírus e alterações na liberação

de mediadores inflamatórios das células envolvidas (LI & O'CONNEL, 1987; BUSSE, 1990; CYPCAR, START & LEMANSK, 1991); BARDIN, JOHNSTON & PATTEMORE, 1992; SHETTE & BUSSE, 1993).

Este fato parece não existir, ou existir em menor escala com as bactérias, exceção aos quadros de sinusites (RACHELEFSKY, 1984), cujos mecanismos propostos seriam, 1º: teoria do gotejamento nasal: bactérias atingiriam as vias aéreas inferiores por aspiração. 2º: um reflexo naso-sinusobrônquico envolvendo os arcos neurais do trigemio aferente e vagal eferente. 3º: aumento do bloqueio beta-adrenérgico induzido pela infecção (CYPCAR, START & LEMANSK, 1991).

Apesar desses progressos, a associação de asma brônquica com infecções bacterianas é muito menos estudada que a associação com vírus. A maioria dos estudos enfoca a asma desencadeada pela infecção bacteriana e não como uma patologia potencialmente de risco para infecção. Na asma, por ela ser uma doença inflamatória, as infecções pulmonares podem perpetuar esta inflamação e por sua vez favorecer mais infecções. Isto porém, não é uma verdade absoluta, pois existem asmáticos graves que raramente apresentam infecções.

HUDGEL e col. (1979), tentando correlacionar crises asmáticas de adultos com infecções, concluíram que: 1º) infecções respiratórias virais estão significativamente mais presentes do que as bacterianas; 2º) infecções respiratórias bacterianas e virais podem ocorrer em pacientes asmáticos com ou sem piora da asma; 3º) alguns asmáticos têm o seu trato respiratório colonizado por bactérias patogênicas sem ter piora de suas crises; 4º) Os vírus agravam mais os quadros asmáticos do que as bactérias.

A associação de sinusite em pacientes com asma brônquica é elevada, notando-se em alguns estudos uma frequência de até 50% (PRICE & SOLON, 1951; BERMAN e col., 1974;

CARNEIRO-SAMPAIO e col., 1980; RIBEIRO e col., 1983; SOLE, NASPITZ & HILARIO, 1983).

RACHELEFSK e col. (1984) trataram 48 crianças asmáticas com sinusite e observaram que após o tratamento 38 delas (79%) pararam de tomar broncodilatadores. Este fato também foi verificado por SLAVIN (1982), mas ainda não se sabe se a sinusite é causa ou simplesmente uma manifestação das alterações inflamatórias da atopia em diferentes regiões do trato respiratório (ELLIS, 1988).

SMITH e col. (1984) estudando crianças asmáticas, sem relação com fatores agravantes, com níveis normais de IgE e testes alérgicos negativos, verificaram que 89,3% delas apresentavam deficiência de uma ou mais SCIgG com níveis de IgG normal.

LOFTUS e col. (1988) estudaram 82 crianças portadoras de asma brônquica nas idades de 1,5 a 6,3 anos comparadas a 76 crianças controles. Verificaram que as concentrações de IgG1, IgG2, IgG3, e o total de IgG foi significativamente menor nas crianças asmáticas nas idades de 1 a 5 anos. Apenas IgG2 persistiu em baixos níveis nas crianças maiores que 5 anos. Concluíram que deficiência de SCIgG é muito comum em lactentes e pré-escolares asmáticos e pode desempenhar um papel na patogênese da doença.

PAGE e col. (1988) ao estudar um grupo de crianças asmáticas com infecções sinusopulmonares de repetição e DSCIgG verificaram melhora significativa na asma e diminuição do número de infecções, após tratamento de reposição com gamaglobulina.

As formas mais graves de asma brônquica apresentam mais infecções pulmonares e maior grau de hiperreatividade brônquica (RIBEIRO, 1987). Em contrapartida, o fato de um grupo de pacientes com formas graves de asma, inclusive em uso prolongado de esteróides não apresentar quadros infecciosos de repetição, nos motivou a investigar a imunidade humoral nestes pacientes.

Os estudos existentes até o momento não conseguiram explicar porque pacientes portadores de asma brônquica atópica grave apresentam infecções das vias aéreas de repetição. Por outro lado, os agentes que infectam estes pacientes, na faixa etária pediátrica, são na maioria das vezes o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*. Como estas bactérias estimulam a produção de anticorpos principalmente das SC IgG1 e IgG2, procuramos estudar asmáticos graves acima de 7 anos de idade com o objetivo de verificar se a presença de infecções de repetição poderia ser explicada por deficiência destas subclasses.

II. OBJETIVOS

Determinar e comparar os níveis séricos de IgG, IgM, IgA e IgE de crianças com asma brônquica atópica grave (ABAG) e crianças saudáveis na faixa etária de 7 a 15 anos.

Determinar os níveis séricos das SCIgG em crianças com ABAG, na faixa etária de 7 a 15 anos, portadoras ou não de pneumonias de repetição.

Verificar, nestes pacientes, se existe associação entre deficiência de SCIgG e pneumonias de repetição.

Comparar os níveis séricos das SCIgG de crianças com ABAG com os de crianças do grupo controle da mesma faixa etária.

III CASUÍSTICA E MÉTODOS

1 - PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

1.1. PACIENTES

Foram estudadas 72 crianças na faixa etária de 7 a 15 anos, portadoras de asma brônquica atópica crônica grave, baseados nos seguintes critérios: mais de dois anos de história de sintomas asmáticos; antecedente familiar e pessoal de atopia; episódios diários de sibilos ou dispnéia nos últimos três meses; melhora dos sintomas com broncodilatadores; história de broncoconstrição induzida ou agravada após exposição a aeroalérgenos, mudança de temperatura atmosférica e exercício físico; testes intradérmicos positivos a alérgenos de componentes da poeira domiciliar; número de eosinófilos no sangue periférico acima de 400 células/mm³; nível sérico de IgE maior que 200 µi/ml e volume expiratório forçado menor que 80% do previsto, após 12 ou mais horas de interrupção de broncodilatadores (BUSSE & REED, 1988).

O acompanhamento clínico foi realizado no Ambulatório de Imunologia Alergia e Pneumologia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

As crianças incluídas neste estudo foram divididas em três grupos:

Grupo I: Constituído de 37 crianças asmáticas (23 do sexo masculino e 14 do sexo feminino) com pneumonias de repetição (PR) caracterizadas por três ou mais episódios de pneumonia bacteriana no último ano (KJELLMAN, 1967; ROZOV, 1981) com sinais clínicos de febre, tosse, taquipnéia, ausculta pulmonar alterada, imagem de condensação ao raio x de tórax e leucocitose com neutrofilia no hemograma (Anexo 1).

Grupo II: Constituído de 35 crianças asmáticas (18 meninos e 17 meninas) que não haviam apresentado pneumonia durante a vida (Anexo 2).

Grupo III: (Controle) Constituído de 80 crianças clinicamente saudáveis, na faixa etária de 7 a 15 anos (36 do sexo masculino e 44 do sexo feminino). Após autorização por escrito dos pais, todas as crianças foram submetidas a um protocolo clínico e laboratorial. A maioria procedia do Pronto Socorro e Ambulatório de Pediatria do HC-UNICAMP, de clínicas particulares, ou estavam acompanhando seus irmãos em consulta.

1.2. EXAMES COMPLEMENTARES

Os pacientes dos grupos I e II foram submetidos aos seguintes exames complementares, realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP e no Setor de Imunologia Alergia e Pneumologia do Departamento de Pediatria da FCM/UNICAMP:

.Hemograma.

.Dosagem de complemento sérico total (CH50): Foi medido espectofotometricamente, pela técnica de KABAT & MAYER, (1961), avaliando-se a hemólise de hemácias de carneiro opsonizadas com anticorpo IgG de coelho anti-hemácias de carneiro, após incubação com soro do paciente. As frações C3 e C4 foram determinadas pela técnica de MANCINI e col., (1965), com placas de imunodifusão radial "Nor-Partigen C4" e "Nor-Partigen C3c" (Behringwerk A.G., Marburg, R.F.A.).

.Dosagem sérica de alfa-1-antitripsina. Técnica de imunodifusão radial (MANCINI e col., 1965), com placas "Nor-Partigen", Lab. Behring.

.Parasitológico seriado de fezes (3 a 10 amostras).

.Teste de Mantoux. Utilizou-se 0,1 ml de tuberculina 5UT - Tubersol-Bras. Cod.04-500, Laboratório Laborclin - Piraquara-Pr, aplicada com seringa plástica de 1ml e agulha 13x4,5 26g Bd, marca Becton Dickinson - Curitiba-PR.

.Testes intradérmicos de hipersensibilidade imediata. Realizados com extratos aquosos de alérgenos inaláveis de poeira domiciliar, fungos do ar e ácaros. Laboratório de Extratos Alérgicos Ltda, Rio de Janeiro, RJ.

.Citologia nasal. A pesquisa de eosinófilos no muco nasal foi realizada pelo método proposto por TREVISAM & col. em 1985.

.Dosagem de sódio e cloro no suor. O suor foi colhido por iontoforese estimulada por pilocarpina segundo o método de GIBSON & COOKE (1959).

.Provas de função pulmonar. Utilizou-se espirômetro Collins Max Survey Systems.

.Dosagem de imunoglobulina A na saliva. A saliva foi colhida com auxílio de um cubo de esponja plástica estéril, de 1 cm³, que era colocado sob a língua durante 5 minutos. A seguir, transferia-se o cubo para um tubo de ensaio de vidro cônico. A esponja era comprimida contra a parede do tubo com pinça estéril e desprezada após este procedimento. A saliva recolhida era então centrifugada a 3000 rpm com coleta do sobrenadante e estocada a -20 graus Celcius (SOLÉ & col., 1987) até a realização do exame. A concentração de IgA foi dosada pela técnica de Imunodifusão radial (MANCINI & col., 1965), com placas "LC-Partigen", Lab. Behring.

.Raio X de tórax, seios da face e cavum.

Os pacientes do grupo controle não realizaram exames complementares.

2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.

2.1. DETERMINAÇÃO SÉRICA DAS IMUNOGLOBULINAS.

-DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA

Para as determinações de IgG, IgM, IgA, IgE e as subclasses IgG1 e IgG3, as crianças foram agrupadas em uma única faixa etária: acima dos 7 anos.

Para as determinações das subclasses IgG2 e IgG4, as crianças foram agrupadas em 3 faixas etárias: 7 a 9 anos, 9,1 a 12 anos e 12,1 a 15 anos.

- OBTENÇÃO DOS SOROS.

Foram colhidos dez mililitros de sangue venoso periférico dos pacientes dos grupos I e II e do grupo controle (grupo III), em tubo vacutainer (Becton Dickinson, Rutherford, New Jersey), após jejum de 8 horas. Os tubos foram transportados sob gelo até o laboratório, onde foram mantidos em temperatura ambiente por 30 minutos para retração do coágulo. A seguir foram centrifugados a 2500 rpm durante 10 minutos. As amostras de soro foram separadas em alíquotas, armazenadas a -20°C , até o momento do uso.

- DOSAGEM DAS CLASSES IgM, IgG, IgA e IgE NO SORO.

As dosagens de IgA, IgM e IgG nas amostras de soro foram realizadas pela técnica de imunodifusão radial (MANCINI e col., 1965) em placas NOR-Partigen (Behring, Marburg, Alemanha).

A dosagem de IgE sérica nas amostras de soro foi realizada através de método imunoenzimático em fase sólida, utilizando-se kits Abbott IgE EIA (Abbott Laboratories, Chicago, E.U.A.).

Foram colocados em duplicata, 50 microlitros das amostras de soro a serem analisadas dos padrões e dos controles nos poços de reação, contendo 200 microlitros de tampão fosfato.

Em cada poço foi colocado uma esfera recoberta com anticorpo de coelho anti-IgE humana. As placas foram cobertas e agitadas levemente, de maneira a homogeneizar os reagentes e recobrir totalmente as esferas. Decorrido um período de incubação de 30 minutos em banho-maria à 37°C, os poços foram lavados em equipamento automático (Quickwash, Abbott Laboratories, Texas, E.U.A.).

A seguir, em cada poço, foram adicionados 200 microlitros de anticorpo de cabra anti-IgE humana, conjugado com peroxidase, na concentração de 0,05 microgramas/ml. As placas foram cobertas, levemente agitadas, incubadas em banho maria à 37°C durante 30 min e novamente lavadas em água destilada.

Seguiu-se a transferência das esferas para tubos de ensaio, contendo 300 microlitros do substrato OPD (O-Fenilenodiamina.2 HCl) e 200 microlitros de peróxido de hidrogênio. A diluição do substrato OPD em tampão citrato fosfato foi considerada adequada, quando sua absorbância em um comprimento de onda de 492 nm, fosse menor que 0,08. Os tubos controles não continham esferas. Após incubação durante 30 minutos à temperatura ambiente, a reação foi paralisada, adicionando-se 1 ml de ácido sulfúrico 1N em cada tubo, seguido de agitação em vortex.

As reações foram lidas em leitora automática de tubos (Quantum II, Abbott Laboratories, Texas, E.U.A.) e os resultados foram expressos em UI/ml (1 UI = 2,4 ng). O espectro de detecção do Kit varia de 0 a 200 UI. As amostras cujas leituras ultrapassaram este valor foram diluídas em até 50 vezes e submetidas a novo ensaio.

2.2. DOSAGEM DAS SUBCLASSES DE IgG (SCIgG)

A determinação das SCIgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) nas amostras de soro foi realizada por método imunoenzimático utilizando-se kits da marca The Binding Site (Birmingham, Inglaterra).

- REAGENTES E EQUIPAMENTOS.

Cada kit, específico para determinação de uma SCIgG (IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4) era composto dos seguintes reagentes:

- Tiras plásticas com 16 orifícios com anticorpos monoclonais de camundongo específicos para cada SCIgG.
- Soro humano padrão (soro referência da OMS, nº 67/97).
- Soro humano controle (soro referência da OMS, nº 67/97).
- Conjugado: soro de carneiro anti-IgG humana conjugado com peroxidase.
- Substrato: tabletes de ortofenilenodiamina (OPD) para a enzima peroxidase presente no conjugado.
- Diluyente do substrato: solução tamponada de peróxido de hidrogênio.
- Solução stop: Solução de ácido sulfúrico 1N, que paralisa a reação entre a enzima e o substrato e estabiliza o produto formado.
- Tampão de lavagem e diluyente de amostras: solução tampão, 20 vezes concentrada, contendo proteína e detergente para diluição dos soros padrão, controle e amostras.

- MÉTODO.

O método consiste em um ensaio imunoenzimático tipo "sanduíche". O kit é constituído de tiras com 16 orifícios recobertos com anticorpos monoclonais de camundongos específicos para cada SCIgG. Amostras de soros a serem testadas, soros padrões e soros controles são incubados nos orifícios durante 120 minutos. Nesta etapa ocorre a ligação da SCIgG, que irá funcionar como antígeno, ao anticorpo específico ligado ao orifício da placa. Após lavagem para remoção dos componentes séricos não ligados, adiciona-se o conjugado constituído de anticorpo anti-IgG humana marcado com peroxidase. O conjugado liga-se à IgG capturada na primeira etapa da reação e o excesso é removido através de nova lavagem.

Em seguida adiciona-se o substrato diluído em peróxido de hidrogênio que, em contato com o conjugado, origina um produto de cor amarelada. A intensidade da cor é proporcional à quantidade de conjugado ligado, que por sua vez é dependente da concentração da SCIgG presente na amostra.

- DESCRIÇÃO DA TÉCNICA

Os kits foram mantidos a uma temperatura entre 2 e 4^oC. Antes do início do teste, os reagentes foram deixados à temperatura ambiente por 30 minutos.

As tiras contendo os orifícios recobertos com anticorpos monoclonais contra cada SCIgG foram agrupadas em número de 6 em um suporte, formando uma placa com um total de 96 orifícios.

Preparação do tampão diluente: o tampão diluente foi diluído à 1:20 em água destilada e deionizada.

Diluição do soro padrão:

foi realizada uma diluição inicial em tampão diluente, seguida por 7 diluições seriadas, sendo observado um protocolo para cada SCIgG a ser determinada. O esquema de diluições para cada SCIgG está esquematizado nos anexos 3, 4, 5 e 6.

Diluição do soro controle:

O soro controle foi diluído em tampão diluente, homogeneizado em vortex durante 5 segundos. As diluições empregadas foram diferentes para cada SCIgG, conforme esquematizado nos anexos 7 e 8.

Diluição das amostras dos soros a serem testados (grupos I, II e III)

Com base nos níveis normais de IgG encontrados em todas as amostras, foram diluídas em tampão diluente da mesma forma que o soro controle (um protocolo para cada SCIgG).

Distribuição das amostras de soro padrão, soro controle e soros a serem testados

As amostras de soro padrão (P1 a P7), soro controle (C) e soros dos grupos a serem estudados (1 a 40) foram dispensadas em duplicata, 100 µl por orifício, na seguinte ordem:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	P1	P1	1	1	9	9	17	17	25	25	33	33
B	P2	P2	2	2	10	10	18	18	26	26	34	34
C	P3	P3	3	3	11	11	19	19	27	27	35	35
D	P4	P4	4	4	12	12	20	20	28	28	36	36
E	P5	P5	5	5	13	13	21	21	29	29	37	37
F	P6	P6	6	6	14	14	22	22	30	30	38	38
G	P7	P7	7	7	15	15	23	23	31	31	39	39
H	C	C	8	8	16	16	24	24	32	32	40	40

Após a colocação dos soros, as placas foram vedadas com tampa plástica e incubadas durante 120 minutos à 37⁰C em câmara úmida. Em seguida, foram lavadas três vezes com tampão de lavagem em lavador automático de placas (SLT LABINSTRUMENTS, FRANÇA). As placas foram então invertidas e batidas vigorosamente sobre papel absorvente para retirada dos reagentes remanescentes.

Adição do conjugado

O conjugado foi diluído em tampão-diluyente conforme o esquema mostrado nos anexos 9, 10, 11 e 12 (um protocolo para cada SCIgG).

A seguir, 100 microlitros do conjugado diluído foi dispensado em cada orifício. As placas foram novamente tampadas e incubadas à 37°C durante 2 horas. Após este período de incubação, as placas foram lavadas conforme procedimento anterior.

Adição do substrato

Os tabletes de OPD foram dissolvidos em tampão substrato, na proporção de 1 tablete para 2ml de tampão, 10 minutos antes do término da incubação anterior e 100 microlitros foram dispensados em cada orifício. As placas foram então tampadas e incubadas à temperatura ambiente por 30 minutos.

Decorrido este período, 50 microlitros de tampão stop foram distribuídos por todos os orifícios da placa e procedeu-se a leitura das reações (densidade ótica) em leitora de placas (BIO-TER INSTRUMENTS-INC, WINOOSKI), à 450 nm.

- CÁLCULO DOS RESULTADOS

Média das duplicatas

A média aritmética da densidade ótica obtida para cada duplicata (soros padrão, soro controle e amostras) foi determinada. O limite máximo de variação tolerado, entre 2 leituras, foi de 10%.

Traçado da curva-padrão

Os valores de densidade ótica referentes às várias diluições do soro padrão (P1 a P7) foram plotados, na ordenada, em papel monolog, contra concentrações das SCIgG (µg/ml) na abcissa.

Os pontos foram ligados e as curvas obtidas para cada SCIgG foram comparadas às curvas típicas fornecidas pelo kit. Nas Figuras 1, 2, 3, e 4 estão representadas curvas padrão obtidas no 1º ensaio de cada SCIgG.

Soro controle e controle de qualidade

A concentração de cada SCIgG no soro controle foi determinada na curva padrão correspondente. O valor final da concentração de cada SCIgG foi obtido determinando-se a DO e a concentração correspondente multiplicada pelo fator de diluição do soro e expresso em g/l.

Todos os valores de SCIgG para o soro controle estavam dentro de valores determinados pelos fabricantes do kit.

Determinação dos resultados das amostras

Os níveis de cada SCIgG nas amostras analisadas foram obtidos nas curvas padrão e o resultado final foi determinado multiplicando-se o valor encontrado em (DO) pelo fator de diluição da amostra de soro e expresso em g/l.

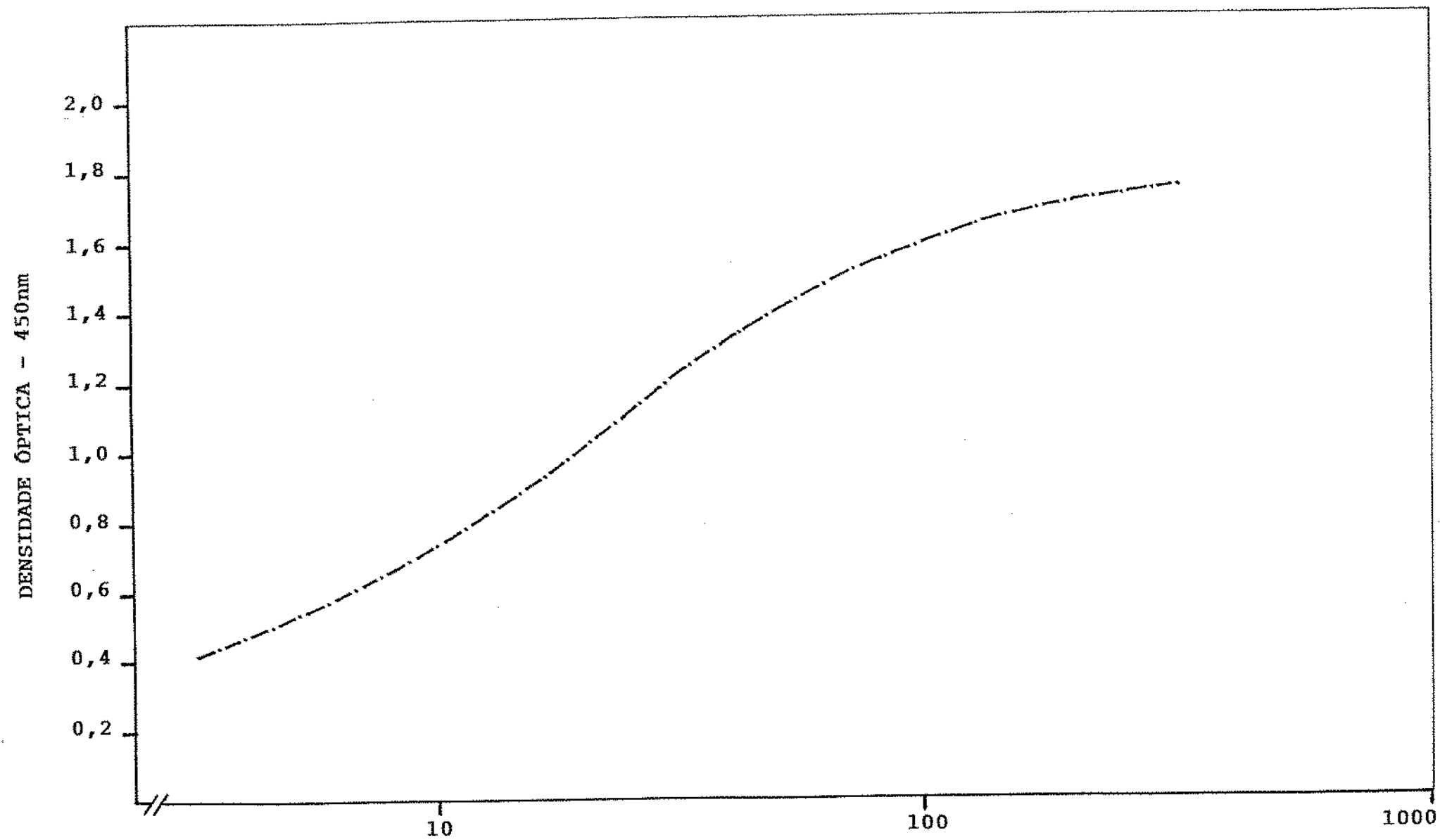


FIGURA 1 -

CONCENTRAÇÃO DE IgG1 (microgramas/l)

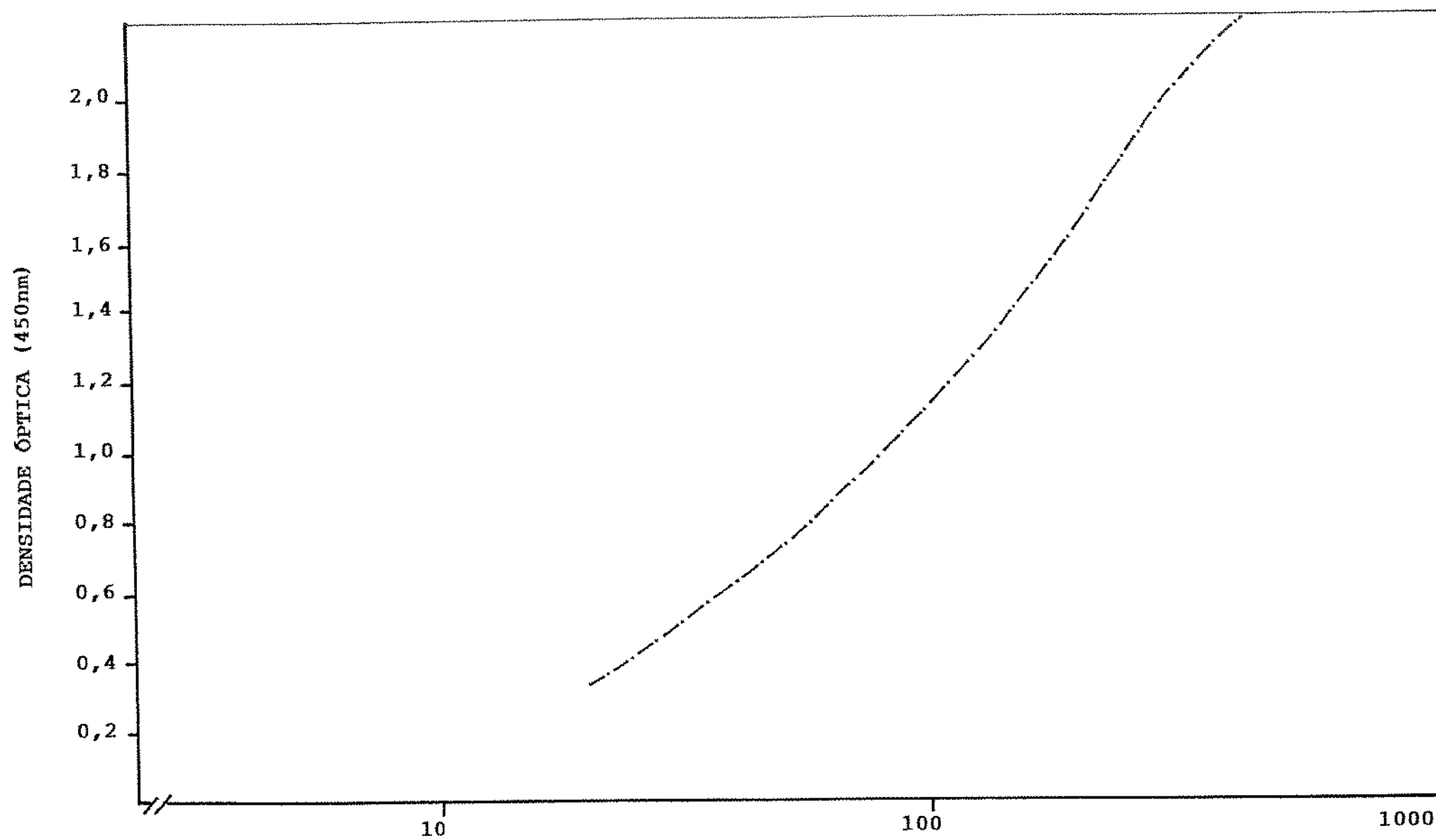


FIGURA 2 --

CONCENTRAÇÃO DE IgG2 (microgramas/l)

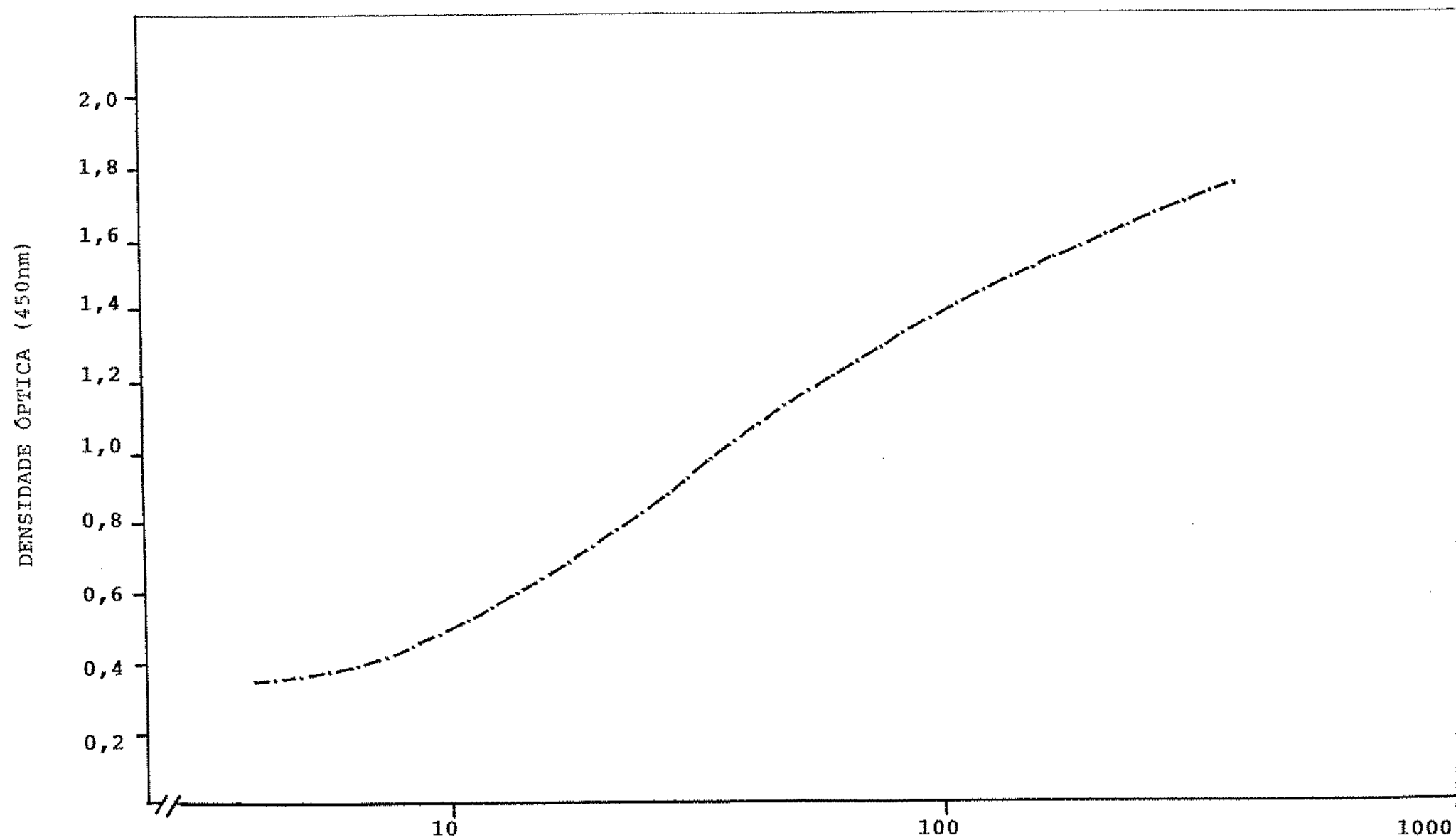


FIGURA 3 -

CONCENTRAÇÃO DE IgG3 (microgramas/l)

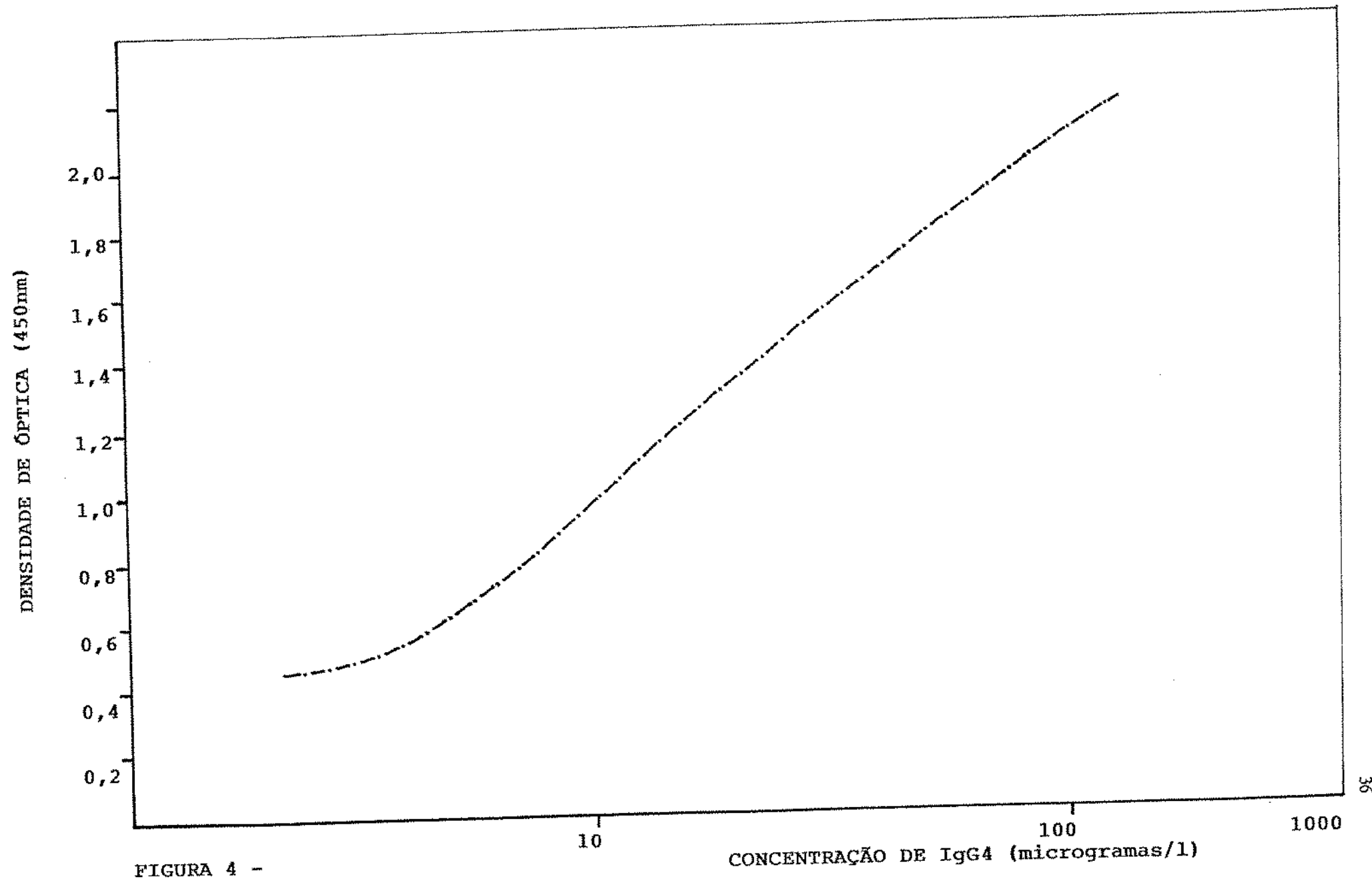


FIGURA 4 -

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O comportamento das variáveis quanto à sua distribuição foi verificado pela utilização dos seguintes critérios:

- Gráfico de probabilidade normal
- Teste de Kolmogorov-Smirnov
- Teste de qui-quadrado.

Na análise das comparações entre os níveis séricos das classes de Ig e SCIgG, em asmáticos e controles, nas diversas faixas etárias, utilizou-se o teste não paramétrico de WILCOXON-MANN & WHITNEY, para duas amostras independentes. (NOETHER, 1983; BATTACHARYYA & JOHNSON, 1977). O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

A transformação logarítmica de BOX & COX permitiu a padronização dos valores das classes IgA e IgE e das SCIgG das crianças controles e a construção de curvas de percentis 2,5; 5,0; 25,0; 50,0; 75,0; 95,0; 97,5.

As comparações entre os níveis de IgA salivar, alfa-I-antitripsina, C3, C4 e CH50 dos grupos I e II, foram realizadas utilizando-se o teste paramétrico t de student devido a distribuição normal dos valores destas variáveis.

O "software" utilizado para os cálculos estatísticos foi "STATGRAPHICS" (Statistical Graphics System), versão 2.6, nº de série 955162.

IV - RESULTADOS

1. EXAMES COMPLEMENTARES.

As provas de função pulmonar realizadas nas crianças do grupo I (com PR) e grupo II (sem PR), em pelo menos dois tempos, revelaram volume expiratório forçado no 1º segundo menor que 80% do previsto para a idade, com melhora após o uso de broncodilatadores.

Os níveis de IgA salivar e séricos de alfa 1 antitripsina dos pacientes dos grupos I e II são mostrados nos anexos 13 e 14 e os cálculos estatísticos no anexo 25. Nenhum paciente asmático apresentou deficiência de alfa 1 antitripsina. A comparação estatística entre os dois grupos, não mostrou diferença significativa.

Os pacientes de ambos os grupos apresentaram teste de hipersensibilidade imediata positivo a um ou mais antígenos testados.

O grupo de crianças asmáticas com pneumonias de repetição apresentou concentração de sódio e cloro no suor menor que 60 mEq/l.

O hemograma revelou concentração de hemoglobina maior que 12mg/dl em ambos os grupos. Eosinofilia acima de 400 células/mm³, foi verificada em 32 pacientes do grupo I (86,5%) e em 30 do grupo II (85,71%).

Os exames parasitológicos de fezes seriados foram negativos em todas as crianças.

Nas figuras 5, 6 e 7 estão representados os valores de CH₅₀, C₃ e C₄ do complemento sérico para os grupos I e II em relação a curva de crianças normais de acordo com NORMAN, GALL & TAYLOR, (1975). Os valores individuais são mostrados nos anexos 15 e 16.

Não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos destas proteínas entre os pacientes dos dois grupos.

2.DOSAGEM DAS CLASSES DAS IMUNOGLOBULINAS.

Os níveis séricos das imunoglobulinas IgM, IgG, IgA, e IgE, das crianças controles e asmáticas, são descritos nos anexos 17, 18 e 19. Entre as crianças saudáveis a comparação por sexo e por idade não demonstrou diferença estatisticamente significativa (anexo 27).

2.1- IgM.

Os níveis séricos de IgM das crianças saudáveis (grupo III) mostraram-se dentro de uma distribuição normal (figura 8) permitindo a construção de curvas de percentis (figura 9). Nas figuras 10 e 11 foram distribuídos os valores de IgM dos grupos I e II respectivamente.

Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de IgM nos três grupos estudados.(anexos 28, 29 e 30).

2.2- IgG.

Os valores dos níveis séricos de IgG das crianças normais mostraram-se dentro de uma distribuição normal (figura 12) permitindo a construção de curvas de percentis 2,5; 5,0; 25,0; 50,0; 75,0; 95,0 e 97,5 (figura 13).

A distribuição dos valores de IgG das crianças asmáticas com e sem PR em relação aos valores do grupo controle esta representada nas figuras 14 e 15.

A comparação dos valores de IgG entre os grupos I e II foi estatisticamente semelhante ($P>0,05$) e significativamente menor em relação aos valores encontrados entre as crianças controles ($p=0$) (anexos 28, 29 e 30).

2.3- IgA.

A distribuição dos valores de IgA sérica demonstrada na figura 16 exigiu a transformação logarítmica de BOX & COX representada na figura 17 para obtenção de curvas de percentis mostradas na figura 18.

A distribuição dos valores de IgA sérica das crianças asmáticas com e sem PR em relação aos percentis da curva do grupo controle, está representada nas figuras 19 e 20, respectivamente.

Estatisticamente não houve diferença entre os níveis séricos desta imunoglobulina nos três grupos estudados. Apenas no grupo I, dois pacientes, um do sexo masculino e outro do sexo feminino, apresentaram níveis de IgA sérica iguais a zero. Nestes pacientes, em duas amostras de saliva também não foi detectada a IgA salivar.

2.4.- IgE.

A distribuição dos valores de IgE sérica demonstrada na figura 21, exigiu a transformação logarítmica de BOX & COX representada na figura 26, para obtenção de curvas de percentis mostradas na figura 23.

A distribuição dos valores de IgE das crianças asmáticas com e sem PR, em relação ao percentil 95,0 da curva de crianças normais, é mostrada nas figuras 24 e 25.

A comparação dos valores de IgE entre os grupos I e II foi estatisticamente semelhante ($p>0,05$) e significativamente maior em relação aos valores encontrados entre as crianças do grupo controle ($p=0$) (anexos 28, 29 e 30).

3. DOSAGEM DAS SUBCLASSES DE IgG.

Nenhuma criança dos três grupos apresentou ausência de qualquer SCIgG. Os menores valores detectados através do método utilizado foram:

para IgG1:.....3,00 g/l

para IgG2:.....0,40 g/l

para IgG3:.....0,08 g/l

para IgG4:.....0,02 g/l

Individualmente, os níveis das SCIgG encontrados nos três grupos estão apresentados nos anexos 18, 19 e 20.

Exceto para IgG4 na faixa etária entre 7 e 9 anos, entre as crianças do grupo III não se observou diferença estatisticamente significativa quando foram comparadas por sexo e faixa etária.

A distribuição dos valores das SCIgG demonstradas nas figuras 26, 28, 30, 35, 37, 39, 44, 46, 48, 53, 55, e 57, exigiu a transformação logarítmica de BOX & COX representada nas figuras 27, 29, 31, 36, 38, 40, 45, 47, 49, 54, 56, 58, para obtenção de curvas de percentis mostradas nas figuras 32, 41, 50, e 59.

A distribuição dos valores das SCIgG das crianças asmáticas com e sem PR em relação aos valores normais esta representada nas figuras 33, 34, 42, 43, 51, 52, 60 e 61.

Os valores de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, para os grupos I e II, não apresentaram distribuição normal e nenhuma diferença estatisticamente significativa quando separados por faixa etária e sexo (anexos 31 e 32).

Os grupos I e II apresentaram níveis menores de IgG1 quando comparados ao grupo III ($p=0$).

As crianças asmáticas com pneumonia na faixa etária de 7 a 9 anos tiveram níveis séricos de IgG2 estatisticamente menores que as crianças normais ($p<0,05$). Nas outras faixas etárias os níveis séricos foram semelhantes ($p>0,05$) (anexo 29).

Os três grupos estudados não apresentaram diferenças estatísticas significativas nos níveis de IgG3.

Os níveis séricos de IgG4 foram estatisticamente inferiores nos grupos I e II até a idade de 12 anos quando comparados ao grupo III (anexos 29 e 30).

A análise estatística das variáveis deste estudo é apresentada nos anexos 21, 22, 23, 24 e 25.

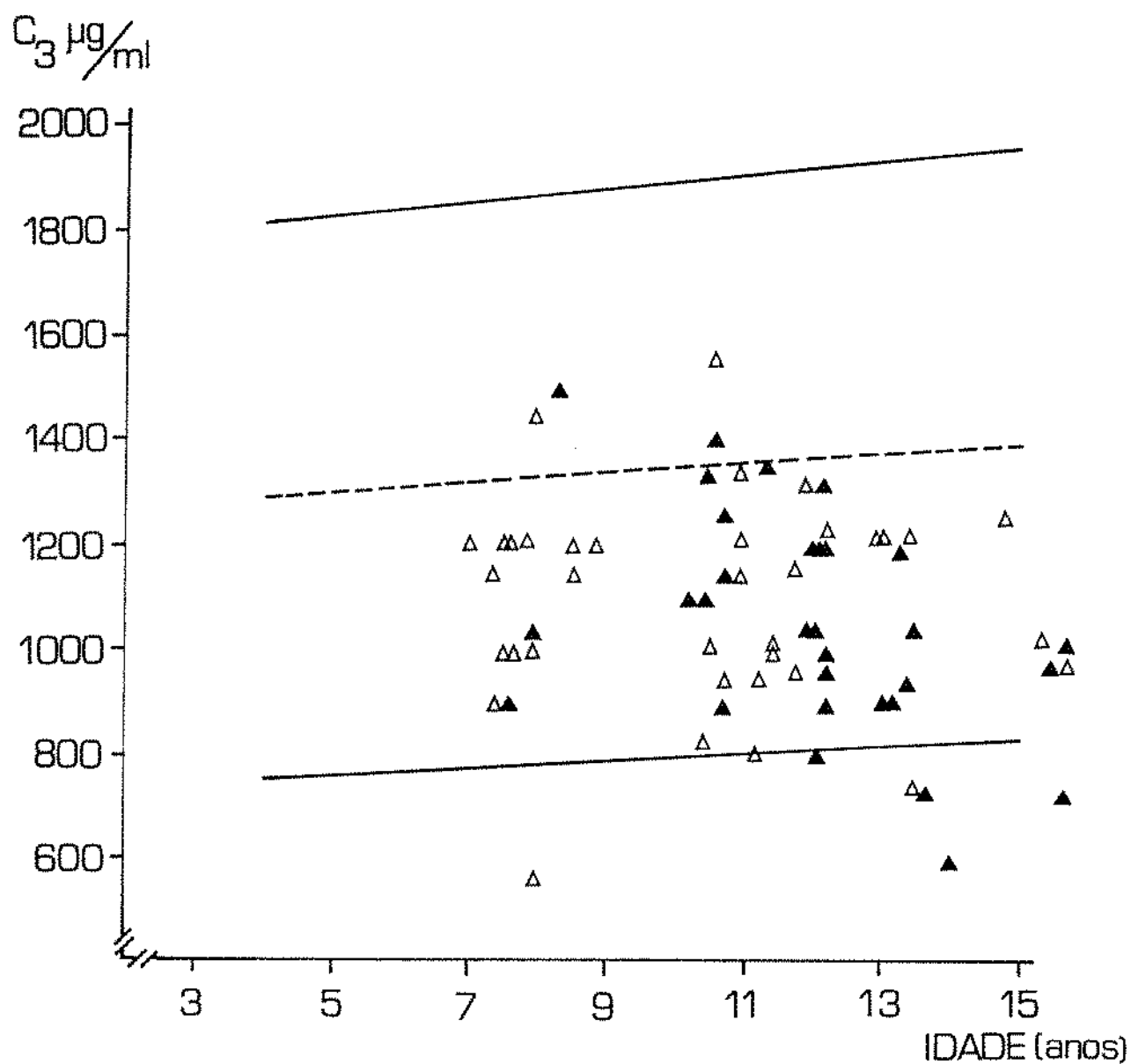


FIGURA 5 - Níveis séricos de C_3 em crianças com asma crônica em relação aos valores médios (tracejado), mínimo e máximo (linha cheia - $P(N) 0,95$) de C_3 em crianças controles. Δ -presença e $\blacktriangle$ -ausência de pneumonias de repetição.

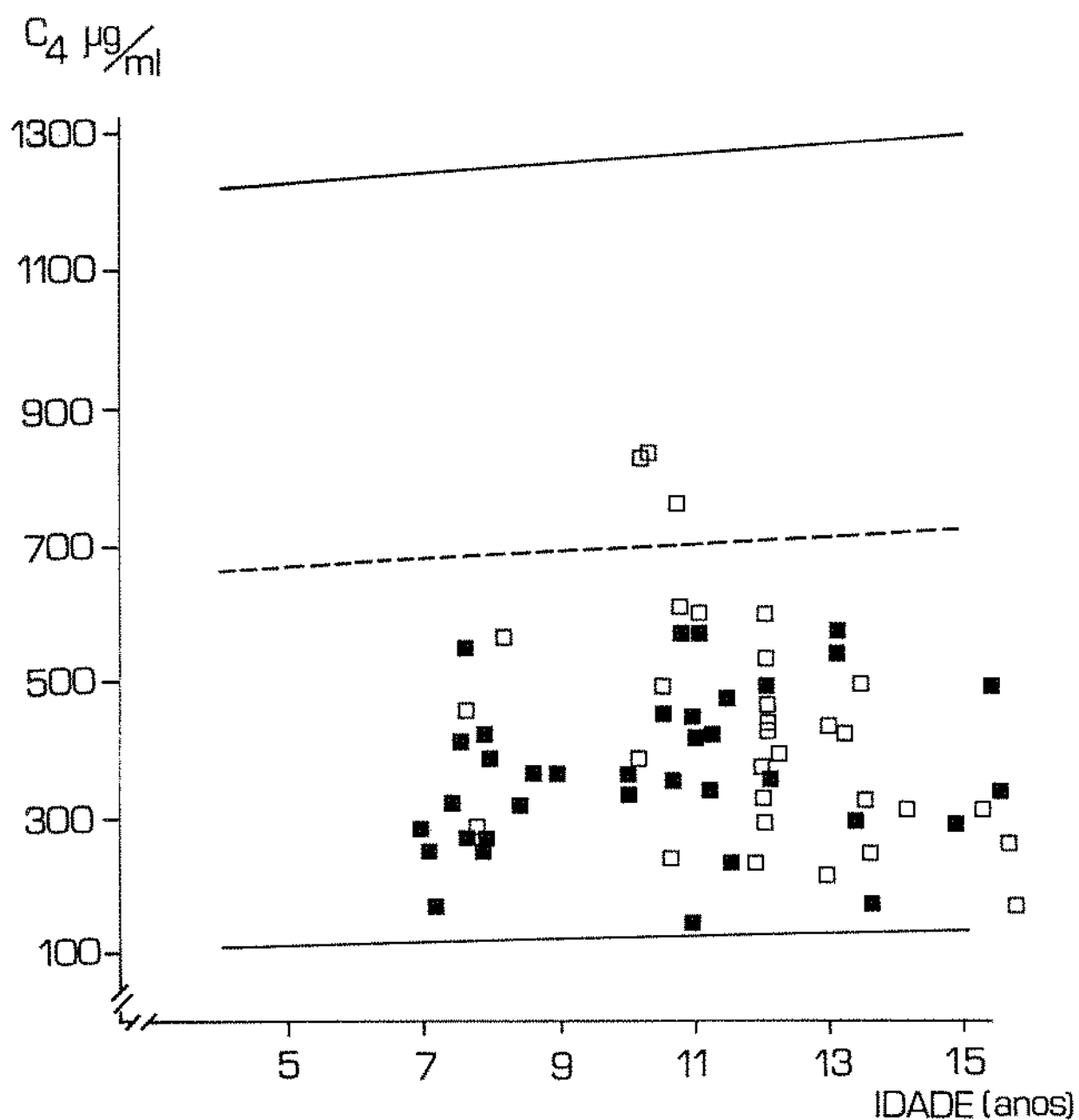


FIGURA 6 - Níveis séricos de C_4 em crianças com asma crônica em relação aos valores médios (tracejado), mínimo e máximo (linha cheia - $P(N) 0,95$) de C_4 em crianças controles. $\square$ -presença e $\blacksquare$ -ausência de pneumonias de repetição.

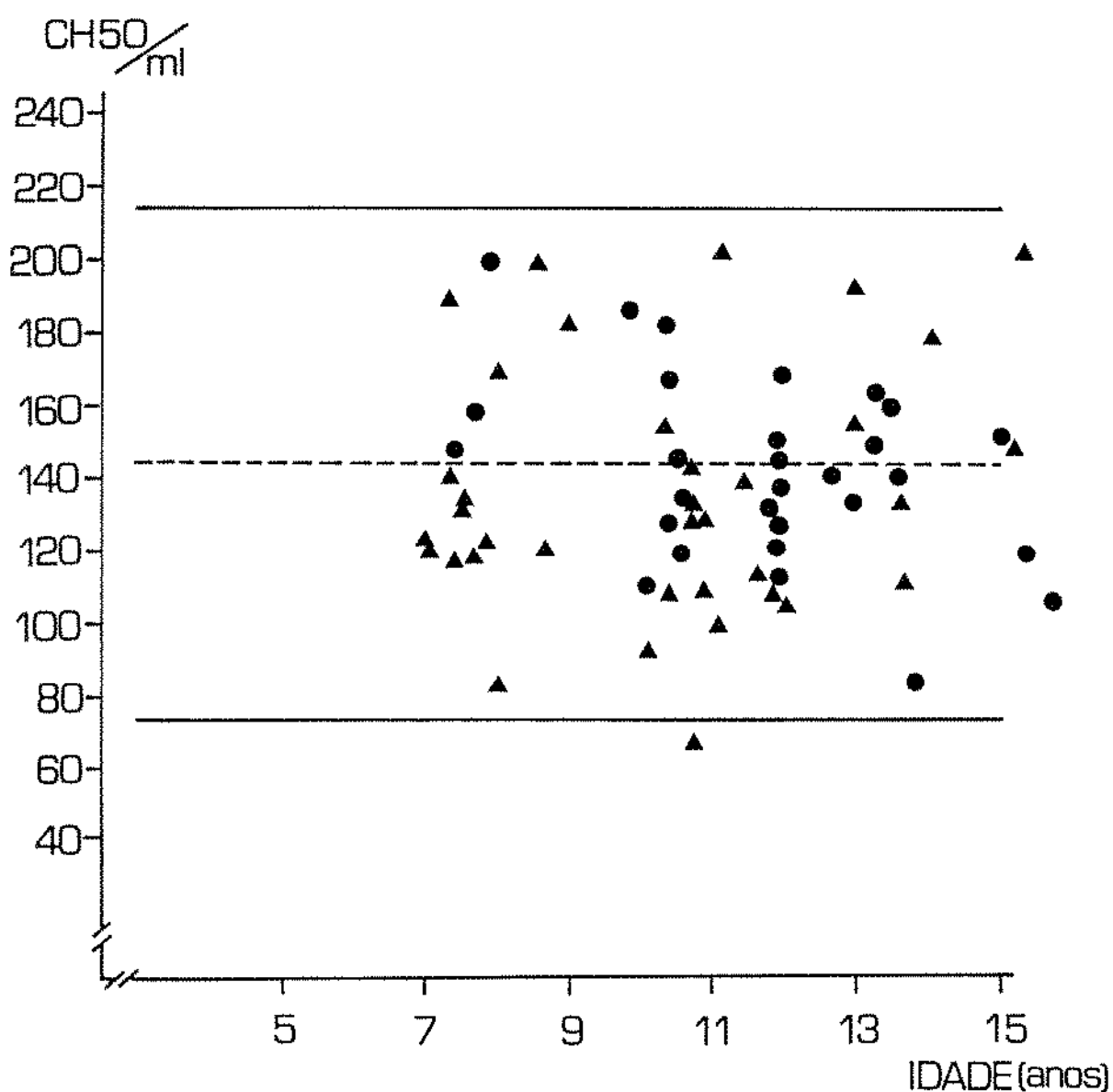


FIGURA 7 - Níveis séricos de Complemento (CH50) em crianças com asma crônica em relação aos valores médios (tracejado), mínimo e máximo (linha cheia - P(N) 0,95) de CH50 em crianças controles. Δ- presença e ●-ausência de pneumonias de repetição.

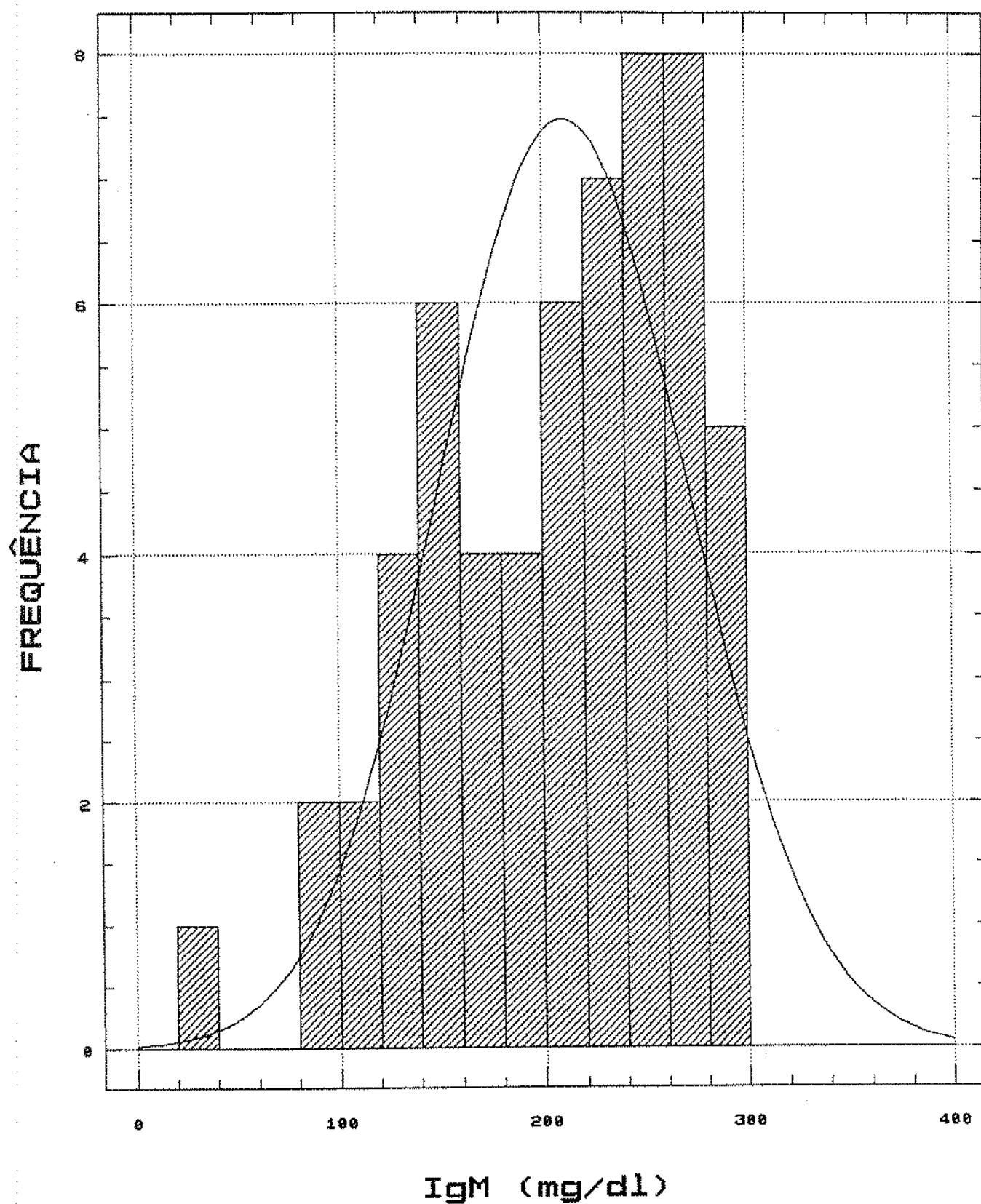


FIGURA 8 - Histograma de frequência para IgM em crianças do grupo controle entre 7 e 15 anos de idade.

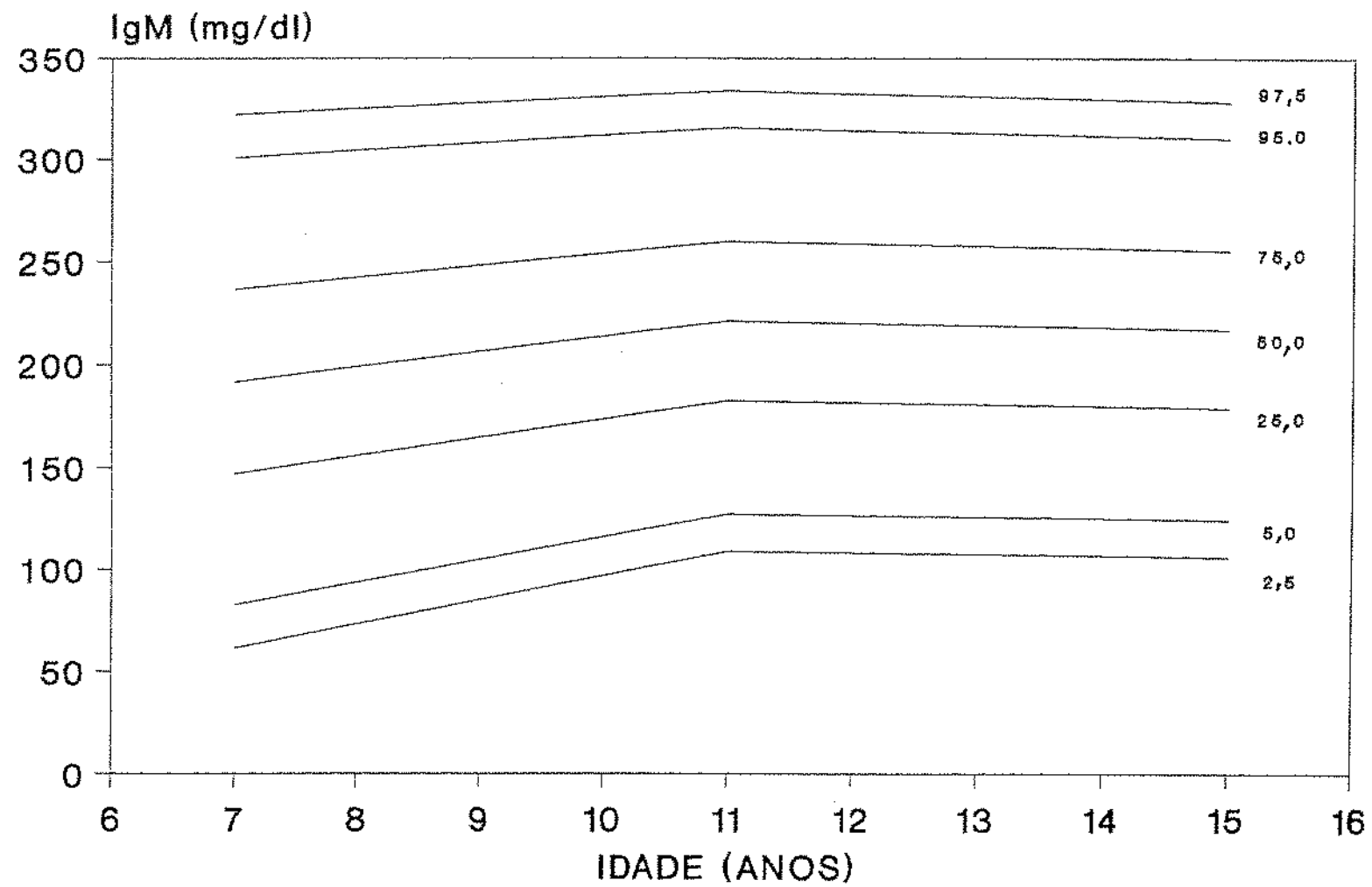


FIGURA 9 - Curvas de percentís de IgM em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.

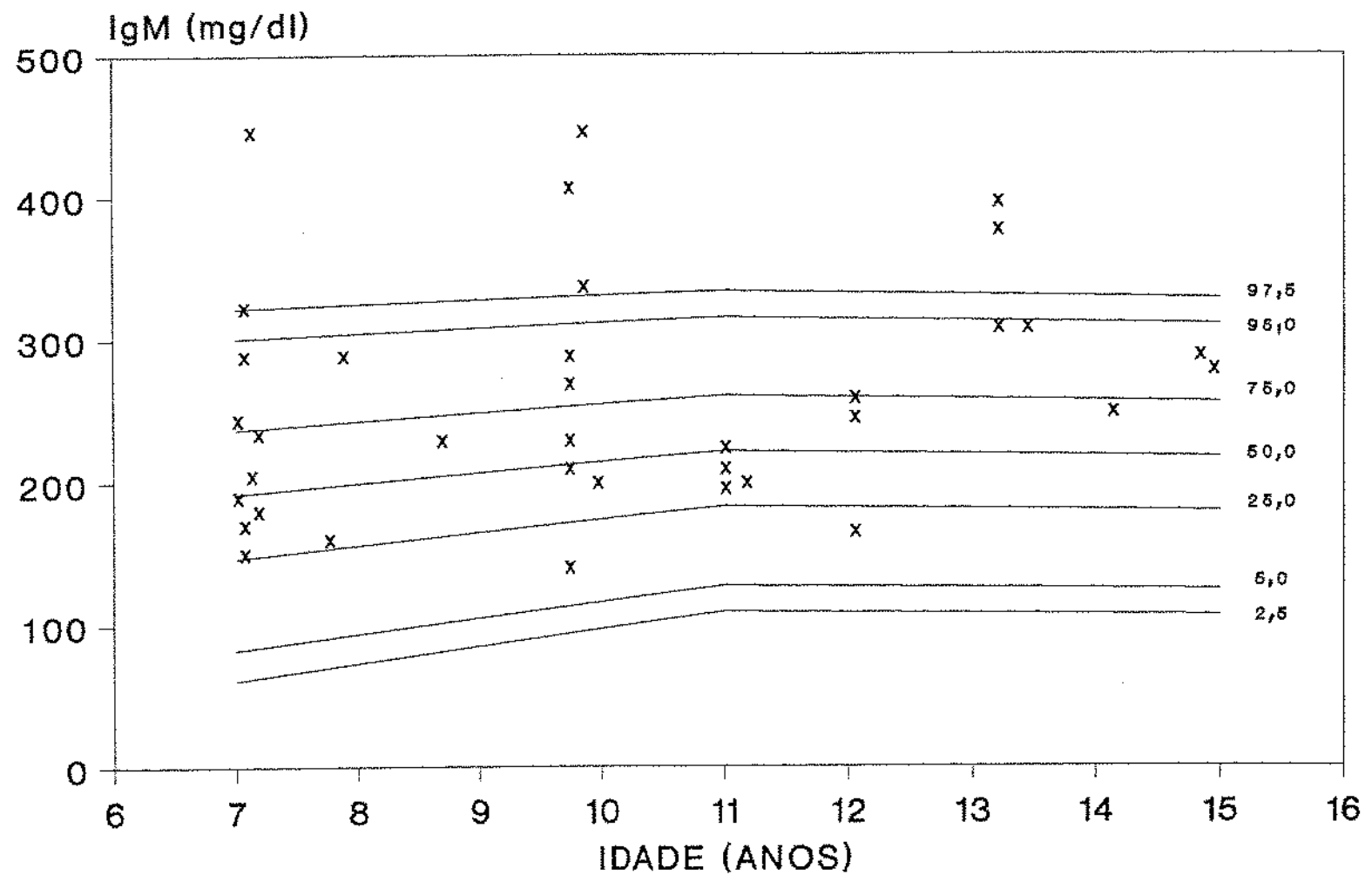


FIGURA 10 - Distribuição dos valores de IgM de crianças asmáticas, com pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis do grupo controle.

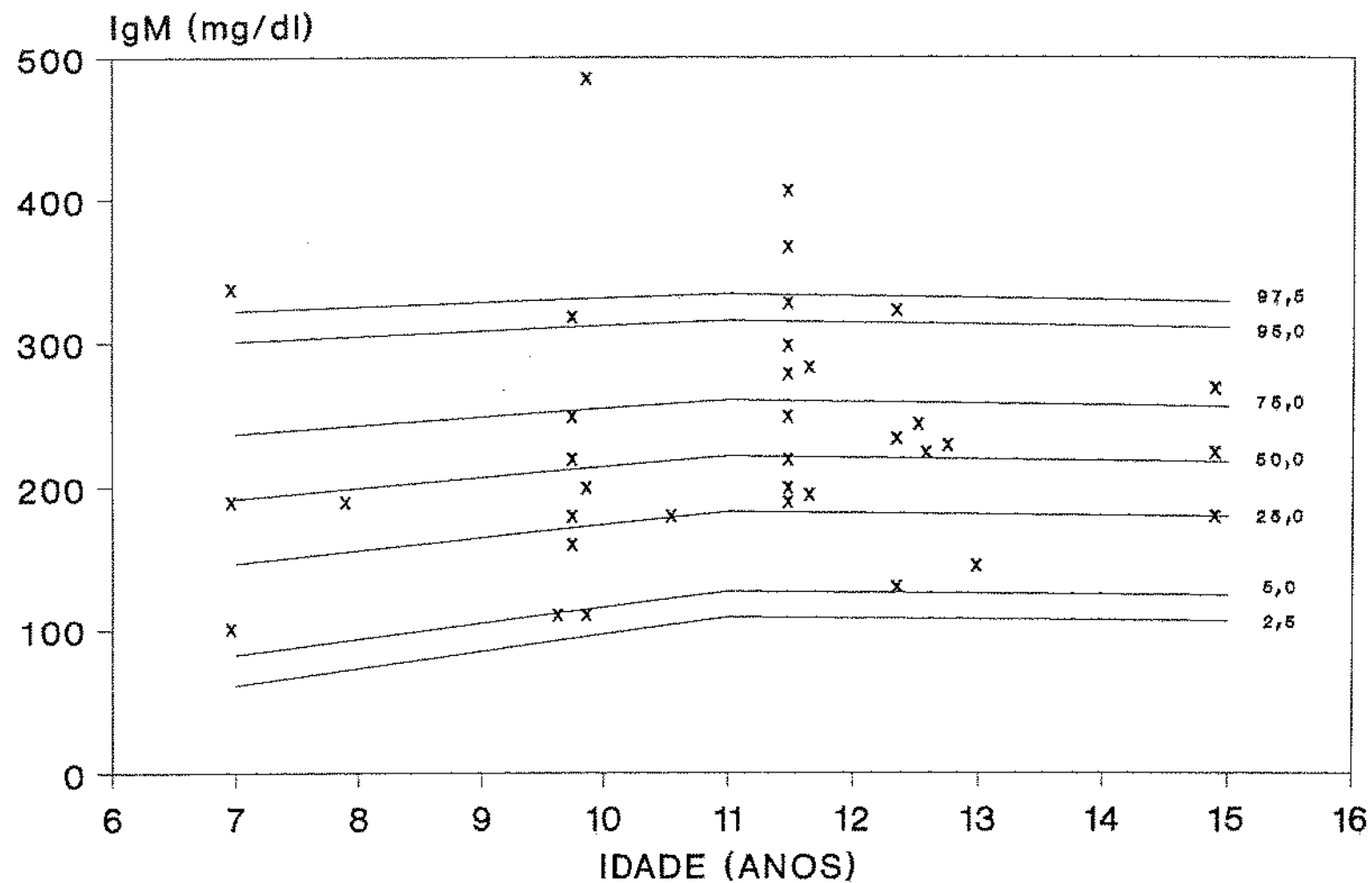


FIGURA 11 - Distribuição dos valores IgM de crianças asmáticas, sem pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis do grupo controle.

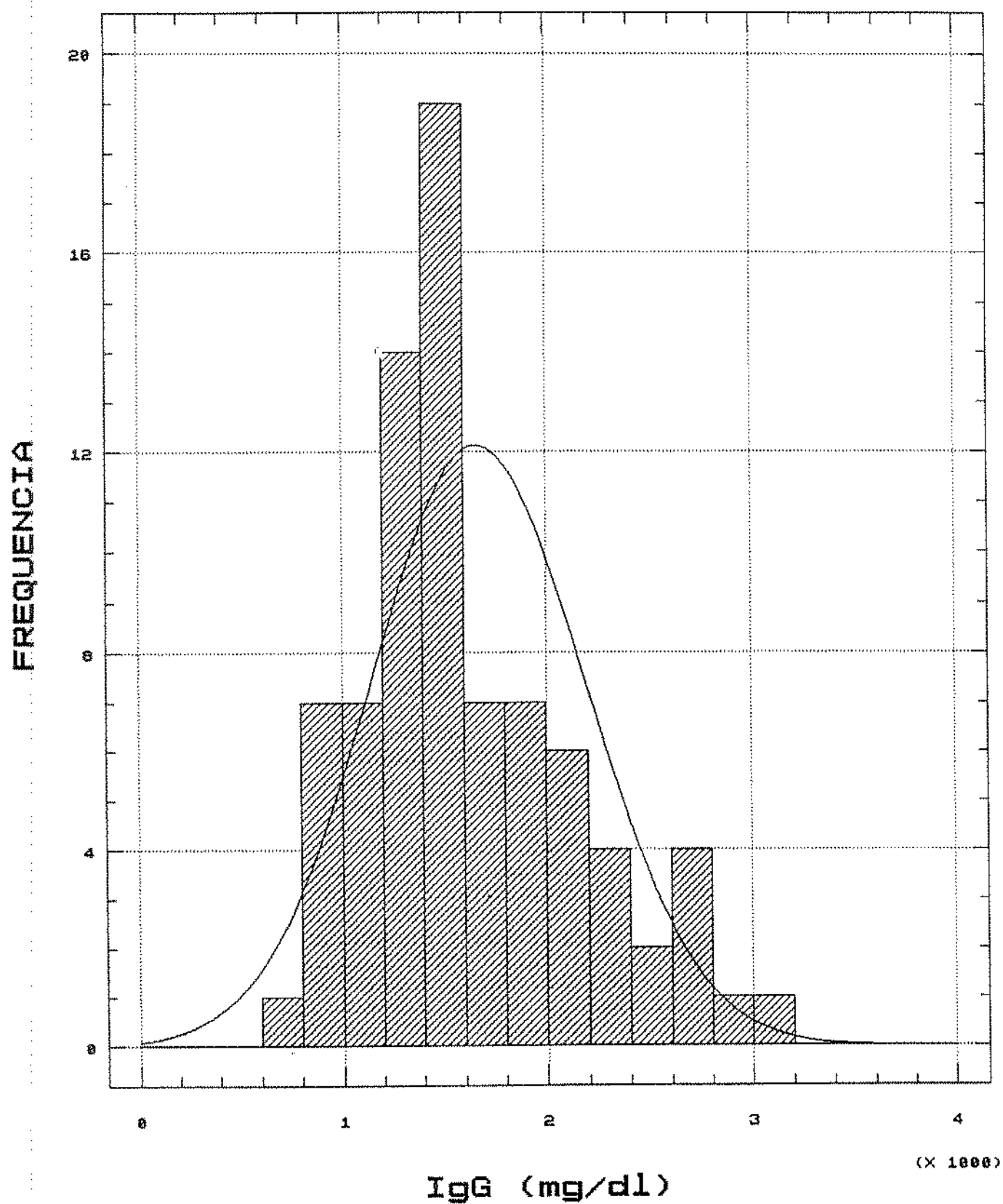


FIGURA 12 - Histograma de frequência para IgG em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.

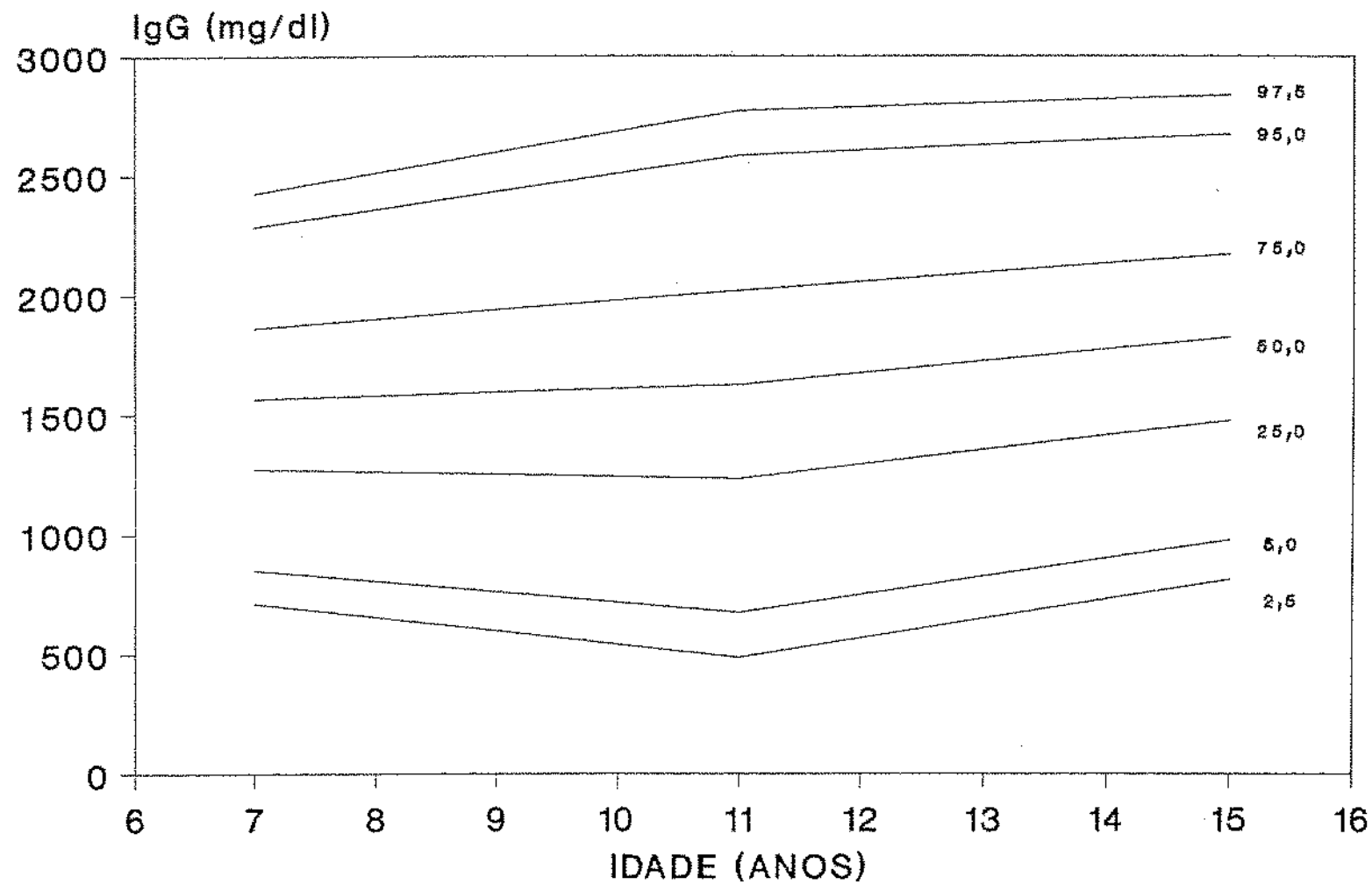


FIGURA 13 - Curvas de percentis de IgG em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.

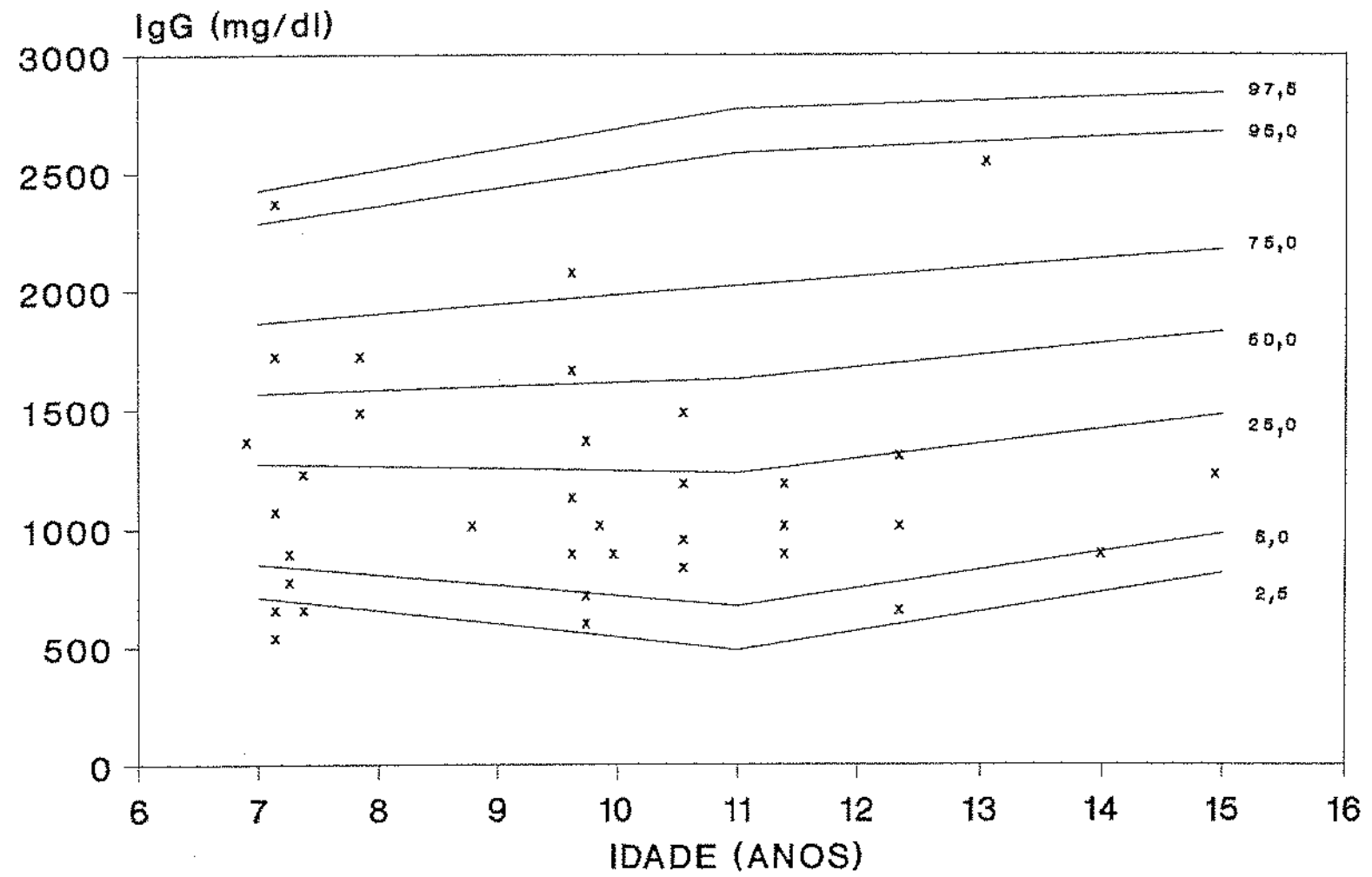


FIGURA 14 - Distribuição dos valores de IgG de crianças asmáticas, com pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis do grupo controle.

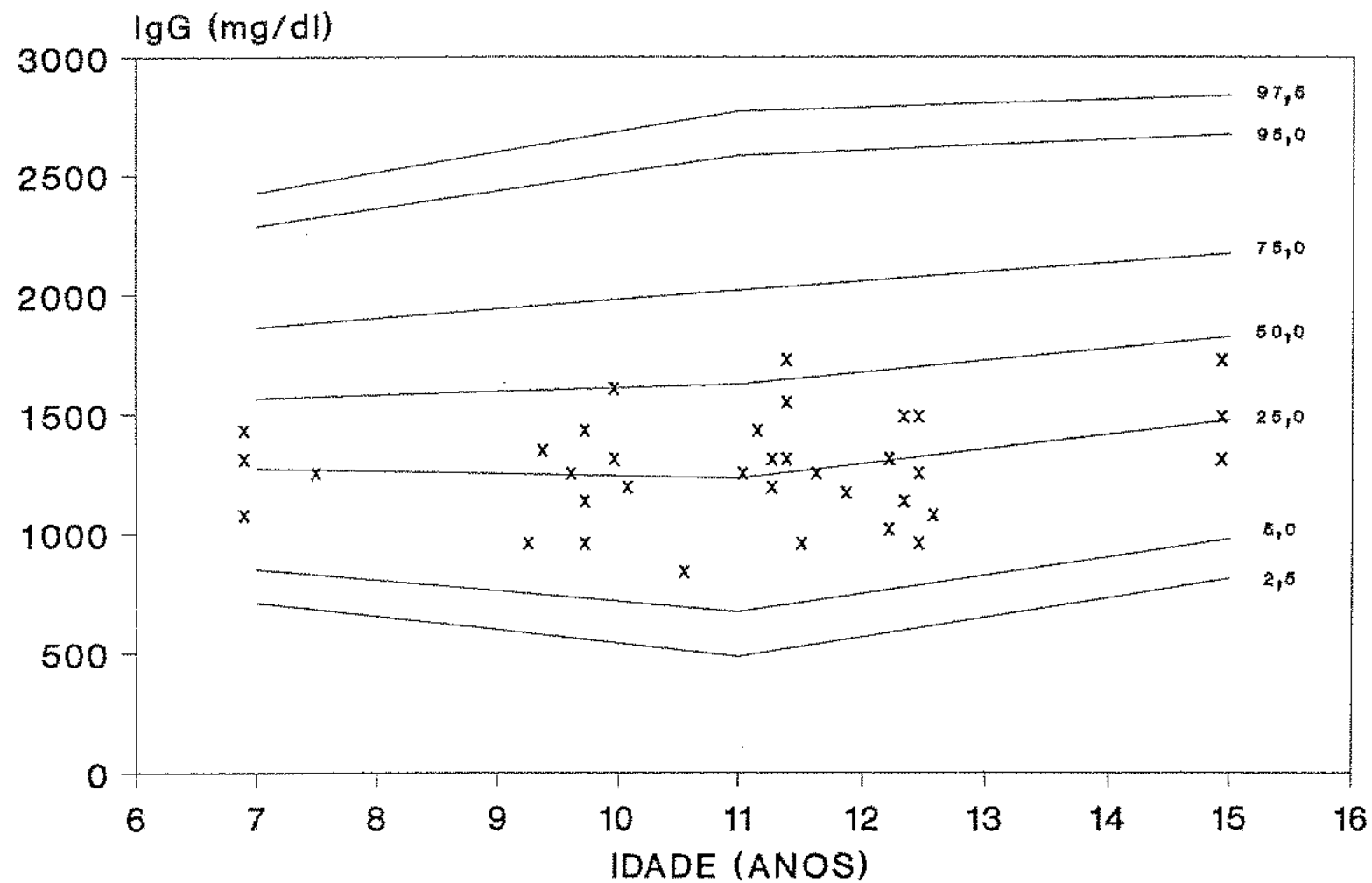


FIGURA 15 - Distribuição dos valores IgG de crianças asmáticas, sem pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis do grupo controle.

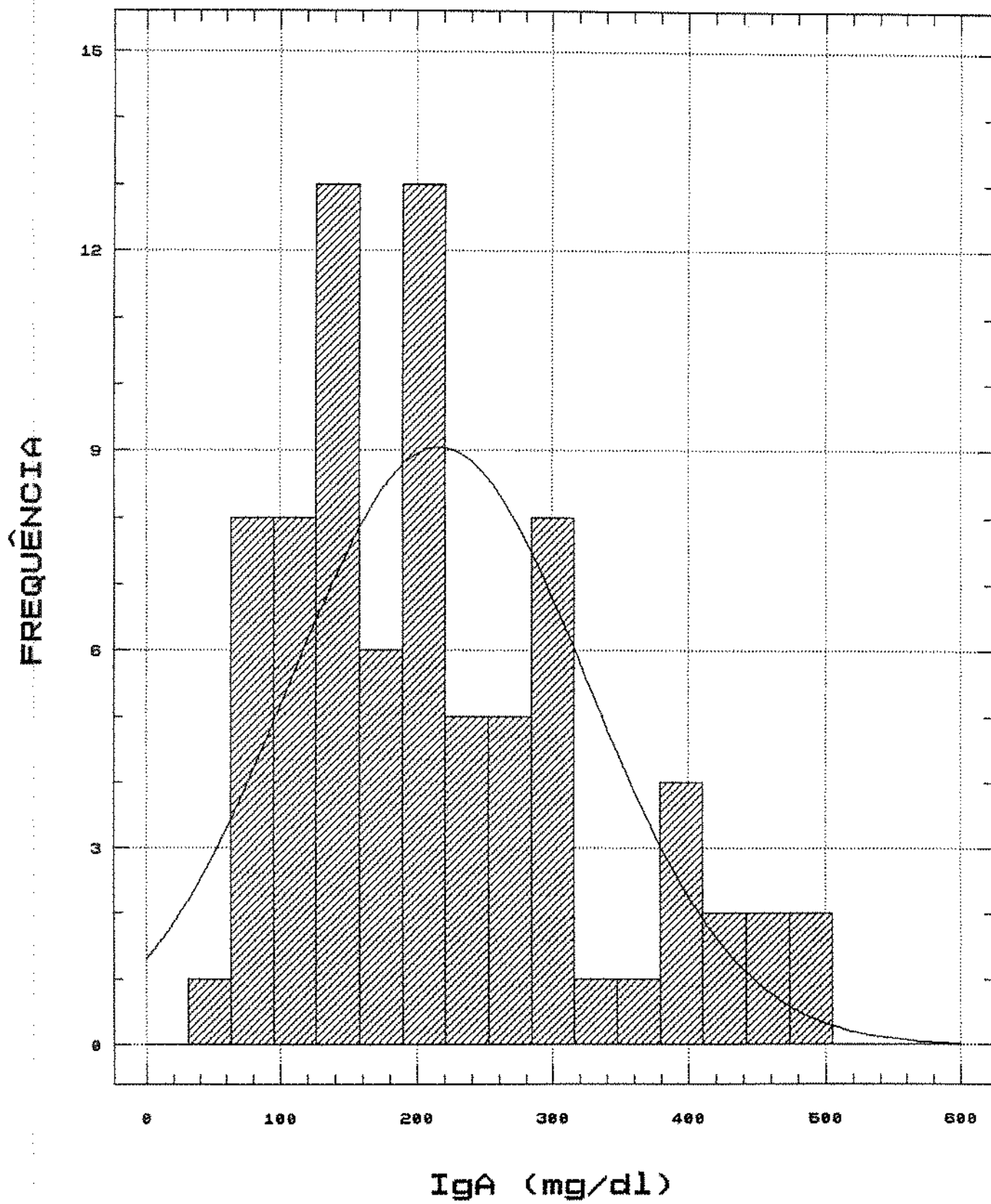


FIGURA 16 - Histograma de frequência para IgA em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.

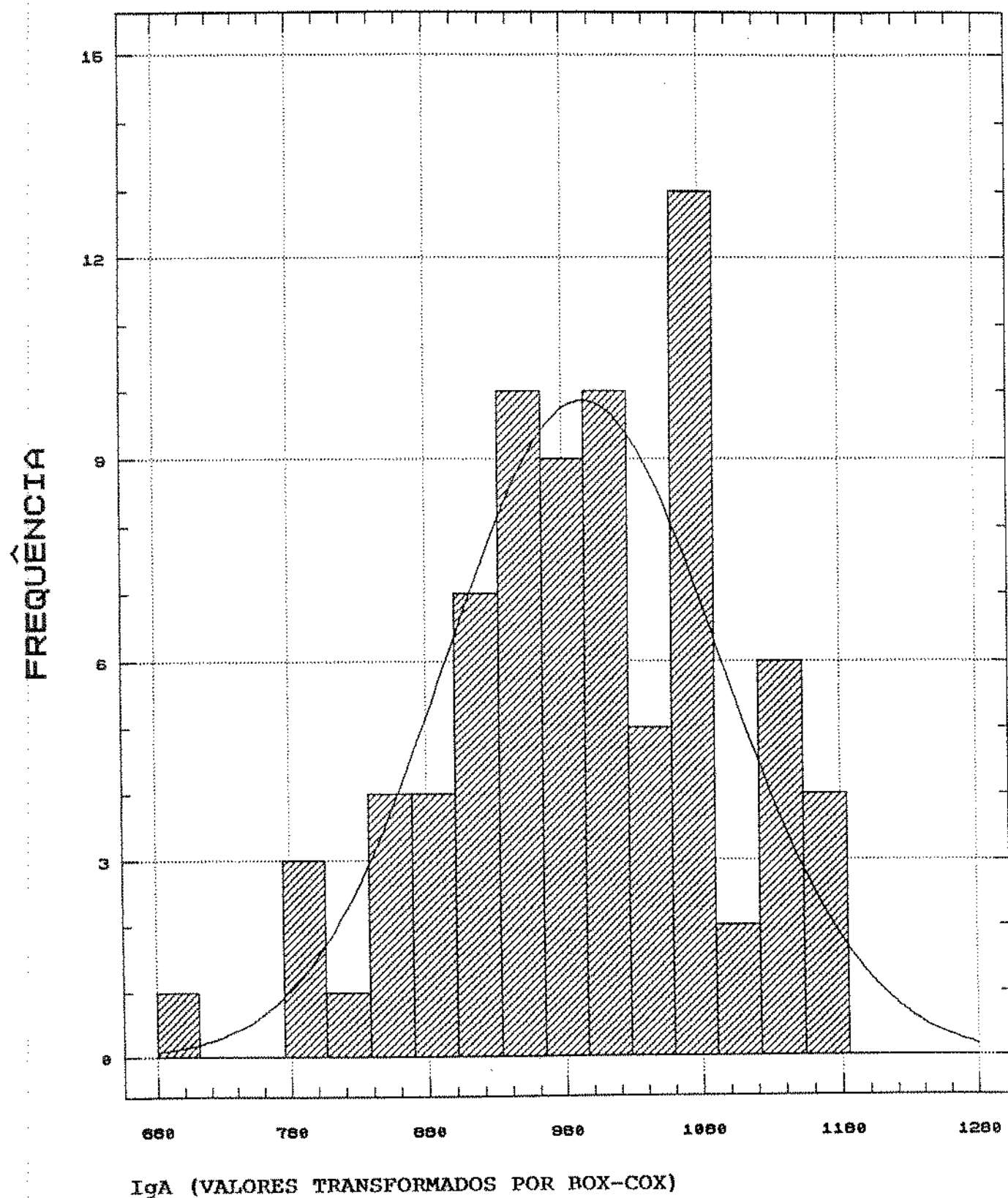


FIGURA 17 - Histograma de frequência para IgA em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.

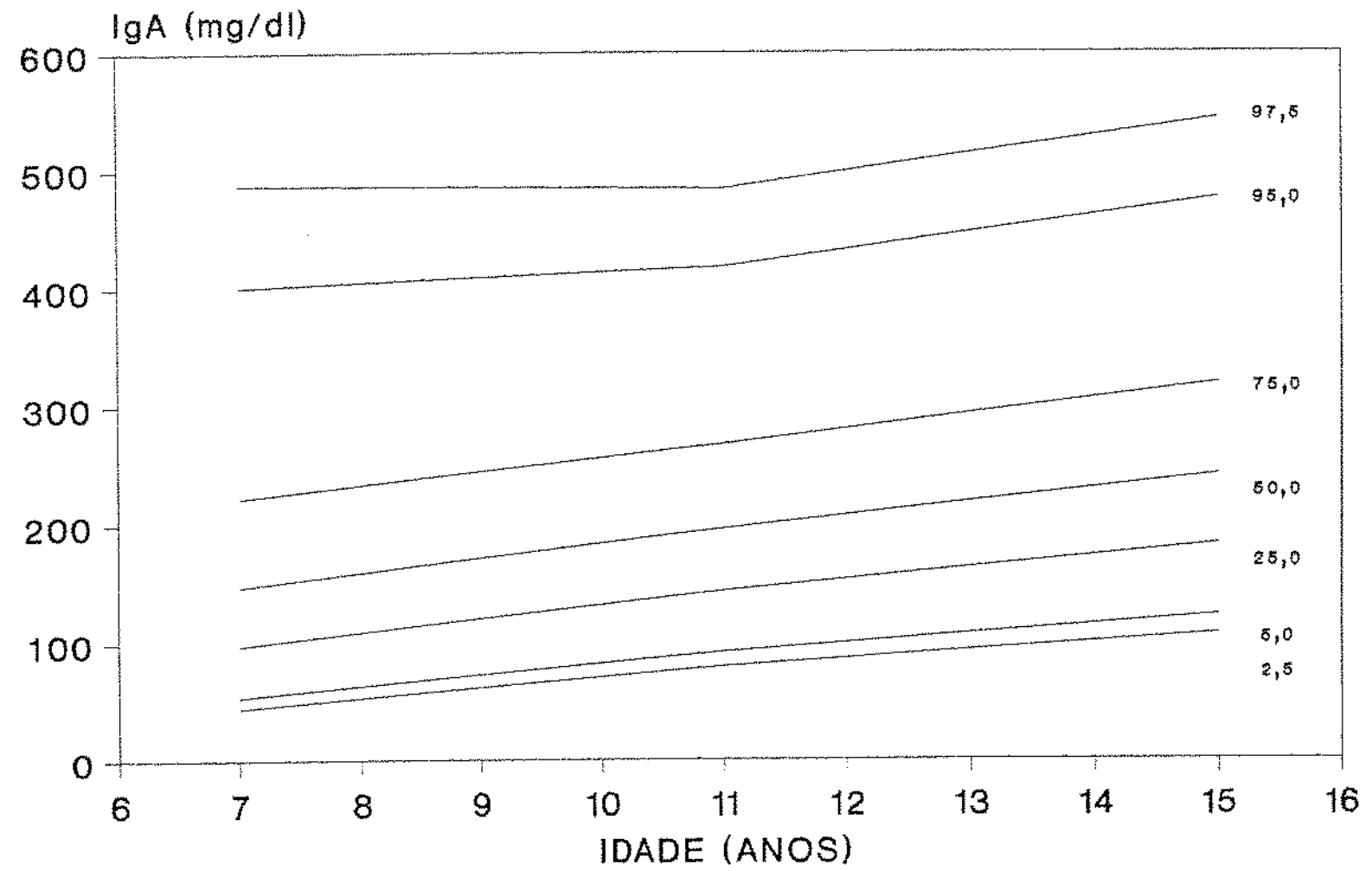


FIGURA 18 - Curvas de percentis de IgA em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.

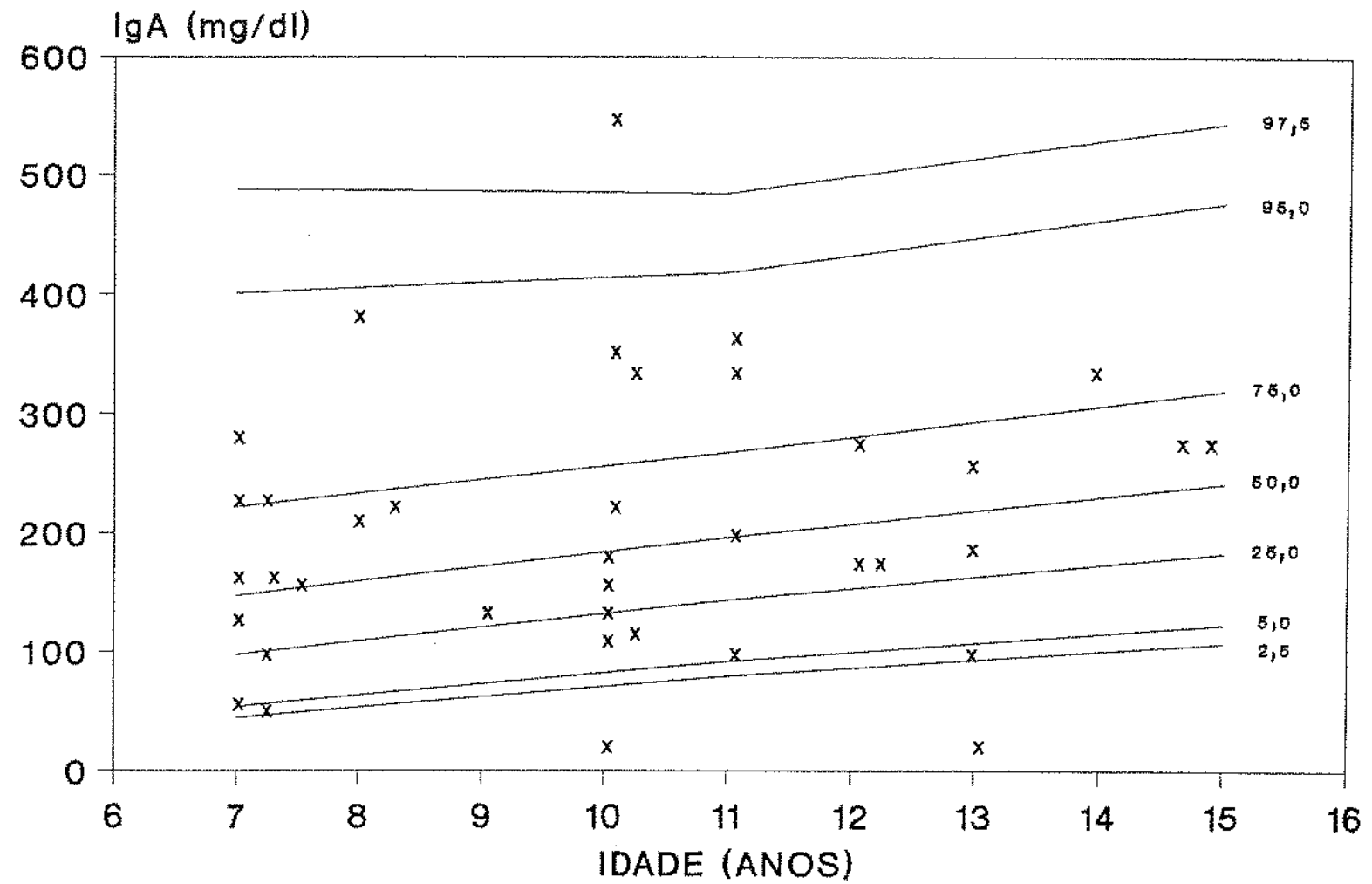


FIGURA 19 - Distribuição dos valores de IgA de crianças asmáticas, com pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis de crianças do grupo controle.

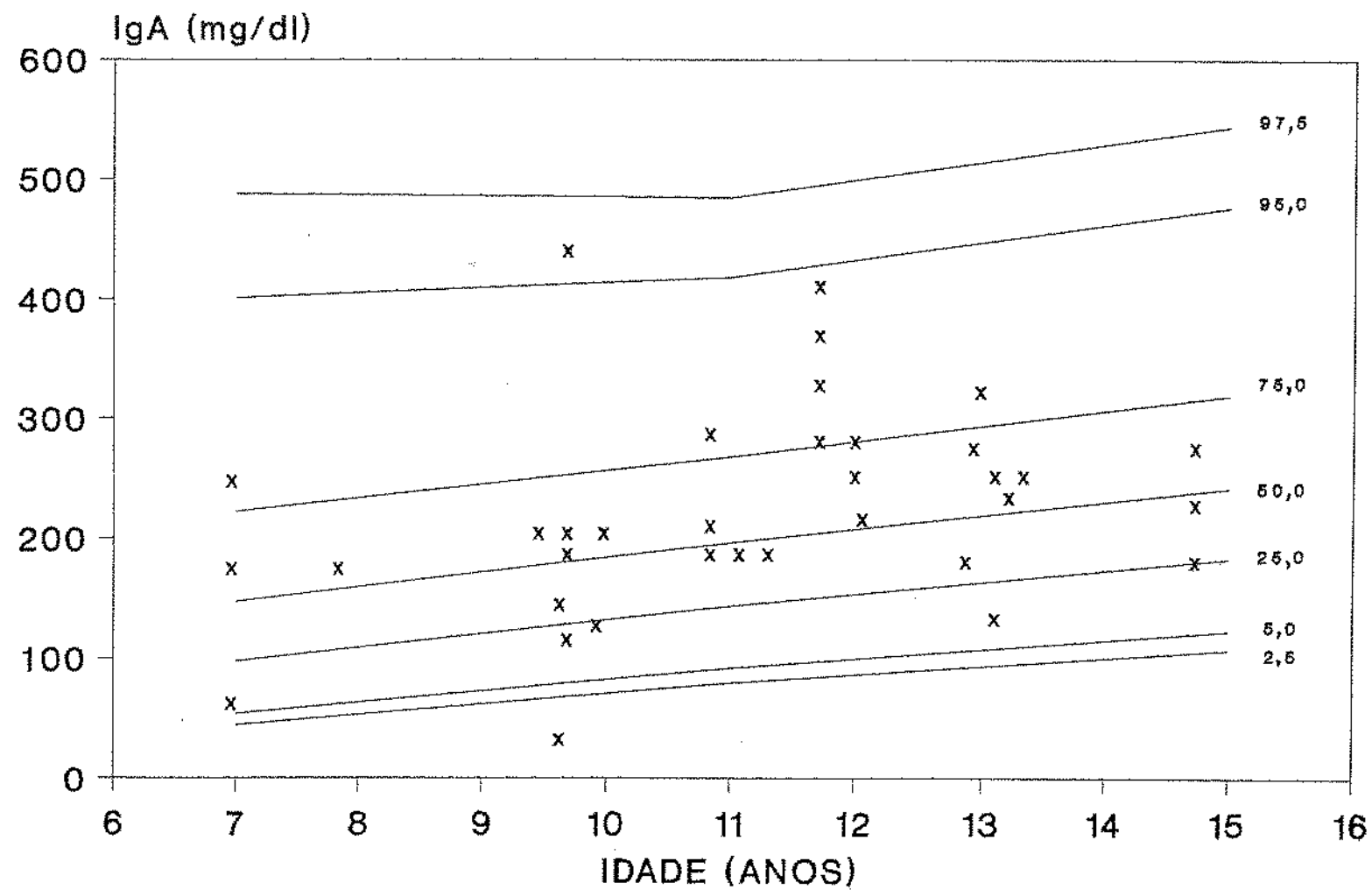


FIGURA 20 - Distribuição dos valores de IgA de crianças asmáticas, sem pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis de crianças do grupo controle.

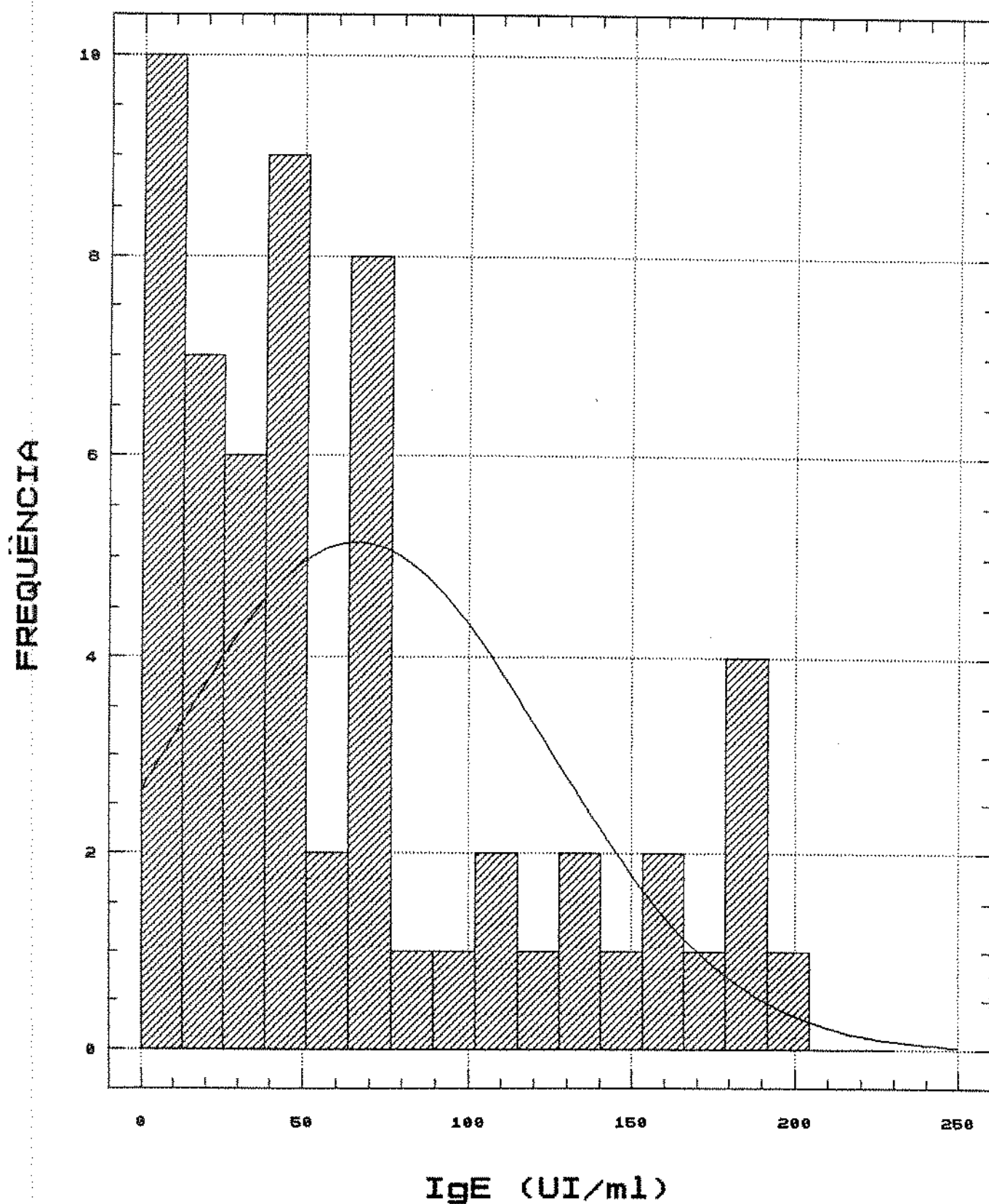
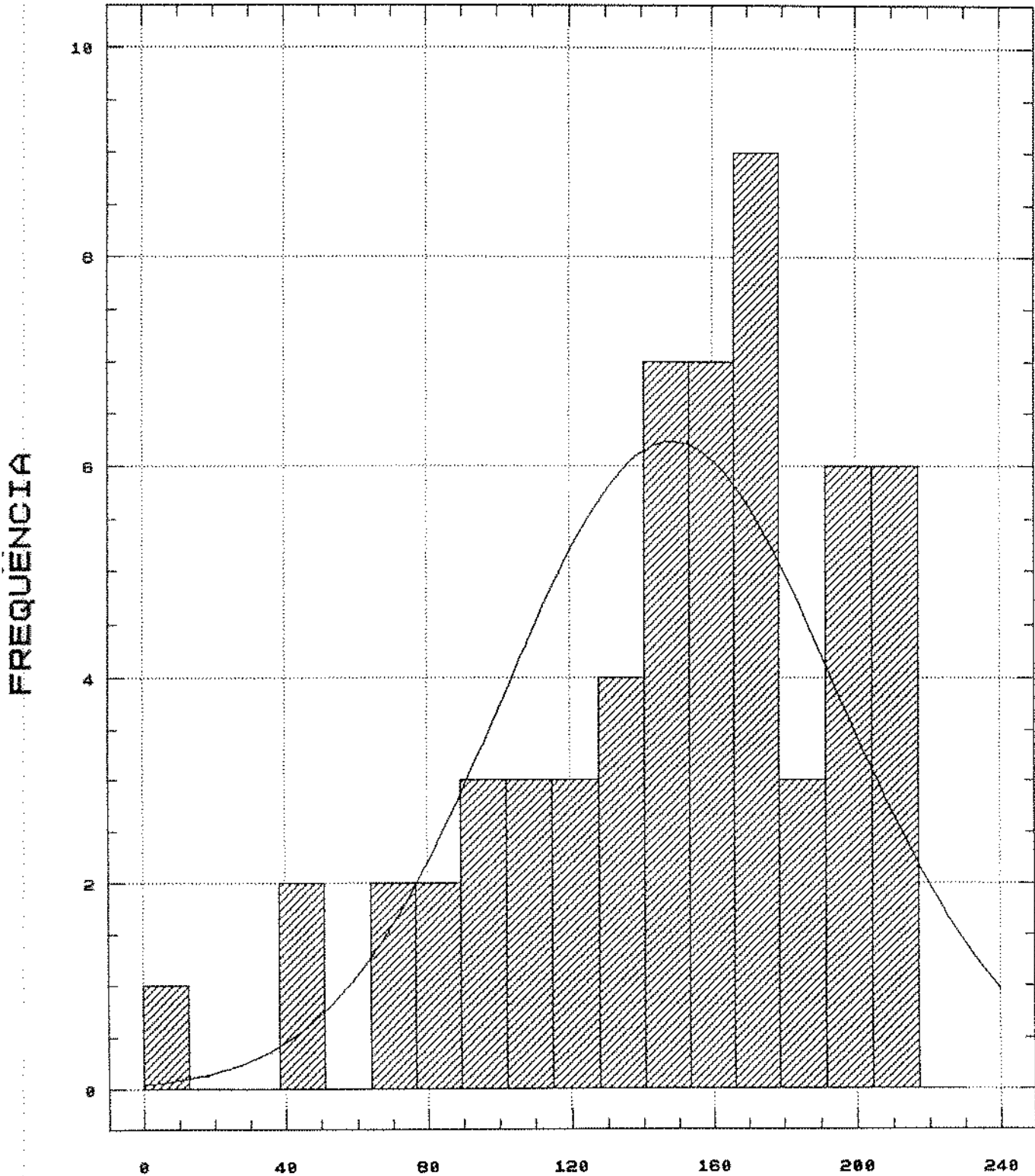


FIGURA 21 - Histograma de frequência para IgE em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.



IgE (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 22 - Histograma de frequência para IgE em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.

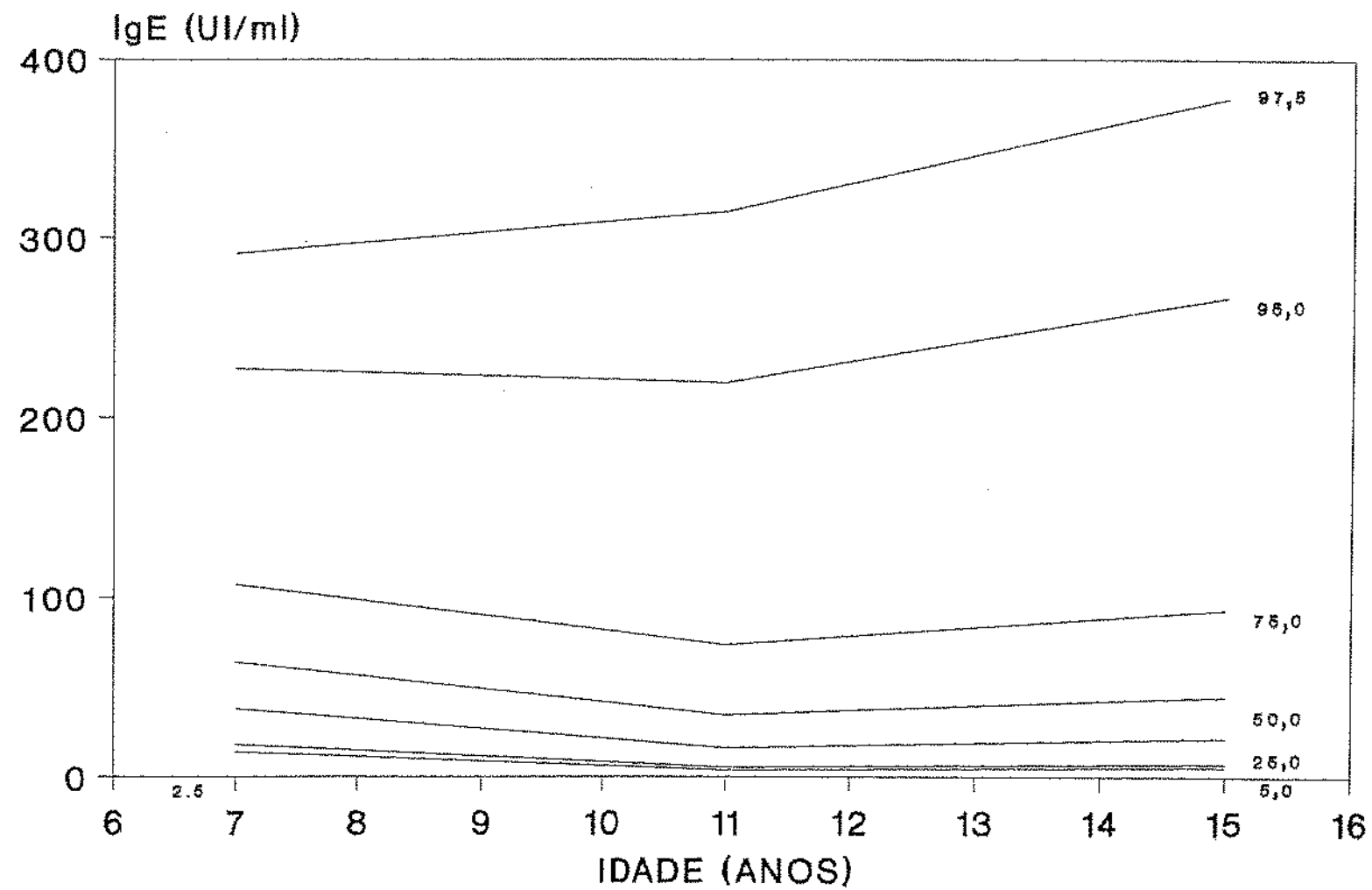


FIGURA 23 - Curvas de percentis de IgE em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.

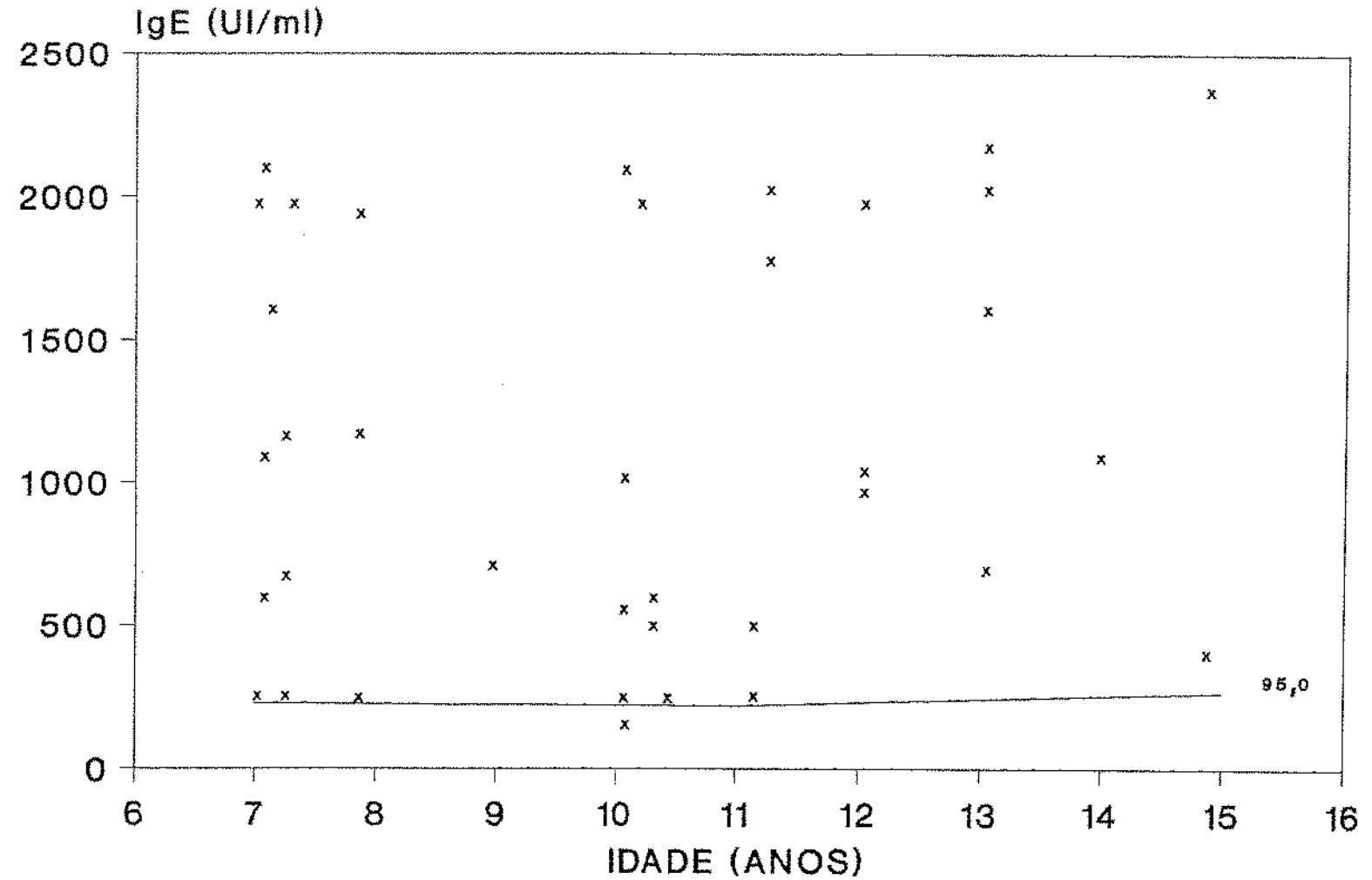


FIGURA 24 - Distribuição dos valores de IgE de crianças asmáticas, com pneumonias de repetição, em relação ao percentil 95 de crianças do grupo controle.

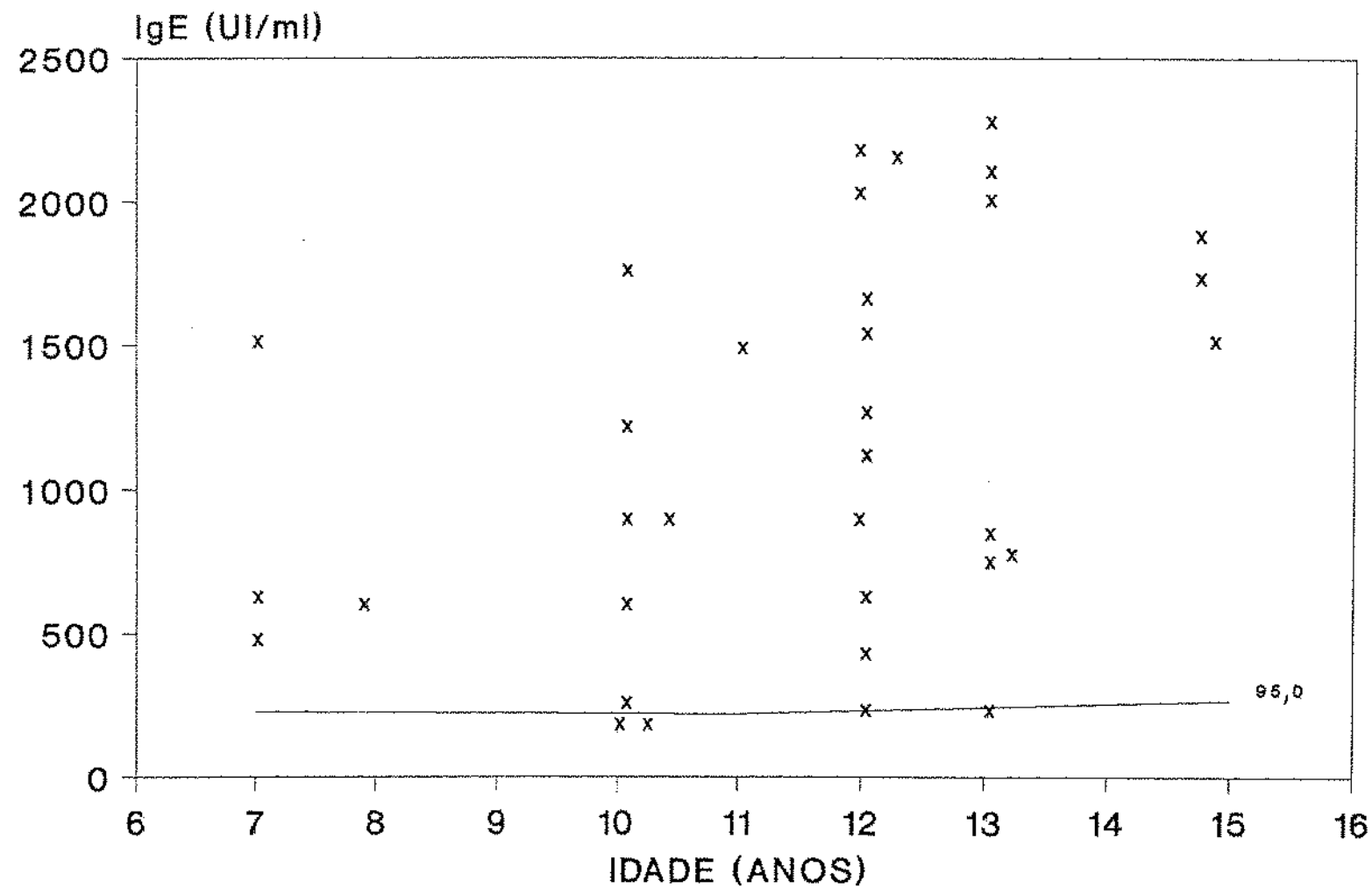


FIGURA 25 - Distribuição dos valores de IgE de crianças asmáticas, sem pneumonias de repetição, em relação ao percentil 95 de crianças do grupo controle.

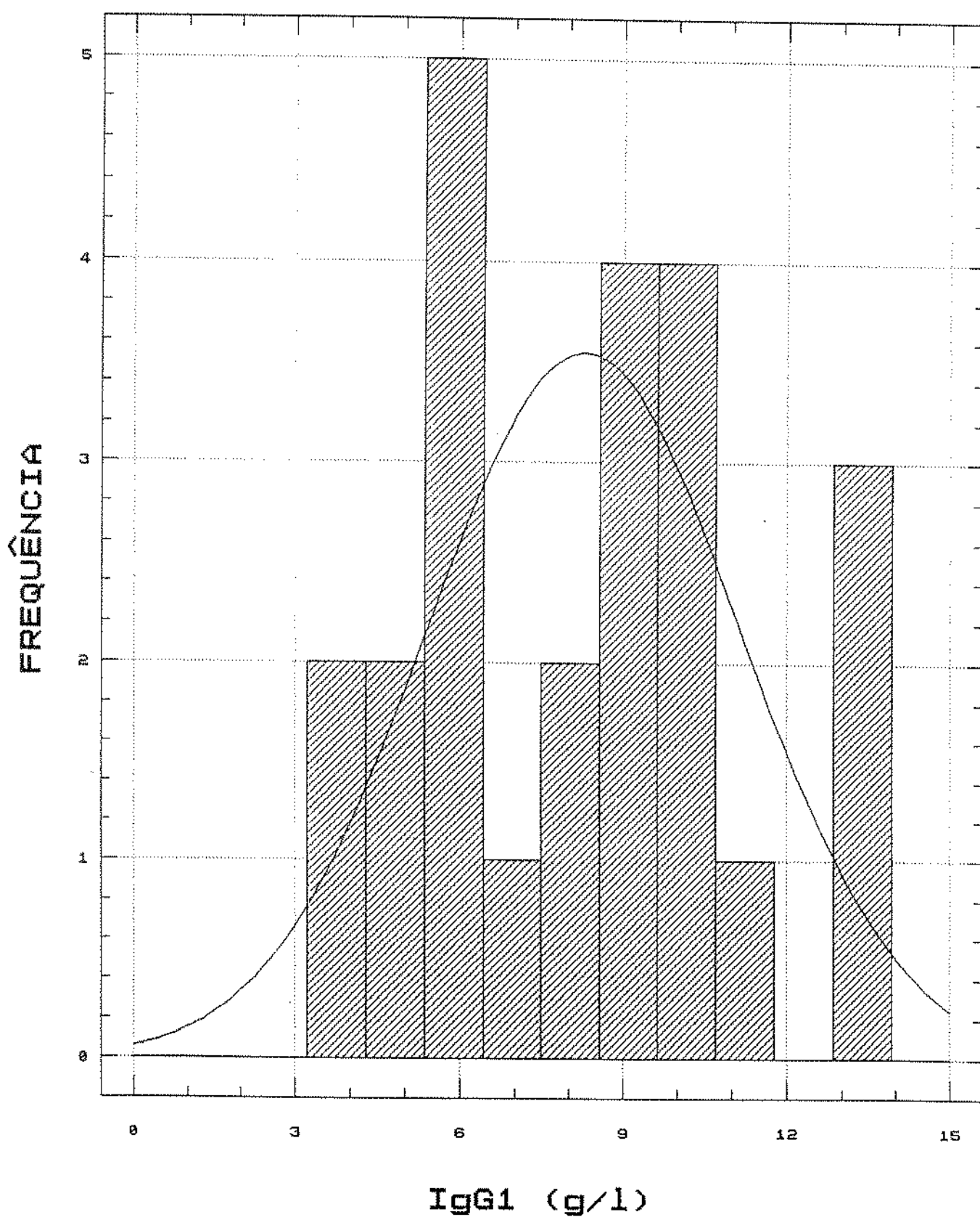
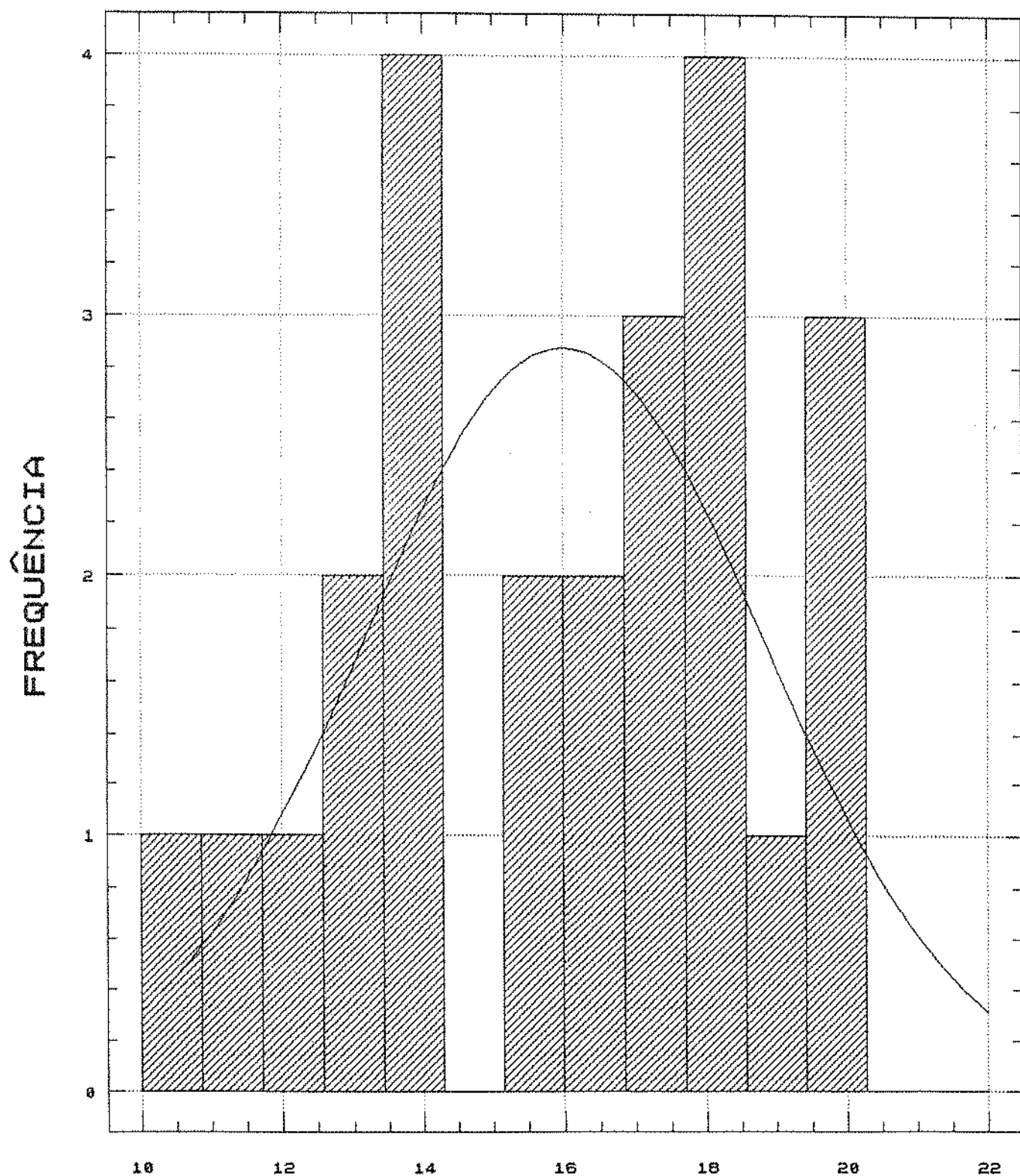


FIGURA 26 - Histograma de frequência para IgG1 em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 9 anos.



IgG1 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 27 - Histograma de frequência para IgG1 em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 9 anos.

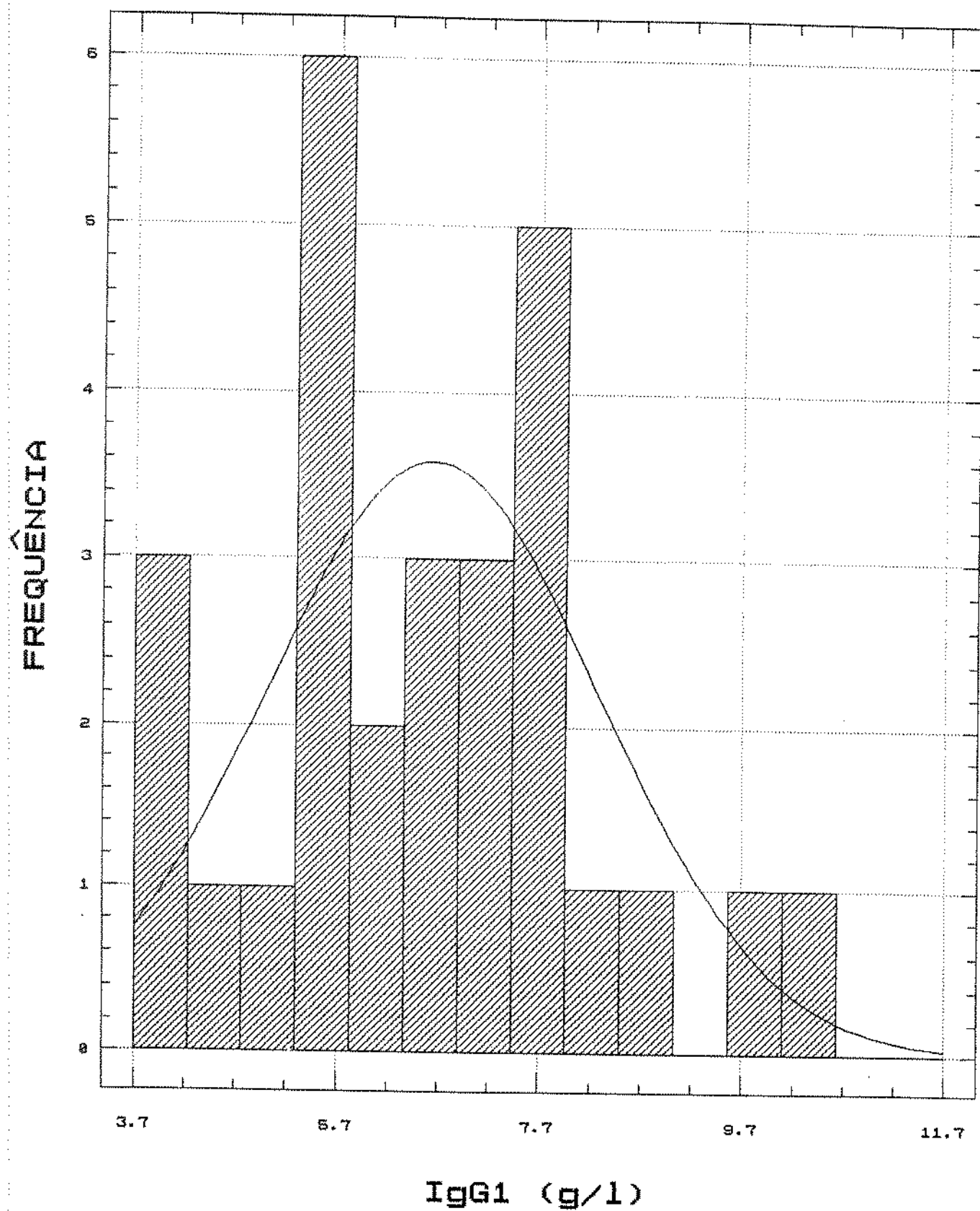
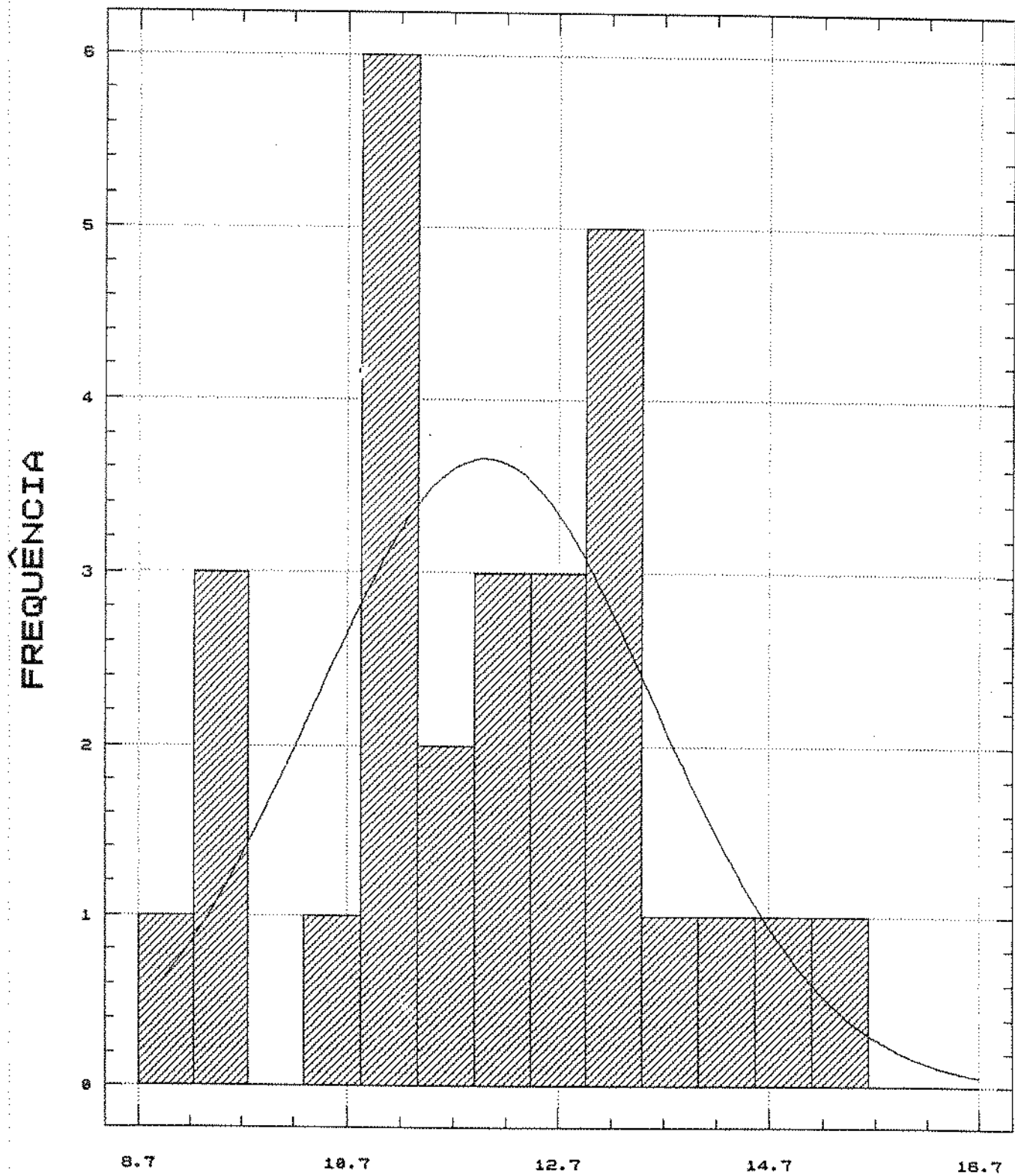


FIGURA 29 - Histograma de frequência para IgG1 em crianças do grupo controle na faixa etária de 9 a 12 anos.



IgG1 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 28 - Histograma de frequência para IgG1 em crianças do grupo controle na faixa etária de 9 a 12 anos.

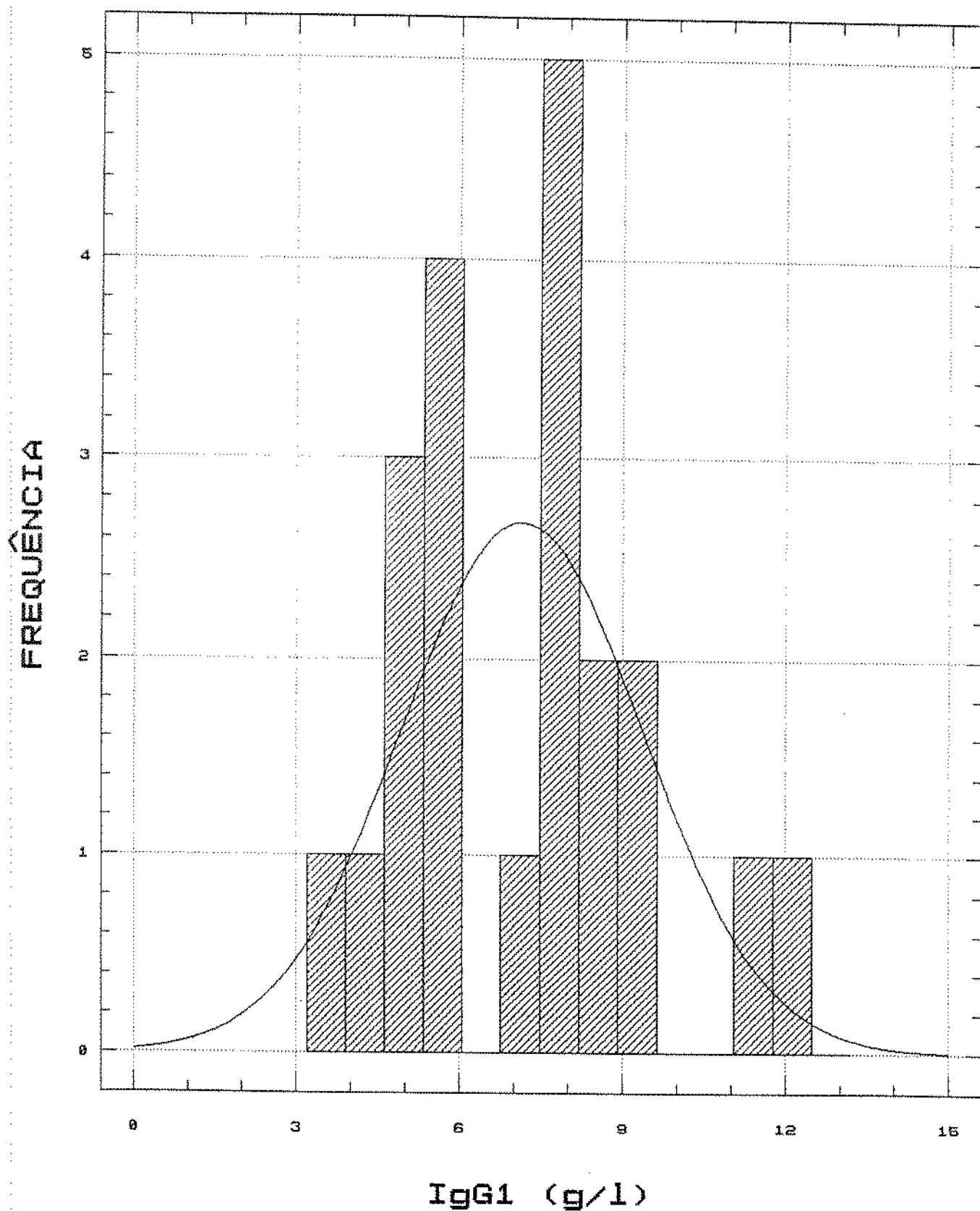
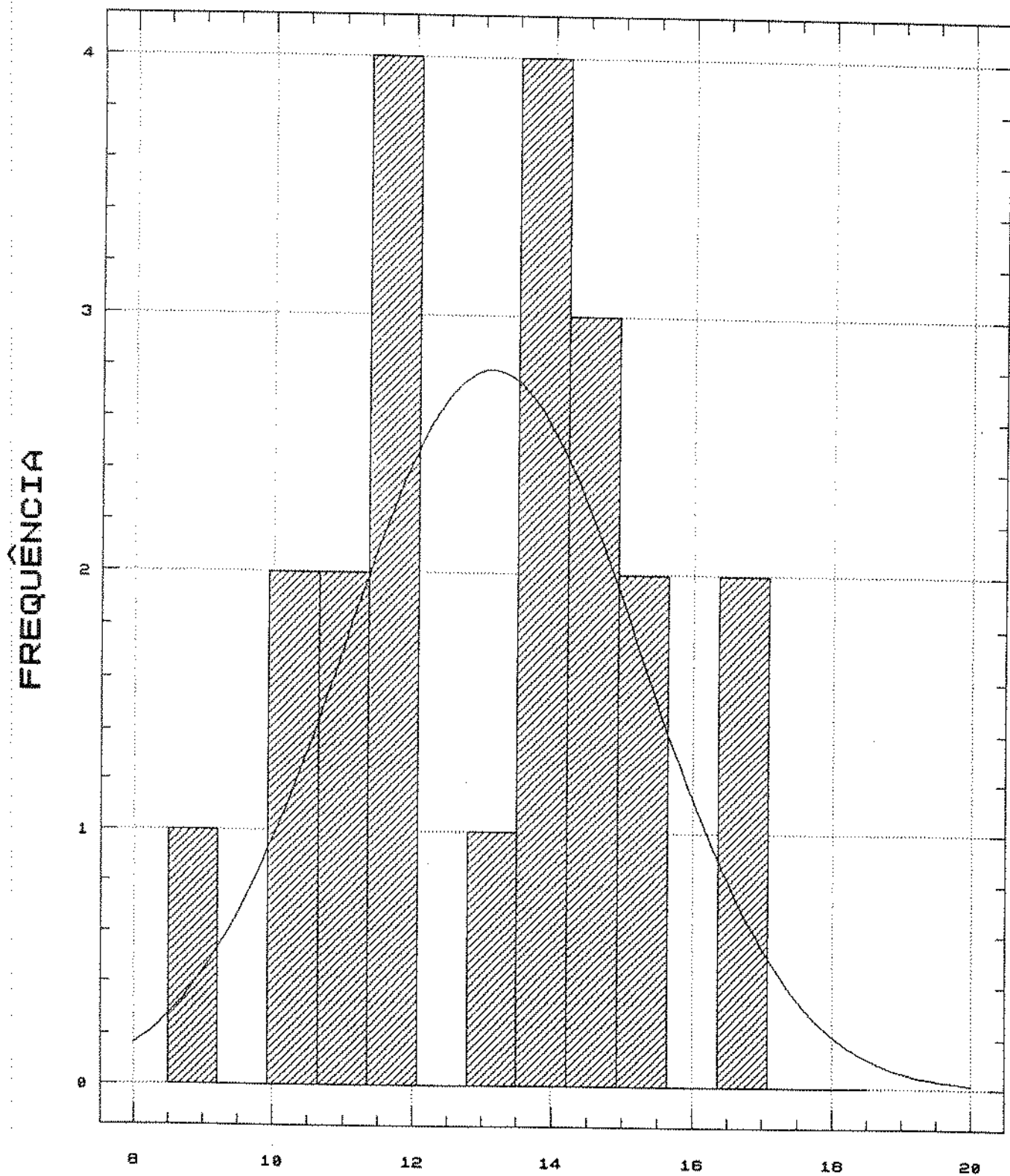


FIGURA 30 - Histograma de frequência para IgG1 em crianças do grupo controle maiores de 12 anos.



IgG1 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 31 - Histograma de frequência para IgG1 em crianças do grupo controle maiores de 12 anos.

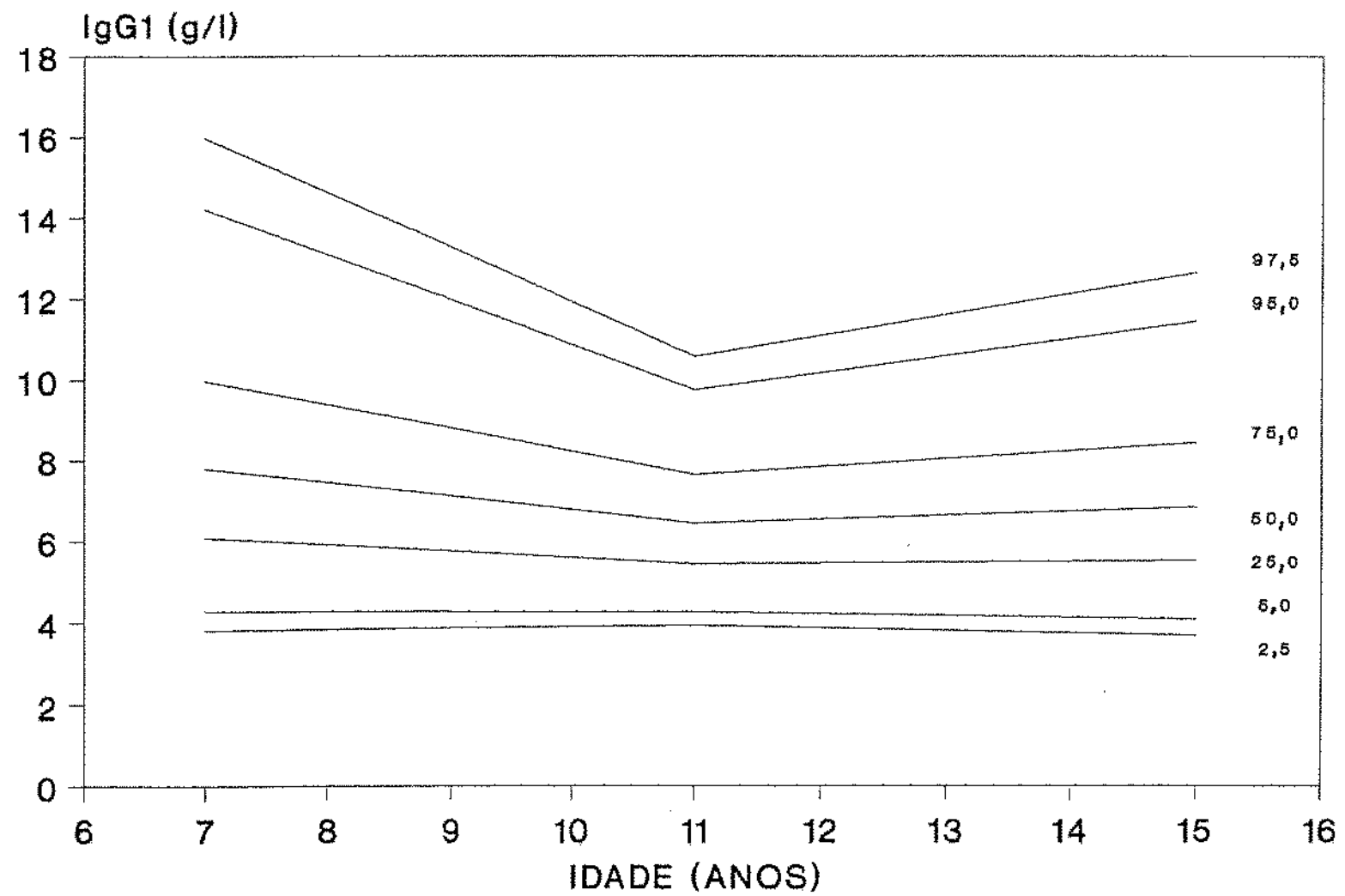


FIGURA 32 - Curvas de percentis de IgG1 em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.

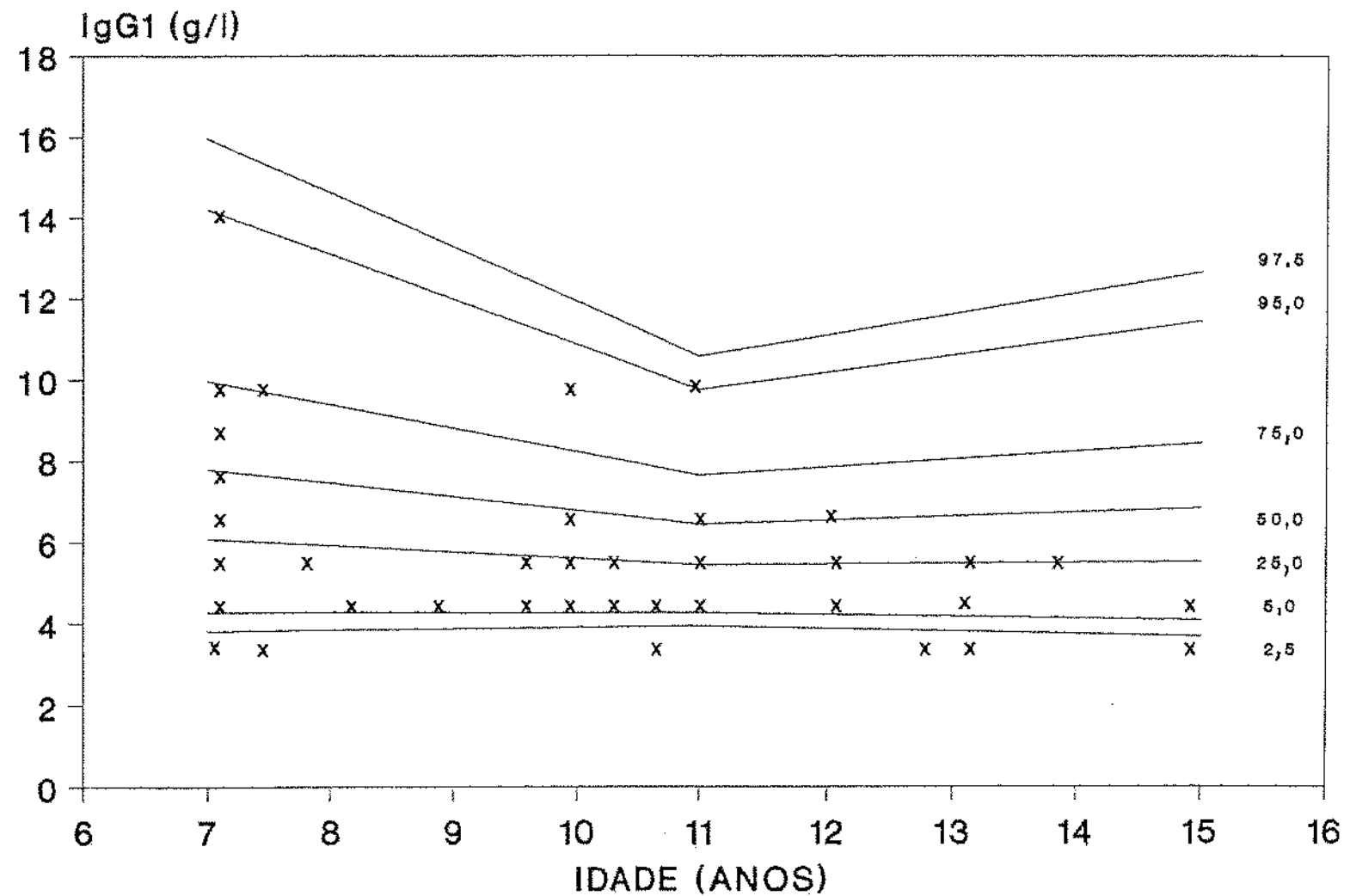
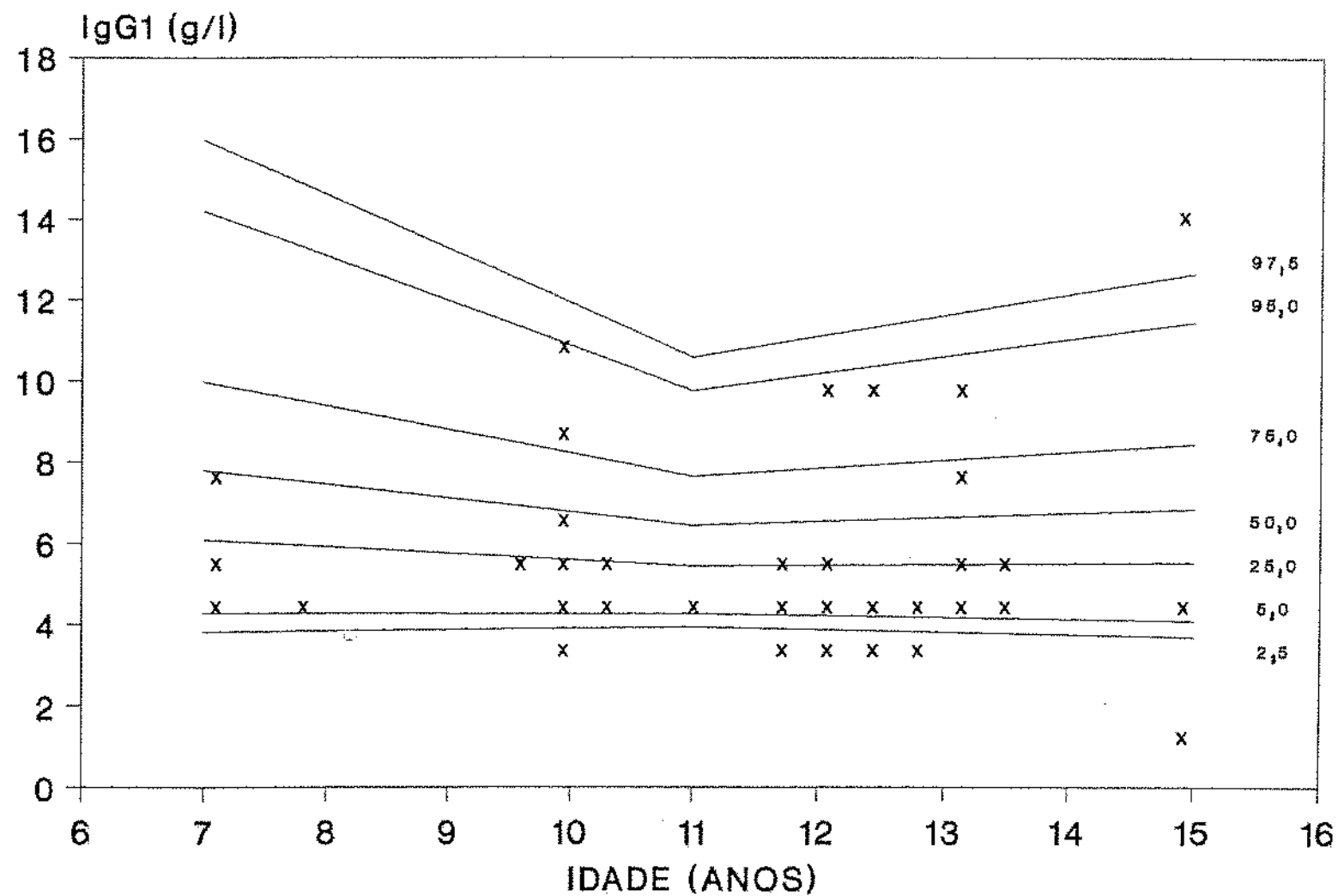


FIGURA 33 - Distribuição dos valores de IgG1 de crianças asmáticas, com pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis de crianças do grupo controle.



FIGUR 34 - Distribuição dos valores de IgG1 de crianças asmáticas, sem pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis de crianças do grupo controle.

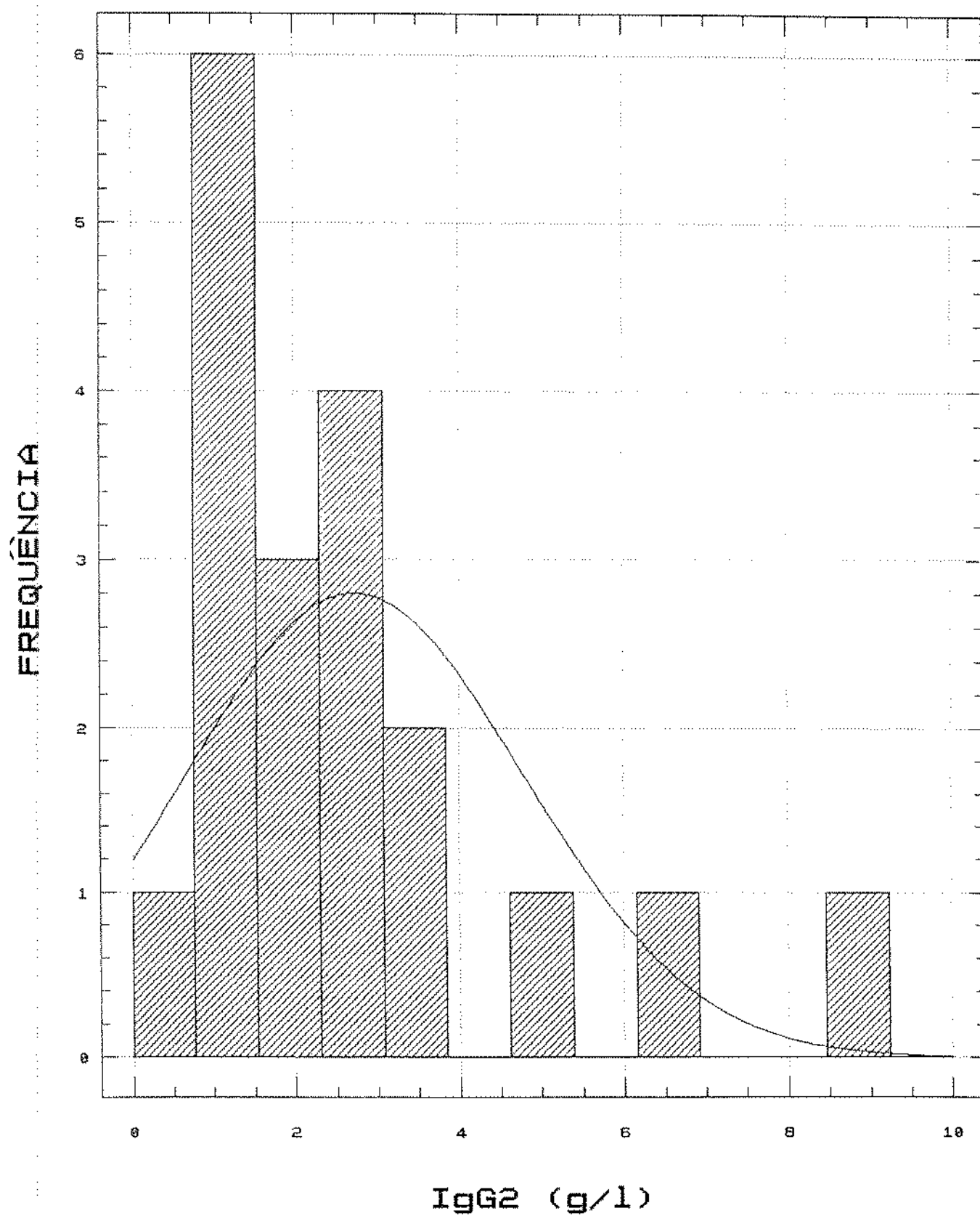
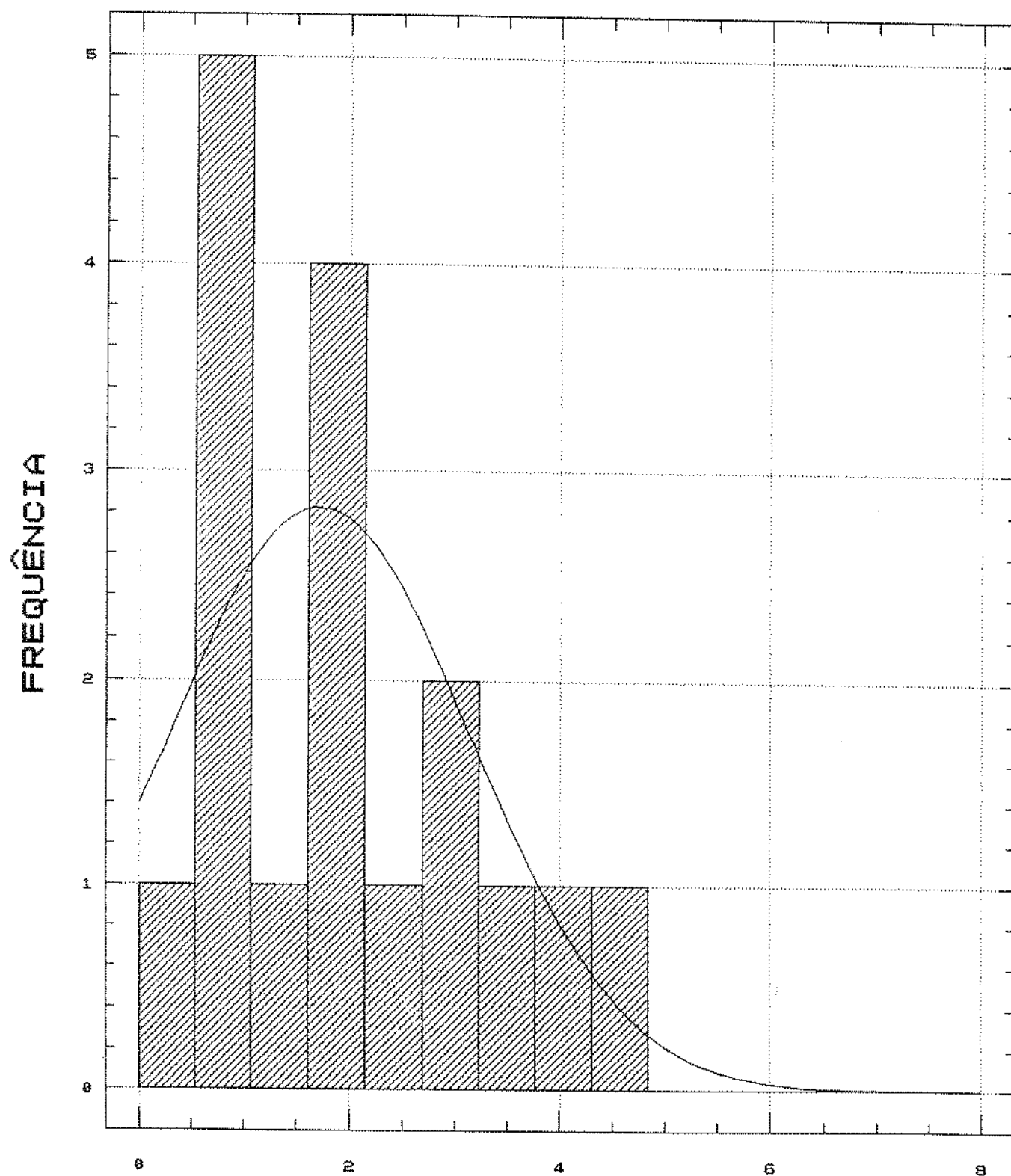


FIGURA 35 - Histograma de frequência para IgG2 em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 9 anos.



IgG2 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 36 - Histograma de frequência para IgG2 em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 9 anos.

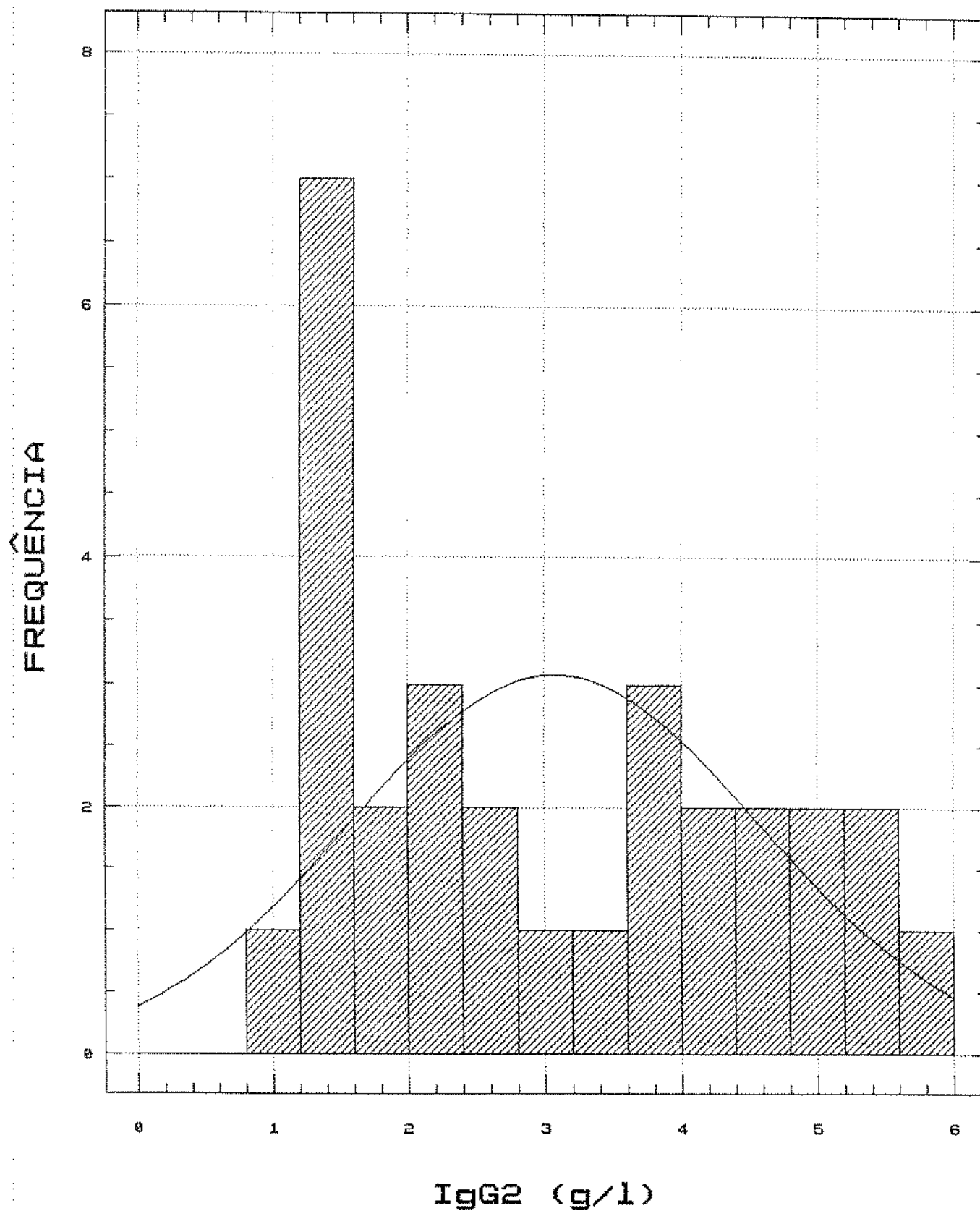
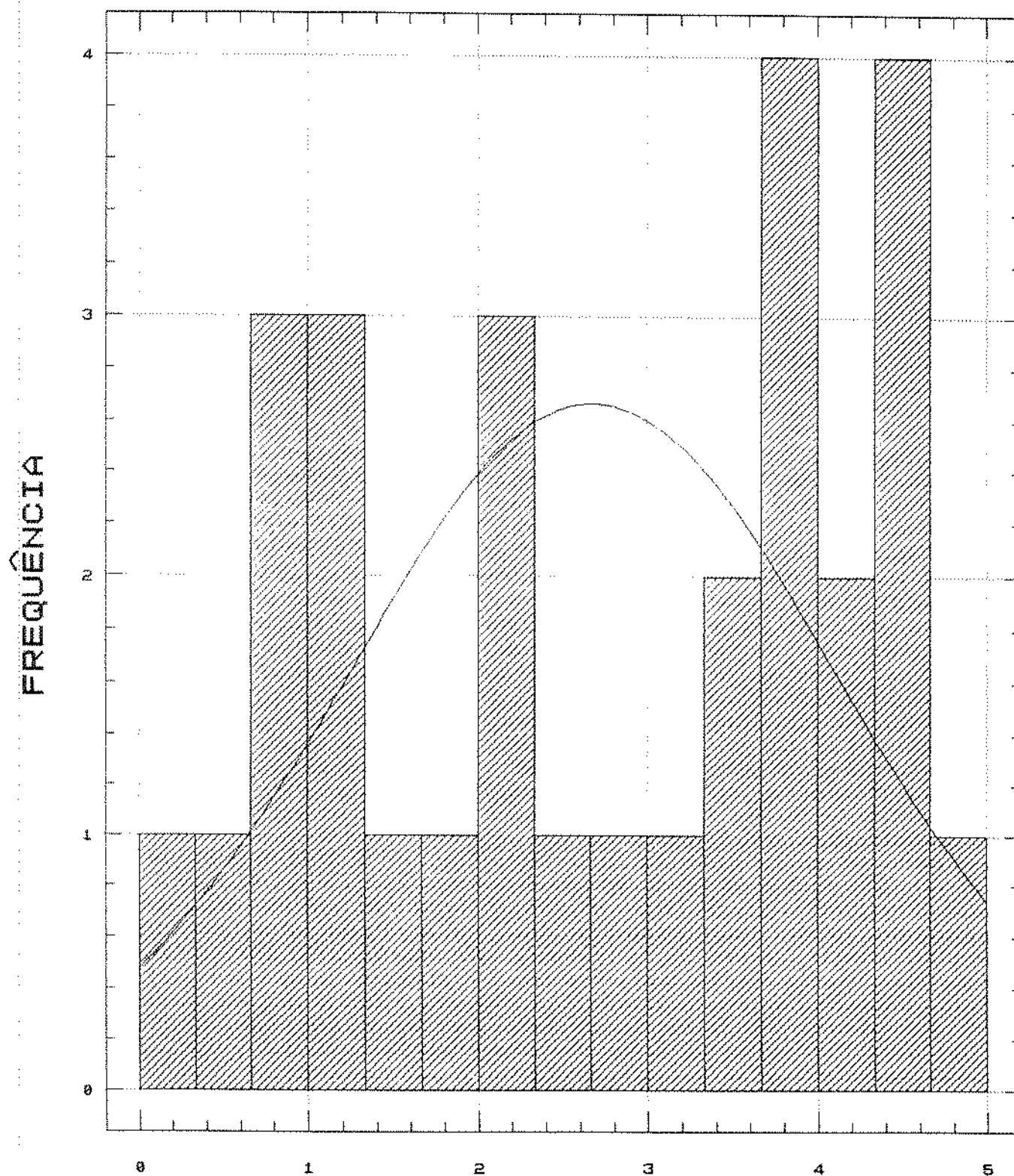


FIGURA 37 - Histograma de frequência para IgG2 em crianças do grupo controle na faixa etária de 9 a 12 anos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
BIBLIOTECA CENTRAL



IgG2 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 38 - Histograma de frequência para IgG2 em crianças normais do grupo controle na faixa etária de 9 a 12 anos.

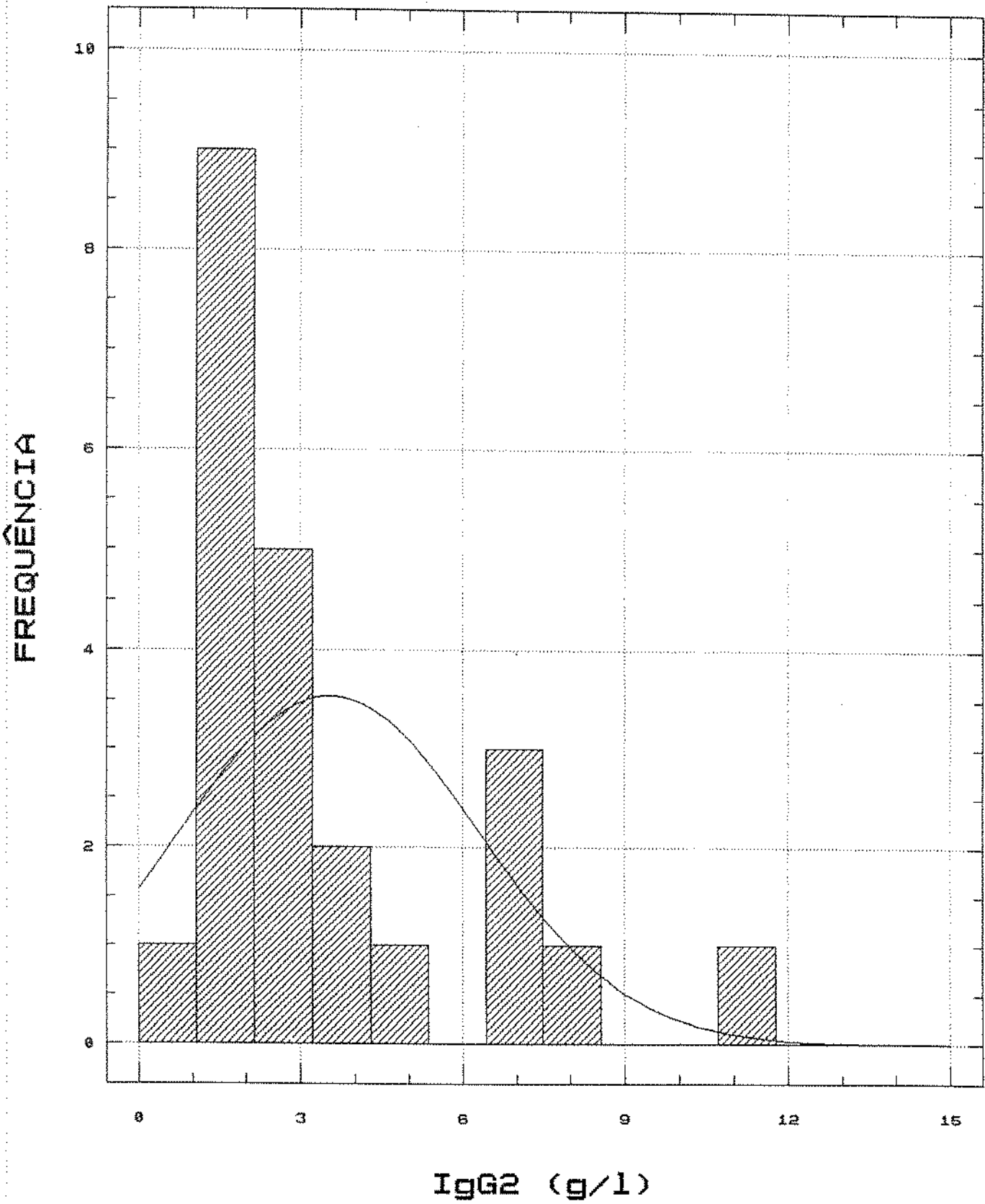
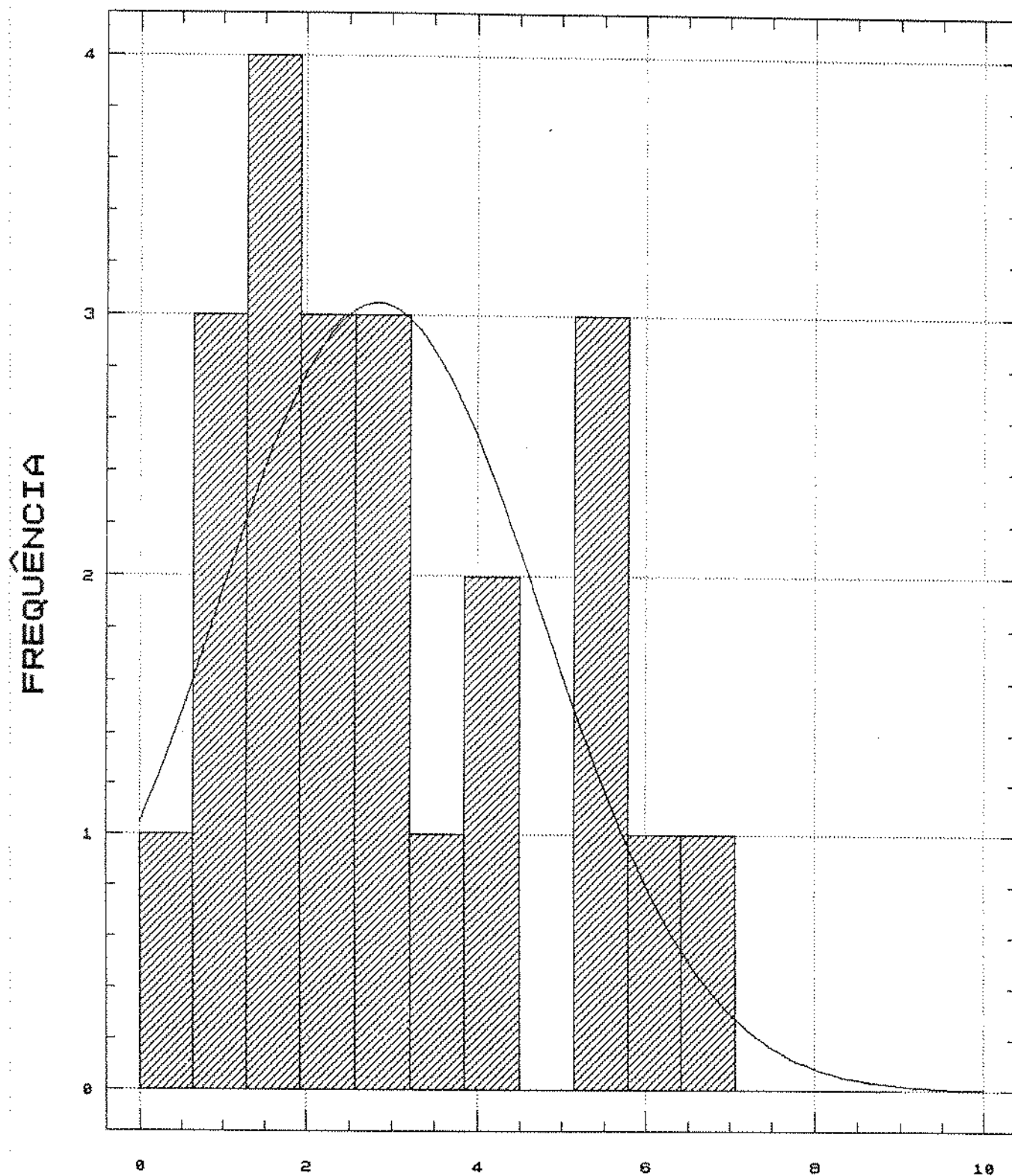


FIGURA 39 - Histograma de frequência para IgG2 em crianças nomais do grupo controle maiores de 12 anos.



IgG2 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 40 - Histograma de frequência para IgG2 em crianças normais do grupo controle maiores de 12 anos.

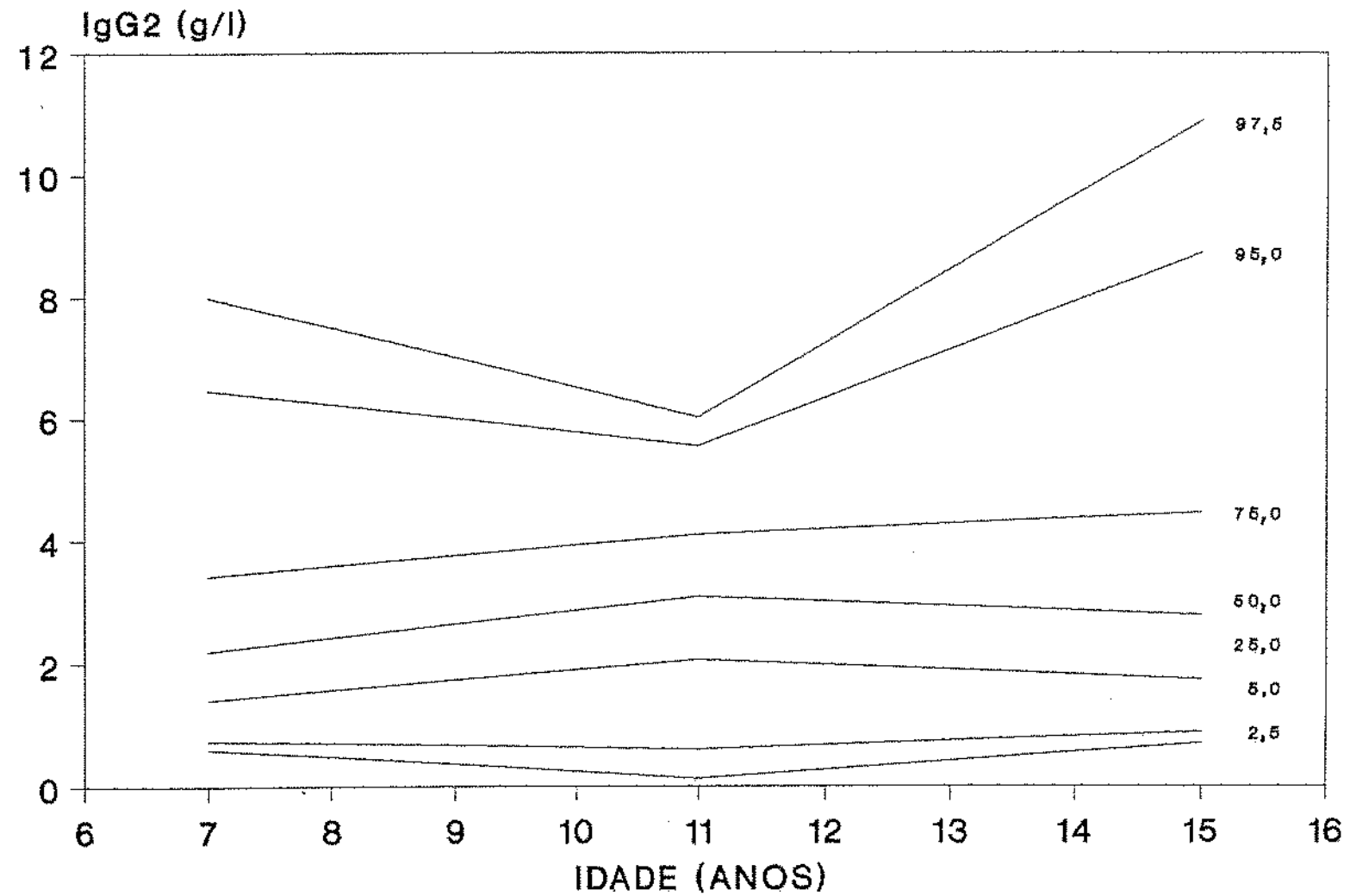
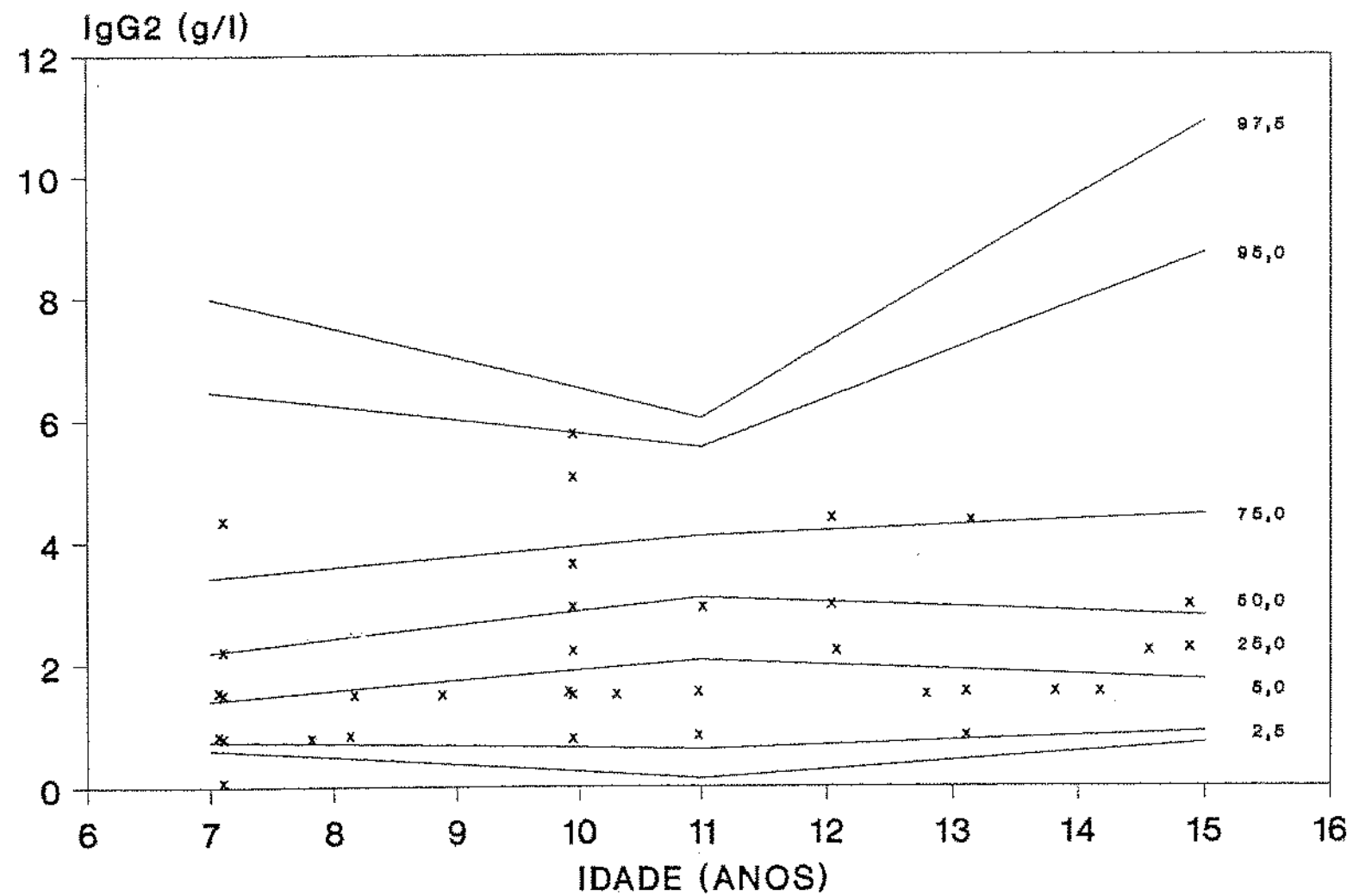


FIGURA 41 - Curvas de percentis de IgG2 em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.



FIGUR 42 - Distribuição dos valores IgG2 de crianças asmáticas, com pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentís de crianças do grupo controle.

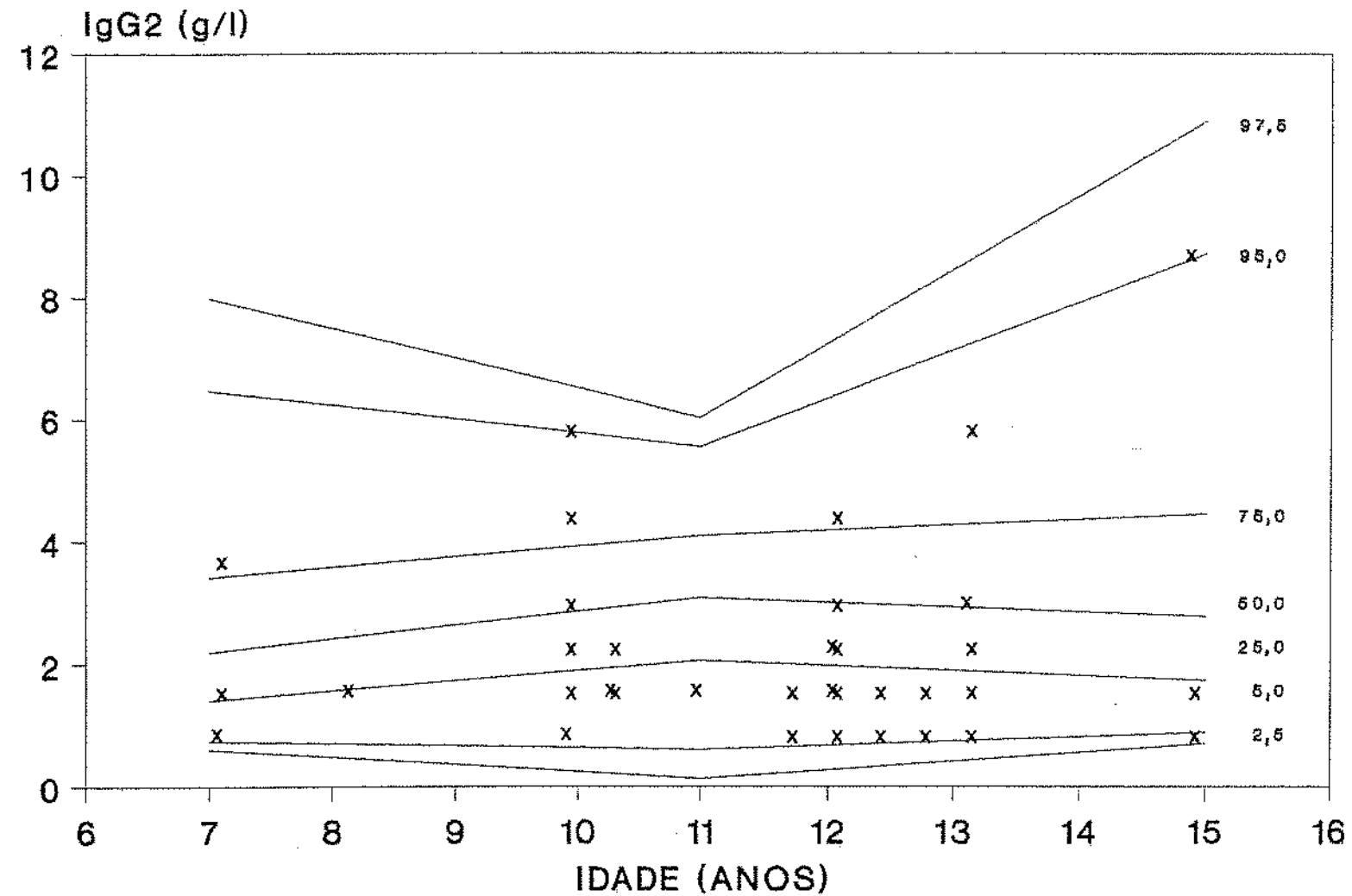


FIGURA 43 - Distribuição dos valores de IgG2 de crianças asmáticas, sem pneumonias de repetição em relação às curvas de percentis de crianças do grupo controle.

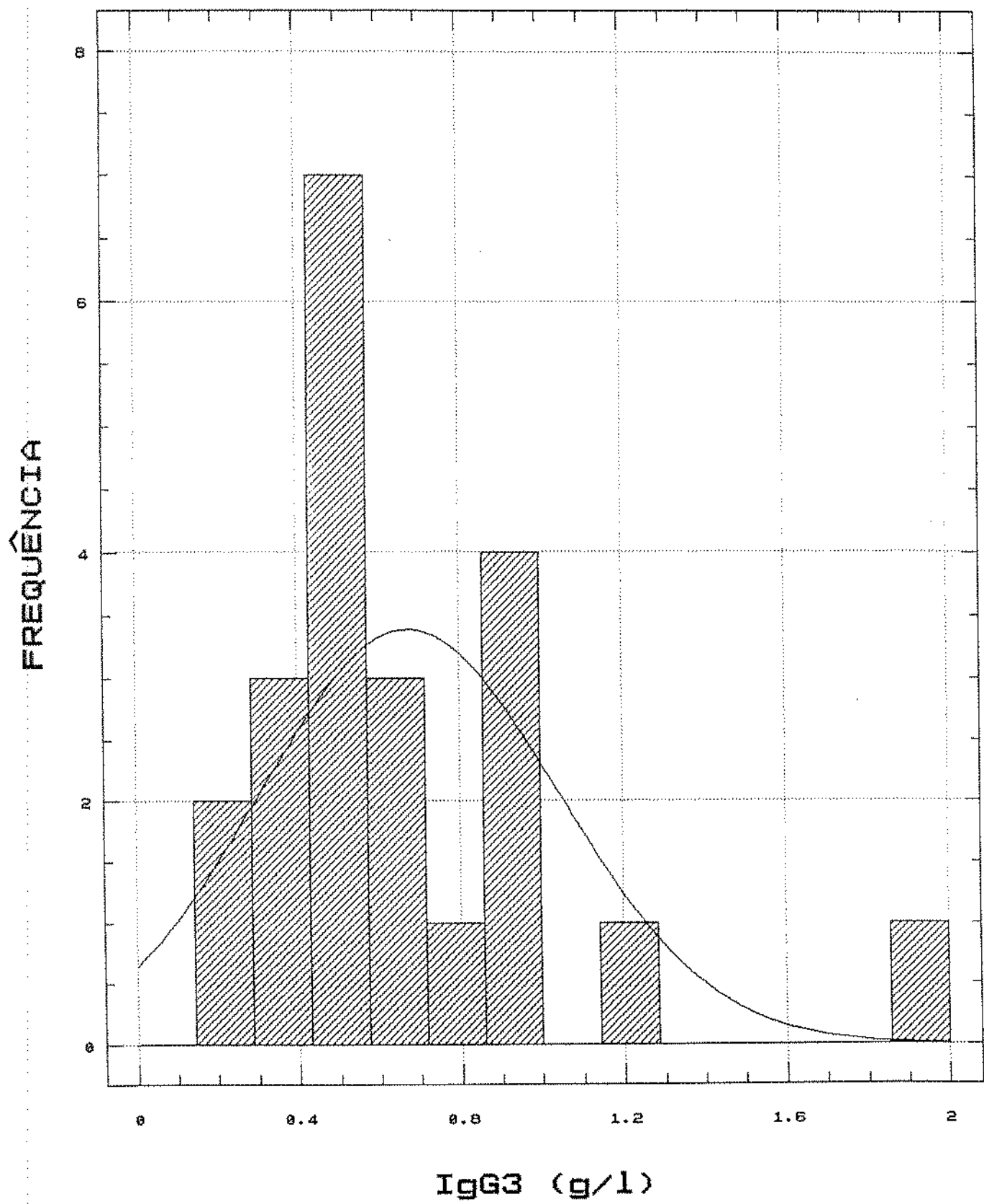
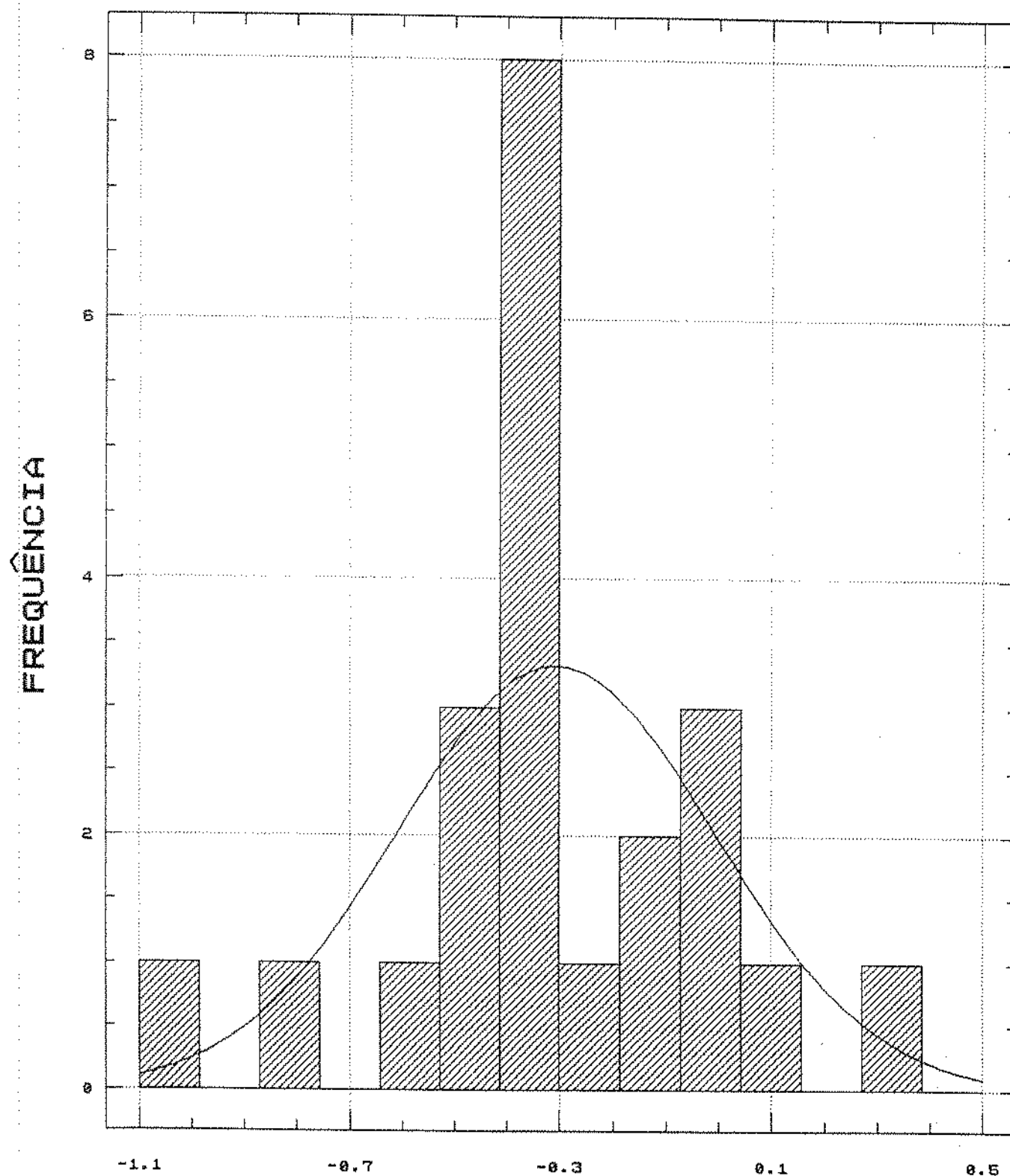


FIGURA 44 - Histograma de frequência para IgG3 em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 9 anos.



IgG3 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 45 - Histograma de frequência para IgG3 em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 9 anos.

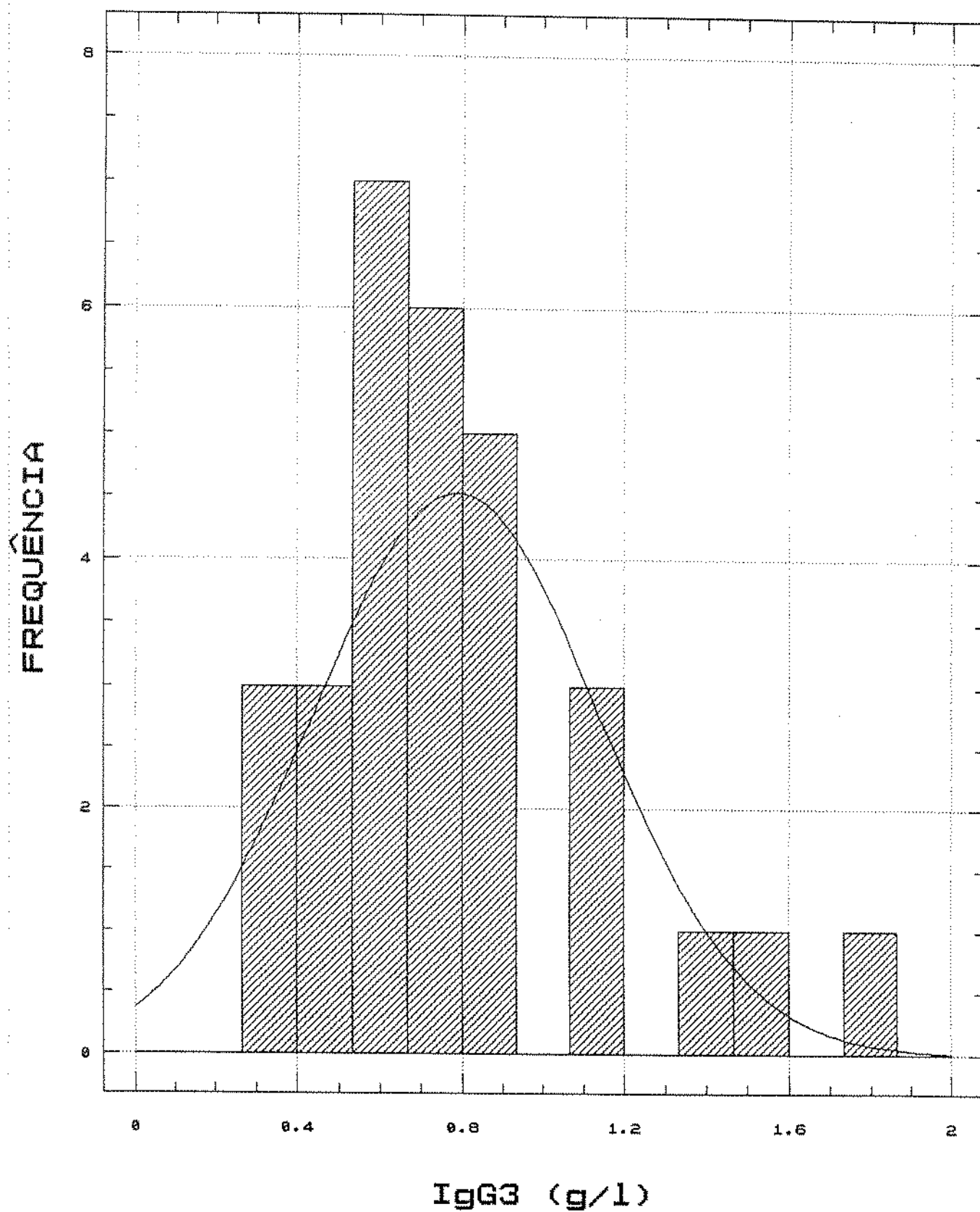
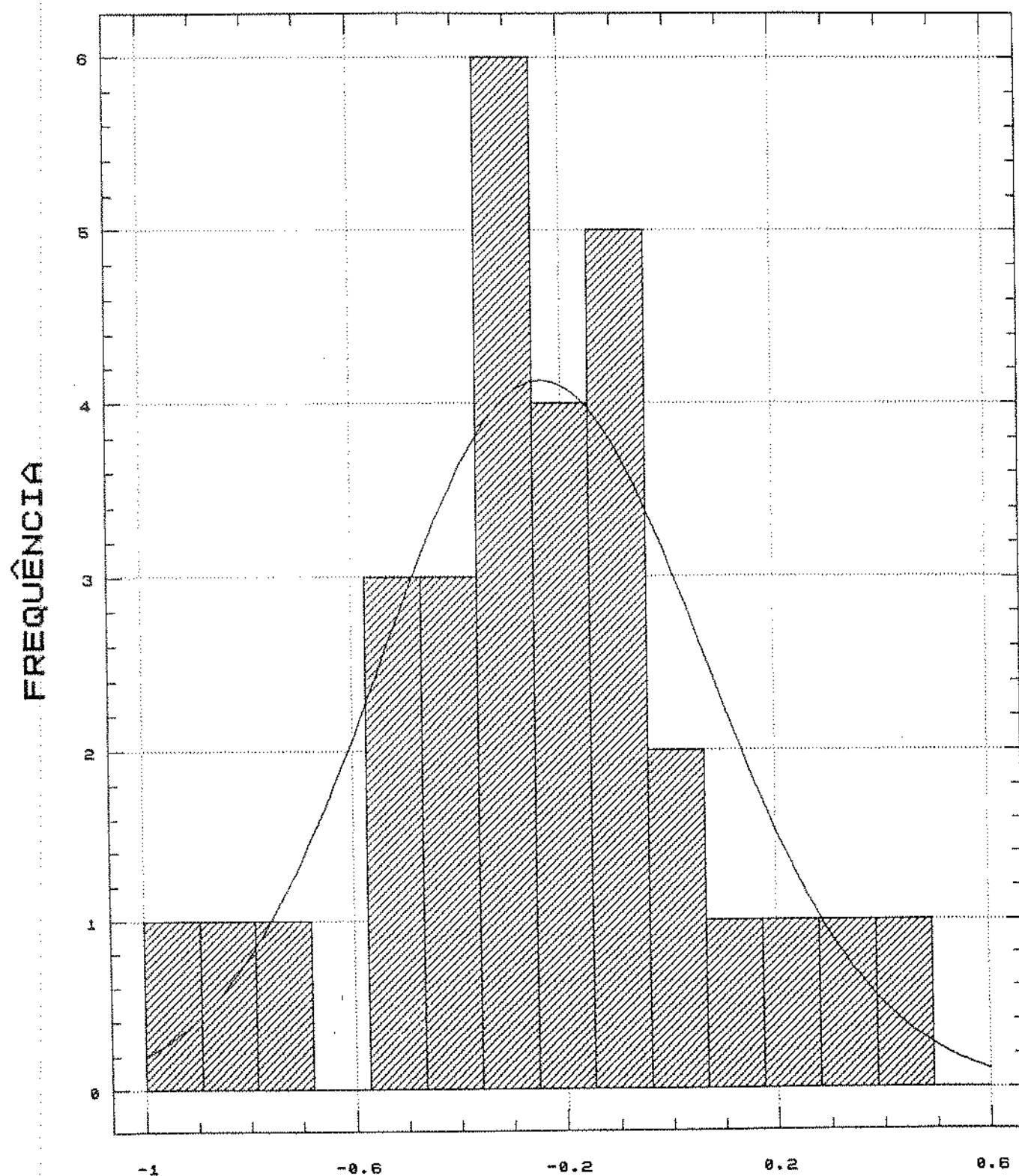


FIGURA 46 - Histograma de frequência para IgG3 em crianças do grupo controle na faixa etária de 9 a 12 anos.



IgG3 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 47 - Histograma de frequência para IgG3 em crianças do grupo controle na faixa etária de 9 a 12 anos.

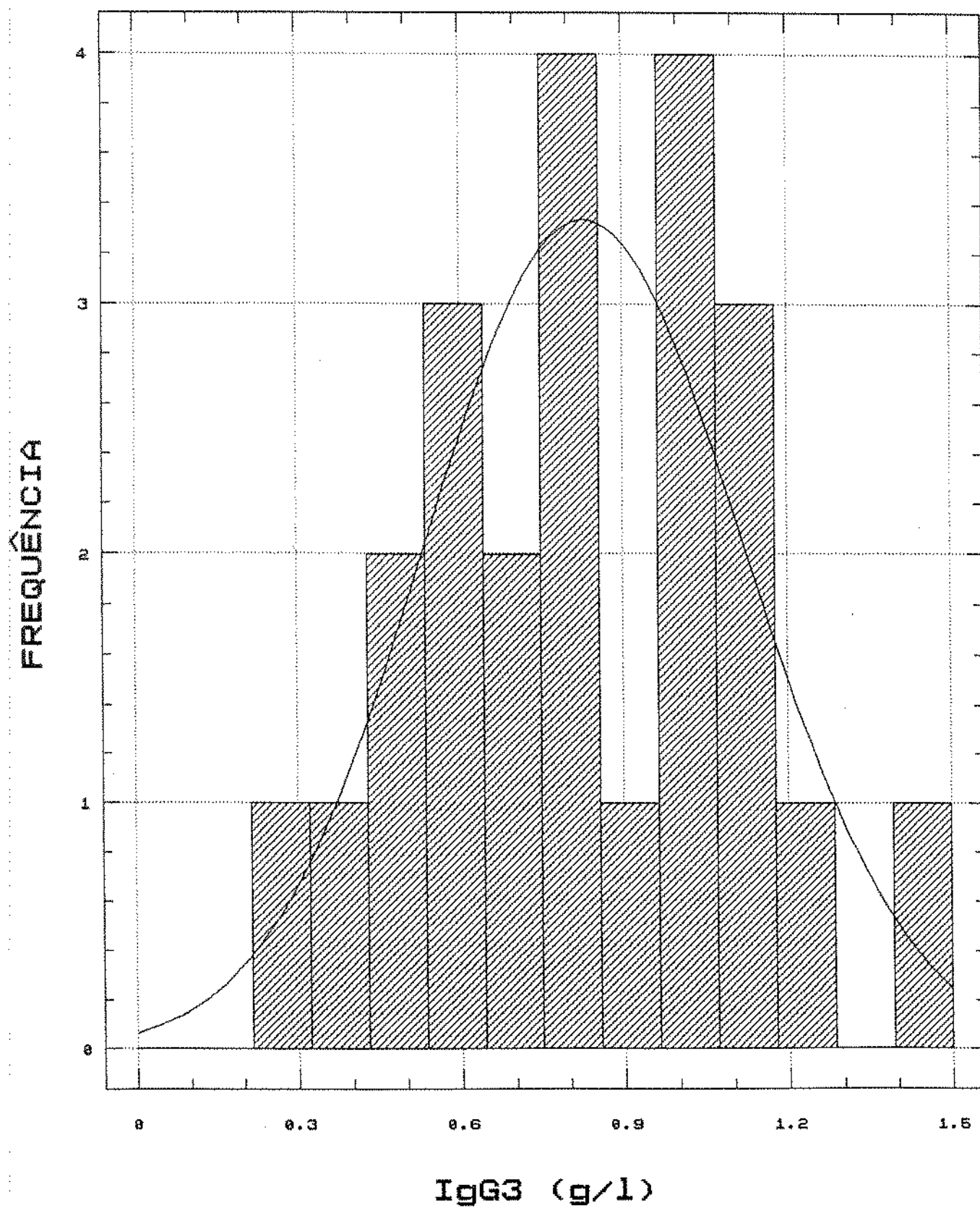
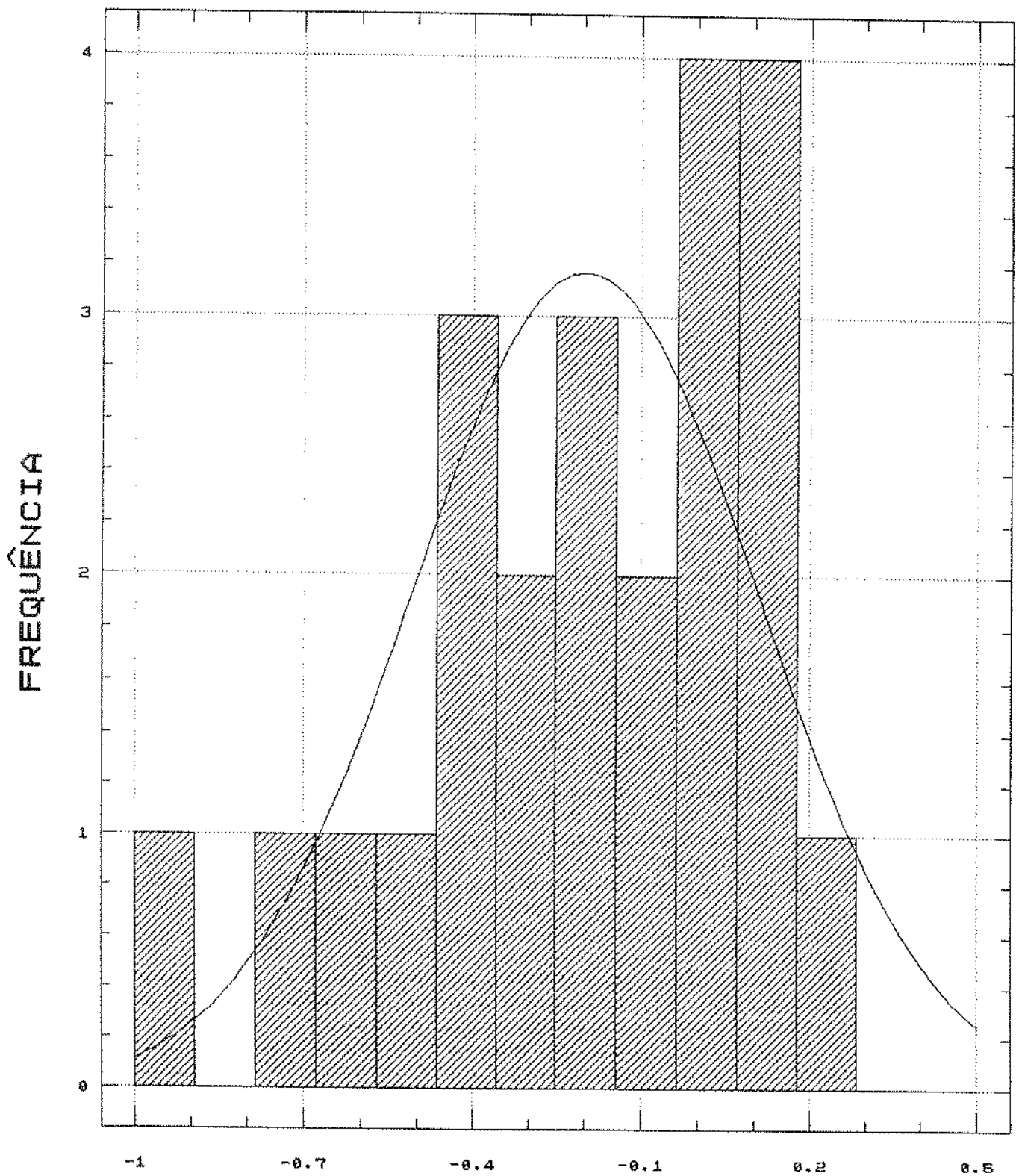


FIGURA 48 - Histograma de frequência para IgG3 em crianças do grupo controle maiores de 12 anos.



IgG3 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 49 - Histograma de frequência para IgG3 em crianças do grupo controle maiores de 12 anos.

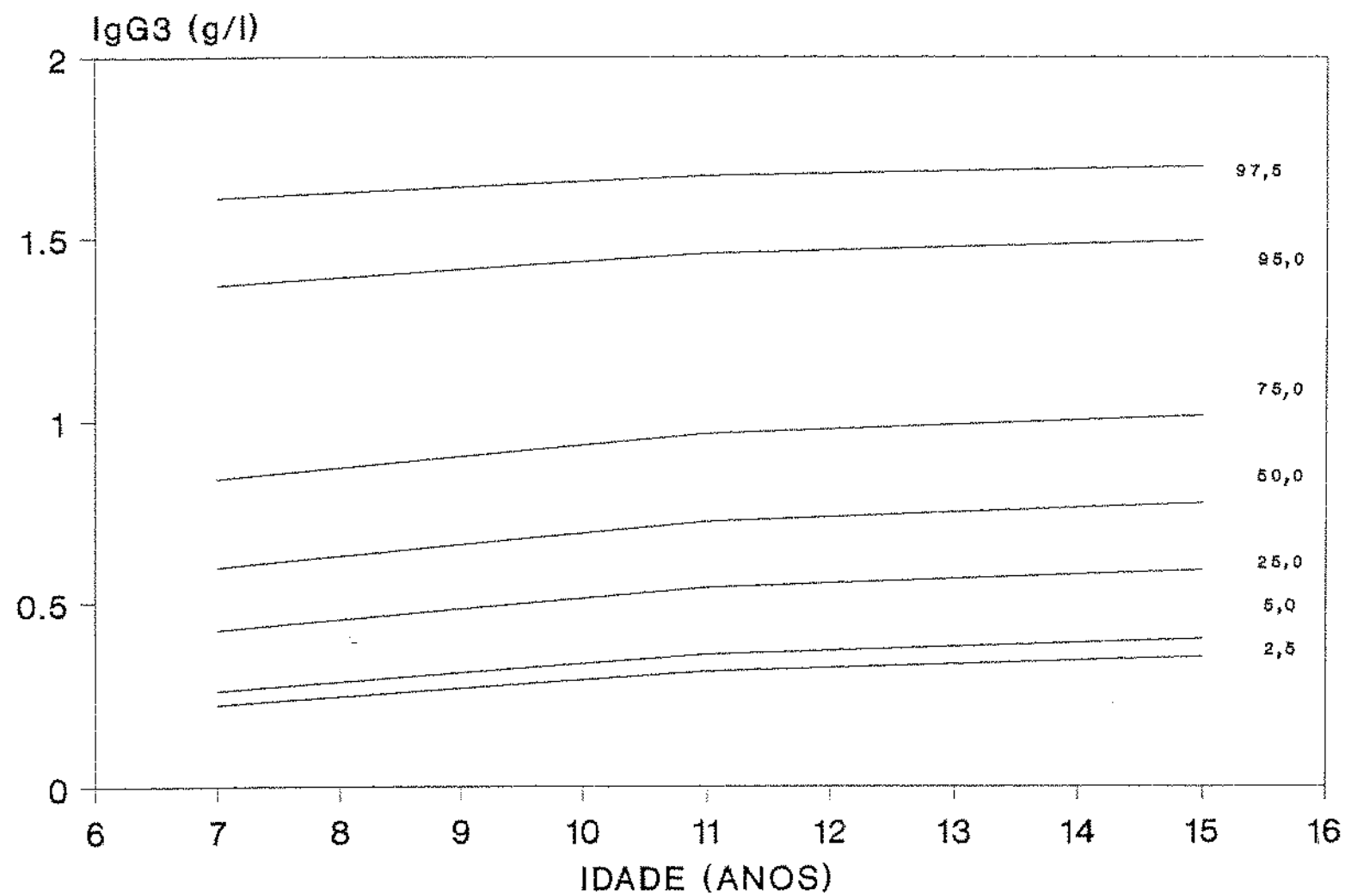


FIGURA 50 - Curvas de percentis de IgG3 em crianças do grupo controle na faixa etária 7 a 15 anos.

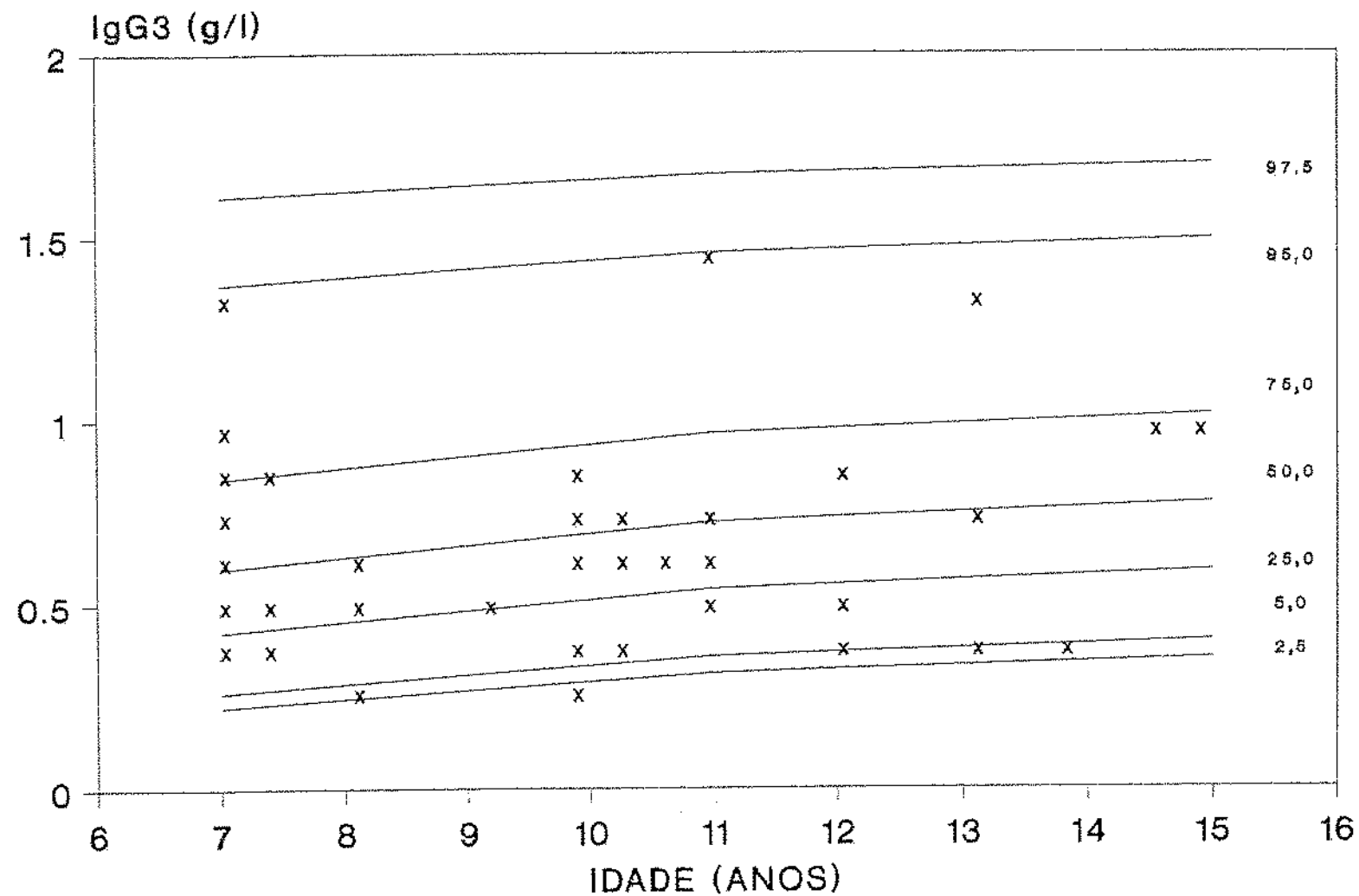


FIGURA 51 - Distribuição dos valores de IgG3 de crianças asmáticas, com pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis de crianças do grupo controle.

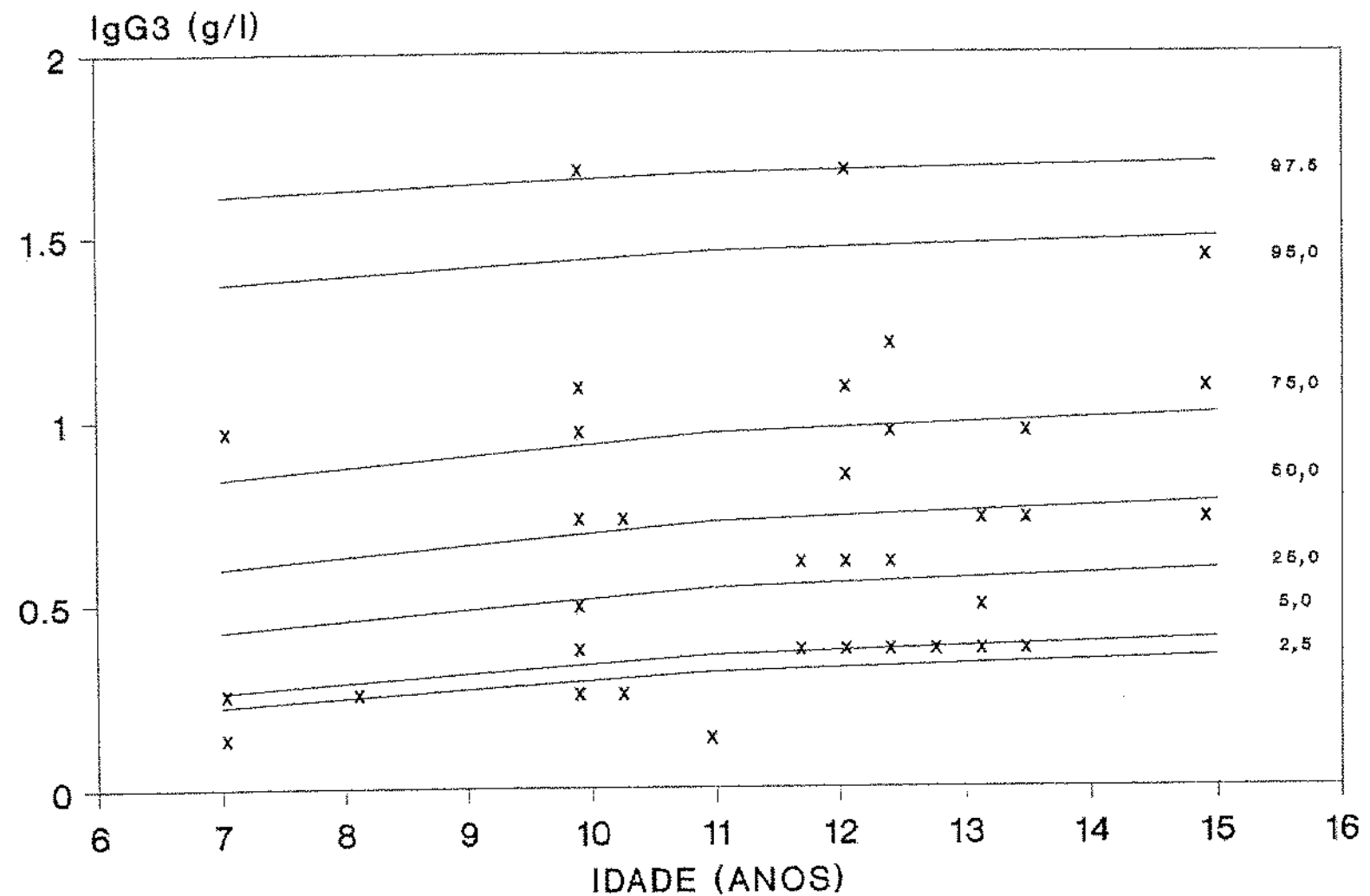


FIGURA 52 - Distribuição dos valores de IgG3 de crianças asmáticas, sem pnemonias de repetição, em relação às curvas de percentis de crianças do grupo controle.

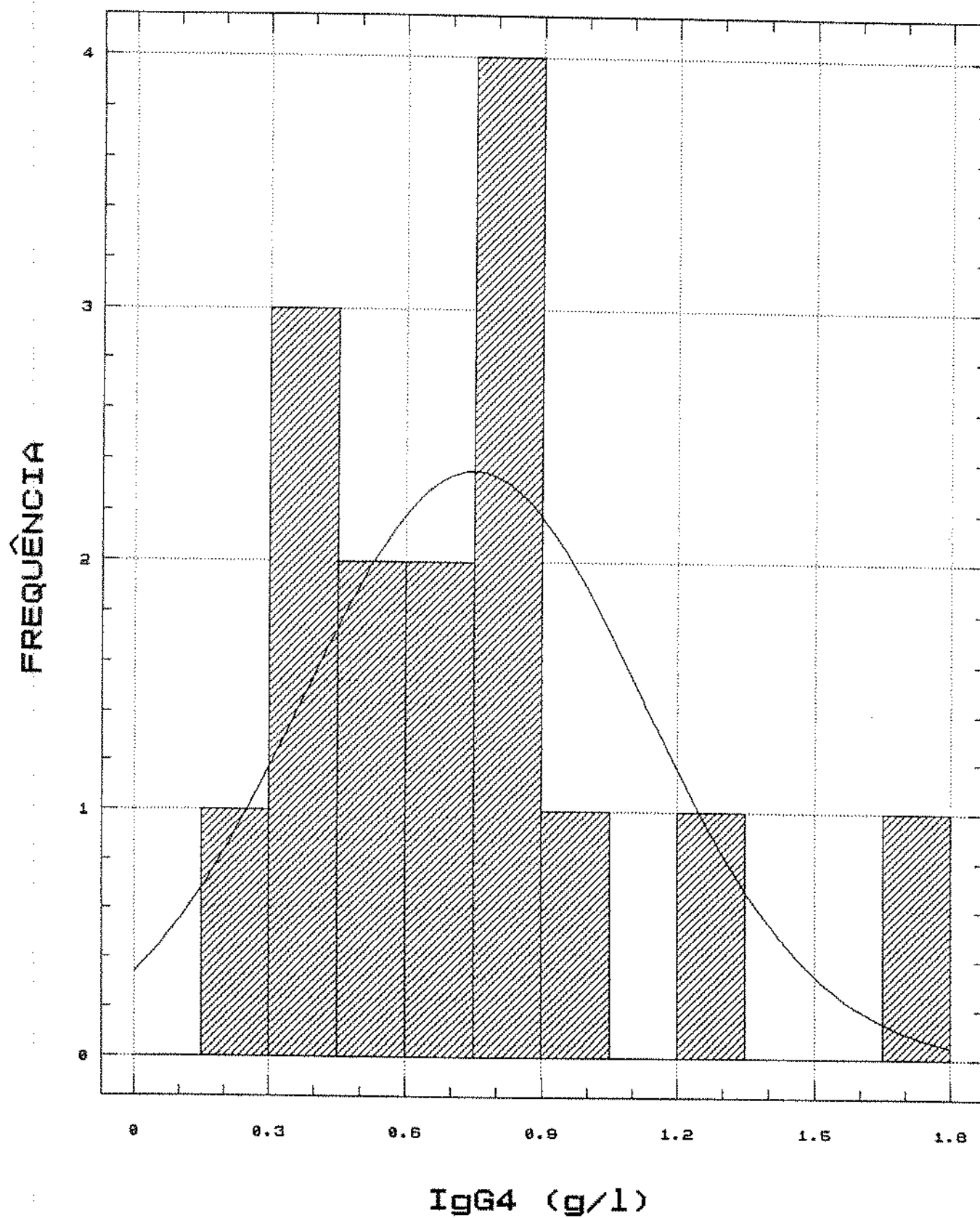
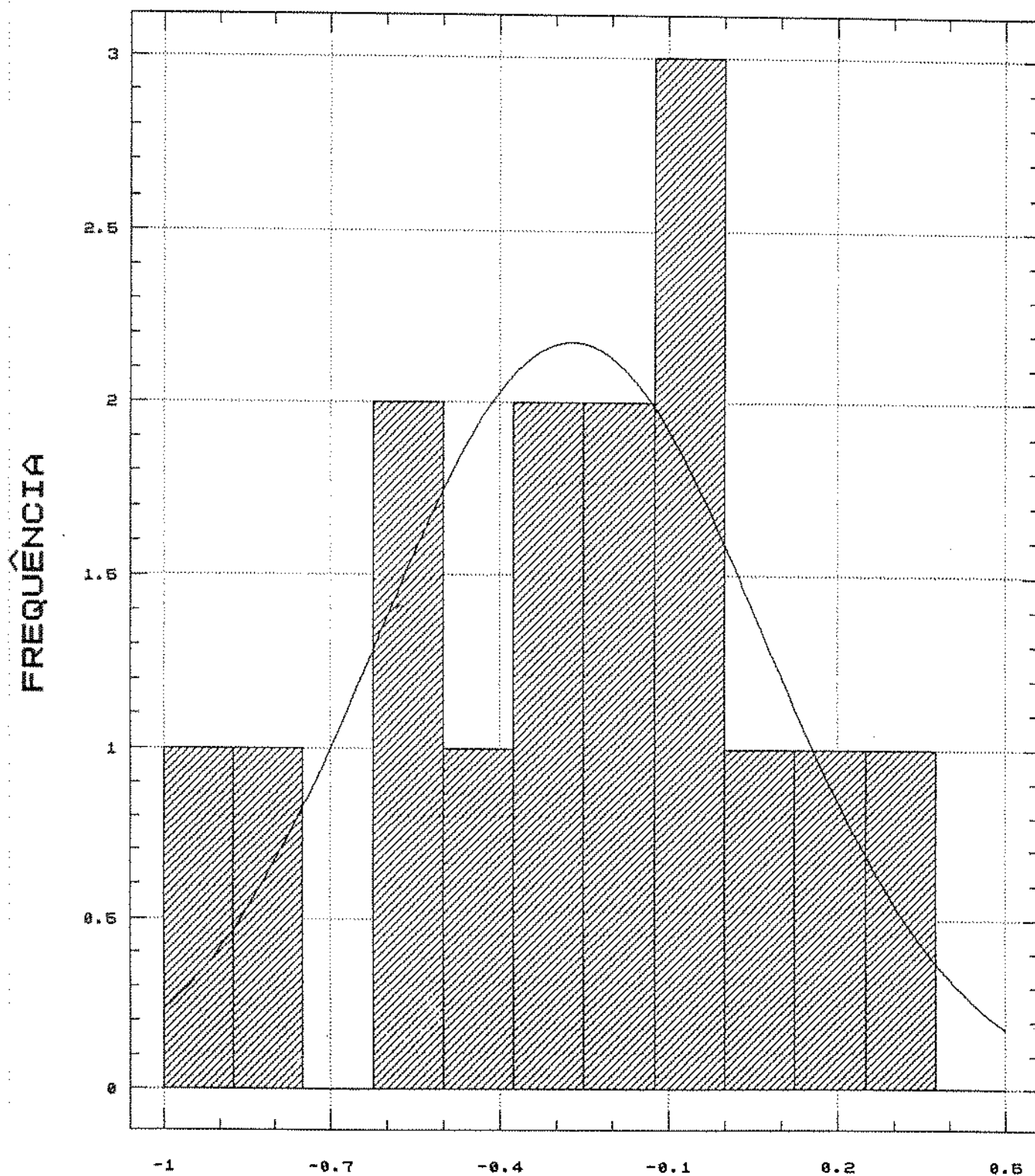


FIGURA 53 - Histograma de frequência para IgG4 em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 9 anos.



IgG4 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 54 - Histograma de frequência para IgG4 em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 9 anos.

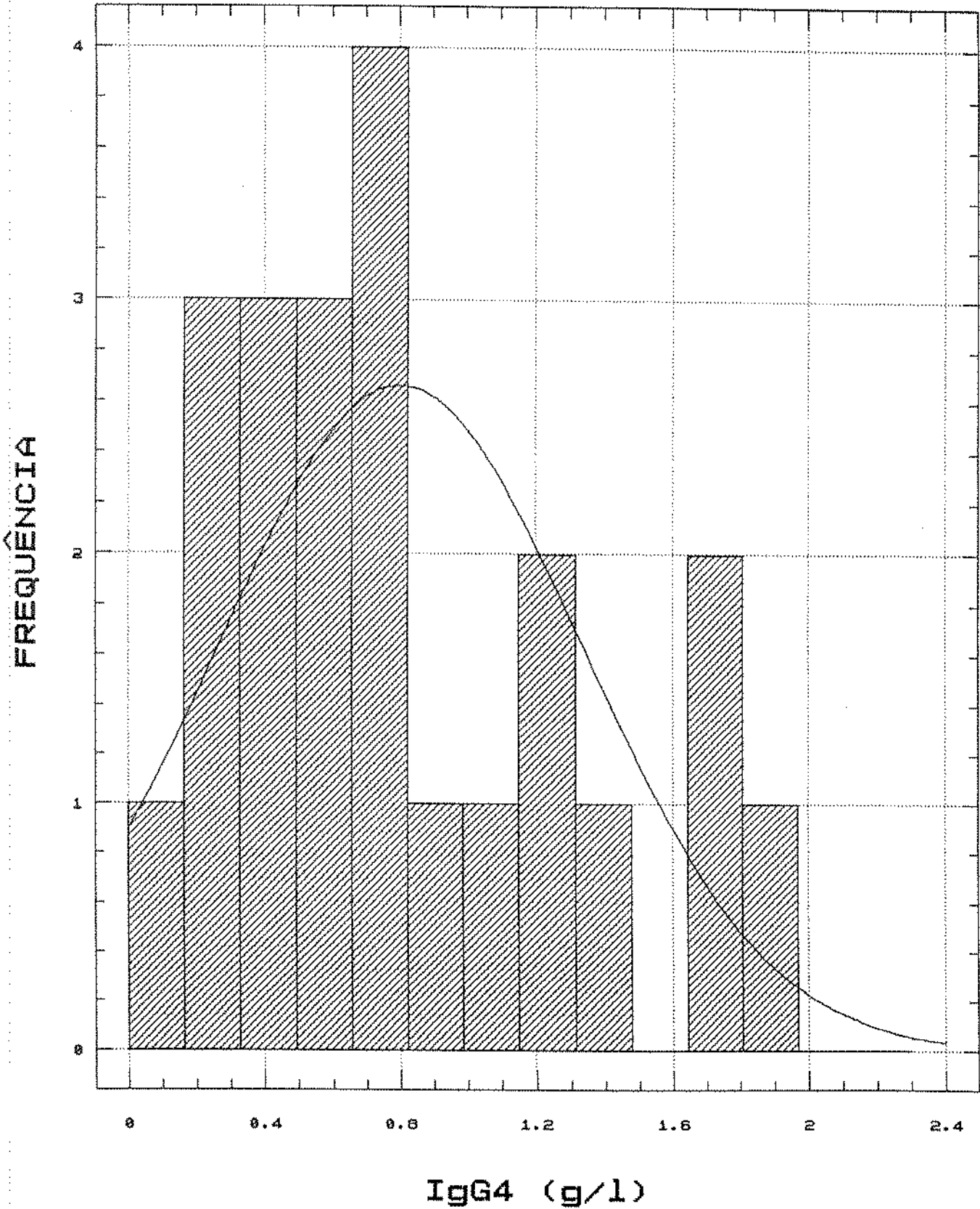
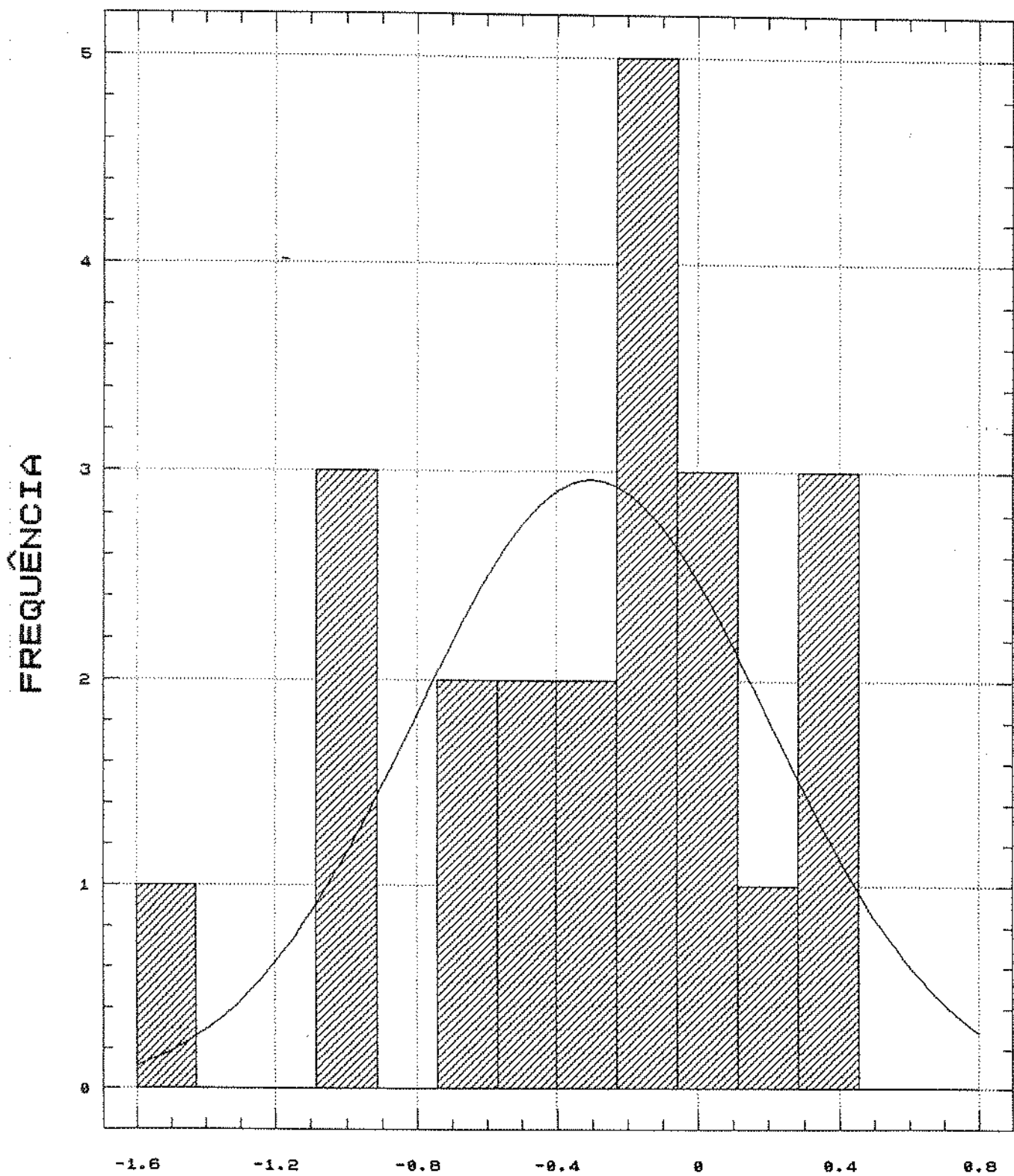


FIGURA 55 - Histograma de frequência para IgG4 em crianças do grupo controle na faixa etária de 9 a 12 anos.



IgG4 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 56 - Histograma de frequência para IgG4 em crianças do grupo controle na faixa etária de 9 a 12 anos.

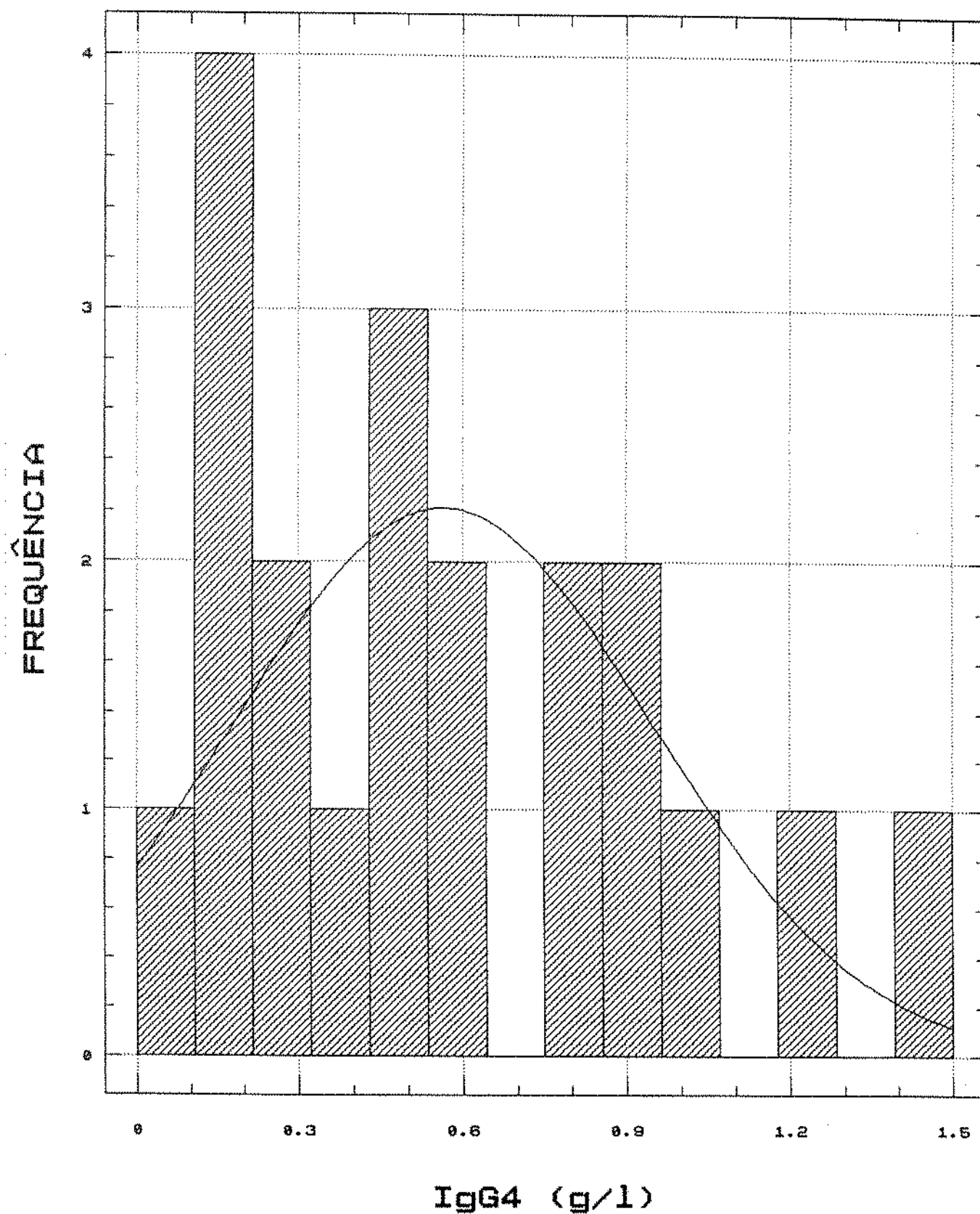
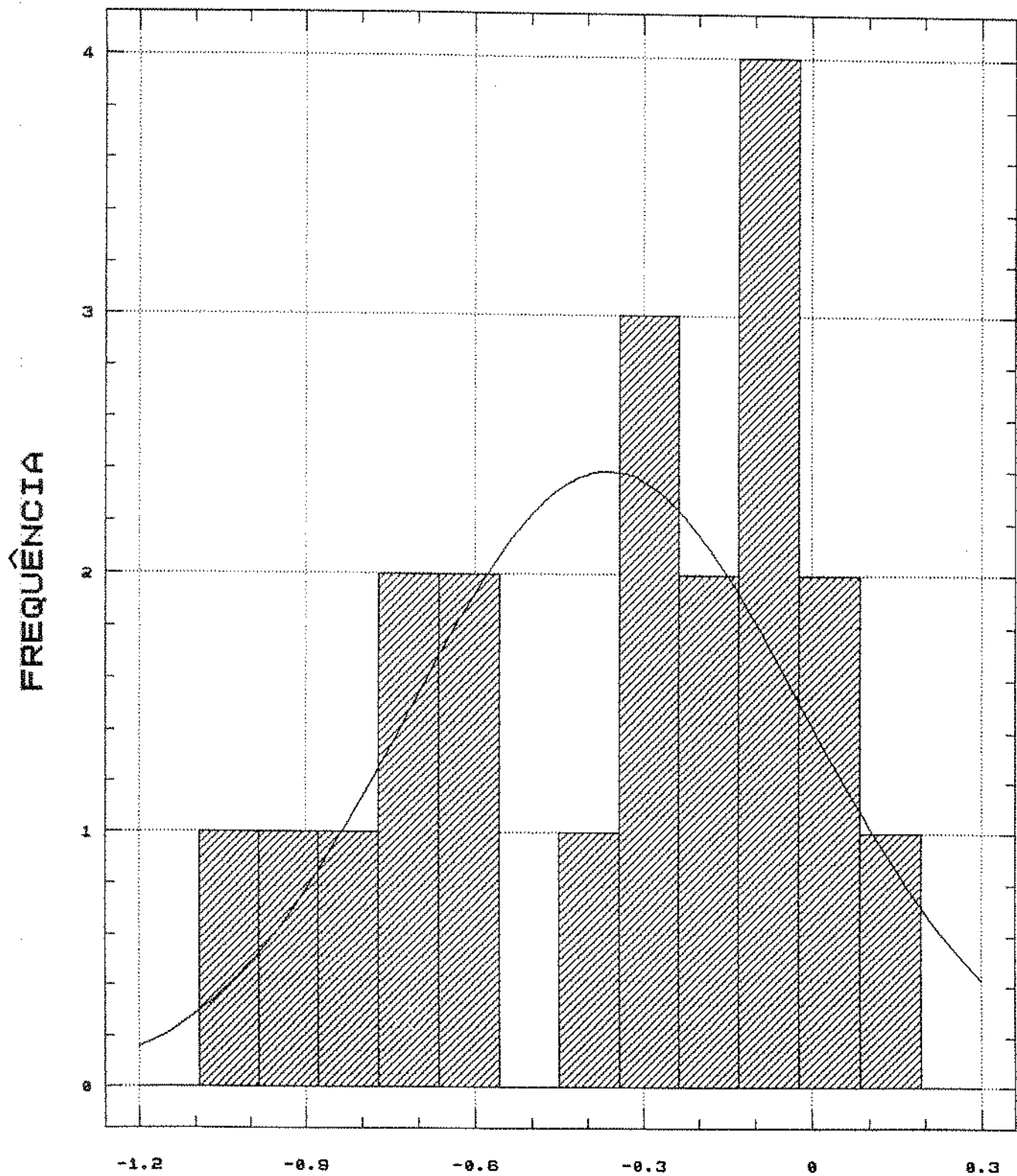


FIGURA 57 - Histograma de frequência para IgG4 em crianças do grupo controle maiores de 12 anos.



IgG4 (VALORES TRANSFORMADOS POR BOX-COX)

FIGURA 58 - Histograma de frequência para IgG4 em crianças do grupo controle maiores de 12 anos.

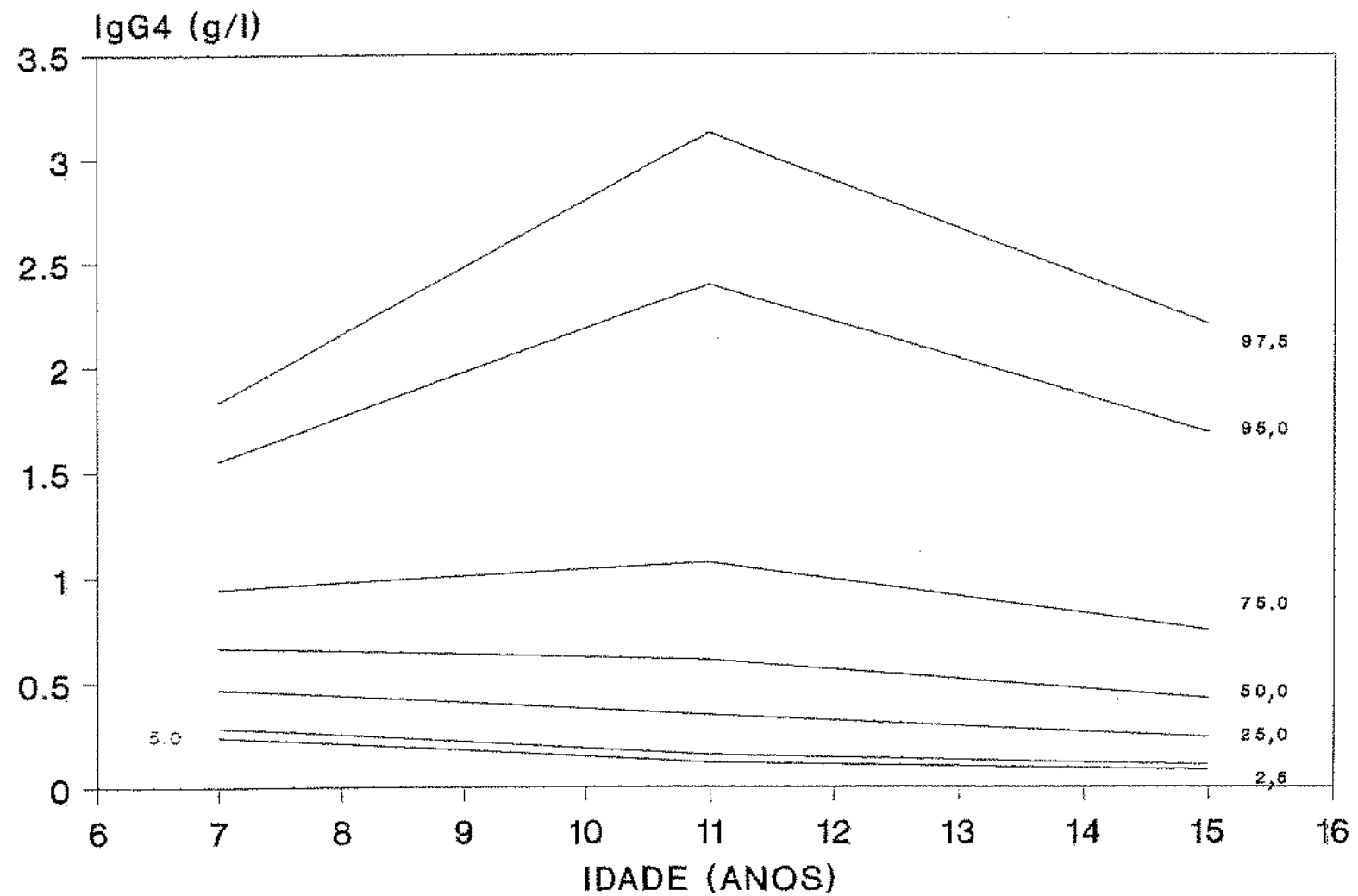


FIGURA 59 - Curvas de percentís em crianças do grupo controle na faixa etária de 7 a 15 anos.

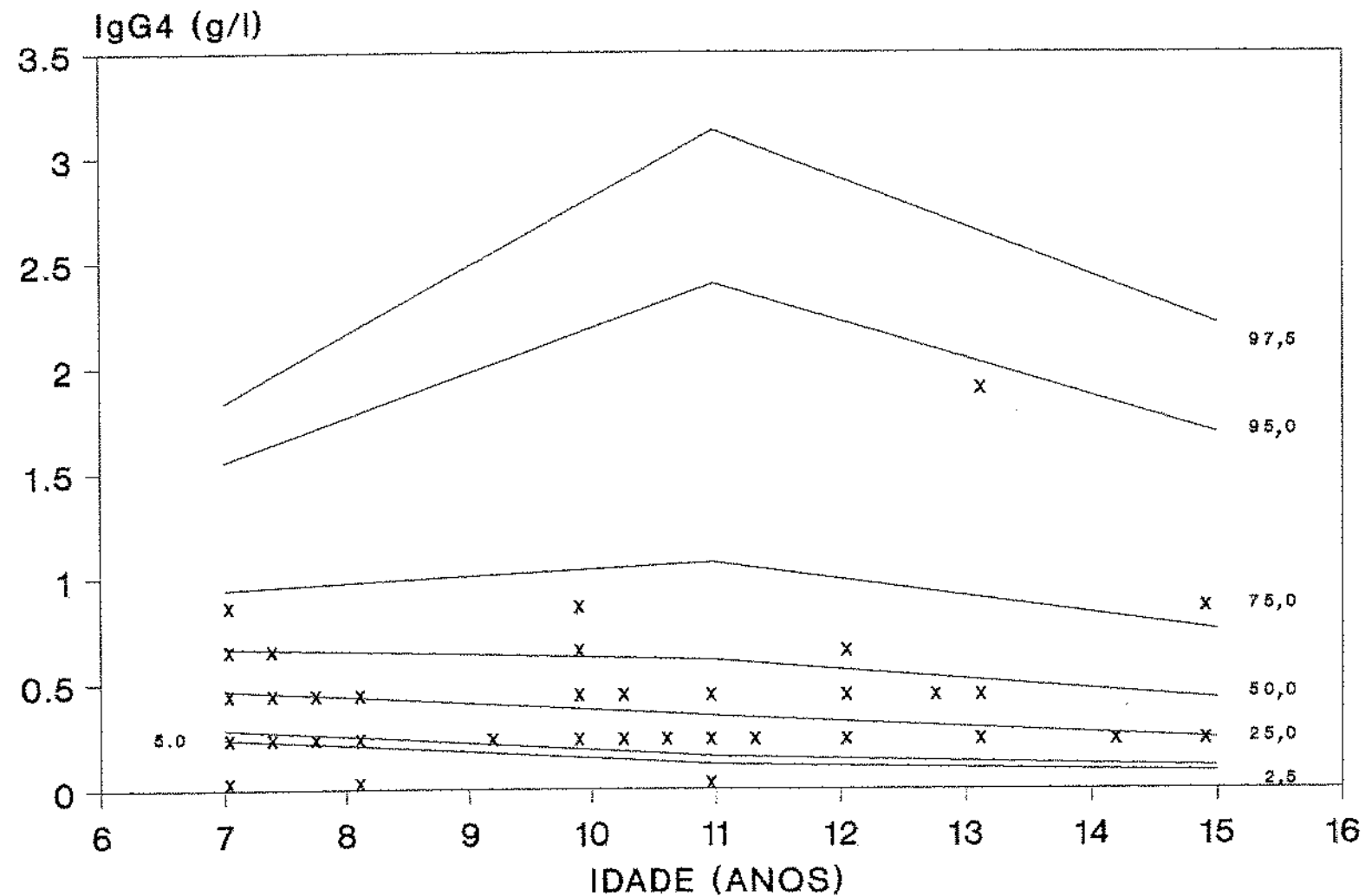


FIGURA 60 - Distribuição dos valores de IgG4 de crianças asmáticas, com pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis de crianças do grupo controle.

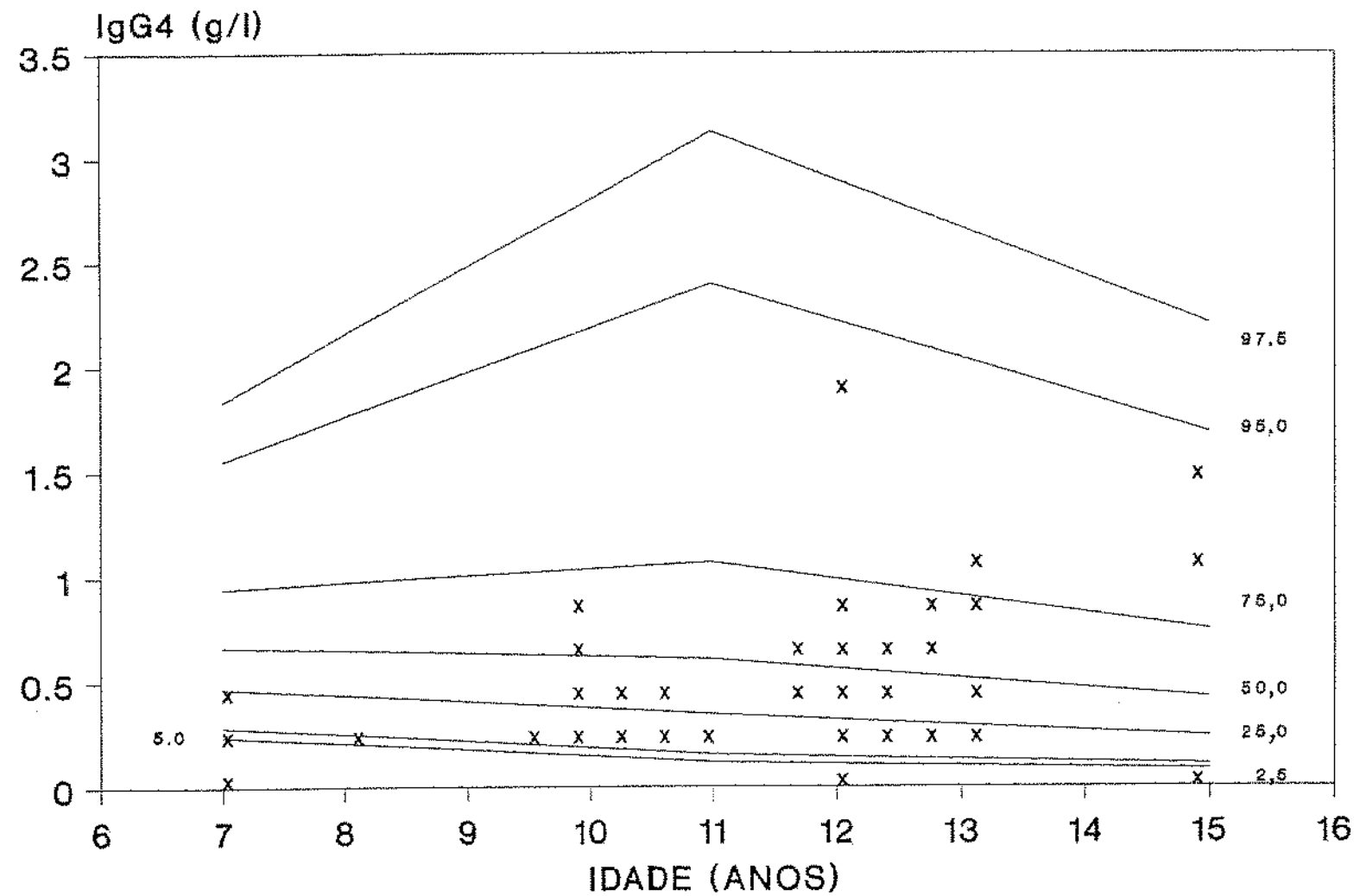


FIGURA 61 - Distribuição dos valores de IgG4 de crianças asmáticas, sem pneumonias de repetição, em relação às curvas de percentis de crianças do grupo controle.

V - DISCUSSÃO

Neste estudo verifica-se que foram significativamente menores ($p < 0,05$) os níveis séricos de IgG1 nos grupos I e II, os níveis séricos de IgG2 na faixa etária de 7 a 9 anos nos pacientes do grupo I, bem como de IgG4, na faixa etária de 7 a 12 anos de idade nos grupos I e II, quando comparados ao grupo controle. Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os pacientes asmáticos dos grupos I e II, quando comparados por sexo ou por faixa etária. Os níveis de IgG3 nos asmáticos masculinos foram significativamente maiores que nos femininos do grupo I. As crianças do grupo controle não apresentaram diferenças estatísticas nos níveis das SCIgG quando separadas por sexo, exceto IgG4 na faixa etária de 7 a 9 anos.

As crianças controles, estudadas no presente trabalho, quando avaliadas do ponto de vista de SCIgG, apresentaram níveis séricos médios de IgG1 maiores que IgG2; de IgG2 maiores que IgG3 e de IgG3 maiores que IgG4. Este fato está de acordo com outros estudos sobre os níveis séricos destas imunoglobulinas em crianças consideradas saudáveis (MORELL e col., 1972; BIRD e col., 1985; LEE, HEINER & WARA, 1986; AUCOUTURIER e col., 1988; BEARD e col., 1990; FUJIMURA, 1991; LAU e col., 1993).

Os níveis séricos médios das SCIgG, das crianças saudáveis, em relação à IgG corresponderam a 63,0% de IgG1; 25,5% de IgG2; 5,9% de IgG3 e 5,4% de IgG4. Estes valores estão de acordo com as porcentagens das SCIgG, em relação ao total de IgG, encontradas por outros autores (OXELIUS, 1979; FRENCH & HARISON, 1986; LEE, HEINER & WARA, 1986; FERRANTE e col., 1990) e variam de 60 a 70% para IgG1, de 20 a 30 % para IgG2, de 5 a 10% para IgG3 e de 3 a 6% para IgG4.

Embora o método de dosagem utilizado neste estudo seja diferente dos empregados por OXELIUS (1979); SCHUR, ROSEN & NORMAN (1979); FUJIMURA (1990); LAU e col. (1993), semelhante aos métodos empregados por AUCOUTURIER (1988) e BEARD e col. (1990), os valores médios das SCIgG quando comparados aos destes autores foram semelhantes.

Na definição de DSCIgG alguns autores referem níveis inferiores a dois desvios padrões da média para a idade e outros aceitam níveis "não dosáveis" como imunodeficiência (MORELL, 1990).

Adotando-se os dois critérios de DSCIgG, não identificamos nenhuma criança do grupo controle com nível sérico de IgG1 inferior a 2g/l, de IgG2 inferior a 0,24g/l, de IgG3 inferior a 0,3g/l e de IgG4 inferior a 0,04g/l (SCHUR e col., 1979); nem valores de IgG1 menores que 4g/l, de IgG2 menores que 0,50g/l e de IgG3 menores que 0,17g/l considerados como limites inferiores para crianças francesas saudáveis (AUCOUTURIER e col., 1988).

O nível sérico das SCIgG apresenta correlação positiva com a idade (MOREL e col., 1972; OXELIUS, 1979; SCHUR e col., 1979; LEE e col., 1986; BEARD e col., 1990; FUJIMURA, 1991).

Sabe-se que a maior susceptibilidade às infecções por *Haemophylus influenzae* e por *Streptococcus pneumoniae* ocorre entre lactentes e pré-escolares (WHEELER & STEINER, 1992; SANDERS e col., 1993). Este fato é justificado, na literatura, pela menor capacidade de secreção de anticorpos específicos para estes agentes (FERRANTE e col., 1990).

Neste estudo, seleccionaram-se crianças entre 7 e 15 anos, para evitar a grande variação dos valores das SCIgG encontradas nas faixas etárias menores. Os níveis de IgG1 e IgG3 alcançam os valores de indivíduos adultos no final do 1º ano de vida (MORELL e col., 1972; SHACKELFORD e col., 1985); ao redor de 2 anos (AUCOUTURIER e col., 1988; FUJIMURA, 1990); aos 4 anos (VAN DER GIESSEN e col., 1975); entre 5 e 7 anos (LEE e col., 1986) e aos 6 anos de idade (BIRD e col., 1985).

Já a IgG2 e a IgG4 demoram mais em atingir níveis semelhantes aos valores de adultos (SCHUR e col., 1979; LEE e col., 1986; FUJIMURA, 1990), por isso as crianças foram

agrupadas entre 7 e 9 anos; 9,1 e 12 anos e maiores de 12 anos.

Exceto para IgG4 na faixa etária de 7 a 9 anos, as crianças controles não apresentaram diferenças nos níveis das SCIgG, quando foram comparadas quanto ao sexo. Este fato tem sido demonstrado em vários estudos em crianças (VAN DER GIESSEN e col., 1975; OXELIUS, 1979; SCHUR, 1979; BIRD, 1985; AMBROSINO e col., 1991; LAU e col., 1993); e em adultos (SHACKELFORD e col., 1985). Níveis séricos de uma ou mais SCIgG maiores em meninas, foram observados por SHACKELFORD e col., (1985); BEARD e col., (1990) e FUJIMURA, (1990).

Raças distintas apresentam concentrações diferentes de SCIgG (SHACKELFORD e col., 1985; LAU e col., 1993). Níveis séricos baixos de IgG1, IgG2 e IgG4 foram observados em crianças americanas negras com idades entre 6 e 42 meses, justificando a maior frequência de infecções entre estas crianças (AMBROSINO e col., 1991). Entre 7 e 16 anos de idade, SHACKELFORD e col., (1985), relataram níveis maiores de IgG1 e IgG2 quando comparados às crianças brancas.

Crianças com infecções respiratórias de repetição e deficiência de IgA, reduzem os quadros infecciosos com o aumento da idade (ROBERTON, 1990; GROSS e col., 1993). O mesmo deve acontecer em relação as SCIgG.

Esquimós e Apaches americanos apresentam alta incidência de infecções por germes capsulados quando comparados aos caucasianos (SIBER e col., 1990.; WARD e col.; 1981). Este fato é explicado pelos baixos níveis de IgG2 e IgG4 e pela pequena produção de anticorpos específicos para antígenos polissacarídeos capsulares de *Haemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae*. Em contrapartida, os chineses apresentam níveis séricos

maiores que os da população caucasiana, o que pode explicar, em parte, a baixa incidência de doenças causadas por *Haemophylus influenzae* tipo b na população chinesa (LAU e col., 1993).

O fato de se ter apenas quatro crianças de raça negra no grupo de pacientes e uma no grupo controle não permitiu comparação estatística.

Um aspecto crítico sobre a metodologia da construção das curvas de valores de SCIgG em crianças controles é a falta de uniformidade sobre as condições de saúde das mesmas. OXELIUS (1979) incluiu crianças que seriam submetidas a cirurgias eletivas, tinham velocidade de hemossedimentação sanguínea menor que 10mm/hora e sem infecções de repetição; SCHACKELFORD e col., (1985) e LAU e col., (1990) incluíram crianças que iam participar de programas de vacinação; AUCOUTURIER e col., (1987) incluíram como controles crianças politraumatizadas; LEE e col., (1986) incluíram pacientes em consulta de puericultura; SHACKELFORD e col., (1990) crianças sem infecções recorrentes e sem anomalias genéticas que seriam submetidas à cirurgia eletiva; BEARD e col., (1990) utilizaram crianças em consulta de puericultura para vacinação, incluindo várias com baixa estatura; SCHUR e col., (1979); BIRD e col., (1985) e VAN DER GIESSEN e col., (1975), não deram detalhes sobre o estado de saúde de suas crianças.

O grupo controle deste estudo constituiu-se de crianças escolares e adolescentes, eutróficas, sem antecedentes pessoais e/ou familiares de atopia e sem infecções de repetição. Excluíram-se aquelas que estavam tomando medicamentos e as que apresentavam doença infecciosa aguda.

As variações nos procedimentos metodológicos dificultam as comparações dos resultados aqui obtidos com os da literatura. Existem estudos realizados com anticorpos policlonais e outros com anticorpos monoclonais. Os métodos de imunodifusão radial e ELISA são os

mais utilizados atualmente. Contudo, os soros padrões usados nos diversos estudos são distintos. Por outro lado, a determinação de valores controles para cada faixa etária exige uma casuística elevada devido à grande variação dos valores dentro de cada faixa. Os estudos publicados têm utilizado métodos estatísticos para correção desta variação. O presente estudo contribui para o conhecimento dos níveis séricos das SCIgG de crianças brasileiras na faixa etária entre 7 e 15 anos, onde esta variação é menor.

Em 1975, GROVE e col. levantaram a hipótese de que a atopia resultava da deficiência dos mecanismos imunológicos de defesa humoral ou celular, e que a grande variação na gravidade da asma refletia a interação destes fatores. Alguns estudiosos têm tentado relacionar a asma brônquica que cursa com infecções de repetição a alterações nos níveis séricos de anticorpos, mas o assunto permanece controverso.

Em nosso estudo, as crianças asmáticas dos dois grupos apresentaram níveis séricos médios de IgM semelhantes entre si e maiores que o grupo controle, mas sem diferença estatística significativa. Portanto o nível sérico desse anticorpo não caracteriza um fator de distinção entre os asmáticos dos grupos I e II.

MING e col., (1977) observaram níveis séricos mais elevados de IgM em asmáticos com PR quando comparado aos asmáticos sem PR. Em um estudo prévio encontramos níveis séricos elevados de IgM quando comparamos crianças com asma grave com e sem PR (CONDINO-NETTO e col., 1991).

Vários autores relatam associação de DSCIgG com DIgA (BEARD e col., 1986; BJORKANDER e col., 1986; MOREL e col., 1986; PLEBANI e col., 1986). No grupo I diagnosticou-se ausência de IgA secretora e sérica com níveis normais de SCIgG em duas crianças. Nestas, seguramente, a DIgA foi um fator favorecedor de infecções de repetição devido ao papel que a IgA desempenha na imunidade das mucosas.

Os níveis séricos de IgE das crianças asmáticas foram muito elevados, caracterizando o diagnóstico de atopia. Este fato pode significar intensidade do processo inflamatório da árvore brônquica e consequentemente maior predisposição à PR. Contudo, este achado não constituiu fator de risco para infecções de repetição entre os pacientes estudados.

As crianças asmáticas dos dois grupos não apresentaram níveis séricos de IgG menores que 600 mg/dl. Embora a análise estatística tenha revelado que os níveis séricos da IgG no grupo de asmáticos foi menor do que o encontrado no grupo de crianças controles, esta diferença não discriminou as crianças dos grupos I e II.

Níveis séricos de IgG, menores em asmáticos, também foram descritos por BERGER e col., (1978); MANSFIELD & NELSON, (1982); LOFTUS e col., (1988) e HAMILOS e col., (1992).

BERGER e col. (1978) verificaram que crianças asmáticas com crises precipitadas por infecções, apresentavam IgG sérica significativamente inferior às que não apresentavam infecções. Além disso observaram níveis menores de IgG naquelas sob o uso ou não de corticóides. As crianças que não usavam esteróides apresentavam IgG mais baixa que o grupo controle. É provável que os efeitos imunossupressores de outros medicamentos, contribuam neta redução.

As crianças do presente estudo não usaram corticóides nos três meses precedentes à coleta de sangue. Neste período utilizaram medicamentos beta-adrenérgicos. É importante ressaltar que foi verificado em pacientes asmáticos adultos, sob o uso de drogas beta-adrenérgicas, nível de IgG baixo, porém sem apresentar infecções de repetição (MANSFIELD & NELSON, 1982).

Em ratos, sob o uso de drogas beta-adrenérgicas, PAUWELLS e col., (1980) documentaram diminuição nos níveis séricos de IgE. Entretanto este achado não foi constatado em humanos (MANSFIELD e col., 1983).

Redução na quimiotaxia e fagocitose de monócitos e neutrófilos foi observada em pacientes sob o uso de aminofilina porém, os níveis de anticorpos estavam normais (CONDINO NETO, 1991).

Em adultos, GROVE e col., (1975) verificaram que asmáticos produziam menos anticorpos que o grupo controle quando imunizados com toxóide tetânico. Levantaram a hipótese de que este fato poderia estar relacionado a características genéticas do indivíduo. Ainda em adultos asmáticos, foi observado entre os pacientes com hipogamaglobulinemia resposta normal às vacinas antitetânica e antipneumocócica, sugerindo que deficiência de SCIgG é incomum nestes pacientes (HAMILOS e col., 1992).

Por outro lado, NAHM e col., (1990) encontraram que a resposta à vacinação com antígenos polissacarídeos, em doadores de sangue com baixo nível de IgG2, dependia do tipo de alótipo da IgG2 em cada doador. Os indivíduos deficientes de IgG2 assintomáticos respondiam com produção adequada de anticorpos IgG2, enquanto os deficientes sintomáticos, não respondiam.

Dúvidas se os indivíduos dos grupos I e II, do presente estudo, apresentam alótipos diferentes entre si e entre os do grupo controle permanecem para serem respondidas.

Os resultados obtidos sugerem que a ontogenia das SCIgG em crianças com atopia é diferente da observada em crianças não atópicas.

Podemos afirmar que as médias de todas as SCIgG foram menores nas crianças asmáticas. Contudo, diferença estatisticamente significativa em todas as faixas etárias só foi observada para IgG1 em ambos os grupos de asmáticos. A IgG2 foi significativamente menor entre as crianças asmáticas com pneumonia, na faixa etária de 7 a 9 anos. A IgG4 em ambos os grupos de asmáticos, foi mais baixa na faixa etária de 7 a 12 anos, mostrando que a ontogenia destas SCIgG em asmáticos é mais lenta.

Semelhante aos nossos resultados, LOFTUS e col., (1988), utilizando o método de ELISA, demonstraram que a produção de IgG, IgG1, IgG2 e IgG3, em asmáticos graves, até a idade de sete anos, era menor que na população normal. Observaram também que DSCIgG foram mais comuns em crianças de baixa idade, havendo uma tendência de elevação dos níveis séricos com o aumento da idade.

Imaturidade da imunidade humoral foi mostrada por DE BAETES e col., (1992) ao estudar 53 crianças com média de idade de 5 anos e bronquite não atópica. Neste grupo, 30 (57%) pacientes apresentaram deficiência de uma ou mais SCIgG, fato que, para estes autores, constituiu a etiologia da bronquite destas crianças.

Embora os níveis séricos das SCIgG dos pacientes dos grupos I e II, tenham revelado valores menores quando comparados aos do grupo III, não houve níveis não dosáveis SCIgG entre estes pacientes.

Até a idade de 12 anos os pacientes asmáticos, comparados às crianças controles, apresentaram níveis séricos de IgG4 significativamente mais baixos. Esta redução pode ser explicada, em parte, pela menor produção de IL4 promovida pelo uso de imunoterapia entre os pacientes (SECRIST e col., 1993), pelo papel das drogas beta-adrenérgicas sobre a produção de IgG4 (MANSFIELD & NELSON, 1993) e pela ação antagonista da IL2 sobre a IL4 (SPIEGELBERG e col., 1991).

Embora níveis elevados de IgG4 com níveis normais de outras SCIgG tenham sido encontrados em pacientes com dermatite atópica e asma brônquica (LILJA e col., 1990), a maioria dos estudos relata que os níveis séricos de IgG4 estão normais ou diminuídos nos asmáticos (MANSFIELD, NELSON, & SCHUR, 1983; ZIELEN e col., 1987; LOFTUS e col., 1988; HAMLOS e col., 1992).

Em humanos tem sido descrito que a IL4 induz a produção de IgG4 "in vitro" (SNAPPER &

PAUL, 1987) mas ainda não se conhece o mecanismo pelo qual as linfocinas e os linfócitos T regulam a produção desta e das demais SCIgG.

No presente trabalho, com exceção de IgG2, até a idade de 9 anos, os níveis séricos das SCIgG não caracterizaram um fator de risco para infecções de repetição entre os asmáticos.

Os mecanismos envolvidos nos eventos moleculares do "switch"-isotípico não estão totalmente conhecidos até o momento (DEL PRETE, 1992; SCHULTZ & COFFMAN, 1991).

Existem pelo menos quatro determinantes da regulação isotípica:

- 1- A natureza do antígeno que estimula a resposta.
- 2- As células do sistema imune e interleucinas.
- 3- O local de apresentação do antígeno.
- 4 - A genética e a maturidade do sistema imune (BENSON e col., 1990).

Em humanos, existem várias evidências mostrando que antígenos proteicos e polissacarídeos geram diferentes isotipos de Ig (BARRET & AYOUB, 1984; FERRANTE, BEARD & FELDMAN, 1990; SANDERS & col., 1993) e que a síntese de cada SCIgG tem regulação independente necessitando da cooperação entre os linfócitos T e B (LEE, 1986).

Em indivíduos saudáveis a persistência de antígenos microbianos, deve vir acompanhada de um aumento nos níveis séricos de imunoglobulinas. Este fato também ocorre nas infecções respiratórias crônicas ou recorrentes, (STANLEY, CORBO & COLE 1984), como na mucoviscidose (SCHWARTZ, 1966) e bronquectasias (HILTON & DOYLE, 1978) por exemplo.

As células T, Th0, Th1 e Th2 (ROMAGNANI, 1992), podem ser diferenciadas, "in vitro", pelas glicoproteínas que expressam em suas membranas e por sintetizarem diferentes interleucinas (DEL PRETE, 1992).

As células Th1 secretam IL2, IL3, interferon-gama e estão relacionadas com a produção de IgM, IgG2 e IgG3. As células Th2, secretam IL4, IL5, IL6, IL10 e estão envolvidas com a produção de IgG1, IgG3, IgA e IgE. As células Th0, liberam interleucinas que são produzidas tanto pelas células Th1 e Th2 e outras linfocinas (DEKRUYFF e col., 1989; DEL PRETE, 1992; ROMAGNANI, 1992).

Em resposta à inalação de alérgenos, as células Th2 aumentam em número na mucosa brônquica e desempenham importante papel no início da reação alérgica (ROBINSON e col., 1992; ROMAGNANI, 1992) : induzem a produção de IgE via IL4; (GEHA, 1992); favorecem a proliferação, diferenciação e ativação de eosinófilos via IL5 (WALKER e col., 1991); estimulam o crescimento e a maturação de mastócitos via IL3 e IL4 (DEL PRETE, 1992).

Os elementos envolvidos no "switch"-isotípico atuam em mecanismos de "feedback" como é o caso da IL4 e do interferon-gama, que aumenta e diminui, respectivamente, a secreção de IgE (GEHA, 1992).

A IL10, produzida pelas células Th2 inibe a síntese de citocinas pelos clones Th1 enquanto o interferon-gama produzido pelas células Th1 inibe o crescimento das células Th2.

A IL2 (SPIGELBERG e col., 1991) e metabolitos do ácido aracdonico (PUNNONEN e col., 1993) inibem , enquanto a IL5 e a IL6 (VERCELLI e col., 1989) estimulam a produção de IL4.

Quando as IL4, IL5 e IL6 são colocadas em contato com células B isoladas, não existe

produção de IgE ocorrendo o contrário quando elas são colocadas em contato com uma mistura de células B, T e monócitos (VERCELLI e col., 1989). Este fato evidencia que as citocinas, embora essenciais, não são suficientes para a síntese de IgE.

Apesar destes mecanismos regulatórios ainda não se conhece totalmente os fatores que podem influenciar a diferenciação das células T para a síntese de IgE (DEKRUYFF e col., 1989; DEL PRETE, 1992).

A deficiência da produção de gama-interferon em pacientes com níveis séricos de IgE muito elevados pode contribuir para maior número de infecções nestes pacientes (PAGANELLI e col., 1991).

Estudos nesta área são promissores e vão esclarecer se a deficiência de IgG2 em indivíduos assintomáticos é diferente de pacientes sintomáticos.

Considerando os nossos resultados e os conhecimentos atuais sobre regulação de síntese de Igs podemos sugerir que é necessário estudar: os níveis séricos de SCIgG em asmáticos graves menores que 7 anos de idade; a resposta da produção de anticorpos a antígenos polissacarídicos nestes indivíduos e os alótipos de SCIgG destas crianças, principalmente IgG2.

VI - CONCLUSÕES

Considerando a população estudada e os métodos utilizados podemos afirmar que:

1º: Os níveis séricos das classes IgG, IgA, IgM e IgE e das SCIgG, em crianças asmáticas graves de 7 a 15 anos, não distinguíram as crianças dos grupos com e sem pneumonias.

2º: Pacientes asmáticos graves com e sem pneumonias de repetição, na faixa etária de 7 a 15 anos, quando comparados a crianças saudáveis apresentam: níveis séricos iguais de IgA, IgM e IgG3; menores de IgG e IgG1 e maiores de IgE.

3º: Pacientes asmáticos graves, com pneumonias de repetição, apresentam níveis séricos de IgG2 menores que os de crianças saudáveis, na faixa etária de 7 a 9 anos.

4º: Os níveis séricos de IgG4 em crianças asmáticas graves com e sem pneumonias de repetição, são menores que os de crianças saudáveis na faixa etária de 7 a 12 anos.

VII - RESUMO

As subclasses de IgG, particularmente IgG1 E IgG2, são os anticorpos responsáveis pela opsonização de *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, agentes frequentes das pneumonias da infância.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar se havia ou não diferença na concentração sérica dessas imunoglobulinas em crianças asmáticas graves com e sem pneumonias de repetição.

Os níveis séricos de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, foram dosados utilizando-se anticorpos monoclonais pela técnica de ELISA, em 72 crianças de 7 a 15 anos de idade ,portadoras de asma brônquica atópica grave, divididas em dois grupos : I- 37 crianças com pneumonias de repetição. II-35 crianças que nunca haviam tido pneumonia. O mesmo método foi empregado em 80 crianças controles de 7 a 15 anos de idade , permitindo a construção de curvas com os percentis 2,5, 5,0, 25,0, 50,0, 75,0, 95,0 e 97,5. Para isso utilizou-se a transformação logarítmica de BOX-COX. A comparação entre os grupos foi realizada utilizando-se o teste não paramétrico de WILCOXON - MANN & WHITNEY.

Verificou-se que foram significativamente menores ($p<0,05$) os níveis séricos de IgG1 nos grupos I e II, os níveis séricos de IgG2, na faixa etária de 7 a 9 anos nos pacientes do grupo I, bem como de IgG4, na faixa etária de 7 a 12 anos de idade nos grupos I e II, quando comparados ao grupo controle. Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os pacientes asmáticos dos dois grupos estudados quando comparados por sexo ou por faixa etária. Exceção apenas para os níveis séricos de IgG3 nos asmáticos masculinos que foram significativamente maiores que nos asmáticos femininos do grupo I. As crianças controles (saudáveis) também não apresentaram diferenças estatísticas nos níveis de subclasses de IgG quando comparadas por sexo, exceto para IgG4 na faixa etária de 7 a 9 anos.

Estes resultados sugerem que a regulação da síntese destas imunoglobulinas em crianças asmáticas, especialmente IgG1 na faixa etária de 7 a 15 anos e IgG4 na faixa etária de 7 a 12 anos é diferente das crianças saudáveis. Porém este fato não distingue nestas faixas etárias, os grupos com e sem pneumonias de repetição.

VIII - SUMMARY

IgG subclasses (IgGSC), especially IgG1 and IgG2, are the antibodies responsible for the opsonization of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, frequent agents of childhood pneumonia.

It was the objective of this research to evaluate whether differences in the serum concentration of such immunoglobulins exists in severely asthmatic children with or without recurrent pneumonia.

The serum levels of IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4 were administered using monoclonal antibodies, utilizing the ELISA technique, in 72 children, age 7 though 15, with severe atopic bronchial asthma. The children were divided in two groups: Group I - 37 children with repetitive pneumonia. Group II - 35 children who had never had pneumonia. The same procedure was applied to 80 healthy children, age 7 to 15, which allowed for the construction of percentual curves 2.5, 5.0, 25.0, 50.0, 95.0 and 97.5. For this, the BOX-COX logarithmic transformation was used. The comparison between groups was made using the WILCOXON, F. and MANN, H. & WHITNEY, D. non-parametric test.

It was verified that there was a statistically significant difference (less than $p < 0.05$) in the serum levels of IgG1 in groups I and II, of IgG2 in the 7 to 9 age groups of patients in group I, and of IgG4 in the 7 to 12 groups of patients in groups I and II, when compared to normal groups. No significant differences were found ($p > 0.05$) among the asthmatic patients of both groups that were analysed when compared by sex or separated by age. The only exception found was the serum levels of IgG3 in male asthmatic patients that were significantly larger than in the female asthmatic group. The healthy children also did not present statistical differences in the levels of IgGSC when compared by sex, except for IgG4 between age 7 to 9.

These results suggest that the regulation of the synthesis of these immunoglobulins in asthmatic children, especially in the 7 to 15 group of IgG1 and the 7 to 15 age group of IgG4 are different than in normal children. These facts do not distinguish in these age groups, however, groups with or without recurrent pneumonia.

IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMBROSINO, D.M.; SCHIFFMAN, G.; GOTSCHLICH, E.C.; SCHUR, P.H.; ROSEMBERG, G.A.; DELANGE, G.G.; VAN LOGHEN, E. & SIBER, G.R. - Correlation between G2m(n) immunoglobulin allotype and human antibody response and susceptibility to polysaccharide encapsulated bacteria. *J. Clin. Invest.*, 75:1935-1942, 1985.
- AMBROSINO, D.M.; SIBER, G.R.; CHILMONKZYK, B.A.; JERNEMBERG, J.B., & FINBERG, R.W.- An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N. Engl. J. Med.*, 316: 790-793, 1987.
- AMBROSINO, D.M.; BLACK, C.M.; PLICAYTIS, B.D.; REIMER, C.B.; LEE, M.C.; EVATT, B.L. & CARLONE, G.M. - Immunoglobulin G subclass values in healthy black and white children. *J. Pediatr.*, 119: 875-879, 1991.
- ANNEREN, G., MAGNUSSON, C.G.M.; LILJA, G. & NORDUALL, S.L. - Abnormal serum IgG subclass pattern in children with Down's Syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 67: 628-631, 1992.
- AUCOUTURIER, P.; COUDERC, L.J.; GOUET, D.; DANON, F.; GOMBERT, J.; MATHERRON, S.; SAIMOT, A.G. & CLAUVEL, J.P. - Serum IgGSC dysbalances in the lymphadenopathy syndrome and acquired immune deficiency syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 63: 234-240, 1986.
- AUCOUTURIER, P.; BREMARD-OURY, C.; GRISCELLI, C.; BERTHIER, M & PREUD-HOMME, J.L. - Serum IgGSC deficiency in ataxia-telangiectasia. *Clin. Exp. Immunol.*, 68: 398-396, 1987.
- AUCOUTURIER, P.; BERTHIER, M.; BONNEAU, D. & PEUD-HOMME, J.L. - Concentrations sériques des sous-classes d'IgG chez l'enfant normal. *Arch. Fr. Pediatr.*, 45: 255-258, 1988.

- AUCOUTURIER, P.; LACOMBE, C.; BREMARD, C.; LEBRANCHU, Y.; SELIGMANN, M.; GRISCELLI, C & PREUD'HOMME, J.L. - Serum IgGSC levels in patients with primary immunodeficiency syndromes or abnormal susceptibility to infections. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 51: 22-37, 1989.
- BARDIN, P.G.; JOHNSTON, S.L. & PATTEMORE, P.K.- Viruses as precipitants of asthma symptoms. II. Physiology and mechanisms. *Clin. Exp. Allergy*, 22: 809-822, 1992.
- BARNES, P.J. - Neural mechanisms in asthma. in: *Asthma. British Medical Bulletin*, 48: 149-168, 1992.
- BARRETT, D.J. & AYOUB, E.M. - Pneumococcal Type 3 antibody is restricted to the IgG2 subclass. *Ped. Reser.*, 18: 252 A, 1984.
- BAAS, J.L.; NUSS, R.; NEHTA, K.A.; MORGANELLI, P. & BENNET, L. - Recurrent meningococemia associated with IgG2 subclass deficiency. *N. Eng. J. Med.*, 18: 430-432, 1983
- BEARD, L.J.; FERRANTE, A.; OXELIUS, V.A. & MAXWEL, G.M. - IgG subclass deficiency in children with IgA deficiency presentig with recurrent or severe respiratory infections. *Pediatr. Res.*, 20: 937-942, 1986.
- BEARD, L.J. FERRANTE, A.; HAGEDORN, J.F.; LEPPARD, P. & KIROFF, G. - Percentile ranges for IgG subclass concentrations in health australian children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 9: S9-S15, 1990.
- BECK, C.S. & HEINER, D.C. - Seletive immunoglobulin G4 deficiency and recurrent infections of the respiratory tract. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 124: 94-96, 1981.

- BENSON, E.M.; BERTOLINI, J.N. & BRODTMANN, M.E. - T cell regulation of immunoglobulin isotypes in health and disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 9: S25-S35, 1990
- BERGER, W.; POLLOCK, J.; KIECHEL, F.; DUNNING, M & PEARLMAN, D.S. - Immunoglobulin levels in children with chronic-severe asthma. *Ann Allergy*, 41: 67-74, 1978.
- BERMAN, S.Z.; MATHISON, D.A.; STEVENSON, D.D.; UEELMAN, J.A.; SHORE, S. & TAN, E. M. - Maxillary sinusitis and bronchial asthma: correlation of roentgenograms, cultures and thermograms. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 53: 311-317, 1974.
- BHATTACHARYYA, G.K. & JOHSON, R.A. In: *Statistical concepts and methods*. John Wiley & Sons, Inc, New York. Chapter 15, p: 505-549, 1977.
- BIRD, D.; DUFFY, S.; ISAACS, D. & WEBSTER, A.D.B. - Reference ranges for IgG subclasses in preschool children. *Arch. Dis. Child.*, 60: 204-207, 1985.
- BJORKANDER, J.; ULF, B.; OXELIUS, V. & HANSON, L.A. - Symptoms in patients with lowered levels of IgG subclasses, with or without IgA deficiency, and effects of immunoglobulin prophylaxis. *Monogr. Allergy.*, 20: 157-163, 1986.
- BRAGER, C.; SEGER, R.A.; AEPPLI, R.; HALLE, F & HITZIG, W.H. - IgG2/IgG4 subclass deficiency in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis and bronchiectasis. *Eur. J. Pediatr.*, 149: 168-169, 1989.
- BUSSE, W.W. & REED, R.H. - Asthma: Definitions and pathogenesis. In: *Allergy Principles and practice*, ed. Middleton, E., pp. 969-998. St Louis: The C. V. Mosby Co. 1988.

- BUSSE, W.W. - Respiratory infections: Their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 85: 671-688, 1990.
- CALICH, V.L.G. - Imunoglobulinas. In: CALICH, V.L.G. & VAZ, C.A.C., *Imunologia Básica*. Ed. Artes Médicas Ltda, 1988
- CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.S.; ZEBRAX, N.S.; CORADETTE, E.; BOGUS, L.C. & SAMPAIO, P.L. - Estudo de alguns aspectos otorrinolaringológicos em crianças asmáticas. *Pediatria São Paulo*, 2: 137-142, 1980.
- COCKROFT, D.W. - Mechanism of perennial asthma. *Lancet*, 2: 253- 256, 1983.
- COHEN, J.J. - The immune system: an overview. in: MIDDLETON JR. E. - *Allergy, principles and practice*. 3^a ed., vol. I, The C. V. Mosby Company, 1988, p. 3-11.
- CONDINO NETO, A. - Migração de fagócitos em crianças com asma crônica sob uso de teofilina. Dissertação de mestrado- Universidade Estadual de Campinas- Campinas SP - 1990.
- CONDINO NETO, A.; VILELA, M.M.S.; CAMBIUCCI, E.C.; RIBEIRO, J.D.; GUGLIELMI, A.A.G.; MAGNA, L.A. & DE NUCCI, G. - Theophylline therapy inhibits neutrophil and mononuclear cell chemotaxis from asthmatic children. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 32: 557-561, 1991.
- CORRIGAN, C.J. & KAY, A.B. - Role of T- lymphocytes and lymphokines. in: *Asthma. British Medical Bulletin*, 48: 72-74, 1992a.
- CORRIGAN, C.J. & KAY, A.B. - T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunology Today*, 13: 501-502, 1992.

- COULTAS, D.B. & JONATHAN, M.S. - Epidemiology and natural history of childhood asthma. IN: TINKELMAN, D.G. & NASPITZ, C.K. - *Childhood Asthma*. 2. ed. New York. Marcel Dekker, 1993. p. 72-114.
- CYPCAR, D.; STARK, J. & LEMANSK, R.F. - Impacto das infecções respiratórias agudas sobre a asma. *Clinicas Pediátricas da America do Norte*, 6: 1309-1325, 1992.
- CUNNIGHAM-RUNDLES, C.; OXELIUS, V.A. & GOOD, R.A. - IgG2 and IgG3 subclass deficiencies in selective IgA deficiency in the United States. *Birth Defects*, 19: 173-175, 1983.
- DE BAETES, F.; KINT, J.; PAUWELS, R. & LEROY, J. - IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis. *Eur. J. Pediatr.*, 151: 274-278, 1992.
- DE JOSE GOMES, M.I.; GONZALES DE DIOS, J.; HERNANDO DE LARRAMENDI, C.; JIMENEZ GARCIA, A.; VIDAL LOPES, M.L. & GARCIA HORTELANO, J. - Déficit de IgG2 asociado a neumonías de repetición y asma. (Revisión de Subclases de IgG.) *An. Esp. Pediatr.*, 33: 258- 264 , 1990.
- DEKRUYFF, R.H.; TURNER, T.; ABRANS, J.S.; PALLADINO, M.A. & UMETSU, D.T. - Induction of IgE synthesis by CD4+ T cell clones. *J. Exp. Med.*, 170: 1477-1493, 1989.
- DEL PRETE, G. - Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy*, 47: 450-455, 1992.
- DIAZ, J.D.; NELSON, R.P. & LOCKEY, R. - IgGSC deficiency and recurrent infections. *Clin. Allergy*, 61: 333-338, 1988.

- DJURUP, R. - The subclass nature and clinical significance of the IgG antibody response in patients undergoing allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 40: 469-486, 1985
- DJURUP, R. & WEEK, B. - Methods of detecting IgG subclass proteins and antibodies. *Monogr. Allergy*, 19: 86-99, 1986.
- DRAY, S. - Three gamaglobulins in normal human serum revealed by monkey precipitins. *Science*, 32: 1313-1314, 1960.
- DUSE, M.; TIBERT, S.; PLEBANI, A.; AVANZINI, M.A. GARDENGHI, M.; MENEGATTI; MONAFO, V. & UGAZIO, A.G. - IgG2 deficiency and intractable epilepsy of childhood. *Monogr. Allergy*, 20: 128 -134, 1986.
- ELLIS, E.F. - Asthma in infancy and childhood. In: *Allergy, principles and practice*, 3^a ed., vol. II, The C. V. Mosby Company, 1988, p.: 1037- 1062.
- FERRANTE, A. - IgG subclass deficiency: fact or fiction? Introductory remarks. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 9: 53, 1990.
- FERRANTE, A.; BEARD, L.J. & FELDMAN, R.G. - IgG subclass distribution of antibodies to bacterial and viral antigens. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 8: S16 - S24, 1990.
- FREID, A.; HAMMARSTROM, L.; PERSSON, M.A.A. & SMITH, C.I.E. - Plasma anti-pneumococcal antibody activity of the IgG class and subclasses in otitis prone children. *Clin. Exp. Immunol.*, 56: 233 -238: 1984.
- FREIDJ, A.; OXELIUS, V.A. & RYNNEL-DAGÖÖ. - A prospective study demonstrating an association between plasma IgG2 concentrations and susceptibility to otitis media in children. *Scand. J. Infect. Dis.*, 17: 115-120, 1985.

FRENCH, M.A.H. & HARRISON, G. - Serum IgG subclass concentrations in health adults: a study using monoclonal antisera. *Clin. Exp. Immunol.*, 56: 473, 1984.

FRENCH, M.A.H. & HARRISON, G. - An investigation into the effect of the IgG antibody system on the susceptibility of IgA-deficient patients to respiratory tract infections. *Clin. Exp. Immunol.*, 66: 640-647, 1986.

FRENCH, M.A.H. & HARRISON, G. - Serum IgGSC in patients with an increased susceptibility to respiratory tract infections. *Aust. Nz. J. Med.*, 17: 402-406, 1987.

FRENCH, M.A.H. - IgG subclass abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 9: S50-S53, 1990.

FUJIMURA, M.D. - Níveis séricos das subclasses de imunoglobulina G em crianças normais e nefróticas. Tese de Doutorado. Departamento de Pediatria. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1990.

FULLER, R.W. - Macrophages. in: *Asthma. British Medical Bulletin*, 48: 78-84, 1992.

GEHA, R.S. - Regulation of IgE synthesis in humans. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 90: 143:150, 1992.

GIBSON, L.E. & COOKE, R.E. - A test for concentration on electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*, 23:545, 1959.

GONDO, A.; SAEKI, N. & TOKUDA, Y. - IgG4 antibodies in patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 117: 301-310, 1987.

GOODMAN, J.W. - Immunoglobulin Structure & function. In: Stites, D.P. & TERR, A.I. - Basic and Clinical Immunology: 109-130, Seventh Edition. Prentice-Hall International Inc. Connecticut, 1991.

GRANOFF, D.M. & HOLMES, S.J. - G2m(23) immunoglobulin allotype and immunity to Haemophilus influenzae type b. The Journal of Infectious Diseases, 165 (suppl. 1): S66-S69, 1992.

GREY, H.M. & KUNKEL, H.G. - H chain subgroups of myeloma proteins and normal 72 gamma-globulin. J. Exp. Med. 120: 253-256, 1964.

GROSS, S.; BLAISS, M.S. & HERROD, H.G. - Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. J. Pediatr., 121: 516-522, 1992.

GROVE, D.I.; BURSTON, T.O.; WELLBY, M.L.; FORD, R.M. & FORBES, I.J. - Humoral and cellular immunity in asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 55: 152 -163, 1975.

HAMILOS, D.L.; YOUNG, M.R.; PETER, J.B.; AGOPIAN, M.S.; IKLÉ, D.N. & BARKA, N. - Hipogammaglobulinemia in asthmatic patients. Ann. Allergy, 68: 472-481, 1992.

HAMILTON, R.G. - Human IgG subclass measurements in the clinical laboratory. Review. Clin. Chem., 33: 1707-1725, 1987.

HAMILTON, R.G. - The human IgG subclasses. Calbiochem Corporation. Hybridoma Reagent Laboratory. Department of Internal Medicine, University of Texas School of Medicine, Houston. Texas 1990.

- HAMMARSTROM, L. & SMITH, C.I.E. - IgG deficiency in a healthy blood donors. Concomitant lack of IgG2, IgA and IgE immunoglobulins and specific anticarbohydrate antibodies. *Clin Exp. Immunol.*, 51: 600 - 604, 1983.
- HANSON, L.A.; BJORKANDER, J.; ROBBINS, J.B.; SCHNEERSON, R.; SODERSTROM, R. & SODERSTRON, T. - IgG subclass deficiencies. *Vox. Sang.*, Suppl.2: 50 - 56, 1986.
- HANSON, L.A.; SODERSTRON, R.; AVANZINI, A.; BENGTSSON, V.; BJORKANDER, J. & SODERSTROM, T. - Immunoglobulin subclass deficiency. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 7: S17-S21, 1988.
- HANSON, L.A.; SODESTROM, R.; NILSSEN, D.E.; THEMAN, K.; BJORKANDER, J.; SODESTRON, T.; KARLSSON, G. & BRANDTZAEG. - IgG subclass deficiency with or without IgA deficiency. *Clin. Immunol. Immunophatol.*, 61: s70-s77, 1991.
- HEINER, D.C. - IgG subclass deficiencies: Identifying and treating patients at risk. *Vox Sang.*, (suppl.2): 57-62, 1986.
- HEINER, D.C.; LEE, S.I. & SHRT, J.A. - IgG4 subclass deficiency syndromes. *Monogr.Allergy.*, 20: 149 - 156, 1986.
- HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo, BIREME. 1990.
- HILTON, A.M. & DOYLE, L. - Immunological abnormalities with chronic bronchial suppuration. *Br. J. Dis. Chest*, 72: 207-212, 1978.
- HOLGATE, S.T. & CHURCH, M.K. - The mast cell. in: Asthma. *British Medical Bulletin*, 48: 40-50, 1992.

- HOMBURGER, H.A.; MAUER, K.; SACHS, M.I.; O'CONNEL, E.J. JACOB, G.L. & CARON. J. - Serum IgG concentrations and allergen-specific IgG4 antibodies compared in adults and childrens with asthma and monoalergic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77: 427 - 434, 1986.
- HUDGEL, D.W.; LANGSTON JR.; SELNER, J.C. & MCINTOSH, K. - Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 120: 393-397, 1979.
- HUSBY, S.; JENSENIUS, J.C. & SVEHAG, S.E. - ELISA quantification of IgG subclass antibodies to dietary antigens. *J. Immunolol. Methods*, 82: 321 -331, 1985.
- HUSSAIN, R.; POINDEXTER, R.W.; WISTAR, R. & REIMER, C.B. - Use of monoclonal antibodies to quantify subclasses of human IgG. *J. Immunol. Methods*, 93: 89 - 96. 1986.
- JEFFERY, P.J. - Pathology of asthma . in: *Asthma. British Medical Bulletin*, 48: 23-39, 1992.
- KABAT, M . & MAYER, M. - *Experimental immunochemistry.* Charles C. Thomas Publisher, Springfield, 1961, pp 80-88.
- KAMANI, N.R. & DOUGLAS, S.D. - Stucture and development of the immune system. in: STITES, D.P. & TERR, A.I. - *Basic and clinical immunology*, 7^a ed., Prentice-Hall International Inc., 1991, p.9-33.
- KAUFMAN, H.S. & HOBBS, J.R. - Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. *The Lancet*, 21: 1061-1063, 1970.

- KAY, A.B. - Helper (CD4+) T cells and eosinophils in allergy and asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145: S 22-S 26, 1992.
- KAY, A.B. & CORRIGAN, C.J. - Eosinophils and neutrophils. in: *Asthma. British Medical Bulletin*, 48: 51-64, 1992.
- KAVANAUGH, A.F. & HUSTON, D.P. - Variable expression of IgG2 deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86: 4-10, 1990.
- KEMENY, D.M.; URBANEK, R.; AMLOT, P.L.; CICLITRA, P.J.; RICHARDS, D. & LESSOF, M.H. - Subclass of IgG in allergic disease and non-immediate food allergy. *Clin. Allergy*, 16: 571-581, 1986.
- KEMENY, D.M. & DIAZ-SANCHEZ, D. - Can persistent IgE responses be suppressed? *Clin. Exp. Immunol.*, 82: 423-426, 1990.
- KEMENY, D.M.; URBANRKR.; RICHARDS, D. & GREENALL, C. - Development of a semi-quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of human IgG subclass antibodies. *J. Immunol. Methods*, 96: 47-56, 1987.
- KIMATA, H.; YOSHIDA, A.; ISHIOKA, C. & MIKAWA, H. - Disodium cromoglycate (DSCG) selectively inhibits IgE production and enhances IgG4 production by human B cells in vitro. *Clin. Exp. Immunol.*, 84: 395-399, 1990.
- KJELLMAN, B. - Bronchial asthma and recurrent pneumonia in children. *Acta. Paediat. Scand.*, 56: 651-659, 1967.
- LANE, P.J.L. & MACLENNAN, I.C.M. - Impaired IgG2 anti-pneumococcal antibody responses in patients with recurrent infection and normal IgG2 levels but no IgA. *Clin. Exp. Immunol.*, 65: 427-433, 1985.

- LAU, Y.L.; JONES, K.W. & YEUNG, C.Y. - Percentile ranges for serum IgG subclass concentrations in healthy Chinese children. *Clin. Exp. Immunol.*, 91: 337-341, 1993.
- LAYTON, G.T. & STANWORT, D.R. - The quantitation of IgG4 antibodies to three common food allergens by ELISA with monoclonal anti-IgG4. *J. Immunol. Methods.*, 73: 347-356, 1984.
- LEBMAN, D.A. & COFFMAN, R.L. - Interleukin 4 causes isotype switching to IgE in T cell-stimulated clonal B cell cultures. *J. Exp. Med.*, 168: 853- 862, 1988.
- LEE, S.I.; HEINER, D.C. & WARA, D. - Development of serum IgG subclass levels in children. *Monogr. Allergy*, 19: 108-121, 1986.
- LEE, T.H. & LANE, S. - The role of macrophages in the mechanisms of airway inflammation in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145: S27-S30, 1992.
- LEMANSKE, R.F. & KALINER, M. - Autonomic nervous system abnormalities and asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141: S157-S161, 1990.
- LI, C.; YANG, X.; SHEN, J.; LI, Y. & JIANG, L. - Immunoglobulin G subclasses in serum and circulating immune complexes in patients with Kawasaki Syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 9: 544-547, 1990.
- LI, J.T.C. & O'CONNEL, E.J. - Viral infections and asthma. Review article. *Annals of Allergy*, 59: 321-326, 1987.
- LI, J.T.C. - Immunoglobulin structure and function. In: MIDDLETON JR, E. *Allergy, principles and practice. International Edition*, vol 1, III ed., chapter2, p:12-30, The C. V. Mosby Company, 1988.

- LILJA, G.; MAGNUSSON, C.G.M.; OMAN, H. & JOHANSSON, S.G.O. Serum levels of IgG subclasses in relation to IgE and atopic disease in early infancy. *Clin. Exp. Allergy*, 20: 407-413, 1990.
- LINDE, A.; HAMMARSTRON, L. & SMITH, C. - IgG subclass deficiencies and chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 1: 1288-1289, 1988.
- LOFTUS, B.G.; PRICE, J.F.; LOBO-YEO, A. & VERGANI, D. - IgG subclass deficiency in asthma. *Arch. Dis. Child.*, 63: 1434-1437, 1988.
- LOH, R.K.S.; THONG, Y.H. & FERRANTE, A. - IgG subclass deficiency in children with high levels of IgE and infection proneness. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol*, 93: 285-288, 1990a.
- LOH, R.K.S.; HARTH, S.C.; THONG, Y.H. & FERRANTE, A. - IgGSC deficiency and predisposition to infection in Down's Syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 9: 547-551, 1990b.
- LUNDGREN, M; PERSON, U; LARSSON, P.; MAGNUSSON, C.; SMITH, C.I.E.; HAMMARSTROM & SEVERINSON, E. - Interleukin 4 induces synthesis of IgE and IgG4 in human B cells. *Eur. J. Immunol.*, 19 : 1311-1315, 1989.
- MADASSERY, J.V.; KWON, O.H.; LEE, S.Y. & NAHM, M.H. - IgG2 subclass deficiency, IgG subclass assays and IgG2 concentrations among 8015 blood donors. *Clin. Chem.*, 34: 1407-1413, 1988.
- MAKELA, O.; MATILLA, P.; RAUTONEN, N.; SEPALLA, I.; ESKOA, J. & KAYHTY, H. - Isotype concentrations of human antibodies to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide. *J. Immunol*, 138: 587-592, 1987.

- MANCINI, M.; CARBONARA, J. & HEREMAN, W. - Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 2: 235-255, 1965.
- MANSFIELD, L.E. & NELSON, H.S. - Effect of beta-adrenergic agents on immunoglobulin G levels in asthmatic subjects. *Int. Archs. Allergy Appl. Immun.*, 68: 13-16, 1982.
- MANSFIELD, L.E.; NELSON, H.S. & SCHUR, P.H. - IgG subclasses in asthmatic patients. *Journal of Asthma*, 20: 189-192, 1983.
- MARTINI, A.; PLEBANI, A.; RAVELLI, A.; AVANZINI, M.A.; JEFFERIS, R., ZONTA, L.D.N.; UGAZIO, A.G. & BURGIO, R. - IgG subclass serum levels in juvenile chronic arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, 45: 400-404, 1986.
- MATTER, L.; WILHELM, J.A.; ANGEHRN, W.; SKVARIL, F. & SHOPFER, K. - Selective antibody deficiency and recurrent pneumococcal bacteremia in a patient with Sjogrens syndrome, hyperimmunoglobulinemia G, and deficiencies of IgG2 and IgG4. *N. Engl. J. Med.*, 312: 1039-1041, 1985.
- MEISSNER, C.; RIMER, C.B.; BLACK, C.; BROOME, C.; RABSON, A.; Siber, G.R.; DELANEY, N.; CONNORS, M. & AMBROSINO, D.M. - Interpretation of IgG subclass values: A comparison of two assays. *J. Pediatr*, 117: 726-731, 1990.
- MERRET, J.; BURR, M.L. & MERRET, T.G. - A community survey of IgG4 antibody levels. *Clinical Allergy*, 13: 397-407, 1983.
- MING, S.L.; RABIN, B.S. LANEVE, R. & FIREMAN. - Hiper-M-immunoglobulinemia in children with bronchial asthma. *J. Pediatr.*, 91: 222-227, 1977.

- MORGAN, G. & LEVINSKY, R.J. - Clinical significance of IgG subclass deficiency. *Arch. Dis. Child.*, 63: 771-773, 1988.
- MORREL, A.; SKVARIL, F.; HITZIG, W.H. & BARANOUN, S.. - IgG subclasses: Development of the serum concentration in "normal" infants and children.. *J. Pediatr.*, 80: 960-964, 1972.
- MORELL, A.; MUEHLHEIM, E. SCHAAD, U.; SKVARIK, F. & ROSSI, E. - Susceptibility to infections in children with selective IgA and IgA - IgG subclass deficiency. *Eur. J. Pediatr.*, 145: 199-203, 1986
- MORELL, A. - IgG subclass deficiency: a personal viewpoint. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 9: S4-S8, 1990.
- MOSS, R.B.; CARMACK, M.A. & ESTRIG, S. - Deficiency of IgG4 in children: association of isolated IgG4 deficiency with recurrent tract infection. *J.Pediatr.*, 120: 16-21, 1992.
- MULLER, F.; FROLAND, S.S. & BRANDTZAEG, P. - Altered IgGSC distribution in lymphonode cells and serum of adults infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Clin. Exp. Immunol.*, 78: 153-158, 1989.
- MYGING, N. - Alergia. Livraria e Editora Revinter Ltda. Rua do Matoso, 170. Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, 1993.
- NADEL, J.A. - Regulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145: S48-S52, 1992.

NAHM, M.H.; NACKE, K.; KWON, O.H.; MADASSERY, J.V.; SHERMAN, L.A. & SCOTT, M.G. - Immunologic and clinical status of blood donors with subnormal levels of IgG2. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 85: 769-777, 1990.

NOETHER, G.E. - Introdução à Estatística: uma abordagem não paramétrica. Segunda Edição - Editora Guanabara Dois S.A. - Rio de Janeiro. 1983.

NORMAN, M.E.; GALL, E.P.; LASTER, L. & NILSSON, U.R. - Serum complement profiles in infants and children. *J. Pediatr.*, 87: 912-916, 1975.

NOYES, J.; WOODMANSEE, D. & CHERVINSKY, P. - IgG subtype abnormalities with normal total IgG in a clinical allergy practice. *Ann.Allergy*, 57: 273-275, 1986.

NSOULI, T.M.; NSOULI, S.M. & BELLANTI, J.A. - Neuroimmunoallergic inflammation: new pathogenetic concepts and future perspectives of immediate and late allergic reactions: part I (first of two parts). review article. *Annals of Allergy*, 60: 379- 390, 1988a.

NSOULI, T.M.; NSOULI, S.M. & BELLANTI, J.A. - Neuro immunoallergic inflammation: new pathogenetic concepts and future perspectives of immediate and late allergic reactions: part II. Review article. *Annals of Allergy*, 60: 483-494, 1988b.

OCHS, H.D. & WEDGWOOD, R.J. - IgG subclass deficiencies. - *Ann. Rev. Med.*, 38: 325-340, 1987.

OXELIUS, V.A. - Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. *Clin. Exp. Immunol.*, 17: 19-27, 1974.

OXELIUS, V.A. - Crossed immunoelectrophoresis and electroimmunoassay of human IgG subclasses. *Acta Path. Microbiol. Scand., Sect C*, 86: 109-116, 1978.

OXELIUS, V.A.. - IgG Subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediatr. Scand.*, 68: 23-27, 1979.

OXELIUS, V.A.; LAURELL, A.B.; LINOQUIST, B.; GOLEBIEWSKA, H.; AXELSSON, U.; BJORKANDER, J. & HANSON, L.A. - IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 304: 1476-1477, 1981.

OXELIUS, V.A. - Lack of the G2m(n) allotype in IgG subclass deficiency, in IgG2 deficiency together with lack of Gm1(a) and G3m(g), and in IgG3 deficiency together with lack of G1m(f) and G3m(b). *Scand. J. Immunol.*, 31: 243-247, 1990.

PAGANELLI, R.; SCALA, E.; CAPOBIANCHI, M.R.; FENALES-BIAGIO, E.; D'OFFIZI, G.; FIORILLI, M. & AIUTI, F. - Selective deficiency of interferon-gamma production in the hyper-IgE syndrome. relationship to in vitro IgE synthesis. *Clin. Exp. Immunol.*, 84: 28-33, 1991.

PAGE, R.; FRIDAY, G.; STILWAGON, P., CALIGUIRI, L. & FIREMAN, P. - Asthma and selective IgGSC deficiency: improvement of asthma after immunoglobulin replacement therapy. *J. Pediatr.*, 112: 127-131, 1988.

PAUWELS, R.; BAZIN, H.; PLATTEAU, B. & VAN DER STRAETEN, M. - Influence of adrenergic drugs on IgE production. *Int. Archs. Allergy Appl. Immun.*, 61: 347-351, 1980.

PLEBANI, M., DUSE, M. & MONAFO, V. - Recurrent infections with IgG2 deficiency. *Arch. Dis. Child.*, 60: 670-672, 1985.

PLEBANI, A.; MONAFO, V.; AVANZINI, M.A.; UGAZIO, A.G. & BURGIO, G.R. - Relationship between IgA and IgG subclass deficiencies: A reappraisal. *Monogr. Allergy*, 20: 171-178, 1986.

- PRESSLER, T.; PANDEY, J.P.; ESPERSEN, S.S.; FOMSGAARD, A.; KOCK, C. & HOYBY, N. - Immunoglobulin allotypes and IgG subclass antibody response to *Pseudomonas aeruginosa* antigens in chronically infected cystic fibrosis patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 90: 209-214, 1992.
- PRICE, W.E. & SOLON, I.A. - Allergy as a factor in childhood sinobronchitis. *J. Allergy*, 22: 4-9, 1951.
- PUNNONEN, J.; PUNNONEN, K.; JANSEN, C.T. & KALIMO, K. - Interferon (IFN)- α , IFN- γ , interleukin IL2, and arachidonic acid metabolites modulate IL4-induced IgE synthesis similarly in healthy persons and in atopic dermatitis patients. *Allergy*, 48: 189-195, 1993.
- QUINTI, L.; PAPETTI, C. TESTI, R.; BONOMO, R. & AIUTI, F. - IgGSC deficiency in adults: a clinical and immunological study. *Monogr. Allergy*, 20: 143-148, 1986.
- RACHELEFSKY, G.S.; KATZ, R.M. & SIGUEL, S.C.- Chronic sinus disease associated with reactive airway disease in children. *Pediatrics*, 73: 526-531, 1984.
- RIBEIRO, J.D.; VILELA, M.M.S.; LAZARINI, S.; GUGLIELMI, A.A.G.; RIBEIRO, M.A.G.O.; ACETTI, N.M.; SANDOVAL, L.E.M. & CAMILO, M.V.F. - História natural da asma brônquica em crianças do ambulatório de pediatria do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Anais do XXIII Congresso Brasileiro de Pediatria, Salvador, 1983.
- RIBEIRO, J.D. - Asma brônquica na infância: Associação entre variáveis clínico-laboratoriais e severidade. Dissertação de mestrado - Universidade Estadual de Campinas, 1987.

- RIBEIRO, J.D. - Morbidade e mortalidade infantil por asma brônquica. Congress Report. XXVII Congresso Brasileiro de Pediatria, Porto Alegre. 1991, p. 1-5.
- ROBERTON, D.M.; COLGAN, T.; FERRANTE, A.; JONES, C.; MERMELSTEIN, N. & SENNHAUSER, F. - IgG subclass concentrations in absolute, parcial and transient IgA deficiency in childhood. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 9: S41-S45, 1990.
- ROBERTS, J.A. & HOLGATE, S.T. - Asthma: basic mechanisms. In: TINKELMAN, D.G. & NASPITZ, C.K. - Childhood asthma, pathophysiology and treatment. 2. ed., Marcel Decker. Inc. New York, 1993, p. 1-28.
- ROBINSON, D.S.; HAMID, Q.; YING, S.; TSICOPOULUS, A.; BARKANS, J.; BENTLEY, A.M.; CORRIGAN, C.; DURHAN, S.R. & KAY, B. - Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N. Eng. J. Med.*, 326: 298-304, 1992.
- ROMANGNANI, S. - Regulation and deregulation of human IgE sintesys. *Immunology Today*, 11: 316-321, 1990.
- ROMANGNANI, S. - Human Th1 and Th2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 98: 279-285, 1992.
- ROILIDES, E.; BLACK, C.; REIMER, C.; RUBIN, M.; VENZON, D. & PIZZO, P. - Serum IgG subclasses in children infect with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 10: 134-139, 1991.
- ROITT, M.; BROSTOFF, J. & MALE, D.K. - *Imunologia*. Ed. Manole. Rua Conselheiro Ramalho 516, Bela Vista, São Paulo, 1989.

- ROZOV, T. - Afecções broncopulmonares crônicas e de repetição. In: Afecções respiratórias não específicas em pediatria, ed. ROZOV, T., pp. 178-206. Sarvier S/A Editôra de livros Médicos- São Paulo.
- RYNNEL, D.B.; FREIJ, A. & PRELLNER, F. - Antibody activity of IgGSC against pneumococcal polysaccharides after vaccination. *Am. J. Otolaryngol.*, 6: 275-279, 1985.
- RYSER, O.; MORELL, A. & HITZIG, W.H. - Primary immunodeficiencies in Switzerland: First report of the National Registry in adults and children. *Journal of Clinical Immunology*, 8: 479-485, 1988.
- SANDERS, L.A., RIJKERS, G.T.; KUIS, W.; TENBERGEN-MEEKES, A.J.; GRAEFF-MEEDER, B.R.; HIEMESTRA, I. & ZEGERS, B.J.M. - Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 91: 110-119, 1993.
- SCHULTZ, C.L. & COFFMAN, R.L. - Control of isotype switching by T cells and cytokines. *Current Opinion in Immunology*, 3: 350-354, 1991.
- SCHUR, P.H.; BOREL, H.; GELFAND, E.W.; ALPER, C.A. & ROSEN, F.S. Selective gamma g globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. *N. Eng. J. Med.*, 283: 631-633, 1970.
- SCHUR, P.H. - Human gamma-G subclasses. *Progress in Clinical Immunology*, 1: 71-104, 1972.
- SCHUR, P.H. ROSEN, F. & NORMAN, M.E. - Immunoglobulin subclasses in normal children. *Pediatr. Res.*, 13:181-183, 1979.

SCHUR, P.H.; ROSEN, F. & NORMAN, M.E. - Immunoglobulin subclasses in normal and recurrent respiratory infections. *Clin. Exp. Immunol.*, 58: 703-708, 1984.

SCHUR, P.H. - IgG subclasses - a review. *Ann. Allergy*, 58: 89-100, 1987.

SCHWARTZ, R.H. - Serum immunoglobulin levels in cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.*, 111: 408-412, 1978.

SEARS, M.R. & BEAGLEHOLE, M.D. - Asthma morbidity and mortality : New Zeland. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 80: 383-388, 1987.

SECRIST, H.; CHELEN, C.J.; MARSHALL, J.D. & UMETSU, D.T. - Allergen immunotherapy decreases interleukin-4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J. Exp. Med.* (in press).

SHACHKELFORD, P.G.; GRANOFF, D.M.; NAHM, M.H.; SCOTT, M.G.; SUAREZ, B.; PANDEY, J.P. & NELSON, J.J. - Relation of age ,race,and allotype to immunoglobulin subclass concentrations. *Pediatr.Res.*, 19: 846-849, 1985.

SHACKELFORD, P.G.; POLMAR, S.H.; MAYUS, J.L.; JOHNSON, W.L.; CORRY, J.M. & NAHM, M.H. - Spectrum of IgG2 subclass deficiency in children with recurrent infections: Prospective study - *J. Pediatr.*, 108: 647-653, 1986.

SHACKELFORD, P.G.; GRANOFF, D.M. MADASSERY, J.V. SCOTT, M.G. & NAHM, M.H. - Clinical and immunologic characteristics of healt children with subnormal serum concentrations of IgG2. *Pediatr. Res.*, 27: 16-21, 1990a.

- SHACKELFORD, P.G.; GRANOFF, D.M.; POLMAR, S. H.; SCOTT, M.G.; GOSKOWICZ, M.C.; MADASSERY, J.V. & NAHM, M.H. - Subnormal serum concentrations of IgG2 in children with frequent infections associated with varied patterns of immunologic dysfunction. *J. Pediatr.*, 116: 529-538, 1990b.
- SHACKELFORD, P.G. - IgG subclasses: Importance in pediatric practice. *Pediatrics in Review*, 14: 291-296, 1993.
- SHAKIB, F.; BROWN, H.M.; PHELPS, A. & REAHEAD, R. - Study of IgG subclass antibodies in patients with milk intolerance. *Clin. Allergy*, 16: 451-458, 1986.
- SHAPIRO, G.G.; VIRANT, F.S.; FURUKAWA, C.T.; PIERSON, W.E.; BIERMAN, C.W. - Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics*, 87: 311-316, 1991.
- SHETH, K.K. & BUSSE, W.W. - Relationship of viral and bacterial infections to bronchial hyperreactivity. IN: TINKELMAN, D.G. & NASPITZ, C.K. *Childhood Asthma: Pathophysiology and treatment*. 2. ed. Marcel Dekker, Inc. New York. 1993, p.221-253.
- SIBER, G.R.; SCHUR, P.H. & AISEMBERG, A.C. - Correlation between IgG2 concentrations and antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *N. Eng. J. Med.*, 303: 178-183, 1980.
- SIBER, G.R.; SANTOSHAN, M; REID, G.R.; THOMPSON, C.B.S.; HILL, J.A.B.S.; DELANGE, G.; KETCHAN, J.K. & CALLAHAN, E.H. - Impaired antibody response to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and low IgG2 and IgG4 concentrations in Apache children. *N. Eng. J. Med.*, 323: 1387- 1392, 1990.
- SLAVIN, R.G. - Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. *Ann. Allergy*, 49: 76-80, 1992.

- SMITH, T.F., MORRIS, E.C. & BAIN, R.P. - IgG subclasses in nonallergic children with chronic chest symptoms. *J. Pediatr*, 105: 896-900, 1984.
- SMITH, J.M. - Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis (eczema). IN: MIDDLETON JR. - *Allergy principles and practice*. 3. ed. St. Louis, The C. V. Mosby Company, 1988. p. 891-929.
- SMITH, H. - Asthma, inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness. Review. *Clin. Exp. Allergy*, 22: 187-197, 1992.
- SNAPPER, C.M. & PAUL, W.E. - Interferon-gamma and B cell stimulatory factor-1 reciprocally regulate Ig isotype production. *Science*, 236: 944-947, 1987.
- SODERSTROM, T.; SODERSTROM, R.; BENGTTSSOM, U.; BJORKANDER, J.; HELLSTRAND, K.; HOLM, J. & HANSON, L.A. - Clinical and immunological evaluation of patients low in single or multiple IgG Subclasses. *Monogr.Allergy*, 20: 135-142, 1986.
- SODERSTROM, T.; SODERSTROM, R.; AVANZINI, A.; BRANDTZAEG, P.; KALRSSON, G. & HANSON, L.A.- Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int. Archs. Allergy. Appl. Immunol.*, 82: 476 - 480, 1987a.
- SODERSTROM, T.; SODERSTROM, R. & HANSON, L.A. - Immunoglobulin G subclasses in immunodeficiency. - *Ann. Clin. Res.*, 19: 280-284, 1987b.
- SODESTROM, T.; SODESTROM, R.; ANDERSSON, R. & LINDBERG, J. - New biological aspects of IgG subclasses. Factors influencing levels in serum and mucosal secretions. *Monogr.Allergy*, 23: 236-243, 1988.

- SOLE, D.; NASPITZ, C.K. & HILARIO, M.O.E. - Comportamento da asma brônquica em crianças. Anais do XXIII Congresso Brasileiro de Pediatria, Salvador, 1983.
- SOLE, D.; ZAHA, M.M.; LESER, P.G.; & NASPITZ, C.K. - Níveis de IgA na saliva de indivíduos normais e atópicos, determinados por anticorpos anti IgA secretora e anti IgA sérica. *Rev. Bras. Alerg. Imunol.*, 10: 120-125, 1987.
- SPINOZZI, F.; CIMIGNOLI, E.; GERLI, R.; AGEA, E.; BERTOTTO, A.; RONDINI, F. & GRIGNANI, F. - IgG subclass deficiency and sinopulmonary bacterial infections with alcoholic liver disease. *Arch. Inter. Med.*, 152: 99-103, 1992.
- SPIEGELBERG, H.L.; FALKOFF, R.J.M., O'CONNOR, R.D. & BECK, L. - Interleukin-2 inhibits the interleukin-4-induced human IgE and IgG4 secretion in vitro. *Clin. Exp. Immunol.*, 84: 400-405, 1991.
- TREVISAM, M.A.; LAZARINI, S.; MIKOSZENKI, W.T & SOUZA, C.N. - Pesquisa de eosinófilos no muco nasal: valor diagnóstico diferencial de rinites. *Rev. Assoc. Med. Brasil*, 31: 25-27, 1985.
- STANLEY, P.J.; CORBO, G. & COLE, P.J. - Serum IgGSC in chronic and recurrent respiratory infections. *Clin. Exp. Immunol.*, 58: 703-708, 1984.
- SZCZEKLIK, A.; SCHMITZ-SCHUMANN, M.; NIZANKOWSKA, E.; MILEWISKI, M.; ROHELIG, F. & VIRCHOW, C.H.R. - Altered distribution of IgG subclasses in aspirin-induced asthma: High IgG4, low IgG1. *Clin. Exp. Immunol.*, 22: 283-287, 1992.
- TERRY, W.D. & FAHEY, J.L. - Subclasses of human gammaglobulin based on differences in the heavy polypeptide chains. *Science*, 146: 400-401, 1964.

- TIKKAINEN, U & KLOCKARS, M. - Determination of IgG subclass antibodies against wheat flour antigens by an ELISA Technique - *Allergy*, 44: 419-429, 1989.
- TOORENEMBERGEN, A.W. & AALBERSE, R.C. - IgG4 and release of histamine from human peripheral blood leucocytes. *Int. Arch. Allergy Apply. Immunol.*, 67: 117-120, 1982.
- UMETSU, D.T.; AMBROSINO, D.M.; QUINTI, I.; SIBER, G.R. & GEHA, R.S. - Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG - subclass deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 313: 1247-1251, 1985.
- UNANUE, E.R. & BENACERRAF, B. - *Imunologia*. cap. 3, anticorpos e suas funções, p: 27-45. Ed. Guanabara. Travessa do Ouvidor 11, Rio de Janeiro, 1984.
- VAN DER GIESSEN, M.; ROSSOUW, E.; ALGRA-VAN VEEN, T.; VAN LOGHEM, E.; ZEGERS, B.J.M. & SANDER, P.C. - Quantification of IgG subclasses in sera of normal adults and healthy children between 4 and 12 years of age. *Clin. Exp. Immunol.*, 21: 501-509, 1975.
- VERCELLI, D; JABARA, H.H.; ARAI, K.I.; YOKODA, T. & GEHA, R.S. - Endogenous interleukin 6 plays an obligatory role in interleukin 4-dependent human IgE synthesis. *Eur. J. Immunol.*, 19: 1419-1424, 1989.
- VIIAY, H.M. & PERELMUTTER, L. - Inhibition of reagin mediated PCA reactions in monkeys and histamine release from human leucocytes by human IgG4 subclass. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 53: 78-83, 1977.
- YOUNT, J.W. - IgG2 deficiency and ataxia-telangiectasia. *N. Eng. J. Med.*, 306: 541-543, 1982.

WAKEFEILD, D., LLOYD, A & BROCKMAN, A. - IgG subclass abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 9: S50-S53, 1990.

WARD, J.I.; MARGOLIS, H.S.; LUM, M.K.; FRASER, D.W.; BENDER, T.R. & ANDERSON, P. - Haemophilus influenzae disease in Alaskan Eskimos: Characteristics of a population with an unusual incidence of invasive disease. *Lancet*, 1: 1281-1285, 1981.

WARD, J.; BRENNEMAN, G.; LETSON, G.W, HEYWARD, W.L. & THE ALASKA H. INFLUENZAE VACCINE STUDY GROUP. *The New England of Medicine*, 323: 1393-1401, 1990.

WEINBERG., G.A.; GRANOFF, D.M.; NAHM, M.H. & SCACKELFORD, P.G. - Functional activity of different IgG subclass antibodies against type b capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae. *J.Immunol.* 136: 4232-4236,

WHEELER, J.G. & STEINER, D. - Evaluation of humoral responsiveness in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 11: 304-310, 1992.

WILKINSON, J.R.W.; HOWELL,C.S. & LEC, T.H. - Effects of monocyte and macrophage derived products on granulocyte function in asthma. *Int. Arch. Allergy Apply. Immunol.*, 90: 64-69, 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Notation for human immunoglobulin subclasses. *Bull. Who*, 35: 953, 1966.

ZIELEN, S.; WONNE, R.; GEREIN, V.; KOTITSCHKE, R.; ZEIDLER, R. & HOFMANN, D. - Clinical significance of Immunoglobulin-G-Subclasses in children with chronic chest symptoms. *MONATSSCHR KINDERHEILKD*, 135: 775-779, 1987.

X - ANEXOS

ANEXO 1. CRIANÇAS ASMÁTICAS COM PNEUMONIA DE REPETIÇÃO.
(GRUPO I).

Nº	NOME	IDADE	SEXO	COR	PROCEDÊNCIA	VISITAS A	
						PRONTO-SOCORRO	
01	AMJM	07,93	F	P	UC	1 X \	SEMANA
02	AFM	13,59	M	B	UC	1 X \	SEMANA
03	ALSM	07,17	M	B	UC	1 X \	MES
04	AJM	10,34	M	B	UOC	3 X \	SEMANA
05	ACL	15,17	M	B	UC	2 X \	SEMANA
06	ARM	11,34	M	B	UOC	1 X \	SEMANA
07	CRCP	10,92	F	B	UOC	1 X \	MES
08	CEVD	07,75	M	B	UC	2 X \	MES
09	CBS	07,92	F	B	UOC	1 X \	SEMANA
10	CBA	08,59	F	B	UC	1 X \	MES
11	CNS	15,25	F	P	UC	1 X \	MES
12	DMS	11,34	M	M	UOC	1 X \	MES
13	DGO	11,59	F	B	UOC	1 X \	MES
14	DM	14,92	M	B	UC	2 X \	MES
15	ED	08,67	M	B	UC	1 X \	SEMANA
16	EAA	13,42	M	B	UOC	1 X \	SEMANA
17	EPS	12,00	F	B	UOC	1 X \	SEMANA
18	FHM	13,08	M	B	UOC	2 X \	MES
19	FHR	13,07	M	B	UC	1 X \	SEMANA
20	FSP	07,84	M	B	UC	2 X \	SEMANA
21	FSN	07,00	M	B	UOC	2 X \	MES
22	LFB	10,84	M	B	UOC	3 X \	SEMANA
23	MAS	07,32	M	B	UOC	1 X \	MES
24	NR	12,00	M	B	UOC	1 X \	SEMANA
25	MCB	10,84	M	B	RC	1 X \	SEMANA
26	PCL	10,42	F	B	UOC	1 X \	MES
27	PAES	10,75	F	B	UOC	1 X \	MES
28	PMU	09,00	F	M	UOC	1 X \	SEMANA
29	PRZU	11,67	M	B	UC	1 X \	MES
30	RS	07,50	M	B	UOC	1 X \	2 MESES
31	RA	10,92	F	B	UC	1 X \	MES
32	RJ	10,34	M	B	UC	1 X \	MES
33	TPS	07,50	M	B	UC	2 X \	MES
34	UFE	10,75	F	B	UOC	1 X \	SEMANA
35	UL	08,42	F	B	UOC	1 X \	MES
36	UTI	10,92	F	B	UC	2 X \	MES
37	USN	07,75	M	B	UC	1 X \	MES

F = FEMININO, M = MASCULINO.
B = BRANCO, P = PRETO, M = NÃO BRANCO E NÃO PRETO
UC = URBANA CAMPINAS, UOC = URBANA DE OUTRAS CIDADES

ANEXO 2. CRIANÇAS ASMÁTICAS SEM PNEUMONIA DE REPETIÇÃO.
(GRUPO II).

Nº	NOME	IDADE	SEXO	COR	PROCEDÊNCIA	VISITAS A	
						PRONTO	SOCORRO
01	ACM	07,84	F	B	ROC	3 X \	SEMANA
02	AABS	12,00	M	P	UOC	4 X \	SEMANA
03	CHES	13,34	M	B	UOC	1 X \	MES
04	CMC	13,50	M	B	UC	1 X \	MES
05	CRP	10,59	F	B	UOC	1 X \	SEMANA
06	CTN	13,75	M	B	UOC	4 X \	SEMANA
07	CRS	12,00	M	B	UOC	1 X \	MES
08	DQO	10,17	F	B	UOC	1 X \	SEMANA
09	DG	12,00	F	B	UOC	1 X \	SEMANA
10	ERS	12,00	F	B	UC	3 X \	SEMANA
11	EM	15,67	M	B	UOC	1 X \	MES
12	ELBS	07,59	M	B	UC	1 X \	MES
13	FRN	13,08	M	B	UC	2 X \	MES
14	FJ	13,25	M	B	UC	1 X \	MES
15	IRS	10,42	F	B	UC	1 X \	MES
16	JBS	07,92	M	P	RC	3 X \	SEMANA
17	JCL	10,75	M	B	UOC	1 X \	SEMANA
18	JRS	12,00	M	B	UC	1 X \	SEMANA
19	JBS	12,00	F	B	UC	1 X \	SEMANA
20	JRPS	12,00	M	M	UOC	1 X \	SEMANA
21	JSG	15,34	F	B	UC	1 X \	SEMANA
22	LPLC	10,50	F	B	UOC	1 X \	MES
23	MAS	12,00	F	B	UOC	1 X \	2 MESES
24	MRPD	12,00	F	B	UOC	2 X \	MES
25	MS	15,17	F	B	UC	1 X \	MES
26	MM	12,00	M	B	UOC	1 X \	MES
27	RC	12,00	M	B	UOC	4 X \	SEMANA
28	RBN	13,50	M	B	UOC	3 X \	MES
29	RS	10,84	F	B	UOC	4 X \	SEMANA
30	SAB	10,67	F	B	UOC	2 X \	MES
31	SFS	10,92	F	B	UOC	1 X \	MES
32	TAAC	08,50	M	B	UOC	2 X \	MES
33	TG	10,59	F	B	UOC	2 X \	MES
34	TMT	10,89	F	B	UC	1 X \	MES
35	UJM	13,92	M	B	UC	1 X \	SEMANA

F = FEMININO. M = MASCULINO.
B = BRANCO. P = PRETO. M = NÃO BRANCO E NÃO PRETO
UC = URBANA CAMPINAS. UOC = URBANA DE OUTRAS CIDADES

ANEXO 3. DILUIÇÃO DO SORO PADRÃO EMPREGADO NA DOSAGEM DE IgG1

Soro padrão (RO 830)	Concentração de IgG1	Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluyente
Não diluído	6g/l			
Diluição inicial	60.000 µg/l	1:100	20 µl	2ml
P1	240 µg/l	1:25.000	20 µl	5ml
P2	120 µg/l	1:50.000	500 µl	500µl
P3	60 µg/l	1:100.000	500 µl	500µl
P4	30 µg/l	1:200.000	500 µl	500µl
P5	15 µg/l	1:400.000	500 µl	500µl
P6	7,5 µg/l	1:800.000	500 µl	500µl
P7	3,8 µg/l	1:1.600.000	500 µl	500µl

ANEXO 4. DILUIÇÃO DO SORO PADRÃO EMPREGADO NA DOSAGEM DE IgG2

Soro padrão (RO 830)	Concentração de IgG2	Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluente
Não diluído	3,6 g/l			
Diluição inicial	36.000 µg/l	1:100	20 µl	2 ml
P1	1440 µg/l	1:2.500	100 µl	2,5 ml
P2	720 µg/l	1:5.000	500 µl	500 µl
P3	360 µg/l	1:10.000	500 µl	500 µl
P4	180 µg/l	1:20.000	500 µl	500 µl
P5	90 µg/l	1:40.000	500 µl	500 µl
P6	45 µg/l	1:80.000	500 µl	500 µl
P7	23 µg/l	1:160.000	500 µl	500 µl

ANEXO 5. DILUIÇÃO DO SORO PADRÃO EMPREGADO NA DOSAGEM DE IgG3

Soro padrão (RO 830)	Concentração de IgG3	Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluente
Não diluído	0,62 g/l			
Diluição inicial	6.200 µg/l	1:100	20 µl	2ml
P1	248 µg/l	1:2.500	100 µl	2,5 ml
P2	124 µg/l	1:5.000	500 µl	500µl
P3	62 µg/l	1:10.000	500 µl	500µl
P4	31 µg/l	1:20.000	500 µl	500µl
P5	15,5 µg/l	1:40.000	500 µl	500µl
P6	7,8 µg/l	1:80.000	500 µl	500µl
P7	3,9 µg/l	1:160.000	500 µl	500µl

ANEXO 6. DILUIÇÃO DO SORO PADRÃO EMPREGADO NA DOSAGEM DE IgG4

Soro padrão (RO 830)	Concentração de IgG4	Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluyente
Não diluído	0,33 g/l			
Diluição inicial	3.300 µg/l	1:100	20 µl	2ml
P1	132 µg/l	1:2.500	100 µl	2,5 ml
P2	66 µg/l	1:5.000	500 µl	500µl
P3	33 µg/l	1:10.000	500 µl	500µl
P4	17 µg/l	1:20.000	500 µl	500µl
P5	8,3 µg/l	1:40.000	500 µl	500µl
P6	4,1 µg/l	1:80.000	500 µl	500µl
P7	2,1 µg/l	1:160.000	500 µl	500µl

ANEXO 7. DILUIÇÃO DO SORO CONTROLE PARA DOSAGEM DE IgG1

Soro controle (RO 829)	Concentração de IgG1	Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluyente
Não diluído	6,6 ⁺ /- 1,0 g/l			
Diluição inicial	26.400 µg/l	1:250	20 µl	5ml
Diluição ensaio	66 µg/l	1:100.000	20 µl	5ml

DILUIÇÃO DO SORO CONTROLE PARA DOSAGEM DE IgG2

Soro controle (RO 829)	Concentração de IgG2	Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluyente
Não diluído	3,9 ⁺ /- 0,9 g/l			
Diluição inicial	15.600 µg/l	1:250	20 µl	5ml
Diluição ensaio	156 µg/l	1:25.000	20 µl	5ml

ANEXO 8. DILUIÇÃO DO SORO CONTROLE PARA DOSAGEM DE IgG3

Soro controle (RO 829)	Concentração de IgG3	Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluyente
Não diluído	0,61 ⁺ /- 0,12 g/l			
Diluição inicial	2.440 µg/l	1:250	20 µl	5ml
Diluição ensaio	24 µg/l	1:25.000	20 µl	5ml

DILUIÇÃO DO SORO CONTROLE PARA DOSAGEM DE IgG4

Soro controle (RO 829)	Concentração de IgG4	Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluyente
Não diluído	0,50 ⁺ /- 0,10 g/l			
Diluição inicial	2.000 µg/l	1:250	20 µl	5ml
Diluição ensaio	20 µg/l	1:25.000	20 µl	2ml

ANEXO 9. DILUIÇÃO DO CONJUGADO PARA DETERMINAÇÃO DE IgG1

		Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluyente
Não diluído	0,50 ⁺ /- 0,10 g/l			
Diluição inicial	2.000 µg/l	1:250	20 µl	5ml
Diluição ensaio	20 µg/l	1:25.000	20 µl	2ml

ANEXO 10. DILUIÇÃO DO CONJUGADO PARA DETERMINAÇÃO DE IgG2

		Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluyente
Não diluído	0,50 ⁺ / - 0,10 g/l	-		
Diluição inicial	2.000 µg/l	1:250	20 µl	5ml
Diluição ensaio	20 µg/l	1:25.000	20 µl	2ml

ANEXO 11. DILUIÇÃO DO CONJUGADO PARA DETERMINAÇÃO DE IgG3

		Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluyente
Não diluído	0,50 ⁺ /- 0,10 g/l	-		
Diluição inicial	2.000 µg/l	1:250	20 µl	5ml
Diluição ensaio	20 µg/l	1:25.000	20 µl	2ml

ANEXO 12. DILUIÇÃO DO CONJUGADO PARA DETERMINAÇÃO DE IgG4

		Fator de Diluição	Volume utilizado	Volume diluyente
Não diluído	0,50 ⁺ /- 0,10 g/l			
Diluição inicial	2.000 µg/l	1:250	20 µl	5ml
Diluição ensaio	20 µg/l	1:25.000	20 µl	2ml

ANEXO 13. NÍVEIS SÉRICOS DE ALFA 1 ANTI-TRIPSINA E SALIVARES DE IgA SECRETORA EM CRIANÇAS ASMÁTICAS COM PNEUMONIA DE REPETIÇÃO.

Nº	NOME (INICIAIS)	ALFA 1 ANTI-TRIPSINA mg/dl	IgA SALIVAR mg/dl
01	AMJM	2,5	07,10
02	AFM	2,2	07,00
03	ALSM	2,3	04,40
04	AJM	2,7	10,00
05	ACL	2,9	10,00
06	ARM	2,4	01,60
07	CRCP	3,3	00,00
08	CEVD	2,3	03,20
09	CBS	2,5	04,10
10	CBA	3,3	04,90
11	CNS	2,8	07,00
12	DMS	2,8	10,00
13	DGO	3,2	06,40
14	DM	---	---
15	ED	3,2	02,40
16	EAA	3,4	03,40
17	EPS	2,8	03,06
18	FHM	2,6	04,01
19	FHR	---	00,00
20	FSP	2,4	04,07
21	FAN	3,2	01,40
22	LFB	2,0	06,40
23	MAS	2,1	04,30
24	NR	2,4	04,50
25	MCB	2,6	04,70
26	PCL	2,0	10,90
27	PAES	2,4	04,00
28	PMU	3,7	04,02
29	PRZJ	2,8	03,10
30	RS	3,2	02,80
31	RA	2,5	03,40
32	RJ	3,1	03,50
33	TPS	3,0	04,90
34	UFE	1,9	06,50
35	UL	3,1	---
36	UTS	3,5	09,90
37	USN	3,0	02,90

--- = não dosado.

ANEXO 14. NÍVEIS SÉRICOS DE ALFA 1 ANTI-TRIPSINA E SALIVARES DE IgA SECRETORA EM CRIANÇAS ASMÁTICAS SEM PNEUMONIA DE REPETIÇÃO.

Nº	INICIAIS	ALFA 1 ANTITRIPSINA	IgA SALIVAR
		mg/dl	mg/dl
01	ACM	5,9	03,70
02	AABS	3,1	04,70
03	CHES	3,2	06,80
04	CMC	2,2	10,30
05	CRP	3,7	----
06	CTN	2,6	06,40
07	CRS	2,5	02,70
08	DQO	3,1	07,30
09	DG	2,4	01,90
10	ERS	2,2	08,50
11	EM	3,2	06,10
12	ELBS	1,9	07,80
13	FRN	3,1	03,20
14	FJ	3,3	04,30
15	IRS	5,0	03,00
16	JBS	3,6	01,50
17	JCL	2,3	02,60
18	JRS	3,2	04,70
19	JBS	2,3	08,00
20	JRPS	2,1	01,60
21	JSJ	----	----
22	LPLC	4,4	10,30
23	MAS	----	04,10
24	MRPD	2,1	15,00
25	MS	3,0	11,20
26	MM	2,9	03,20
27	RC	2,2	08,00
28	BBN	2,4	02,30
29	RS	----	07,80
30	SAB	3,9	06,00
31	SFS	----	----
32	TAAC	3,0	04,00
33	TG	3,3	05,50
34	TML	3,3	03,20
35	UJM	1,5	----

---- = não dosado.

ANEXO 15. NÍVEIS SÉRICOS DE C3, C4 E DE CH50 EM CRIANÇAS ASMÁTICAS GRAVES COM PNEUMONIA DE REPETIÇÃO.

Nº	INICIAIS	IDADE ANOS	C3 g/l	C4 g/l	CH50 /ml
01	AMJM	07,92	1,45	0,41	169
02	AFM	13,59	0,75	0,18	112
03	ALSM	07,17	1,20	0,27	125
04	AJM	10,34	0,80	0,33	095
05	ACL	15,17	1,00	0,48	136
06	ARN	11,34	0,95	0,42	107
07	CRCP	10,92	1,20	0,45	114
08	CEVD	07,75	1,00	0,29	120
09	CBS	07,92	0,55	0,29	081
10	CBA	08,59	1,20	0,36	196
11	CNS	15,25	0,95	0,33	200
12	DMS	11,34	0,95	0,33	200
13	DGO	11,59	1,00	0,46	113
14	DM	14,92	1,25	0,29	175
15	ED	08,67	1,15	0,31	123
16	EAA	13,42	1,20	0,30	133
17	EPS	12,00	1,20	0,50	109
18	FHM	13,08	1,20	0,57	190
19	FHR	13,07	1,20	0,53	155
20	FSP	07,84	1,00	0,27	121
21	FSN	07,00	1,20	0,30	123
22	LFB	10,84	0,95	0,36	144
23	MAS	07,32	1,15	0,18	188
24	NR	12,00	1,30	0,37	111
25	MCB	10,84	1,15	0,42	133
26	PCL	10,42	1,00	0,45	113
27	PAES	10,75	1,15	0,58	131
28	PMU	09,00	1,20	0,37	181
29	PRZJ	11,67	1,05	0,24	140
30	RS	07,50	0,90	0,32	136
31	RA	10,92	0,80	0,15	069
32	RJ	10,34	--	--	--
33	TPS	07,50	1,00	0,55	120
34	UFE	10,75	1,20	0,41	140
35	UL	08,42	1,55	0,36	155
36	UTI	10,92	1,35	0,56	134
37	USN	07,75	1,20	0,41	133

-- = não dosado.

ANEXO 16. NÍVEIS SÉRICOS DE C3, C4 E CH50 EM CRIANÇAS ASMÁTICAS GRAVES SEM PNEUMONIA DE REPETIÇÃO.

Nº	INICIAIS	IDADE	C3 g/l	C4 g/l	CH50 /ml
01	ACM	07,84	1,05	0,44	160
02	AABS	12,00	1,05	0,22	144
03	CHES	13,34	1,20	0,41	166
04	CMC	13,50	1,05	0,26	163
05	CRP	10,59	1,36	0,84	--
06	CTN	13,75	0,75	0,33	141
07	CRS	12,00	1,00	0,36	138
08	DQD	10,17	1,10	0,37	114
09	DG	12,00	0,80	0,30	125
10	ERS	12,00	1,20	0,39	113
11	EM	15,67	0,75	0,19	112
12	ELBS	07,59	0,90	0,29	144
13	FRN	13,08	0,90	0,44	136
14	FJ	13,25	0,95	0,50	156
15	IRS	10,42	--	--	--
16	JBS	07,92	1,50	0,56	200
17	JCL	10,75	0,90	0,24	119
18	JRS	12,00	1,20	0,31	153
19	JBS	12,92	0,90	0,23	144
20	JRPS	12,00	0,90	0,48	190
21	JSG	15,34	1,05	0,27	128
22	LPLC	10,50	1,40	0,86	181
23	MAS	12,00	1,05	0,54	--
24	MRPD	12,00	1,30	0,44	172
25	MS	15,17	0,95	0,31	151
26	NN	12,00	0,95	0,44	136
27	RC	12,00	1,20	0,60	121
28	RBN	13,50	--	--	--
29	RS	10,84	1,15	0,60	147
30	SAB	10,67	1,10	0,74	173
31	SFS	10,17	--	--	--
32	TAAC	08,50	--	--	--
33	TG	10,59	1,25	0,50	128
34	TML	10,84	1,35	0,60	133
35	UJM	13,92	0,60	0,31	083

-- = não dosado.

ANEXO 17. NÍVEIS SÉRICOS DAS IMUNOGLOBULINAS A, M,
G e E EM CRIANÇAS DO GRUPO CONTROLE.

Nº	INIC.	SEXO	ID.	IgA	IgM	IgG	IgE
			anos	mg/dl	mg/dl	mg/dl	ui/ml
1	MSF	F	7,00	100	170	1400	47,6
2	CCPM	F	10,50	300	--	1900	6,6
3	JNRS	M	7,83	70	230	1300	189,1
4	RRM	M	9,25	360	240	1450	7,3
5	PPLGM	M	8,00	490	230	1350	----
6	JPC	F	8,00	210	--	1300	57,8
7	TO	M	9,83	420	--	2200	----
8	MCEG	F	10,00	180	270	1400	24,6
9	RBS	M	10,00	300	--	1150	73,4
10	EGM	M	10,42	200	200	1550	----
11	STF	F	10,00	430	280	1650	33,3
12	MCC	F	11,42	190	--	1800	31,2
13	MRG	M	10,00	200	270	1150	16,9
14	CAED	M	12,25	300	--	1750	107,1
15	LDS	F	12,00	300	290	1550	10,0
16	GPM	M	12,00	150	230	1300	36,5
17	STF	F	12,08	250	--	1450	175,7
18	DAF	F	7,50	310	220	2150	182,2
19	GRG	M	12,08	300	280	1550	----
20	KHL	F	14,25	390	180	1600	28,3
21	APSN	F	9,25	280	290	2500	20,6
22	FNC	M	10,00	130	150	800	64,9
23	JSU	F	15,00	140	200	1300	3,0
24	ASA	M	12,50	140	250	1500	76,8
25	USD	F	10,75	180	230	1400	68,0
26	LAC	F	8,42	120	250	1500	31,2
27	DG	M	10,58	140	200	1700	146,5
28	JSU	F	12,00	90	210	1800	10,2
29	PHGOR	M	7,00	150	210	1700	47,8
30	FJNO	M	12,20	270	170	1350	40,0
31	HRSR	M	14,00	140	190	1600	----
32	PRA	M	7,00	42	32	1550	----
33	AKM	M	10,10	150	220	850	16,6
34	AAO	M	13,30	240	--	1550	74,3
35	RSS	M	12,00	150	160	2500	----
36	ARS	M	14,00	450	--	2150	128,9
37	EAS	F	13,30	140	280	1400	71,1
38	AL	F	9,20	70	150	950	190,6
39	TCM	F	7,00	200	250	1500	74,4
40	MSG	F	8,20	80	210	1550	110,5
41	RS	M	13,40	330	--	2050	----
42	TBBF	M	11,60	90	100	950	131,3

ANEXO 18. Níveis séricos de imunoglobulinas A, M, G, E e subclasses de IgG em crianças asmáticas com pneumonias de repetição.

Nº	Iniciais	Idade anos	IgA mg/dl	IgM mg/dl	IgG mg/dl	IgE UI/ml	IgG1 g/l	IgG2 g/l	IgG3 g/l	IgG4 g/l
01	AFM	13,59	110	210	750	2000	5,70	0,77	0,36	0,11
02	ALSM	7,19	180	190	750	1997	14,00	1,50	0,92	0,16
03	AJM	10,34	240	265	1100	168	10,00	0,77	0,77	0,50
04	ALC	15,17	280	190	1450	2000	4,20	2,62	0,97	0,92
05	ARM	11,34	215	220	900	510	5,14	1,95	0,47	0,30
06	CED	7,75	145	240	1450	569	10,20	0,97	0,85	0,56
07	DMS	11,34	365	240	1550	250	5,20	0,67	1,42	0,06
08	DM	14,92	340	170	950	1099	5,40	1,65	0,36	0,22
09	ED	8,67	230	280	1750	2000	4,00	0,90	0,47	0,47
10	EAA	13,42	190	210	1100	666	3,90	1,95	0,72	0,43
11	FHM	13,08	270	265	1350	1620	3,90	1,65	----	0,36
12	FHR	13,07	0	260	2500	2000	5,00	4,25	1,30	1,85
13	FSP	7,84	74	320	950	260	3,80	0,50	0,45	0,30
14	FSN	7,00	80	180	675	2000	4,00	0,77	0,62	0,30
15	LFB	10,84	135	210	950	1014	4,20	1,25	0,68	0,82
16	MAS	7,32	250	200	1150	662	7,80	1,95	0,52	0,28
17	NR	12,00	280	160	1050	1985	5,40	3,40	0,85	0,67
18	MCB	10,84	360	410	1700	2000	4,40	3,12	0,73	0,50
19	PRZJ	11,67	345	210	1270	2000	10,10	1,25	0,72	0,42
20	RS	7,50	250	170	1325	190	8,00	0,97	0,90	0,53
21	RJ	10,34	550	285	1200	184	5,00	5,87	0,61	0,62
22	TPS	7,50	120	290	2400	1603	5,40	1,65	1,27	0,30
23	VSN	7,75	300	230	800	1088	3,40	2,25	0,36	0,03
24	ANJN	7,92	175	440	1800	2000	9,20	4,12	0,73	0,90
25	CRCP	10,92	0	140	2150	163	6,40	5,50	0,41	0,25
26	CBS	7,92	170	150	850	1184	6,40	0,50	0,43	0,55
27	CBA	8,59	225	230	1500	238	5,70	1,10	0,28	0,02
28	CNS	15,25	280	200	1280	382	3,90	2,62	0,92	0,15
29	DGO	11,59	120	195	1000	1767	6,60	3,37	0,61	0,24
30	EPS	12,00	180	245	1100	1013	4,30	4,25	0,37	0,52
31	PCL	10,42	345	195	1050	515	5,20	1,50	0,61	0,14
32	PAES	10,75	180	440	1450	571	4,980	4,00	0,68	0,47
33	PMV	9,00	150	230	1150	620	4,30	1,65	0,45	0,35
34	RA	12,00	180	260	1250	947	7,10	2,75	0,48	0,35
35	VFE	10,75	120	335	1100	2000	4,30	2,75	0,37	0,30
36	VL	8,42	390	150	1200	1134	4,50	1,50	0,61	0,52
37	VTL	10,92	170	195	800	561	4,00	1,30	0,25	----

01 a 23: sexo masculino / 24 a 37 sexo feminino / --- = não dosado.

ANEXO 19. Níveis séricos de imunoglobulinas A, M, G, E e subclasses de IgG em crianças asmáticas sem antecedentes de pneumonias.

Nº	Iniciais	Idade anos	IgA mg/dl	IgM mg/dl	IgG mg/dl	IgE UI/ml	IgG1 g/l	IgG2 g/l	IgG3 g/l	IgG4 g/l
01	AABS	12,00	180	325	950	907	4,20	2,15	0,41	0,13
02	CHES	13,34	320	210	1300	2000	4,10	3,25	0,53	0,50
03	CMH	13,50	235	290	1450	2000	9,40	2,10	0,75	0,92
04	CTN	13,75	220	220	1100	771	4,40	5,75	0,42	0,11
05	CRS	12,00	180	170	1300	2000	3,00	2,25	0,57	0,42
06	EM	15,67	275	300	1500	1750	----	1,30	0,67	1,40
07	ELBS	7,59	60	100	1300	460	5,20	0,57	0,08	0,04
08	FRN	13,08	240	185	1150	2000	4,20	1,12	0,40	0,82
09	FJ	13,25	140	110	950	753	7,60	0,70	0,30	0,90
10	JBS	7,92	240	185	1471	621	4,20	1,65	0,92	0,52
11	JCL	10,75	25	180	950	162	6,40	1,12	0,37	0,46
12	JRS	12,00	290	315	1750	2000	4,30	0,90	1,07	0,70
13	JRPS	12,75	210	115	1200	181	6,00	0,70	0,87	0,55
14	MM	12,00	190	210	1300	1989	4,90	1,40	0,61	0,03
15	RC	12,00	270	290	1550	1640	5,60	4,50	1,70	0,50
16	RBN	13,50	225	80	1000	808	5,70	1,80	0,75	0,90
17	TAAC	8,50	170	190	1250	615	4,70	1,95	0,30	0,15
18	VJM	13,92	125	300	1450	194	5,90	1,80	1,02	0,25
19	ACM	7,84	170	340	1100	1442	7,8	3,40	0,22	0,25
20	CRP	10,54	200	220	1550	1750	11,0	1,30	1,05	0,87
21	DQO	10,17	140	240	1150	175	4,0	3,05	0,48	0,58
22	DG	12,12	240	240	1200	1498	10,0	0,85	0,36	0,87
23	ERS	12,12	400	190	1250	580	3,90	1,70	0,60	0,47
24	IRS	10,42	190	310	950	1209	3,7	4,75	0,97	0,15
25	JBS	12,92	280	210	1400	1111	3,3	1,70	0,30	0,57
26	JSG	15,34	180	380	1350	1498	4,3	9,00	0,75	0,07
27	LPDC	10,50	195	200	1200	850	4,4	2,00	0,70	0,32
28	MAS	12,00	325	120	1350	411	3,2	2,62	1,00	0,24
29	MRP	12,00	365	295	1750	1255	10,0	1,65	1,17	1,85
30	MS	15,17	230	210	1700	1693	14,0	0,97	1,07	1,15
31	RS	10,84	440	485	1400	234	5,0	2,25	0,30	0,21
32	SAB	10,67	110	210	1350	635	5,1	5,75	0,70	0,27
33	SES	11,70	180	265	850	1467	4,80	1,65	0,17	0,25
34	TG	10,59	160	190	1250	860	9,0	1,80	1,75	0,43
35	TML	10,84	110	210	1350	1064	5,1	1,90	0,18	0,17

01 a 18 : sexo masculino. / 19 a 35 : sexo feminino. / ---- = não dosado.

ANEXO 20. NÍVEIS SÉRICOS DE SCIgG EM CRIANÇAS CONTROLES.

Nº	INIC.	S.	ID. anos	IgG1 g/l	IgG2 g/l	IgG3 g/l	IgG4 g/l
1	MSF	F	7,00	11,0	0,4	0,57	0,32
2	CCPM	F	10,50	4,2	4,6	0,63	1,2
3	JNRS	F	7,83	7,0	2,9	0,71	1,25
4	RRM	M	9,25	16,0	2,75	0,62	0,17
5	PPGM	M	8,00	10,0	3,6	1,0	0,82
6	JPC	F	8,00	3,9	6,25	0,57	1,7
7	TO	M	9,83	5,4	1,8	0,92	1,7
8	MCEG	F	10,00	6,8	2,2	0,6	0,65
9	RBS	M	10,00	4,2	2,6	0,7	1,1
10	EGM	M	10,42	6,6	5,3	0,86	1,2
11	STF	F	10,00	7,8	1,45	0,47	0,7
12	MCC	F	11,45	7,2	4,1	0,66	0,7
13	MRG	M	10,00	7,8	1,28	0,65	0,19
14	CAED	M	12,25	0,5	8,5	1,07	0,25
15	LDS	F	12,00	---	4,0	0,92	0,47
16	GPM	M	12,00	5,8	0,5	0,73	1,9
17	STF	F	12,00	5,4	4,1	0,92	0,53
18	DAF	F	7,50	6,2	0,95	0,92	0,56
19	GRG	M	12,00	7,8	0,82	0,97	0,08
20	KHL	F	14,25	4,9	4,7	0,77	0,46
21	APSN	F	9,25	7,8	1,3	1,07	1,4
22	FMC	M	10,00	5,8	1,0	0,55	0,37
23	JSU	F	15,00	5,5	1,2	1,15	0,53
24	ASA	M	12,50	4,6	2,2	1,12	0,6
25	USD	F	10,75	6,2	3,6	1,07	0,75
26	LAC	F	8,42	13,0	1,4	1,0	0,4
27	OG	M	10,58	9,0	5,1	0,92	0,5
28	JSU	F	12,00	6,5	1,3	1,12	0,17
29	PHOR	M	7,00	---	4,0	1,17	0,55
30	FJNO	M	12,20	---	7,0	1,4	1,2
31	HRSJ	M	14,00	5,8	1,3	1,07	1,4
32	PRA	M	7,00	6,0	1,6	0,77	0,7
33	AKM	M	10,10	7,7	4,1	0,5	---
34	AAO	M	13,30	---	2,1	1,02	---
35	RSS	M	12,00	---	4,0	1,42	---
36	ARS	M	14,00	5,2	2,7	0,85	---
37	EAS	F	13,30	7,8	2,7	1,1	---
38	AL	F	9,20	0,2	2,0	0,75	---
39	TCM	F	7,00	4,9	4,5	0,87	---
40	MSG	F	8,20	4,1	3,5	0,47	---
41	RS	M	13,40	3,7	1,5	0,7	0,6
42	TBBF	M	11,60	4,1	1,55	0,57	0,54
43	LMS	F	15,20	4,7	11,7	0,67	0,8
44	EOP	F	7,40	13,5	2,5	0,52	0,87
45	HPC	M	12,10	7,6	1,95	0,57	0,17

ANEXO 20 . NÍVEIS SÉRICOS DE SCIGG EM CRIANÇAS
CONTROLES.(continuação)

Nº	INIC.	S.	ID.	IgG1 g/l	IgG2 g/l	IgG3 g/l	IgG4 g/l
46	DMP0	F	14,30	8,6	6,75	0,47	0,35
47	BCB	M	7,00	8,6	1,2	0,19	0,33
48	TFMR	M	10,40	10,0	5,0	0,77	1,8
49	FFMP	F	7,90	9,6	---	---	---
50	CSB	F	12,10	9,0	1,6	0,55	0,23
51	LFB	M	7,70	9,6	1,3	0,27	0,4
52	CRA	F	14,20	8,0	2,8	0,5	0,11
53	AC	F	8,92	6,0	9,0	1,9	1,02
54	LES	M	14,60	11,5	2,3	0,82	0,9
55	GOC	M	13,70	8,2	1,8	0,3	0,18
56	GHRC	M	8,10	10,5	2,3	0,6	0,6
57	JMS	M	7,20	7,6	1,9	---	0,61
58	SRD	F	11,40	5,5	3,75	---	0,36
59	RLS	M	7,80	5,1	0,72	---	0,26
60	FLS	M	9,40	5,0	2,3	---	0,85
61	GFM	M	9,00	6,0	1,3	0,35	0,19
62	JPRK	M	10,00	4,3	4,5	1,55	0,09
63	RSC	M	8,10	10,5	1,12	0,5	0,18
64	AAM	M	13,20	9,0	1,5	1,25	0,16
65	CJS	F	7,60	5,5	1,6	0,42	0,85
66	IUBP	F	14,10	5,6	4,0	0,62	1,02
67	CSNS	M	13,60	12,0	6,5	0,8	0,85
68	EAS	F	7,10	13,5	2,5	0,52	0,87
69	ASU	M	8,10	10,0	1,4	0,52	0,31
70	AMBC	F	12,10	6,8	1,9	0,37	0,87
71	RBS	M	7,60	9,0	5,0	0,42	0,72
72	VLJ	M	9,60	7,0	2,3	0,85	0,8
73	JFM	M	10,00	7,8	3,1	0,5	---
74	CEM	M	10,20	7,2	5,7	0,72	---
75	DRM	F	11,40	6,2	1,55	0,28	---
76	MASP	F	10,30	5,6	1,1	0,32	---
77	KCL	F	12,00	---	11,5	1,85	---
78	RBS	F	10,10	10,5	5,5	0,7	---
79	GAFP	F	10,10	5,8	1,3	0,38	---
80	JLO	M	7,60	7,8	2,6	0,6	---

S = SEXO, INIC.= INICIAIS, ID.= IDADE, Nº= NÚMERO

**ANEXO 21. CÁLCULOS ESTATÍSTICOS DOS NÍVEIS DAS IMUNOGLOBULINAS
M, G, A e E DOS GRUPOS I E II.**

GRUPO I	IgM mg/dl	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgE ui/ml
Amostra	37	37	37	37
Média	238,10	1263,51	216,05	1104,86
Mediana	220	1150	190	1014,86
Moda	210	1100	180	2000,00
Média geométrica	228,58	1200,81		
Variância	5471,32	188206	12706,7	503850,34
Desvio padrão	73	433,91	12,72	709,82
Valor mínimo	140	675	00	163,00
Valor máximo	440	2500	550	2000,00
GRUPO II	IgM mg/dl	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgE ui/ml
Amostra	35	35	35	35
Média	230,57	1287,74	214,57	1102,37
Mediana	210	1300	200	1064,00
Moda	210	950	180	2000,00
Média geométrica	215,45	1267,72	192,79	
Variância	6967,31	52176	7793,19	393878,06
Desvio padrão	83,47	228,42	88,27	627,59
Valor mínimo	80	850	25	162,00
Valor máximo	485	1750	440	2000,00

ANEXO 22. CÁLCULOS ESTATÍSTICOS DOS NÍVEIS DAS SCIgG E DAS
IMUNOGLOBULINAS M, G, A e E DAS CRIANÇAS CONTROLES.

	IgM mg/dl	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgE ui/ml
Amostra	57	80	79	57
Média	210,38	1665,25	216,48	67,42
Mediana	220	1550	200	47,60
Moda	250	1550	140	10
Média geométrica	198	1588,55	189,71	42,83
Variância	3697,78	276656	12096,2	3279,1
Desvio padrão	60,80	525,98	109,98	57,26
Valor mínimo	32	800	42	3
Valor máximo	290	3200	490	194

	IgG1 g/l	IgG2 g/l	IgG3 g/l	IgG4 g/l
Amostra	74	79	75	63
Média	7,74	3,13	0,76	0,67
Mediana	7,10	2,30	0,70	0,60
Moda	7,80	1,30	0,92	0,60
Média geométrica	7,05	2,47	0,69	0,52
Variância	6,52	5,33	0,11	0,20
Desvio padrão	2,55	2,30	0,34	0,44
Valor mínimo	3,7	0,4	0,19	0,08
Valor máximo	16	11,7	1,9	1,19

ANEXO 23. CÁLCULOS ESTATÍSTICOS DOS NÍVEIS DAS SCIgG DOS GRUPOS I
E II.

GRUPO I	IgG1 g/l	IgG2 g/l	IgG3 g/l	IgG4 g/l
Amostra	37	37	36	36
Média	5,81	2,14	0,65	0,42
Mediana	5,2	1,65	0,61	0,35
Moda	5,4	1,65	0,61	0,30
Média geométrica	5,46	1,75	0,59	0,31
Variância	5,42	1,94	0,08	0,10
Desvio padrão	2,33	1,39	0,28	0,33
Valor mínimo	3,4	0,5	0,25	0,02
Valor máximo	14	5,87	1,42	1,85
GRUPO II	IgG1 g/l	IgG2 g/l	IgG3 g/l	IgG4 g/l
Amostra	34	35	35	35
Média	5,83	2,32	0,67	0,51
Mediana	4,95	1,8	0,61	0,46
Moda	4,20	1,8	0,61	0,46
Media geométrica	5,40	1,88	0,55	0,35
Variância	6,56	3,08	0,15	0,16
Desvio padrão	2,56	1,75	0,39	0,40
Valor mínimo	3,0	0,57	0,08	0,03
Valor máximo	14,0	9,00	1,75	1,85

ANEXO 24. CÁLCULOS ESTATÍSTICOS DOS NÍVEIS DE C3, C4 E DE CH50 DOS GRUPOS I E II.

GRUPO I	C3 g/l	C4 g/l	CH50 /ml
Amostra	35	35	35
Média	1,09	0,37	135
Mediana	1,15	0,36	133
Moda	1,20	0,29	133
Média geométrica	1,07	0,35	131,44
Variância	0,03	0,01	985
Desvio padrão	0,19	0,11	31,38
Valor mínimo	0,55	0,15	69
Valor máximo	1,55	0,58	200
GRUPO II	C3 g/l	C4 g/l	CH50 /ml
Amostra	31	31	28
Média	1,05	0,42	144,21
Mediana	1,05	0,41	144
Moda	1,05	0,44	144
Média geométrica	1,03	0,39	141
Variância	0,04	0,03	682,76
Desvio padrão	0,20	0,17	26,12
Valor mínimo	0,6	0,19	83
Valor máximo	1,5	0,86	200

**ANEXO 25. CÁLCULOS ESTATÍSTICOS DOS NÍVEIS DE ALFA 1 ANTITRIPSINA
E DE IgA SECRETORA DOS GRUPOS I E II.**

ALFA 1 ANTITRIPSINA	GRUPO I	GRUPO II
Amostra	35	31
Média	2,74	2,99
Mediana	2,80	3,00
Moda	2,40	2,20
Média geométrica	2,70	2,87
Variância	0,21	0,85
Desvio padrão	0,46	0,92
Valor mínimo	1,90	1,50
Valor máximo	3,70	5,90
IgA SECRETORA	GRUPO I	GRUPO II
Amostra	35	31
Média	4,85	5,66
Mediana	4,1	4,70
Moda	10,00	3,20
Média geométrica		4,82
Variância	7,82	10,31
Desvio padrão	2,79	3,21
Valor mínimo	0,0	1,5
Valor máximo	10,9	15,0

ANEXO 26. SIGLAS UTILIZADAS NOS ANEXOS 27, 28, 29, 30, 31 E 32.

DS	DIFERENÇA ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA
DNS	DIFERENÇA ESTATISTICAMENTE NÃO SIGNIFICATIVA
NCP	NÚMERO DE PACIENTES COM PNEUMONIA DE REPETIÇÃO
NGC	NÚMERO DE INDIVÍDUOS CONTROLES
NSP	NÚMERO DE PACIENTES SEM PNEUMONIA DE REPETIÇÃO
NM	NÚMERO DE INDIVÍDUOS MASCULINOS
NF	NÚMERO DE INDIVÍDUOS FEMININOS
NR	NÃO REALIZADO
PR	PNEUMONIAS DE REPETIÇÃO
R	"RANK"
RCP	"RANK" DOS INDIVÍDUOS COM PNEUMONIAS DE REPETIÇÃO
RSP	"RANK" DOS INDIVÍDUOS SEM PNEUMONIAS DE REPETIÇÃO

IgA	IgM	IgG	IgE
nm=43	nm=33	nm=44	nm=27
nf=36	nf=24	nf=36	nf=30
rm=41	rm=25,45	rm=42	rm=30,65
rf=40	rf=33,87	rf=36	rf=27,5
p=0,91	p=0,058	p=0,57	p=0,48
DNS	DNS	DNS	DNS

IgG1	IgG2			IgG3	IgG4		
	7-9a	>9-12a	>12a		7-9a	>9-12a	>12a
nm=40	nm=13	nm=17	nm=13	nm=41	nm=11	nm=13	nm=11
nf=34	nf=10	nf=16	nf=10	nf=34	nf=9	nf=10	nf=9
rm=39	rm=11,1	rm=17	rm=11	rm=39	rm=7,5	rm=12	rm=10
rf=36	rf=13,1	rf=16	rf=13	rf=36	rf=14	rf=12	rf=10
p=0,52	p=0,49	p=0,66	p=0,26	p=0,44	p=0,01	p=1,00	p=1,00
DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DS	DNS	DNS

ANEXO 27. COMPARAÇÃO ESTATÍSTICA (TESTE DE WILCOXON-MANN-WHITNEY) ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DAS IMUNOGLOBULINAS A, M, G e E, E DAS SCIgG DAS CRIANÇAS DO GRUPO CONTROLE EM RELAÇÃO AO SEXO.

IgA	IgM	IgG	IgE
ncp=37	ncp=37	ncp=37	ncp=37
nsp=35	nsp=35	nsp=35	nsp=35
rcp=36	rcp=37	rcp=33	rcp=36
rsp=37	rsp=36	rsp=39	rsp=37
p=0,91	p=0,85	p=0,20	p=0,94
DNS	DNS	DNS	DNS

IgG1	IgG2			IgG3	IgG4		
	7-9a	>9-12a	>12a		7-9a	>9-12a	>12a
ncp=37	ncp=14	ncp=16	ncp=7	ncp=37	ncp=14	ncp=16	ncp=7
nsp=35	nsp=4	nsp=21	nsp=10	nsp=35	nsp=4	nsp=21	nsp=10
rcp=37	rcp=9	rcp=20	rcp=9	rcp=36	rcp=10	rcp=19	rcp=8
rsp=35	rsp=12	rsp=17	rsp=9	rsp=36	rsp=7	rsp=18	rsp=10
p=0,79	p=0,39	p=0,39	p=0,88	p=0,91	p=0,24	p=0,81	p=0,59
DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS

ANEXO 28. COMPARAÇÃO ESTATÍSTICA (TESTE DE WILCOXON-MANN-WHITNEY) ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DAS IMUNOGLOBULINAS A, M, G e E, E DAS SCIgG DAS CRIANÇAS ASMÁTICAS COM (CP) E SEM PR (SP).

IgA	IgM	IgG	IgE
ngc=79	ngc=57	ngc=80	ngc=57
ncc=37	ncc=37	ncc=37	ncc=37
rgc=58	rgc=61,56	rgc=68	rgc=31
rcp=50	rcp=53,46	rcp=39	rcp=74
p=0,77	p=0,23	p=0	p=0
DNS	DNS	DS	DS

IgG1	IgG2			IgG3	IgG4		
	7-9a	>9-12a	>12a		7-9a	>9-12a	>12a
ngc=74	ngc=23	ngc=33	ngc=23	ngc=75	ngc=20	ngc=23	ngc=20
ncc=37	ncc=14	ncc=16	ncc=7	ncc=37	ncc=14	ncc=16	ncc=7
rgc=64	rgc=21,9	rgc=25,6	rgc=16,3	rgc=60	rgc=21	rgc=22	rgc=14
rcp=39	rcp=14,2	rcp=23	rcp=12,8	rcp=48	rcp=12,1	rcp=15	rcp=12
p=0	p=0,037	p=0,63	p=0,36	p=0,076	p=0	p=0,05	p=0,69
DS	DS	DNS	DNS	DNS	DS	DS	DNS

ANEXO 29. COMPARAÇÃO ESTATÍSTICA (TESTE DE WILCOXON-MANN-WHITNEY) ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DAS IMUNOGLOBULINAS A, M, G e E, E DAS SCIG DAS CRIANÇAS ASMÁTICAS COM PR (CP) E DO GRUPO CONTROLE (GC).

IgA	IgM	IgG	IgE
ngc=79	ngc=57	ngc=80	ngc=57
nsp=35	nsp=35	nsp=35	nsp=35
rgc=57	rgc=60	rgc=66	rgc=30
rsp=60	rsp=52	rsp=39	rsp=74
p=0,62	p=0,27	p=0	p=0
DNS	DNS	DS	DS

IgG1	IgG2			IgG3	IgG4		
	7-9a	>9-12a	>12a		7-9a	>9-12a	>12a
ngc=74	ngc=23	ngc=33	ngc=23	ngc=75	ngc=20	ngc=23	ngc=20
nsp=35	nsp=4	nsp=21	nsp=10	nsp=35	nsp=4	nsp=21	nsp=10
rgc=62	rgc=14,3	rgc=29,9	rgc=18	rgc=59	rgc=14,1	rgc=25	rgc=14
rsp=38	rsp=12	rsp=23,2	rsp=13	rsp=49	rsp=4,5	rsp=17	rsp=16
p=0	p=0,60	p=0,15	p=0,25	p=0,13	p=0,01	p=0,04	p=0,36
DS	DNS	DNS	DNS	DNS	DS	DS	DNS

ANEXO 30. COMPARAÇÃO ESTATÍSTICA (TESTE DE WILCOXON-MANN-WHITNEY) ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DAS IMUNOGLOBULINAS A, M, G e E, E DAS SCIgG DAS CRIANÇAS ASMÁTICAS SEM PNEUMONIAS DE REPETIÇÃO (SP) E CRIANÇAS DO GRUPO CONTROLE (GC).

IgA	IgM	IgG	IgE
nm=23	nm=23	nm=23	nm=23
nf=14	nf=14	nf=14	nf=14
rm=20	rm=19	rm=19	rm=20
rf=17	rf=18	rf=20	rf=17
p=0,30	p=0,69	p=0,74	p=0,32
DNS	DNS	DNS	DNS

IgG1	IgG2			IgG3	IgG4		
	7-9a	>9-12a	>12a		7-9a	>9-12a	>12a
nm=23	nm=9	nm=8	nm=6	nm=22	nm=9	nm=8	nm=4
nf=14	nf=5	nf=8	nf=1	nf=13	nf=5	nf=7	nf=1
rm=19	rm=7	rm=7	rm=	rm=22	rm=7	rm=10	rm=
rf=19	rf=8	rf=10	rf=	rf=13	rf=9	rf=6	rf=
p=0,91	p=0,63	p=0,18	p=	p=0,02	p=0,34	p=0,13	p=
DNS	DNS	DNS	NR	DS	DNS	DNS	NR

ANEXO 31. COMPARAÇÃO ESTATÍSTICA (TESTE DE WILCOXON-MANN-WHITNEY) ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DAS IMUNOGLOBULINAS A, M, G e E, E DAS SCIgG DAS CRIANÇAS ASMÁTICAS COM PR EM RELAÇÃO AO SEXO.

IgA	IgM	IgG	IgE
nm=18	nm=18	nm=18	nm=18
nf=17	nf=17	nf=17	nf=17
rm=17	rm=15	rm=17	rm=19
rf=19	rf=21	rf=18	rf=17
p=0,74	p=0,11	p=0,76	p=0,57
DNS	DNS	DNS	DNS

IgG1	IgG2			IgG3	IgG4		
	7-9a	>9-12a	>12a		7-9a	>9-12a	>12a
nm=17	nm=	nm=7	nm=8	nm=18	nm=	nm=7	nm=8
nf=17	nf=	nf=14	nf=2	nf=17	nf=	nf=11	nf=2
rm=17	rm=	rm=9	rm=5	rm=18	rm=	rm=10	rm=6
rf=18	rf=	rf=12	rf=6	rf=18	rf=	rf=11	rf=5
p=0,80	p=	p=0,29	p=0,89	p=0,89	p=	p=0,73	p=0,89
DNS	NR	DNS	DNS	DNS	NR	DNS	DNS

ANEXO 32. COMPARAÇÃO ESTATÍSTICA (TESTE DE WILCOXON-MANN-WHITNEY) ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DAS IMUNOGLOBULINAS A, M, G e E, E DAS SCIgG DAS CRIANÇAS ASMÁTICAS SEM PR EM RELAÇÃO AO SEXO.