

SÉRGIO MASSAYUKI TANI

**FUNÇÃO DE MONÓCITOS EM CRIANÇAS
SORO-REVERSORAS APÓS EXPOSIÇÃO VERTICAL
AO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA DO TIPO I**

CAMPINAS

2005

SÉRGIO MASSAYUKI TANI

**FUNÇÃO DE MONÓCITOS EM CRIANÇAS
SORO-REVERSORAS APÓS EXPOSIÇÃO VERTICAL
AO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA DO TIPO I**

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

ORIENTADORA: Profa. Titular Dra. Maria Marluce dos Santos Vilela

CAMPINAS

2005

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

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

T156f Tani, Sérgio Massayuki
 Função de monócitos em crianças soro-reversoras após exposição
 vertical ao vírus da imunodeficiência humana do tipo I. / Sérgio
 Massayuki Tani. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : Maria Marluce dos Santos Vilela
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fagocitose. 2. Monócitos. 3. HIV (vírus). I. Vilela, Maria
Marluce dos Santos . II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(SLP/Fcm)

**Título em inglês: Monocytes function in sero-reverter children after vertical
exposition by human immunodeficiency virus type I.**

Keywords:

- Phagocytosis
- Monocytes
- HIV-1 (virus)

Área de concentração: Pediatria

Titulação: Mestrado

Banca examinadora: Profa. Dra. Maria Marluce dos Santos Vilela
Profa. Dra. Anete Sevciovic Grumach
Profa. Dra. Antonia Teresinha Tresoldi

Data da defesa: 06 / 12 / 2005

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientadora: Profa.Dra. Maria Marluce dos Santos Vilela

MEMBROS:

1- Profa. Dra. Maria Marluce dos Santos Vilela

2- Profa. Dra. Anete Sevciovic Grumach

3- Profa. Dra. Antonia Teresinha Tresoldi

Curso de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 06/12/2005

DEDICATÓRIA

À minha família,

Shiguelo e Luzia, os meus pais,

e

Silvio, Dirce e Diva, os meus irmãos.

Por compreenderem os sacrifícios da profissão,

com tanto carinho e dedicação,

em tempos difíceis de nossas vidas.

À minha orientadora,

Profa. Titular Dra. Maria Marluce dos Santos Vilela, pela confiança naquele que não estava seguro e pelo estímulo ao meu aprendizado, como modelo de pesquisadora científica. Com muita paciência no ensino e persistência em minha formação.

Aos pacientes deste estudo, e seus respectivos responsáveis,

Contribuíram para este trabalho com sangue e lágrimas, na busca de uma melhor compreensão da enfermidade.

Aos meus professores,

Ao Prof. Dr. Marcos Nolasco da Silva, como exemplo de integridade e de atividade médica, inicialmente em terapia intensiva pediátrica, agora com a pesquisa científica e a atividade laboratorial, com o direcionamento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo, pelo ensino dos métodos estatísticos e muitas sugestões para a coleta das informações e a preparação do banco de dados.

Ao Dr. Carlos Eduardo Lopes, mais que o ensino de terapia intensiva pediátrica, mostrou-me uma compreensão da profissão médica.

Ao Prof. Dr. José Hugo Lins Pessoa, pela confiança nesta atividade de pesquisa.

Aos professores da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, por proporcionarem a minha formação clínica e acadêmica.

Aos meus amigos,

À Maraisa Centeville, grande amiga e companheira desde a graduação médica, passando pela residência em pediatria e terapia intensiva pediátrica e pela pós-graduação, com idéias, sugestões e incentivo.

À amiga Adriana Maria Alves de Tommaso, pela amizade desde a graduação médica e os muitos conselhos úteis ao longo dos anos, em diversos assuntos.

Ao Dr. Roberto José Negrão Nogueira, pelos muitos conselhos pediátricos e o convívio na terapia intensiva.

À amiga Yara Franco Moreno, pelo auxílio na confecção de tabelas, figuras e pôsteres, o apoio moral em momentos cruciais e a convivência na atividade laboratorial.

À biomédica Simone Corte Batista de Souza Lima, pelos conselhos oportunos na confecção deste trabalho.

À Profa. Dra. Célia Martins Campanaro, pelo constante estímulo para que este estudo fosse completado.

Aos colaboradores,

À bióloga Elizabeth Cristina Cambiucci, que com muita paciência e dedicação, ensinou-me os métodos laboratoriais dos procedimentos de atividade fagocitária para a confecção deste trabalho.

À Maria Helena Carrion Mazzola, pela amizade e intensa contribuição na atividade laboratorial, coloração de lâminas e a organização dos materiais para os ensaios de fagocitose.

À Simone Cristina Ferreira, desde a graduação médica à atual secretaria da sub-comissão da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelas informações e presteza nos trâmites acadêmicos necessários.

Às técnicas do Laboratório de Coleta do Hospital de Clínicas da Unicamp, em especial, à Elza da Silva Zeferino, pela presteza na coleta de material biológico dos pacientes estudados, na época dos ensaios no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental.

À enfermeira Silvana Dalge Severino, pela presteza na coleta do material biológico dos pacientes estudados, após a mudança da atividade laboratorial para o Centro de Investigação em Pediatria (Ciped).

Ao Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas da Unicamp, pela disponibilidade dos prontuários para a pesquisa.

À Cleyde Moreira Silva e ao Helymar da Costa Machado, da Câmara de Pesquisa e Estatística da Faculdade de Ciências Médicas, pelo auxílio na análise estatística.

À Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas (FCM), pela disponibilidade de periódicos para a revisão bibliográfica.

Aos professores, residentes e alunos da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ) e aos colegas do Hospital Universitário (HU), pela confiança na atividade de pesquisa e na convivência diária com o ensino e a assistência.

Aos colegas de trabalho das Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp, Hospital São Vicente de Paulo e do Centro Infantil Boldrini, pela compreensão nas trocas de plantões para os estudos e confecção desta pesquisa.

“O Senhor é o meu pastor e nada me faltará...”

Salmos 23:1

Ao Senhor,

Presente em minha vida,

busquei em Deus as forças para continuar,

em muitos momentos difíceis.

	PÁG.
RESUMO	<i>xxxix</i>
ABSTRACT	<i>xlili</i>
INTRODUÇÃO	47
OBJETIVOS	63
CASUÍSTICA E MÉTODOS	67
1- Planejamento experimental	69
2- Casuística	69
3- Exames laboratoriais	71
3.1- Hemograma completo e contagem de plaquetas.....	71
3.2- Imunoglobulinas séricas (IgA, IgM e IgG).....	71
3.3- Subpopulações de linfócitos T (CD4+, CD8+).....	72
3.4- Exames diagnósticos para infecção pelo HIV-1.....	72
3.5- Carga viral livre no soro.....	73
4- Procedimento experimental para avaliação da atividade fagocitária	73
5- Considerações éticas	75
6- Análise estatística	76
RESULTADOS	77
1- Características gerais das crianças soro-reversoras (SR) envolvidas no estudo	79
1.1- Distribuição das crianças soro-reversoras em relação à faixa etária, idade do diagnóstico de soro-reversão, gênero, uso de protocolo Pediatrics AIDS Clinical Trials Group (PACTG076) e de profilaxia com sulfametoxazol e trimetoprima (SMT).....	79

1.2- Distribuição dos exames complementares das crianças soro-reversoras.....	80
1.3- Comparação das Capacidades Fagocitárias (CF) dos monócitos de pacientes soro-reversores separados por faixas etárias.....	82
1.4- Comparação do Índice Fagocitário (IF) dos monócitos das crianças soro-reversoras separadas por faixas etárias.....	84
2- Comparação entre os grupos de crianças soro-reversoras e das infectadas pelo HIV-1 em relação às variáveis do estudo.....	86
2.1- Comparação entre as crianças soro-reversoras e as infectadas pelo HIV-1 em relação aos níveis séricos de imunoglobulinas IgA, IgM e IgG contagem de subpopulações linfocitárias TCD4+ e TCD8+ variáveis hematológicas: concentração de hemoglobina, contagem de leucócitos totais e de plaquetas.....	86
2.2- Comparação da função fagocitária de monócitos no sangue periférico das crianças soro-reversoras com os pacientes infectados pelo HIV-1.	89
2.3- Comparações entre a atividade fagocitária do grupo de crianças soro-reversoras maiores de 24 meses (SR3) e do grupo de referência de crianças infectadas pelo HIV-1 (HIV).....	92
3- Correlações entre a atividade fagocitária das crianças soro-reversoras com as variáveis do estudo.....	94
3.1- Correlação entre a idade dos pacientes e a atividade fagocitária.....	94
3.2- Correlações entre a atividade fagocitária de monócitos e hemoglobina, leucócitos totais, plaquetas, linfócitos TCD4+ e TCD8+, IgA, IgM, IgG e o uso de sulfametoxazol e trimetoprima.....	96
3.3- Correlação entre o uso da zidovudina (AZT) no protocolo Pediatrics AIDS Clinical Trial Group (PACTG 076) e o desempenho fagocitário.....	96

DISCUSSÃO.....	99
CONCLUSÕES.....	111
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115
ANEXOS.....	141

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AP 50	Método estático de avaliação da via alternativa do complemento
AZT	Zidovudina
C1q	Proteína do sistema complemento
C1q-R	Receptor para a proteína C1q
C3	Proteína do sistema complemento
C3b	Produto de ativação de C3
CD4	Receptor de células T para o sistema MHC-II
CD8bCD11	Receptor do sistema fagocítico
CD8	Receptor de células T para o sistema MHC-I
CD 35	Receptor do sistema fagocítico
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Capacidade Fagocitária
CH 50	Método estático de avaliação da via clássica do complemento
Ciped	Centro de Investigação em Pediatria
CR1	Receptor de complemento do tipo 1
CR3	Receptor de complemento do tipo 3
dL	Decilitro
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EA	Eritrócitos de carneiro incubados com anticorpo de coelho anti-eritrócitos de carneiro
EDTA	Edetato dissódico
ELISA	Ensaio imunoenzimático
Fc	Receptor para o fragmento Fc da imunoglobulina

Fc γ RI	Receptor para o fragmento Fc da imunoglobulina G do tipo I
Fc γ RII	Receptor para o fragmento Fc da imunoglobulina G do tipo II
Fc γ RIII	Receptor para o fragmento Fc da imunoglobulina G do tipo III
g	Grama
gp41	Glicoproteína do envelope do Vírus da Imunodeficiência Hmana
gp120	Glicoproteína do envelope do Vírus da Imunodeficiência Humana
HBSS	Solução salina balanceada de Hanks
HC	Hospital de Clínicas
HCl	Ácido clorídrico
HIV	Grupo de referência, com crianças infectadas pelo HIV-1
HIV-1	Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo I
IC3b	Produto de ativação de C3 inativado pelo Fator I
IF	Índice Fagocitário
IgA	Imunoglobulina A
IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
Il-2	Interleucina 2
M	Meio (solução salina balanceada de Hanks)
MAC	Complexo de ataque à membrana
MAC-1	Complexo de ataque à membrana do tipo 1
MBL	Lectina Ligante de Manose
mg	Miligrama
mL	Mililitro
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
NaCl	Cloreto de sódio

NK	Natural Killer
p24	Antígeno do capsídio do Vírus da Imunodeficiência Humana
PACTG 076	Pediatrics AIDS Clinical Trial Group 076
PCP	Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
RNA	Ácido ribonucleico
rpm	Rotações por minuto
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
SMT	Sulfametoxazol e trimetoprima
SN	Soro de doador normal
SP	Soro de paciente
SR	Soro-reversor
SR1	Grupo de crianças soro-reversoras com idade até 12 meses
SR2	Grupo de crianças soro-reversoras com idade entre 13 e 24 meses
SR3	Grupo de crianças soro-reversoras com idade entre 25 e 63 meses
T ½	Método cinético de avaliação do sistema complemento
TCD4+	Linfócitos T para o receptor CD4
TCD8+	Linfócitos T para o receptor CD8
TNF-α	Fator de necrose tumoral Alfa
UI	Unidade internacional
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
Z	Zymosan (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
ZM	Zymosan e meio
ZN	Zymosan e soro normal
ZP	Zymosan e soro do paciente

	PÁG.
Tabela 1- Descrição do procedimento experimental para avaliação do desempenho da atividade fagocitária de monócitos. Os experimentos foram realizados em duplicata.....	75
Tabela 2- Grupo de crianças soro-reversoras distribuídas por faixa etária, idade do diagnóstico de soro-reversor, gênero, uso de profilaxia da transmissão vertical de HIV-1 com zidovudina (PACTG076) e de sulfametoxazol e trimetoprima para a infecção pelo <i>Pneumocystis carini</i> (SMT).....	80
Tabela 3- Distribuição dos níveis séricos de IgA, IgG e IgM, contagem de subpopulações linfocitárias TCD4+ e TCD8+, concentração de hemoglobina, contagens de leucócitos totais e de plaquetas do grupo de crianças soro-reversoras, em relação à idade.....	81
Tabela 4- Comparação da capacidade fagocitária (CF) de monócitos no grupo das crianças soro-reversoras distribuídas pela faixa etária...	82
Tabela 5- Comparação do índice fagocitário (IF) em monócitos no grupo das crianças soro-reversoras distribuídas pela faixa etária.....	84
Tabela 6- Comparação entre as crianças soro-reversoras do subgrupo SR3 e infectadas pelo HIV-1 (HIV) para as variáveis hematológicas: concentração de hemoglobina, contagens de leucócitos totais e de plaquetas níveis séricos de IgA, IgG e IgM e contagem de linfócitos TCD4+ e TCD8+.....	87
Tabela 7- Comparação da atividade fagocitária de monócitos entre crianças soro-reversoras (SR) e infectadas pelo HIV-1 (HIV).....	89

Tabela 8-	Comparação da atividade fagocitária entre os grupos SR3 e HIV..	92
Tabela 9-	Associação entre as capacidades fagocitárias e os índices fagocitários e o uso do protocolo Pediatrics AIDS Clinical Trials Group (PACTG 076), avaliada através do coeficiente de correlação de Spearman nas crianças soro-reversoras.....	96

	PÁG.
Figura 1- Comparação das Capacidades Fagocitárias (CF) de monócitos entre os subgrupos de crianças soro-reversoras separadas por faixas etárias.....	83
Figura 2- Comparação do Índice Fagocitário (IF) de monócitos entre os subgrupos das crianças soro-reversoras separadas por faixas etárias.....	85
Figuras 3, 4 e 5- Comparações das contagens de plaquetas e de leucócitos totais e da concentração de hemoglobina entre as crianças soro-reversoras separadas por faixas etárias e as infectadas pelo HIV-1.....	88
Figura 6- Comparação entre as Capacidades Fagocitárias (CF) de monócitos dos grupos de crianças soro-reversoras (SR) e de infectadas pelo HIV-1 (HIV).....	90
Figura 7- Comparação entre os Índices Fagocitários (IF) dos monócitos dos grupos de crianças soro-reversoras (SR) e das crianças infectadas pelo HIV-1 (HIV).....	91
Figuras 8 e 9- Comparação da atividade fagocitária de monócitos pelos Índices Fagocitários (IF) de zymosan opsonizado com soro de doador normal e do paciente entre os grupos SR3 e HIV.....	93
Figura 10- Distribuição dos valores de Capacidade Fagocitária (CF) para zymosan não opsonizado (CF-ZM) na correlação com o fator de Spearman para a idade em meses das crianças soro-reversoras.....	95

Figura 11-	Distribuição dos valores de Capacidade Fagocitária (CF) para zymosan opsonizado com soro de doador normal (CF-ZN), na correlação com o fator de Spearman para a idade em meses das crianças soro-reversoras.....	95
Figuras 12 e 13-	Associação entre uso de AZT e Capacidades Fagocitárias (CF) para zymosan opsonizado com soro de doador normal e do próprio paciente, nas crianças soro-reversoras.....	97
Figuras 14 e 15-	Associação entre uso de AZT e Índice Fagocitários (IF) para zimosan opsonizado com soro de doador normal e do próprio paciente, nas crianças soro-reversoras.....	98

LISTA DE ANEXOS

	<i>PÁG.</i>
Anexo 1- Classificação revisada para crianças menores de 13 anos para a infecção pelo HIV-1 do CDC (1994).....	143
Anexo 2- Critérios de definição de caso de AIDS em crianças menores de treze anos de idade (CDC adaptado).....	147
Anexo 3- Protocolo Pediatrics AIDS Clinical Trial Group 076 (PACTG076) para profilaxia da transmissão vertical do HIV-1.....	151
Anexo 4- Ficha de coleta de dados do protocolo clínico.....	153
Anexo 5- Termo de consentimento.....	159
Anexo 6- Características do grupo de referência.....	161
Anexo 7- Valores de referência hematológicos.....	163
Anexo 8- Valores de referência de imunoglobulinas.....	165
Anexo 9- Parecer e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	167

RESUMO

O sistema complemento apresenta imaturidade funcional em crianças mais jovens, com o sistema imune inato mais ativado em recém-nascidos e lactentes jovens.

Infecções crônicas e oportunistas concomitantes, como na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), causam disfunção na atividade fagocitária de células mononucleares.

A atividade fagocitária de monócitos *in vitro*, por índice fagocitário (porcentagem de células com fagocitose efetuada em uma lâmina) e capacidade fagocitária (número de partículas fagocitadas em 100 células), foi estudada em 58 crianças soro-reversoras, separadas em faixas etárias, para zymosan não incubado, zymosan incubado com soro de doadores normais e do próprio paciente e com hemácias de carneiro incubadas com anticorpos de coelho antieritrócitos de carneiro, respectivamente para os receptores CR1, CR3 e Fc.

Foram avaliados parâmetros hematológicos (hemograma completo), sistema T (TCD4+ e TCD8+), sistema B (níveis séricos de imunoglobulinas) e profilaxias com zidovudina e com sulfametoxazol e trimetoprima.

Um grupo de crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo I (HIV-1) foi utilizado como referência para comparações. A metodologia estatística constou de: análise descritiva com tabelas de frequências, testes não paramétricos de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis, teste de correlação não linear com o coeficiente de Spearman. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Na comparação do índice fagocitário das crianças soro-reversoras para zymosan incubado com soro normal e do próprio paciente, pelas vias CR1 (CD35) e CR3 (CD11bCD18), foram observados valores menores ($p=0,004$ e $p=0,001$, no grupo total e $p=0,027$ e $p=0,021$, no grupo de crianças soro-reversoras maiores de 24 meses, respectivamente) em relação ao grupo de referência.

Associações negativas: capacidade fagocitária de monócitos com zymosan não incubado, pela via das lectinas, com idade das crianças soro-reversoras ($p=0,014$); função fagocitária de monócitos para zymosan incubado com soro normal e do paciente, via receptores CR1

(CD35) e CR3 (CD11b CD18), pela ativação da via alternativa com zidovudina ($R_s=-0,509$; $R_s=-0,344$; $R_s=-0,342$; $R_s=-0,328$).

Associações positivas: capacidade fagocitária de monócitos vias CR1 (CD35) e CR3 (CD11b CD18) e idade ($p=0,026$) e para níveis séricos de IgA ($R_s=0,277$). Valores de hemoglobina, leucócitos totais e TCD4+ foram menores ($p<0,003$, $p<0,006$ e $p<0,004$, respectivamente), e valores de TCD8+, IgA, IgG e IgM foram maiores ($p<0,001$) no grupo de referência. Nas crianças soro-reversoras, 55,2% receberam profilaxia com zidovudina e 79,3%, com sulfametoxazol e trimetoprima.

O amadurecimento do sistema imune ocorreu com o aumento da idade e a atividade fagocitária de monócitos foi mais estimulada em crianças infectadas pelo HIV-1, na comparação com crianças soro-reversoras.

ABSTRACT

The complement system presents functional immaturity in young children and the innate immune system is more activated in newborns and infants.

Chronics and opportunists infections, as well as Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), cause phagocytic activity's disfunction on the mononuclear cells.

Monocyte function was evaluated in 58 exposed seroreverter children with an assay blood monocyte phagocytosis for zymosan and sheep red blood cells, mediated by the CR1, CR3 and Fc receptors, respectively. The zymosan assay was conducted with non-incubated zymosan and incubated zymosan with patient serum or serum from a normal blood donor pool. The phagocytic index (percentage of cells having phagocytosis on a slide) and the phagocytic capacity (number of phagocytes particles in a 100 cells counts) were determined. Complete blood count, lymphocyte subsets determination (TCD4+ and TCD8+), immunoglobulin levels (IgA, IgG and IgM) and prophylaxis with zidovudine and sulfametoxazol and trimetoprim were studied. The results were compared with the reference group (HIV-1 infected children).

Seroreverter phagocytic index for incubated zymosan by CR1 (CD35) and CR3 (CD11bCD18) showed inferior results when compared to the reference group. Negative associations: phagocytic capacity with not-incubated zymosan, by lectin pathway activation with seroreverter children's age; and incubated zymosan on CR1 and CR3 receptors by activation of alternative pathway from complement system with zidovudine. Positive associations: phagocytic capacity by CR1 and CR3 receptors with seroreverter children's age and IgA serum levels.

Seroreverter children presents higher values of hemoglobin, total leukocytes and TCD4+, and inferior values of TCD8+, IgA, IgG and IgM, when compared to the reference group.

The immune system maturation occurred with age increased and the monocytes function was more stimulated in HIV-1 infected children.

INTRODUÇÃO

Em 1981, foram descritos os primeiros casos de AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), em pacientes adultos, causada pela transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo I (HIV-1), através de atividade sexual e por transfusão sangüínea (GALLO *et al.*, 1983; MONTAIGNER *et al.*, 1983). Em 1982, foi observada a transmissão do HIV-1 numa criança hemofílica de 10 anos de idade, após receber transfusões de hemoderivados (JAFFE *et al.*, 1983).

Hoje, a principal via de transmissão do HIV-1 na criança é a vertical, ou também chamada de perinatal ou materno-infantil, que ocorre durante a gestação, por via transplacentária, no momento do parto, por contaminação com sangue materno e após o nascimento, pelo aleitamento (SCOTT *et al.*, 1994; ROGERS *et al.*, 1994; MILLER *et al.*; 2005).

No Brasil, as primeiras crianças infectadas por transmissão perinatal foram descritas em 1985. Em 1998, mais de 90% dos casos novos foram notificados por esta forma de transmissão. Em 2004, dados do programa de prevenção perinatal da AIDS mostraram que a transmissão vertical foi responsável por 83% dos casos de crianças infectadas (Boletim Epidemiológico, 2004).

O ensaio sorológico, por imunoabsorbância ligado à enzima (ELISA, Enzyme Linked Immunosorbent Assay), para o diagnóstico de infecção pelo HIV-1 em crianças até os 18 meses de vida, refletem a transferência passiva de anticorpos maternos da classe IgG, que persistem até os 18 meses (ROGERS *et al.*, 1994).

Em 1987, foi apresentada a primeira classificação da AIDS em crianças através de critérios clínicos para menores de 15 anos de idade (CDC, 1987). Em 1994, esta classificação foi revisada, incluindo categorias clínicas (E/N, A, B, ou C) e imunológicas (1, 2 ou 3) para crianças infectadas menores de 13 anos e permitiu o estabelecimento de estratégias para o tratamento com antiretrovirais (CDC, 1994; anexo 1). O diagnóstico E/N é atribuído às crianças expostas ao HIV-1 durante a gestação, mas sem definição de infecção ou de soro-reversão.

Em 1999, os critérios de diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV-1 foram ampliados com ensaios imunoenzimáticos para detecção de anticorpos anti-HIV (ELISA, EIA, MEIA), ensaios de imunofluorescência indireta, Imunoblot, Western Blotting, amplificação de ácidos nucleicos pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e amplificação sequencial de ácidos nucleicos por NASBA (CDC, 1999). Como o Brasil não tinha condições de disponibilizar o diagnóstico por PCR, o Ministério da Saúde (1999) adotou como critérios de soro-reversão, ter exames sorológicos negativos para o HIV-1 (dois ou mais testes de ELISA negativos realizados entre 6 e 18 meses, ou um teste negativo após 18 meses); e não apresentar outra evidência laboratorial de infecção, doenças oportunistas ou condições indicadoras de SIDA (Ministério da Saúde do Brasil, 1999).

Em 2003, o Brasil concluiu a implantação da rede nacional de laboratórios para realizar PCR RNA e passou a definir AIDS em crianças menores de 2 anos de idade, quando há a presença de RNA ou DNA viral detectável acima de 1000 cópias/ml em duas amostras independentes (testes de carga viral), após o segundo mês de vida (Ministério da Saúde do Brasil, 2004; anexo 2).

A definição de soro-reversão mudou para o seguinte critério: apresentar duas amostras negativas de RNA ou DNA viral, entre 1 e 6 meses, sendo uma delas após o 4º mês de vida, e para pacientes com idade igual ou maior que 18 meses: uma amostra negativa em testes de detecção para anticorpos anti-HIV (Ministério da Saúde do Brasil, 2003).

A profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) em recém-nascidos e lactentes expostos à transmissão vertical pelo HIV-1 foi preconizada desde 1991 (PIZZO *et al.*, 1991; McKINNEY *et al.*, 1991) e também sugerida a terapia antiretroviral com zidovudina (AZT) para as crianças.

BLANCHE *et al.* (1989) relataram o seguimento clínico prospectivo de lactentes expostos ao HIV1 durante a gestação, infectados e não infectados, contribuindo para a compreensão das manifestações clínicas da AIDS pediátrica até os 18 meses de idade.

Fatores prognósticos e de sobrevivência da evolução natural da AIDS foram observados em crianças infectadas por transmissão materno-infantil por TOVO *et al.* (1992). Eles concluíram que as infecções por agentes oportunistas, doenças neurológicas progressivas, alterações hematológicas, cardiopatias, hepatopatias e distúrbios do crescimento foram associadas com maior mortalidade e sugeriram medidas profiláticas para estas crianças.

GRAHAM (2003) revisou casos de crianças do continente africano com infecção pulmonar relacionada à infecção pelo HIV-1 e observou que a PCP foi a segunda etiologia mais importante de pneumonia.

A PCP é a mais freqüente infecção oportunista em crianças com AIDS e a faixa etária de maior risco está entre os três e seis meses de vida. As crianças expostas à transmissão vertical pelo vírus HIV-1 recebem profilaxia com sulfametoxazol e trimetoprima no primeiro ano de vida desde 1991. Esta pneumonia pode manifestar-se rapidamente, com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica de alta letalidade, e a contagem de células T CD4⁺ não é um marcador para o risco da pneumocistose nos lactentes menores de 12 meses, justificando a profilaxia primária (CDC, 1991; CDC, 1995).

Outras drogas alternativas são a dapsona e a pentamidina, porém raramente são utilizadas pelo custo, via de administração e efeitos colaterais. A avaliação hematológica periódica com hemograma é recomendada durante o uso da profilaxia, e a medicação é suspensa quando a criança é definida como não infectada (Ministério da Saúde do Brasil, 2003).

Fatores obstétricos e maternos foram associados ao maior risco de transmissão perinatal, como a elevada contagem de T CD8⁺, baixa contagem de T CD4⁺ e presença de anemia e febre maternas no momento do parto (KAMENGA *et al.*, 1993), a elevada carga viral materna (SPERLING *et al.*, 1996) e o uso de drogas endovenosas e a ocorrência de infecções oportunistas na mãe durante a gestação (MILLER *et al.*, 2001).

O parto operatório, como a cirurgia cesariana eletiva na 38^a semana de gestação, foi associado com a redução nas taxas de transmissão vertical (MUSOKE *et al.*, 2000; KRIST *et al.*, 2002) e recomendado para as gestantes infectadas pelo HIV-1.

Em 1994, o protocolo Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 (PACTG 076) foi implantado. Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado, com a administração de zidovudina (AZT) à gestante, por via oral, entre 14 e 34 semanas de gestação, no intraparto, por via endovenosa e ao lactente, por via oral, durante as seis primeiras semanas de vida. Observou-se redução na taxa de transmissão vertical do HIV-1 de 25,5% para 8,3% nos casos de infecção (CONNOR *et al.*, 1994; SPERLING *et al.*, 1994; CDC, 1997; anexo 3).

Os recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV-1 recebem solução oral de AZT, mesmo que suas mães não tenham recebido anti-retrovirais durante a gestação e/ou parto. A profilaxia é administrada logo após o nascimento, entre as duas e as oito primeiras horas de vida. Não há estudos que comprovem benefício da zidovudina com o início da terapia após 48 horas do nascimento. A administração da solução oral de AZT é mantida durante as seis primeiras semanas de vida (42 dias) e os efeitos mielotóxicos da profilaxia com AZT requerem a monitorização com hemograma, no início e no fim do tratamento, pela ocorrência de anemia macrocítica (CONNOR *et al.*, 1994; Ministério da Saúde do Brasil, 2003).

Estudos posteriores com o protocolo PACTG 076 mostraram redução da taxa de transmissão materno-infantil, como na Tailândia, de 6% para 3,3% (THISYAKORN *et al.*, 2000) e de 8,9% para 2,8%, nos Estados Unidos (LINDEGREN *et al.*; 1999). No Brasil, a taxa de transmissão vertical, sem a profilaxia, é próxima de 30%, e é reduzida até 3% com os antiretrovirais profiláticos, de acordo com a região estudada (Ministério da Saúde do Brasil, 2004).

No Brasil, o custo do tratamento com o uso de antiretrovirais caiu em até 80% pela adoção de medicações genéricas. Entretanto, dados de 2002 mostraram que apenas 33% das gestantes, com sorologia positiva para o HIV-1, receberam o protocolo PACTG 076 (Ministério da Saúde do Brasil, 2003).

DEMAS *et al.* (2002) avaliaram a aderência materna no período pós-natal ao protocolo PACTG 076. Estes autores observaram que 71% das mulheres administraram o AZT conforme o protocolo e que foram detectados níveis plasmáticos de zidovudina em 82,2% dos lactentes em acompanhamento.

A restrição ao aleitamento materno e a limitação dos recursos alimentares por condições sócio-econômicas deficientes podem contribuir para o baixo crescimento pôndero-estatural e para a disfunção do sistema imune em crianças soro-reversoras (McKINNEY *et al.*, 1993; THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 2003).

ROUET *et al.* (2002) descreveram que um terço da transmissão do HIV-1 no período pós-natal ocorreu pelo aleitamento materno em países africanos, associando a infecção aguda com a síndrome da mononucleose (72%), a dermatite (41%) e a linfadenopatia generalizada (32%).

Foram instituídos cuidados para os recém-nascidos expostos à transmissão vertical, como: após o parto, lavagem do recém-nascido com água e sabão; aspiração das vias aéreas, evitando traumas em mucosas; agendar consulta para o recém-nascido em serviço de referência na alta da maternidade; a contra-indicação do aleitamento materno e o fornecimento regular de fórmula láctea por no mínimo 12 meses. O risco de transmissão vertical, com o aleitamento materno, aumenta entre 7% e 24% (Ministério da Saúde do Brasil, 2003).

A ocorrência de mastite e a elevada carga viral de HIV-1 no leite materno (maiores de 700 cópias/mL) foram fatores de risco para a transmissão perinatal, aumentando em 16,4% o risco de infecção (SEMBA *et al.*; 1999).

DABIS *et al.* (2000) revisaram 18 estudos randomizados no continente africano de profilaxia com antiretrovirais e concluíram que reduziram a transmissão perinatal do HIV-1, seja com esquemas abreviados de zidovudina, com ou sem lamivudina, ou nevirapina isolada, e associação com as alternativas para o aleitamento materno e com as melhorias das condições higiênicas e nutricionais da população.

Crianças infectadas por via vertical, cujas mães apresentaram elevada carga viral durante a gestação, mesmo sob o uso do PACTG 076, evoluíram como progressores rápidos da doença (De MARTINO *et al.*; 1999). Os autores discutiram a possibilidade de infecção tardia intra-útero ou de transmissão de vírus resistente à zidovudina.

LUZURIAGA *et al.* (1999) descreveram a elevada replicação do HIV-1 no plasma de crianças infectadas, entre os 15 dias de vida e os dois anos de idade, e sugeriram o esquema antiretroviral com zidovudina, lamivudina e nevirapina para a profilaxia da transmissão vertical.

Em 2002, TAHA *et al.* descreveram neonatos nascidos de mães infectadas pelo HIV-1, e que receberam profilaxia com antiretroviral (zidovudina ou nevirapina), com complicações hepáticas, pelo aumento dos níveis de alanina aminotransferase sérica (ALT), e hematológicos, com redução nas contagens de plaquetas e de granulócitos, e na taxa de hemoglobina, quando comparados a recém-nascidos saudáveis.

BARRET *et al.* (2003) avaliaram 2644 crianças soro-reversoras expostas aos antiretrovirais e observaram a encefalopatia associada aos efeitos tóxicos da zidovudina em mitocôndrias em 12 pacientes, caracterizada por convulsões, distúrbios da cognição e alterações do parênquima cerebral em ressonância nuclear magnética.

NDUATI *et al.* (2000) avaliaram 425 crianças expostas à transmissão perinatal, separados em dois grupos que não receberam profilaxia com zidovudina: o primeiro, recebeu fórmula láctea e a transmissão vertical foi de 14,5%; o segundo, recebeu aleitamento e apresentou taxa de 28,7%, ocorrendo logo nos primeiros meses do aleitamento, entre os 2 e os 6 meses de vida. A taxa de transmissão vertical do grupo foi de 22,9%.

RICHMAN *et al.* (1987) descreveram os efeitos adversos do uso prolongado do AZT em pacientes adultos infectados, como anemia macrocítica (em 37,8% dos casos, com controle de 13,3%) e neutropenia (em 65% dos casos, com controle de 42,2%).

GLESBY (2001) revisou os principais efeitos de toxicidade mitocondrial relacionados ao uso prolongado de antiretrovirais inibidores da transcriptase reversa, em pacientes adultos infectados pelo HIV-1, como: cardiomiopatia, miopatia, pancreatite, disfunção tubular renal, esteatose hepática, acidose láctica, neuropatia periférica, lipodistrofia e lipotrofia, osteopenia e mielotoxicidade.

O HIV-1 é um vírus da família retroviridae, com tropismo específico para células que apresentam o antígeno de superfície CD4, principalmente nos linfócitos T CD4+ e células do sistema monócito-macrofágico (MONTAIGNER *et al.*, 1983).

A ligação do HIV-1 com a célula hospedeira ocorre pela interação da glicoproteína do envelope viral, gp 120 com a molécula CD4 das células hospedeiras, internalizando a partícula viral. O RNA viral é convertido em DNA pela ação da enzima transcriptase reversa, incorporando-se ao DNA do hospedeiro para a replicação viral (MONTAIGNER *et al.*, 1983).

Criança infectada intra-útero ou no período neonatal apresenta latência mais curta para a fase sintomática da doença, elevada taxa de viremia e evolução clínica mais rápida e grave do que as crianças infectadas por outras vias de transmissão. A imaturidade do sistema imune inato e adaptativo no período de lactente jovem pode explicar esta maior gravidade clínica e imunológica (KERDIZERSKA *et al.*, 2003).

A hipergamaglobulinemia da classe IgG, resultado da disfunção dos processos de diferenciação e proliferação dos linfócitos B, apresenta elevação dos níveis séricos desta imunoglobulina com a progressão da doença (SILVA *et al.*, 2001).

BRADLEY *et al.* (2000) relacionaram o decréscimo do TCD4⁺ com os mecanismos de ativação imunológica crônica pela infecção com o HIV-1 por apoptose linfóide e de células T periféricas. Baixos níveis de TCD8+ (<25%) no primeiro mês de vida de crianças infectadas foram associados com a ocorrência de encefalopatia precoce, classificada na categoria C (SÁNCHEZ-RAMON *et al.*; 2003). Os autores avaliaram 183 crianças infectadas pelo HIV-1 e observaram que em 58 crianças com encefalopatia, 62% apresentaram baixos níveis de TCD8⁺.

Nas crianças, a rápida progressão da doença ocorre em 20% dos casos, indicando lesão na imunidade fetal e seqüelas pós-natais (BLANCHE *et al.*, 1990), como disfunção tímica e conseqüente maturação imune anormal de linfócitos (PAIERNIK *et al.*; 1992).

Nos adultos infectados, as contagens de T CD4+ (reduzida) e T CD8+ (elevada); a inversão da relação CD4/CD8 e a redução da resposta proliferativa de células T são indicadores de progressão de doença (LORENZO *et al.*, 1993; KAMAL *et al.* 1997).

PHILLIPS *et al.* (1993) associaram a elevação dos níveis de IgA e o aumento da contagem de T CD8+ com o decréscimo na contagem de CD4+ em pacientes adultos infectados pelo HIV-1, indicando progressão de AIDS.

A menor produção de interleucinas, principalmente da IL-2, e da expressão de moléculas de membrana celular, como T CD3+, T CD4+, T CD8+; Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC) de classes I e II e de células Natural Killer (NK), podem contribuir para o aparecimento de infecções oportunistas (CHEHEMI *et al.*; 1991).

O sistema imune inato está constituído por fagócitos mono e polimorfonucleares, células dendríticas, células NK, citocinas e pelo sistema complemento. Esta linha de defesa é caracterizada por especificidade relativa a estruturas partilhadas por determinados grupos de microorganismos, diversidade limitada, ausência de memória e não reação ao *self* (ABBAS, 2003).

A fagocitose de partículas e microorganismos pelas células mononucleares pode ser mediada por anticorpos e componentes do sistema complemento. A ligação da proteína C3b, um dos fragmentos da clivagem da molécula C3 em C3a e C3b, à superfície dos microorganismos promove a fagocitose através dos receptores para C3b, receptor CR1 da membrana de monócito, macrófago e granulócitos. A ligação da porção Fc de IgG promove a fagocitose via receptores Fc da membrana dos fagócitos (FcγRI, FcγRII e FcγRIII). Este processo interfere na regulação da síntese de imunoglobulinas e na ativação celular (MARSCHANG *et al.*, 1993).

A Beta-glucana, que é o principal carboidrato constituinte das partículas de zymosan, obtido a partir da *Saccharomyces cerevisiae*, liga-se ao receptor de lectina e também na cadeia alfa de CR3 (STOIBER *et al.*, 2001).

A disfunção adquirida do sistema fagocítico, uma importante causa de infecção em pacientes com doenças crônicas, também é observada na infecção pelo HIV-1, com a redução das funções de aderência, quimiotaxia, fagocitose e destruição de bactérias, causando maior incidência, duração e gravidade das infecções fúngicas e bacterianas (STOIBER *et al.*, 1997; ENGELICH *et al.*, 2001).

SPEER *et al.* (1988) estudaram, em cultura de células, a atividade fagocitária de macrófagos derivados de monócitos de recém-nascidos normais e eles encontraram funções fagocitárias semelhantes ao de adultos saudáveis.

SHALEKOFF *et al.* (1997), por citometria de fluxo, avaliaram a fagocitose e funções oxidativas de granulócitos de pacientes adultos infectados pelo HIV-1, infectados por tuberculose pulmonar e a associação entre AIDS e tuberculose pulmonar. Os autores observaram maior atividade fagocitária nos pacientes infectados pelo HIV-1 e reduzida nos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*, com ou sem infecção pelo HIV-1. Os autores discutiram a maior susceptibilidade de infecções oportunistas nos pacientes com co-infecção.

TORRE *et al.* (2002) avaliaram adultos infectados pelo HIV-1 com disfunção da fagocitose em macrófagos pela ativação da apoptose de neutrófilos e concluíram que a fagocitose de polimorfonucleares apoptóticos por macrófagos podem contribuir para um persistente estado de inflamação em pacientes infectados pelo HIV-1 e maior susceptibilidade às infecções oportunistas.

O sistema complemento está constituído por proteínas plasmáticas, a maior parte delas sintetizadas nos hepatócitos e por monócitos, macrófagos (células mesangiais, micróglia, osteoclasto e células de Küpffer), fibroblastos, células endoteliais e mioblastos, apresentando três vias diferentes de ativação, clássica, alternativa e Lectinas Ligantes de Manose (MBL), interligadas na forma de cascata (STOIBER *et al.*; 2001).

A via clássica faz parte dos mecanismos efetores da imunidade humoral, relacionada à imunidade adaptativa, e é ativada com a interação de imunocomplexos, formados pelas moléculas de IgG e IgM ligadas aos antígenos, através do componente C1q do complexo C1, localizado na porção Fc dos anticorpos. Lipopolissacarídeos bacterianos, fragmentos de lesão tecidual e filamentos de citoplasma e mielina também podem ativar o componente C1q, independente das imunoglobulinas (SIM *et al.*; 1992; DIERICH *et al.*, 1993; PRODINGER *et al.*, 1999).

A via alternativa do sistema complemento é uma das primeiras defesas da resposta imune contra a ação de microorganismos, não dependendo de anticorpos ou de lectinas para a sua ativação. É constituída pelas proteínas C3, fator B, fator D e properdina.

O C3b liga-se aos grupos hidroxil dos carboidratos e proteínas das superfícies celulares de bactérias, em células mononucleares, macrófagos e granulócitos, permitindo a ligação de C3b com os fatores B e D e a estabilização do complexo com a properdina, para a formação da enzima C3 convertase da via alternativa, e a sua interação com a via clássica, para a formação de imunocomplexos (PRODINGER *et al.* 1999; FERRIANI, 2004).

A terceira via, a das proteínas plasmáticas MBL, auxiliam a fagocitose de fungos e bactérias que expressam polissacarídes nas suas paredes celulares. As lectinas pertencem à família das colectinas, com estrutura similar a da molécula de C1q, de cadeias polipeptídicas e hélices triplas de colágeno (STOIBER *et al.*; 2001).

A concentração plasmática de MBL varia com fatores genéticos, elevando-se na fase aguda de resposta às infecções. A ativação da via das lectinas depende da ligação do MBL a carboidratos existentes na superfície de bactérias e fungos, e que ativarão as serinoproteases. Vários agentes infecciosos têm sido relacionados como ligantes da MBL: *Listeria sp*, *Salmonella sp*, *Neisseria sp*, *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* (PRODINGER *et al.*, 1999; WALPORT *et al.*; 2001a; KIRSCHFINK *et al.*, 2003).

As três vias do complemento funcionam em reações sequenciais entre as proteínas que constituem cada uma delas, para a formação de um complexo enzimático (C3 convertase), que ativa o componente C3, para seguirem na chamada via efetora final comum, através das ligações aos componentes terminais, formando o complexo de ataque à membrana (MAC), inserindo-se na dupla camada de lipídios de membranas celulares para gerar a lise das células (MORGAN *et al.*; 2003).

Para as três vias de ativação inicial há uma via efetora final, com formação do complexo de ataque à membrana, responsável pelas funções do complemento (PRODINGER *et al.*; 1999).

As atividades biológicas do sistema complemento estão relacionadas com:

- lise de membranas celulares de bactérias e fungos;
- opsonização e fagocitose, através dos componentes C3b e iC3b ligados à receptores de membrana dos neutrófilos, monócitos e macrófagos;

- componentes C1q e MBL que regulam a fagocitose e induzem a produção de radicais de oxigênio e as reações de citotoxicidade;
- solubilização e remoção de complexos imunes, pela ligação de C3b e C4b com o receptor CR1 sobre as células fagocíticas de baço e fígado;
- remoção de células apoptóticas pelos macrófagos;
- interação entre a imunidade adaptativa e inata, com o componente C1q ligando-se aos anticorpos nos complexos imunes e ativando a via clássica;
- efeito pró-inflamatório, através das anafilatoxinas, como C3a, C4a e C5a, que se ligam aos receptores de mastócitos e basófilos (PRODINGER *et al.*; 1999; WALPORT *et al.*, 2001).

O receptor para complemento CR1 (CR1 ou CD35) é polimórfico e possui alta afinidade para C3b, C4b e iC3b, sendo abundante em eritrócitos, neutrófilos, monócitos e macrófagos. Metabólitos bacterianos e citocinas induzem um rápido aumento no número total de CR1 na superfície dos leucócitos, mobilizando vesículas secretórias e promovendo a adesão dos imunocomplexos e das bactérias (STOIBER *et al.*, 1997).

O receptor para complemento CR3 (CR3, CD11bCD18, Mac-1) da família das beta-integrinas, específico para o fragmento iC3b, presente em monócitos, neutrófilos, células mielóides e células Natural Killer (NK), é mediador da fagocitose de partículas opsonizadas (TARDEI *et al.*, 2000).

O receptor para colectinas C1q (C1q-R) está presente em monócitos, macrófagos, células B, granulócitos, células endoteliais, fibroblastos e plaquetas, favorecendo o englobamento de células opsonizadas com MBL e de complexos imunes C1q, regulando a atividade fagocitária, produção de radicais de oxigênio e citotoxicidade celular (KIRSCHFINK *et al.*, 1997).

CASTELLANO *et al.* (2004) investigaram C1q em células dendríticas *in vitro* e *in vivo*, e concluíram que a sua atividade funcional depende da maturação celular dendrítica e da inibição pelo interferon- α , com papel na regulação do sistema imune inato.

A ativação do sistema complemento na infecção pelo HIV-1 ocorre através da ligação transmembrana da proteína gp41 com C1q, na via clássica, e pela ativação direta na superfície de células infectadas, pelas três vias do complemento (MARSCHANG *et al.*, 1994).

HAURUM *et al.* (1993) descreveram a ativação do complemento pela via das lectinas, com a ligação de MBL nos carboidratos e no envelope glicoproteico de gp120 das células infectadas pelo HIV-1 e a correlação com o nível de MBL endógeno. Foram também utilizados neste estudo, soros de crianças com deficiência genética e funcional de C1q, e não foram observadas diferenças na ativação do complemento. Os autores concluíram que a via clássica do complemento foi ativada pela ligação da MBL ao carboidrato do envelope viral glicoproteico gp120.

Os receptores da classe Fc de imunoglobulina G: FcγRI (CD64), com três genes homólogos identificados, FCγRIa, FcγRIb e FcγRIc; FcγRII (CD32), com três genes: FcγRIIa, FcγRIIb e FcγRIIc; e FcγRIII (CD16), com dois genes: FcγRIIIa e FcγRIIIb, fazem a ligação entre as atividades celulares e humorais do sistema imune, como endocitose, citotoxicidade e apresentação de antígenos (Van de WINKEL, *et al.*, 1993) e participam da fagocitose pelas células mononucleares nas funções de depuração de imunocomplexos e patógenos opsonizados (CONNOR *et al.*, 1991).

In vitro, são descritas as atividades dos receptores Fc na lise mediada pelo sistema complemento e citotoxicidade mediada por anticorpos (ARMOUR *et al.*, 2001). CONNOR *et al.* (1991) observaram que as interações entre os receptores FcγRI e FcγRII e os monócitos, e os receptores FcγRI, FcγRII e FCγRIII e os macrófagos, reduziram a replicação do HIV-1 em culturas. HEYMAN (2003), em sua revisão, observou que a menor expressão do receptor FcγRIIb está associada com a ocorrência de doenças autoimunes em camundongos. A cadeia γ do receptor Fc apresenta importante papel na expressão do receptor FCγRI de IgG para a fagocitose, descrita também em camundongos por De MARTINE *et al.* (1996).

ABADI *et al.* (1997) avaliaram crianças infectadas pelo HIV-1 com doença invasiva pelo *Streptococcus pneumoniae* e não encontraram diferenças na distribuição dos genótipos do receptor FcγRIIa, ao comparar com crianças não infectadas.

PAYERAS *et al.* (2002) compararam as classes de anticorpos, fagocitose e o genótipo de receptor FcγRIIa em tres grupos de crianças: 33 crianças infectadas pelo HIV-1; 33 crianças com co-infecções (pneumonias de repetição); e 27 controles saudáveis vacinados para o pneumococo e *Haemophilis influenzae* tipo B. Os autores não observaram diferenças na atividade de anticorpos, fagocitose e alotipos do receptor FcγRIIa.

FERRIANI *et al.* (1990) observaram que a atividade hemolítica do sistema complemento apresentou correlação com a idade, havendo maior atividade hemolítica no soro de pacientes adultos do que nas crianças. Em neonatos havia baixa atividade hemolítica nas vias clássica e alternativa do sistema complemento. Valores próximos ao de adultos foram observados entre o primeiro e o terceiro mês de vida, para a via clássica, e entre 13 e 18 meses de idade, para a via alternativa. Os autores concluíram que a maturação da via clássica foi mais precoce que a da via alternativa. Considerando o papel das duas vias nos mecanismos de defesa, observou-se que os neonatos e lactentes jovens estão mais vulneráveis às infecções pela atividade reduzida do sistema complemento.

Pode-se avaliar a integridade do sistema complemento com medidas funcionais de toda a cascata, ou de cada um dos componentes, por espectrofotometria da hemólise seriada em soro do paciente, denominada quantificação do CH 50, ou pela cinética da lise de 50% de uma suspensão de hemácias padronizadas, chamado T1/2 (FERRIANI *et al.*; 1990).

A deficiência de componentes do sistema complemento está associada à ocorrência de doenças infecciosas de repetição, como meningites, e autoimunes, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite reumatóide e glomerulonefrites (WALPORT *et al.*; 2001).

Deficiência congênita e polimorfismos de MBL são associados a infecções fúngicas, bacterianas e virais em crianças e adultos, assim como a ocorrência de doenças crônicas e autoimunes (SEELLEN *et al.*; 2004).

De PAULA *et al.* (2003) observaram níveis mais baixos de proteínas reguladoras em neonatos em relação às crianças maiores de 1 ano de idade e níveis significativamente mais elevados nos adultos, sugerindo que os menores níveis de proteínas

do complemento nos recém-nascidos podem contribuir para as maiores chances de infecção grave.

Desta forma, o presente estudo foi estruturado para caracterizar uma população de crianças expostas à transmissão vertical do HIV-1 quanto às variáveis hematológicas e imunológicas e o desempenho fagocitário de monócitos.

OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

- 1) Avaliar o desempenho fagocitário de monócitos para os receptores Fc de IgG, CR1 e CR3 de um grupo de crianças soro-reversoras após a exposição à transmissão vertical do HIV-1.
- 2) Avaliar se há associação entre a atividade fagocitária em monócitos de crianças soro-reversoras e variáveis clínicas, hematológicas e imunológicas.
- 3) Comparar a atividade fagocitária de crianças soro-reversoras com um grupo de crianças infectadas pelo HIV-1.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1- Planejamento experimental

O modelo do estudo foi descritivo. O local da coleta de dados foi o Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica, no Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Informações clínicas e laboratoriais dos pacientes foram obtidas do prontuário médico e durante as consultas ambulatoriais, aplicando-se a ficha de coleta de dados do protocolo clínico (anexo 4).

Os exames laboratoriais: hemograma completo e contagem de plaquetas, sorologia ELISA para HIV-1, contagem de subpopulações dos linfócitos T ($T\ CD4^+$ e $T\ CD8^+$), dosagem dos níveis séricos de imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) e carga viral foram realizados na rotina do seguimento regular dos pacientes no serviço. A coleta destes exames complementares ocorreu no Laboratório de Coleta do serviço de Patologia Clínica do HC.

O procedimento experimental de desempenho fagocitário de cada paciente foi efetivado após a primeira consulta no serviço, e com a autorização dos pais e/ou responsáveis da criança, após a leitura e a concordância com o estudo, com a assinatura do consentimento informado, livre e esclarecido (anexo 5). A coleta de material aconteceu no Laboratório de Coleta do HC e no Centro de Investigação em Pediatria (Ciped). O ensaio de avaliação do desempenho fagocitário de monócitos foi realizado no Laboratório de Imunologia Pediátrica, no Ciped.

2- Casuística

Entre agosto de 1996 e junho de 2001, foram submetidas ao protocolo clínico 62 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV-1 e ingressantes no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de soro-reversão (CDC, 1994), cujas mães eram comprovadamente infectadas pelo HIV-1, seguimento regular no serviço e concordância com os procedimentos do estudo, através da assinatura do termo de consentimento informado, livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão foram: descontinuidade do seguimento ambulatorial, não concordância com os termos da pesquisa e diagnóstico laboratorial definitivo da criança infectada pelo HIV-1. Também foram descartados os resultados de quatro pacientes, cujos ensaios apresentaram lâminas de má qualidade técnica para a leitura, e que não permitiram avaliar o desempenho fagocitário.

As 58 crianças incluídas no estudo foram definidas como soro-reversoras. Para a análise dos resultados, estas crianças foram separadas por faixas etárias, compondo os seguintes subgrupos: SR1, com idade até 12 meses; SR2, com idade entre 13 e 24 meses; e SR3, com idade entre 25 e 63 meses.

O uso do protocolo Pediatrics AIDS Clinical Trial Group 076 (PACTG 076) foi considerado para definir que o paciente recebeu a zidovudina (AZT) durante o estudo (PIZZO *et al.*, 1994). Foram consultados: o cartão de pré-natal da mãe, o relatório de alta da maternidade do recém-nascido e o prontuário clínico da criança, durante as consultas ambulatoriais.

A profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis carinii* foi realizada com a administração por via oral de sulfametoxazol e trimetoprima a partir da sétima semana de vida até a confirmação da sororeversão, ou até completar um ano de idade, nas crianças infectadas pelo HIV-1 (CDC, 1991; CDC 1995; Ministério da Saúde do Brasil, 2003).

Para comparação dos resultados do desempenho fagocitário, foi utilizado um grupo de referência composto por 30 crianças infectadas pelo HIV-1, cuja idade variou entre 8 e 110 meses, com mediana de idade de 41,47 meses, e em relação ao gênero, 13 pacientes eram do sexo masculino. A mediana de idade das crianças infectadas foi comparável ao subgrupo SR3 das crianças soro-reversoras (SILVA, 1998). As características clínicas e laboratoriais do grupo de referência estão descritas no anexo 6.

3- Exames laboratoriais

3.1- Hemograma completo e contagem de plaquetas

A avaliação hematológica foi realizada por sistema automatizado de variação de impedância e de leitura óptica no setor de Hematologia do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

O sangue foi coletado em tubos com EDTA e a contagem automatizada de células foi realizada no aparelho Cobas-Argos® 5 Diff, Roche Diagnostics, enquanto a contagem do diferencial de leucócitos ocorreu em lâminas coradas com May Grünwald, com leitura em microscopia óptica. Os valores de referência para as séries vermelha e branca foram citados por DALLMAN *et al.* (1977), resumidas no anexo 7, e para a série plaquetária, por WILLIAMS *et al.* (1995),

3.2- Imunoglobulinas séricas (IgA, IgG e IgM)

A determinação dos níveis séricos de imunoglobulinas do tipo IgA, IgG e IgM foi realizada por dois métodos diferentes. Os valores de referência do Laboratório de Patologia Clínica para estes dois métodos estão apresentados no anexo 8.

Turbidimetria: método utilizado entre 16/11/1995 e 24/01/1996, consiste na medida da redução de luz transmitida pela formação de partículas e a quantidade de luz residual transmitida (PESCE *et al.*, 1996). A leitura foi realizada em um aparelho Turbitimer® (Behring, Diagnóstica, São Paulo, SP, Brasil).

Nefelometria: método utilizado a partir de 22/05/1996, consiste na medida da quantidade de luz dispersa por partículas em suspensão, em uma variedade de ângulos (PESCE *et al.*, 1996). A leitura foi realizada em um sistema Array® 360 (Beckman Instruments, Brea, Califórnia, EUA).

3.3- Subpopulações de Linfócitos T (TCD4⁺ e TCD8⁺)

A avaliação das subpopulações linfocitárias foi realizada no Laboratório de Pesquisa em AIDS do Hospital de Clínicas da Unicamp. Utilizou-se um citômetro de fluxo FACSCalibur[®] (Beckton & Dickinson[®]) e anticorpos monoclonais (ORTHO-MUNE[®] - ORTHO Diagnostic Systems). Os programas CELLQUEST[®] (Beckton & Dickinson[®] Immunocytometry System, San Jose, Califórnia, USA, 1994) e SIMULSET[®] foram utilizados para a análise dos dados.

Em um tubo de poliestireno foram colocados 100 microlitros de sangue periférico total e preparada a suspensão de 7×10^6 leucócitos/mL para a incubação com 10 microlitros de anticorpo monoclonal marcado com FITC ou PE por 30 minutos, protegidos da luz e em temperatura ambiente. As hemácias foram lisadas com 2 mL de solução de lise FACS[®] (Beckton-Dickinson[®]). Após centrifugação e lavagem com solução tampão PBS com pH 7.4, contendo 2% de albumina bovina e 0,1% de azida sódica, foram preparadas amostras com os anticorpos monoclonais CD3-FITC/CD4-PE e CD3-FITC/CD8-PE (Beckton-Dickinson[®] Immunocytometry System, San Jose, California, EUA).

A leitura de TCD4⁺ e TCD8⁺ foram realizados no citômetro de fluxo FACSCalibur[®] (Beckton & Dickinson[®]), onde o tamanho e a granularidade das células marcadas são identificadas pela emissão de laser e captação da fluorescência da reação do anticorpo monoclonal com as moléculas de superfície da célula.

3.4- Exames diagnósticos para a infecção pelo HIV-1

A sorologia para HIV foi realizada com o método de ensaio imunoenzimático (ELISA) com o kit Cobas-Core[®] Anti HIV-1 / HIV-2 EIA DAGS, Roche Diagnostics. Para o diagnóstico por Western Blot, foi utilizado o kit Qualicode HIV1/2 da Immunitics[®], Cambridge, EUA.

3.5- Carga viral livre no soro

A Carga viral foi mensurada por técnica quantitativa NASBA® HIV-RNA QT (ORGANON TEKNIKA). A técnica NASBA® consiste na amplificação de ácidos nucleicos em sequência, com a mimetização do ciclo de replicação do RNA viral. O RNA viral altamente purificado é extraído e amplificado a 41° C. A leitura é realizada com uma curva padronizada de calibração e o resultado quantitativo expresso em número de cópias por mL (ROMANO *et al.*, 1996). Não foram realizados testes de carga viral nas crianças soro-reversoras, por causa da limitação do número de exames, na época da coleta de dados.

4- Procedimento experimental para a avaliação da atividade fagocitária

As coletas das amostras de sangue foram realizadas no período da manhã, sob jejum de aproximadamente 6 horas, em dois locais distintos: dos pacientes 1 ao 36, no Laboratório de Coleta da Patologia Clínica do Hospital de Clínicas; dos pacientes 37 ao 58, no Centro de Investigação em Pediatria (Ciped), ambos na Unicamp.

O procedimento experimental foi realizado no Laboratório de Imunologia Pediátrica no Ciped. Para manusear o material biológico suspeito de infecção pelo HIV-1, foram adotadas as normas de biossegurança preconizadas pelo CDC (1988).

Os receptores de fagocitose Fc de IgG, CR1 e CR3 foram avaliados com um ensaio modificado de Van FURTH *et al.* (1978) por VILELA (1985). O zymosan foi obtido a partir da levedura de fermento biológico fresco de pão, *Saccharomyces cerevisiae*, segundo técnica descrita por PILLEMER *et al.* (1956).

A solução estoque dez vezes concentrada de Hanks, ou HBSS, foi obtida com a mistura sob agitação de duas soluções: solução A, com 80 gramas de NaCl, 4 gramas de KCl, 1,4 grama de CaCl₂, 2 gramas de MgSO₄7H₂O e 500 mL de água destilada q.s.p com a solução B, composta por 1,52 Na₂HPO₄12H₂O, 0,6 grama de KH₂PO₄, 10 gramas de glicose, 16 mL de vermelho fenol 1% e 500 mL de água destilada q.s.p. Para o uso, a solução de estoque foi diluída 1:10 em água destilada e tamponada pela adição de 1,25% de solução de NaHCO₃ a 2,8% e armazenada de modo estéril a -20° C.

Eritrócitos de carneiro (E) conservados em solução de Alsever estéril por uma semana a 4°C foram lavados três vezes em solução de Hanks e em seguida foi ajustada a concentração a 5% na mesma solução. A suspensão celular foi então incubada por 30 minutos a 37°C com igual volume de anticorpo anti-E (A) numa diluição de 1:400, determinada como título subaglutinante. Após o período de incubação, os eritrócitos foram lavados três vezes em solução de Hanks e ajustada a concentração para 0,5%, obtendo-se os eritrócitos de carneiro incubados com anticorpos anti-eritrócitos de carneiro (EA).

Como descrição do experimento de desempenho fagocitário, foram coletados através de punção venosa periférica asséptica, 10 ml de sangue da criança em seringa heparinizada (aproximadamente 100 UI de heparina por mL de sangue), para a obtenção de células mononucleares, e 2 ml de sangue em tubo sem anticoagulante, extraindo o soro para opsonização do zymosan..

Através da separação com gradiente de densidade 1077 de Ficoll-Hypaque e suspensão na concentração de 2 milhões de células mononucleares/mL, foram realizados quatro ensaios análogos em tubos de Leighton, com meio de Hanks (HBSS) e incubados em estufa úmida a 37°C com 5% CO₂: monócitos e zymosan (fagocitose de zymosan não opsonizado); monócitos com eritrócitos de carneiro opsonizados com anti-IgG preparado em coelho em solução de Alsever estéril (EA), para avaliar os receptores Fc de IgG do complemento (FcγRI (CD 64) e FcγRII (CD32)); monócitos com zymosan e soro do próprio paciente e monócitos com zymosan e soro obtido de voluntários saudáveis, conservados em -70°C, para opsonização com C3 do sistema complemento e pelos componentes C3b e iC3b, que atuam como ligantes nos receptores CR3 e CR1 da membrana dos monócitos (Tabela 1) .

A contagem das células que fagocitaram partículas foi realizada após coloração da lâmina em hematoxilina-eosina (para EA) e corante de May-Grünwald (para zymosan), fixação com álcool metílico e montagem sobre as lâminas de vidro com resina Entellan®.

A leitura foi feita em microscopia óptica, com aumento de 400 vezes, ou com objetiva de imersão, para aumento de 1000 vezes. Foram examinadas entre 200 e 400 células, para identificar àquelas que fagocitaram as partículas.

Os resultados foram expressos em porcentagem de células que fagocitaram em relação ao número total de monócitos identificados (definido como **Índice Fagocitário**) e pelo número total de partículas fagocitadas por 100 monócitos (definido como **Capacidade Fagocitária**).

Os experimentos foram realizados em duplicata e as lâminas que não apresentaram qualidade técnica satisfatória para o ensaio, foram descartadas da análise.

Tabela 1- Descrição do procedimento experimental para avaliação do desempenho da atividade fagocitária de monócitos. Os experimentos foram realizados em duplicata.

Tubos	Ensaio	Composição do experimento	Receptores Envolvidos
1	Fagocitose de eritrócitos de carneiro	Monócitos + eritrócitos de carneiro opsonizados com anticorpos de coelho antieritrócitos de carneiro (EA)	Fc
2	Fagocitose de zymosan não opsonizado	Monócitos + zymosan incubado com meio de Hanks (ZM)	CR3 Manose- Fucose
3	Fagocitose de zymosan opsonizado	Monócitos + zymosan incubado com soro de doador saudável (ZN)	CR1 CR3
4	Fagocitose de zymosan opsonizado	Monócitos + zymosan incubado com soro do paciente (ZP)	CR1 CR3

5- Considerações Éticas

Foi obtido o consentimento livre e informado dos responsáveis de cada paciente para a sua inclusão no estudo, seguindo os princípios éticos em pesquisa envolvendo seres humanos, desde o Código de Nuremberg (1947) e da Declaração de Helsinki (1964), esta última revisada em 1975 (Japão), 1983 (Itália), 1989 (Hong-Kong) e 1996 (África do Sul), e das resoluções do Conselho Nacional de Saúde CNS 196/96 (Diretrizes e normas regulamentadoras envolvendo seres humanos) e CNS 251/97 (Normas de pesquisas com novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos).

O projeto foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e aprovado o protocolo de pesquisa sem restrições (parecer do projeto de número 345/2002, anexo 9).

6- Análise Estatística

O banco de dados foi constituído através do programa “Statistical Package for Social Sciences” - SPSS® for Windows™” versão 7.5 (SPSS Inc., 1989-1996, Chicago, Illinois, USA). Este programa também foi usado para a análise estatística, apresentando tabelas de frequência para variáveis categóricas, estatística descritiva para variáveis contínuas e elaboração dos gráficos do tipo box-plot.

Para verificar diferenças na comparação da atividade fagocitária de monócitos, representada pelo Índice Fagocitário (IF) e pela Capacidade Fagocitária (CF), entre o grupo de crianças soro-reversoras, separados por idade, e o grupo de referência (crianças infectadas pelo HIV-1), foram utilizados o teste do qui-quadrado e os testes não paramétricos de Mann-Whitney (2 faixas) e de Kruskal-Wallis (3 faixas).

Para os testes de correlação entre as variáveis hematológicas, os níveis séricos de imunoglobulinas, contagem de subpopulações de linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺, administração de profilaxias com PACTG 076 e com sulfametoxazol / trimetoprima, e com o desempenho fagocitário de monócitos, utilizou-se o coeficiente de correlação não paramétrico de Spearman.

Para a rejeição da hipótese nula, adotou-se o nível de significância inferior a 5%. Valores de p inferiores a 0,001, foram descritos como “ $p<0,001$ ” (CONOVER, 1971).

RESULTADOS

1- Características gerais das crianças soro-reversoras (SR) envolvidas no estudo

1.1- Distribuição das crianças soro-reversoras em relação a: faixa etária, idade do diagnóstico de soro-reversão, gênero, uso do protocolo Pediatrics AIDS Clinical Trials Group (PACTG 076) e de profilaxia com sulfametoxazol e trimetoprima (SMT).

Foram estudadas 58 crianças filhas de mães infectadas pelo HIV-1 e que apresentaram os critérios de soro-reversão (CDC, 1994). Havia 32 crianças do gênero feminino (55,2%) e 26, do masculino (44,8%), cuja idade variou entre 1 e 63 meses, com mediana de 18,5 meses. Todas as crianças estiveram sob acompanhamento clínico com no mínimo três consultas no serviço.

Este grupo de crianças soro-reversoras foi separado em três subgrupos de acordo com a idade: SR1 até 12 meses (n= 18; 31%), SR2 entre 13 e 24 meses (n=19; 32,7%) e SR3 entre 25 e 63 meses (n=21; 36,3%).

O protocolo PACTG 076 foi aplicado em 32 (55,2%) das crianças soro-reversoras, enquanto o uso de sulfametoxazol e trimetoprima profilático no primeiro ano de vida ou até confirmar a soro-reversão, para a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, foi observado em 46 (79,3%) das crianças (tabela 2).

Tabela 2- Grupo de crianças soro-reversoras distribuídas por faixa etária, idade do diagnóstico de soro-reversor, gênero, uso de profilaxia da transmissão vertical de HIV-1 com zidovudina (PACTG076) e de sulfametoxazol e trimetoprima para a infecção pelo *Pneumocystis carini* (SMT).

Grupos por idade	n	Idade/meses	Idade de Soro- reversão	Gênero Masculino	PACTG 076	SMT
SR1	18 (31%)	6,5 (1 - 12)	9 (7-12)	8 (13,8%)	16 (27,6%)	15 (25,9%)
SR2	19 (32,7%)	18 (13 - 24)	11 (6-14)	9 (15,5%)	8 (13,8%)	12 (20,7%)
SR3	21 (36,3%)	39 (25 - 63)	10 (8-12)	9 (15,5%)	8 (13,8%)	19 (32,7%)
SR	58	18,5	10	26	32	46
TOTAL	(100%)	(1 - 63)	(7-14)	(44,8%)	(55,2%)	(79,3%)

Grupos por idade: SR: crianças soro-reversoras; SR1: idade até 12 meses; SR2: idade entre 13 e 24 meses; SR3: idade entre 25 e 63 meses; n = número de crianças;

Idade de soro-reversão: mediana da idade em meses do diagnóstico de soro-reversor.

Valores expressos em mediana; entre parênteses, estão os valores mínimo e máximo ou porcentagem em relação ao número total de crianças.

PACTG 076: Pediatrics AIDS Clinical Trials Group 076, protocolo com uso de zidovudina (AZT) na gestação, parto e no recém-nascido por seis semanas para profilaxia da transmissão vertical do HIV-1;

SMT: profilaxia com sulfametoxazol e trimetoprima no primeiro ano de vida.

1.2- Distribuição dos exames complementares das crianças soro-reversoras

A distribuição dos níveis séricos de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM; contagem de subpopulações linfocitárias TCD4+ e TCD8+; concentração de hemoglobina, contagens de leucócitos totais e de plaquetas no grupo de crianças soro-reversoras em relação à idade encontram-se na tabela 3.

Tabela 3- Distribuição dos níveis séricos de IgA, IgG e IgM, contagem de subpopulações linfocitárias TCD4+ e TCD8+, concentração de hemoglobina, contagens de leucócitos totais e de plaquetas do grupo de crianças soro-reversoras, em relação à idade.

Grupos por idade	SR1	SR2	SR3	SR TOTAL
n	18	19	21	58
Idade/ meses	6,5 (1 - 12)	18 (13 - 24)	39 (25 - 63)	18,5 (1 - 63)
IgA (mg/dL)	20 (12 - 97)	54 (10 - 168)	67 (17 - 217)	54 (10 - 217)
IgG (mg/dL)	553 (309-1400)	868 (378- 1150)	928 (564 -1310)	852 (309 - 1400)
IgM (mg/dL)	82 (23 - 231)	98 (52 - 160)	99 (49 - 217)	95,5 (23 - 231)
TCD4+ /mm ³	2.299 (1374-7434)	2023 (788- 4522)	1775 (988 - 5001)	2133 (788 - 7434)
TCD8+ /mm ³	1.147 (365- 3157)	1090 (495- 2575)	979 (420- 4195)	998 (365 - 4195)
Hemoglobina (g/dL)	11,10 (8,60-12,60)	12,10 (10,30-13,90)	11,90 (9,46-13,70)	11,85 (8,60-13,90)
Leucócitos /mm ³	11450 (6070-16900)	10300 (6900-14770)	9470 (6140-20110)	10300 (6070-20110)
Plaquetas x 10 ³ /mm ³	400500 (283000 - 607000)	319000 (228000 - 653000)	321000 (214000 - 817000)	353500 (214000 - 817000)

Grupos por idade: SR: crianças soro-reversoras; SR1: idade até 12 meses; SR2: idade entre 13 e 24 meses; SR3: idade entre 25 e 63 meses; Valores expressos em medianas, entre parênteses estão os valores mínimo e máximo. n: número de crianças.

1.3- Comparações das capacidades fagocitárias dos monócitos de pacientes soro-reversores separados por faixas etárias

Os resultados mostram que nas crianças soro-reversoras há um desempenho inferior da Capacidade Fagocitária (CF) para zymosan não opsonizado com o aumento da idade, enquanto para zymosan opsonizado com soro de doador normal, há um desempenho superior com o aumento da idade, como apresentados na tabela 4 e na figura 1.

Tabela 4- Comparação da capacidade fagocitária (CF) de monócitos no grupo das crianças soro-reversoras distribuídas pela faixa etária.

Capacidade Fagocitária	SR1 (n=18)	SR2 (n=19)	SR3 (n=21)	SR TOTAL (n=58)	<i>p</i> (Kruskall-Wallis)
CF - ZM	151 (100-200)	142 (104-201)	121 (100-152)	135 (100-201)	<i>p</i> = 0,014
CF - ZN	227 (136-343)	244 (110-420)	292 (165-500)	256 (110-500)	<i>p</i> = 0,026
CF - ZP	228 (114-450)	272 (114-477)	313 (110-522)	279 (110-522)	<i>p</i> = 0,714
CF - EA	185 (127-343)	210 (110-371)	188 (103-328)	194 (103-371)	<i>p</i> = 0,566

Capacidade Fagocitária (CF): número total de partículas fagocitadas por 100 monócitos.

ZM: Zymosan não opsonizado

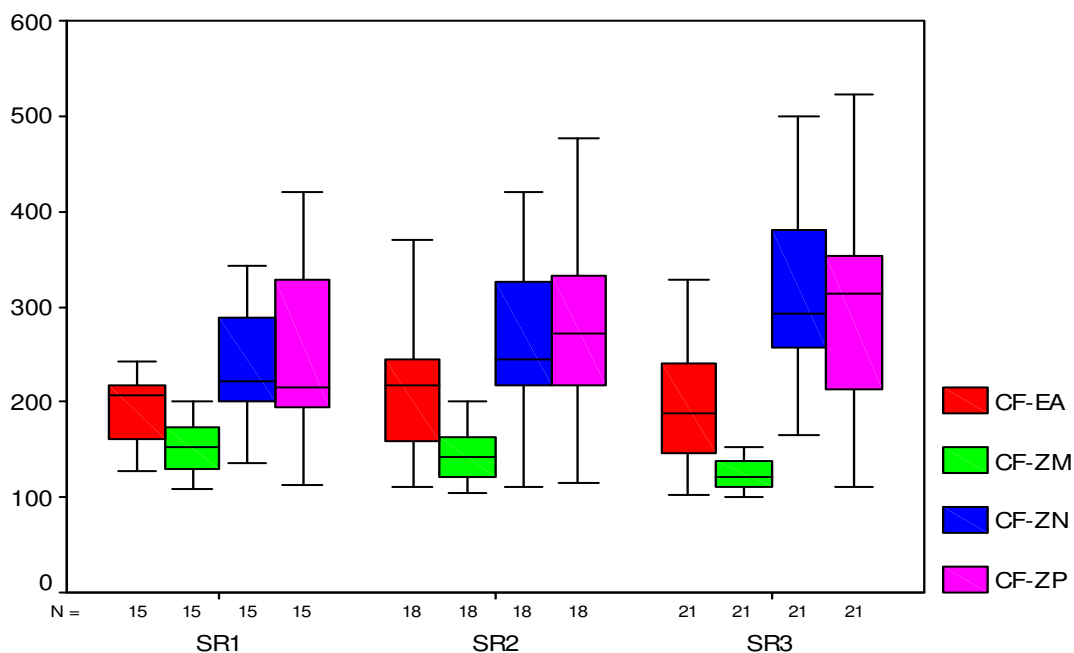
ZN: Zymosan opsonizado com soro de paciente normal

ZP: Zymosan opsonizado com soro do paciente

EA: Hemácia de carneiro opsonizada com anticorpo de coelho anti-eritrócito de carneiro.

Grupos por idade: SR: crianças soro-reversoras; SR1: idade até 12 meses; SR2: idade entre 13 e 24 meses; SR3: idade entre 25 e 63 meses; resultados expressos em mediana, entre parênteses estão os valores mínimo e máximo; n: número de crianças.

Nível de significância $p < 0,05$.



Capacidade fagocitária de crianças soro-reversoras

Atividade fagocitária pela Capacidade Fagocitária (CF): número total de partículas fagocitadas por 100 monócitos

ZM: Zymosan não opsonizado

ZN: Zymosan opsonizado com soro de paciente normal

ZP: Zymosan opsonizado com soro do paciente

EA: Hemácia de carneiro opsonizada com anticorpo de coelho anti-eritrócito de carneiro.

Grupos: SR1: crianças soro-reversoras com idade até 12 meses; SR2: idade entre 13 e 24 meses; SR3: idade entre 25 e 63 meses; n: número de crianças.

Resultados expressos em mediana; nível de significância $p < 0,05$.

Figura 1- Comparação das Capacidades Fagocitárias (CF) de monócitos entre os subgrupos de crianças soro-reversoras separadas por faixas etárias.

1.4- Comparação do Índice Fagocitário (IF) dos monócitos das crianças soro-reversoras distribuídas por faixas etárias

Não foi observada diferença estatística significativa nas comparações dos Índices Fagocitários (IF) de monócitos entre os grupos de pacientes soro-reversores separados por faixas etárias, como são apresentados os resultados na tabela 5 e na figura 2.

Tabela 5- Comparação do índice fagocitário (IF) em monócitos no grupo das crianças soro-reversoras distribuídas pela faixa etária.

Índice Fagocitário	SR1 (n=18)	SR2 (n=19)	SR3 (n=21)	SR TOTAL (n=58)	p (Kruskall-Wallis)
IF-ZM	13,79 (3,24-32,76)	8,62 (1,6-33,55)	10,08 (1,49-28,48)	10,90 (1,49-33,55)	p= 0,249
IF-ZN	28,81 (1,92-66,01)	17,6 (5,18-78,67)	31,20 (6,67-87,44)	27,09 (1,92-87,44)	p= 0,402
IF-ZP	24,5 (4,04-78,06)	19,42 (4,18-74,99)	27,75 (5,4-93,96)	24,75 (4,04-93,96)	p= 0,577
IF-EA	40,53 (17,87-61,5)	45,8 (8,76-64,83)	33,16 (7,69-79,92)	28,68 (7,69-79,92)	p= 0,387

Índice fagocitário: porcentagem de células que fagocitaram em relação ao número total de monócitos identificados;

ZM: Zymosan não opsonizado;

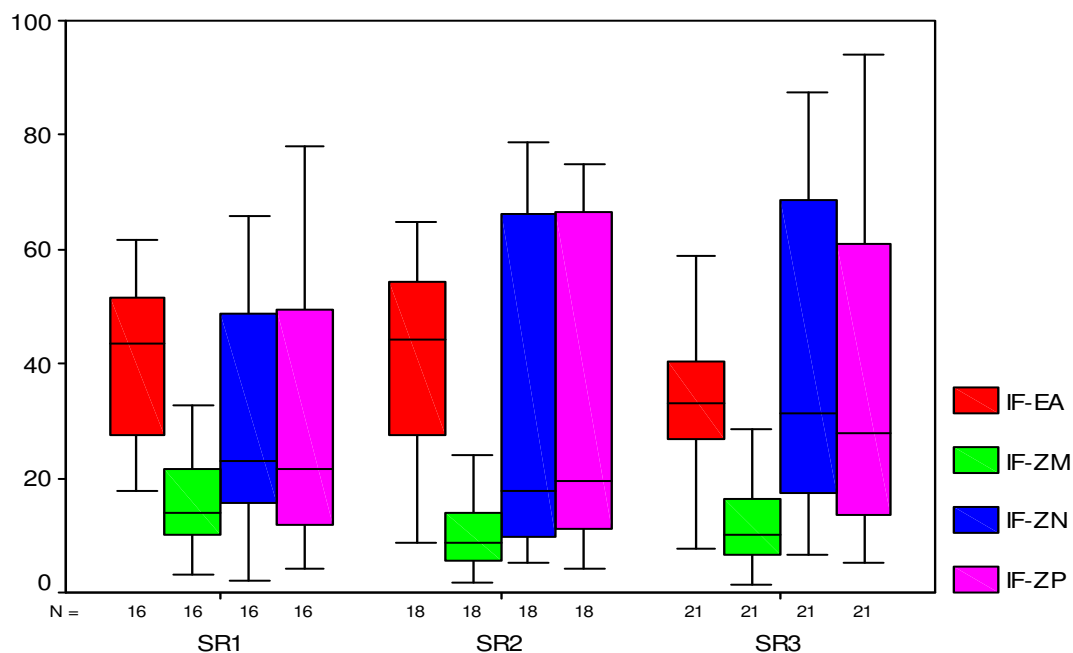
ZN: Zymosan opsonizado com soro de paciente normal;

ZP: Zymosan opsonizado com soro do paciente;

EA: Hemácia de carneiro opsonizada com anticorpo de coelho anti-eritrócito de carneiro; Grupos por idade:

SR: crianças soro-reversoras; SR1: idade até 12 meses; SR2: idade entre 13 e 24 meses; SR3: idade entre 25 e 63 meses; n = número de crianças; resultados expressos em mediana, entre parênteses estão os valores mínimo e máximo;

n: número de crianças; Nível de significância $p < 0,05$.



Índice Fagocitário de crianças soro-reversoras

Atividade fagocitária de monócitos pelo Índice Fagocitário (IF): porcentagem de células que fagocitaram em relação ao número total de monócitos identificados.

ZM: Zymosan não opsonizado

ZN: Zymosan opsonizado com soro de paciente normal

ZP: Zymosan opsonizado com soro do paciente

EA: Hemácia de carneiro incubada com anticorpo de coelho anti-eritrócito de carneiro.

Grupos: SR1: crianças soro-reversoras com idade até 12 meses; SR2: idade entre 13 e 24 meses; SR3: idade entre 25 e 63 meses, n: número de crianças.

Resultados expressos em mediana; nível de significância $p < 0,05$.

Figura 2- Comparação do Índice Fagocitário (IF) de monócitos entre os subgrupos das crianças soro-reversoras separadas por faixas etárias.

2- Comparação entre os grupos de crianças soro-reversoras e das infectadas pelo HIV-1 em relação às variáveis do estudo

Utilizou-se a comparação entre os grupos HIV (crianças infectadas pelo HIV-1, com mediana da idade de 41,47 meses) e o SR3 (crianças soro-reversoras com idade entre 25 e 63 meses e mediana de 39 meses).

2.1- Comparação entre as crianças soro-reversoras e as infectadas pelo HIV-1 em relação aos níveis séricos de imunoglobulinas IgA, IgM e IgG; contagem de subpopulações linfocitárias TCD4+ e TCD8+; variáveis hematológicas: concentração de hemoglobina, contagem de leucócitos totais e de plaquetas

Na comparação das variáveis hematológicas, observam-se significativas diferenças entre o grupo SR3 com o grupo das crianças infectadas na concentração de hemoglobina e contagem de leucócitos totais. A análise dos níveis séricos de imunoglobulinas das classes IgA, IgG e IgM e da contagem dos linfócitos TCD4+ mostra valores significativamente menores na comparação do grupo SR3 com o das crianças infectadas pelo HIV-1. Não foram observadas diferenças na comparação com a contagem de plaquetas e de TCD8+ (tabela 6 e figuras 3, 4 e 5).

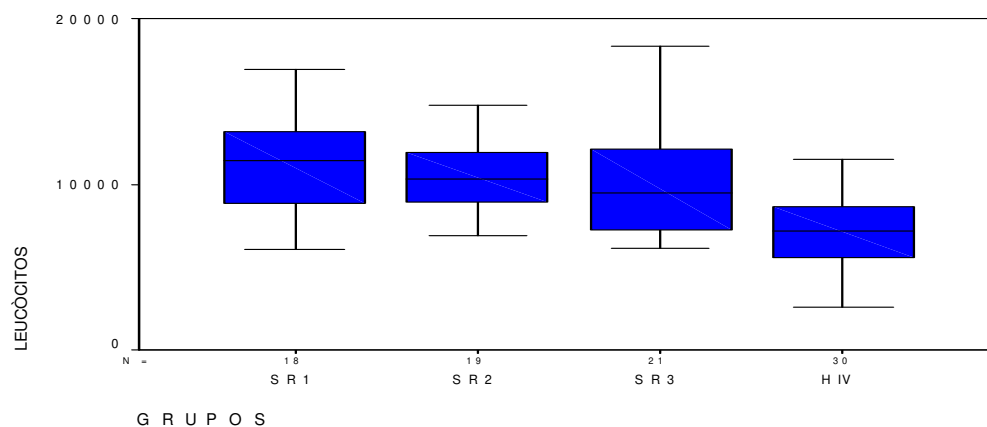
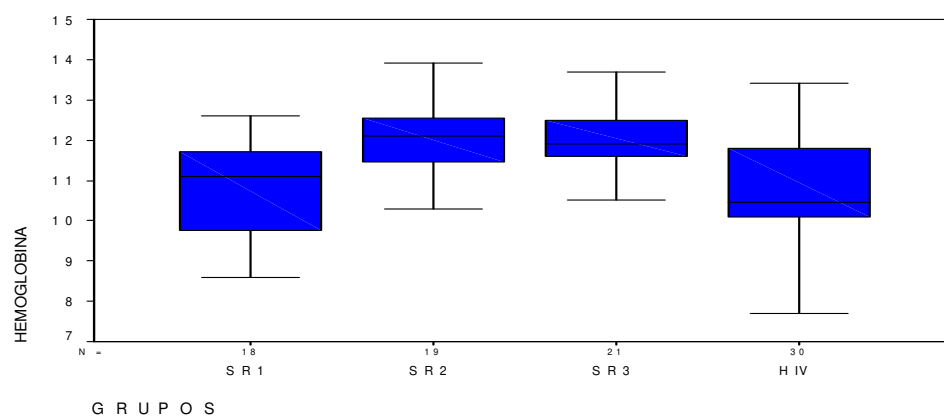
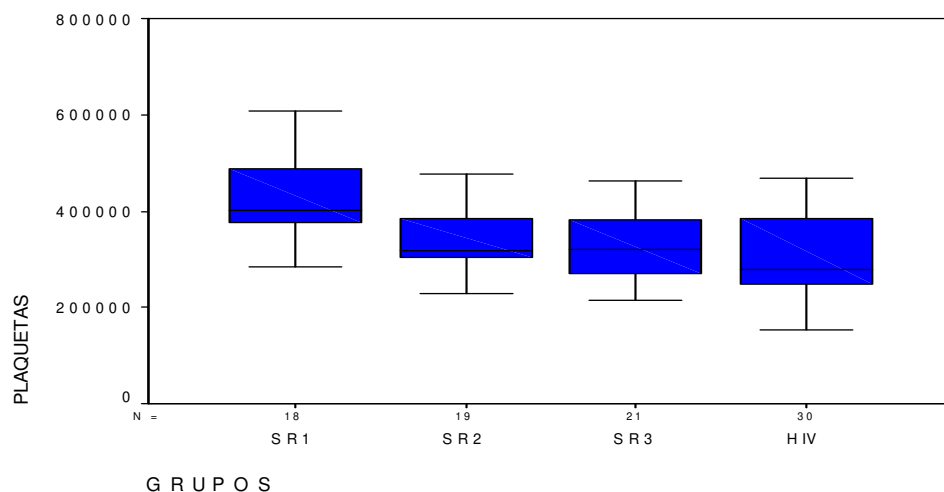
Tabela 6- Comparação entre as crianças soro-reversoras do subgrupo SR3 e infectadas pelo HIV-1 (HIV) para as variáveis hematológicas: concentração de hemoglobina, contagens de leucócitos totais e de plaquetas; níveis séricos de IgA, IgG e IgM; e contagem de linfócitos TCD4+ e TCD8+.

Grupos de crianças	SR3	HIV	<i>p</i> (Mann-Whitney)
Número de crianças (n)	21	30	
Idade em meses	39 (25-63)	41,47 (8-110)	<i>p</i> =0,646
Plaquetas x 10 ³ / mm ³	321000 (214000-817000)	279000 (152000-678000)	<i>p</i> =0,224
Hemoglobina (g/dL)	11,90 (9,46-13,70)	10,50 (7,70-13,40)	<i>p</i>=0,003
Leucócitos totais / mm ³	9470 (6140-20110)	7100 (2600-17000)	<i>p</i>=0,006
T CD4+ / mm ³	1775 (988-5001)	428 (7-1550)	<i>p</i><0,001
T CD8+ / mm ³	979 (420-4195)	1281 (185-6282)	<i>p</i><0,001
IgA (mg/dL)	67 (17-217)	231 (53-1530)	<i>p</i><0,001
IgG (mg/dL)	928 (564-1310)	2190 (579-3340)	<i>p</i><0,001
IgM (mg/dL)	99 (49-217)	191 (54-618)	<i>p</i><0,001

Grupos de crianças: SR3: crianças soro-reversoras com idade entre 25 e 63 meses; HIV: crianças infectadas pelo HIV-1; n: número de crianças.

Valores expressos em medianas, entre parênteses estão os valores mínimo e máximo. Nível de significância *p*<0,05.

Os valores com diferença significativa estão em negrito.



Plaquetas: contagem de plaquetas; Hemoglobina: concentração de hemoglobina; Leucócitos: contagem de leucócitos totais. Grupos: SR1: criança soro-reversora com idade até 12 meses; SR2: idade entre 13 e 24 meses; SR3: idade entre 25 e 63 meses; HIV: criança infectada pelo HIV-1; n: número de crianças. Nível de significância $p < 0,05$.

Figuras 3, 4 e 5- Comparações das contagens de plaquetas e de leucócitos totais e da concentração de hemoglobina entre as crianças soro-reversoras separadas por faixas etárias e as infectadas pelo HIV-1.

2.2- Comparação da função fagocitária de monócitos no sangue periférico das crianças soro-reversoras com os pacientes infectados pelo HIV-1

A tabela 7 e as figuras 6 e 7 apresentam os resultados das comparações entre o desempenho fagocitário entre as crianças soro-reversoras e as infectadas pelo HIV-1. Observou-se um desempenho fagocitário inferior nas crianças soro-reversoras para os índices fagocitários com zymosan opsonizado com soros de doador normal e do próprio paciente.

Tabela 7- Comparação da atividade fagocitária de monócitos entre crianças soro-reversoras (SR) e infectadas pelo HIV-1 (HIV)

Atividade fagocitária	SR	HIV	<i>p</i> (Mann-Whitney)
n	58	30	
CF - ZM	135 (100-201)	137 (72-272)	<i>p</i> = 0,466
CF - ZN	256 (110-500)	289 (137-666)	<i>p</i> = 0,232
CF - ZP	279 (110-522)	294 (183-659)	<i>p</i> = 0,366
CF - EA	194 (103-371)	210 (114-456)	<i>p</i> = 0,296
IF - ZM	10,90 (1,49-33,55)	14,31 (0,8-53,06)	<i>p</i> = 0,662
IF - ZN	27,09 (1,92-87,44)	62,14 (2,36-97,08)	<i>p</i> = 0,004
IF - ZP	24,75 (4,04-93,96)	62,21 (3,72-95,44)	<i>p</i> = 0,001
IF - EA	28,68 (7,69-79,92)	38,95 (2,12-78,8)	<i>p</i> = 0,905

CF: Capacidade fagocitária: número total de partículas fagocitadas por 100 monócitos; IF: Índice fagocitário: porcentagem de células que fagocitaram em relação ao número total de monócitos identificados.

ZM: Zymosan não opsonizado

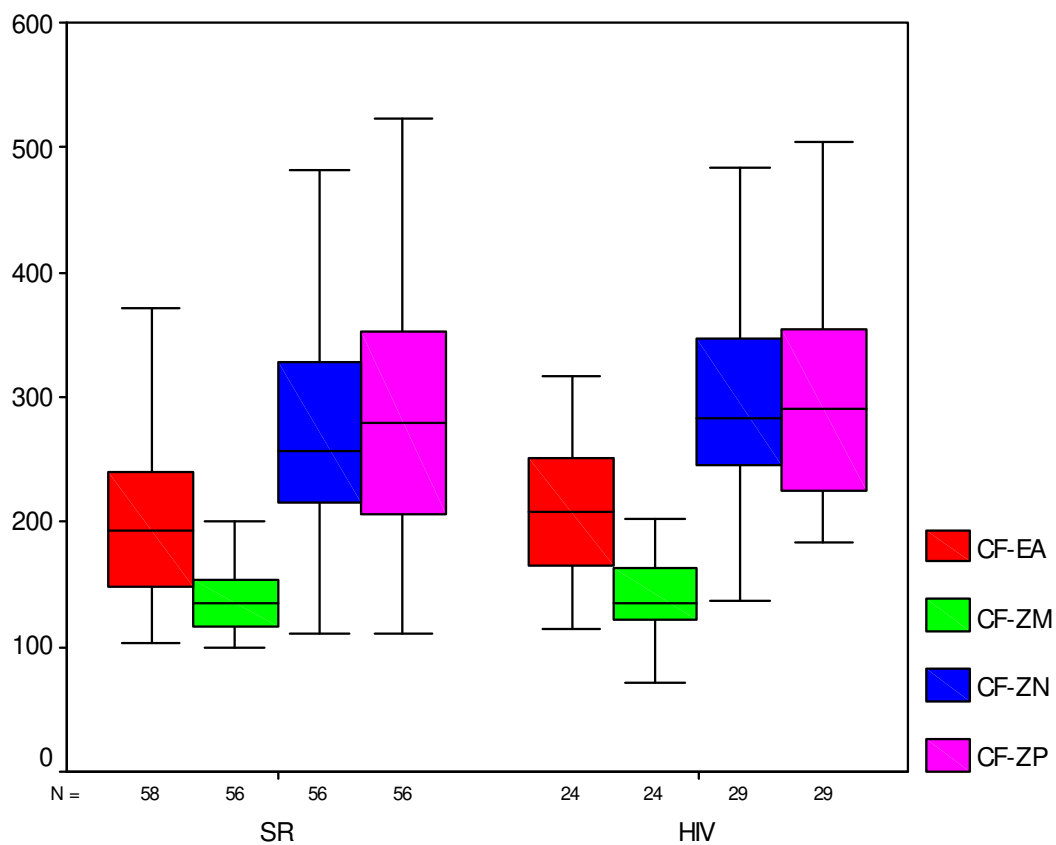
ZN: Zymosan opsonizado com soro de paciente normal

ZP: Zymosan opsonizado com soro do paciente

EA: Hemácia de carneiro opsonizada com anticorpo de coelho anti-eritrócito de carneiro.

SR: crianças soro-reversoras; HIV: crianças infectadas pelo HIV-1; n: número de crianças. Resultados expressos em medianas, entre parênteses estão os valores mínimo e máximo.

Nível de significância $p < 0,05$; os valores com diferença significativa estão em negrito.



Atividade fagocitária pela Capacidade Fagocitária (CF): número total de partículas fagocitadas por 100 monócitos.

ZM: Zymosan não opsonizado

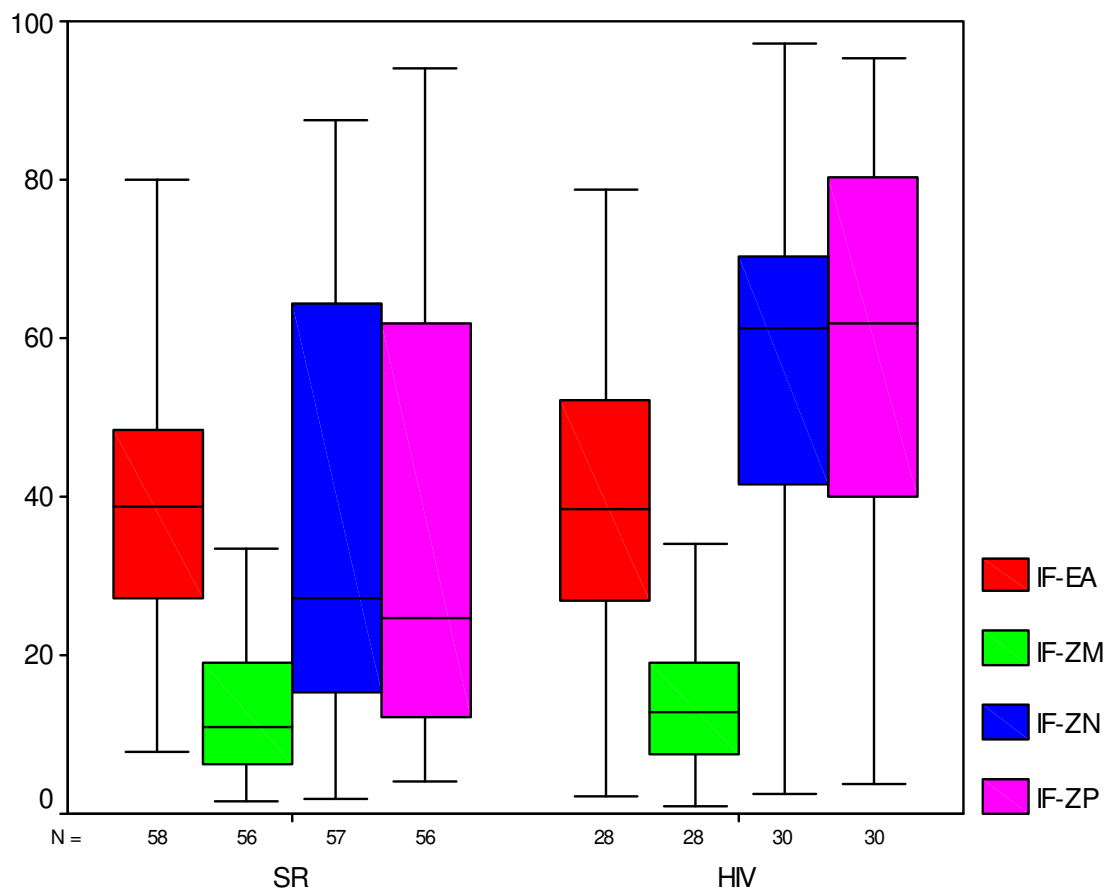
ZN: Zymosan opsonizado com soro de paciente saudável

ZP: Zymosan opsonizado com soro do paciente

EA: Hemácia de carneiro incubada com anticorpo de coelho anti-eritrócito de carneiro.

Grupos: SR: crianças soro-reversoras; HIV: crianças infectadas pelo HIV-1; n: número de crianças; resultados expressos em medianas; nível de significância: $p < 0,05$.

Figura 6- Comparação entre as Capacidades Fagocitárias (CF) de monócitos dos grupos de crianças soro-reversoras (SR) e de infectadas pelo HIV-1 (HIV)



Atividade fagocitária pelo Índice Fagocitário (IF): porcentagem de células que fagocitaram em relação ao número total de monócitos identificados.

ZM: Zymosan não opsonizado

ZN: Zymosan opsonizado com soro de paciente saudável

ZP: Zymosan opsonizado com soro do paciente

EA: Hemácia de carneiro incubada com anticorpo de coelho anti-eritrócito de carneiro.

Grupos: SR: crianças soro-reversoras; HIV: crianças infectadas pelo HIV-1; n: número de crianças; resultados expressos em mediana; nível de significância: $p < 0,05$.

Figura 7- Comparação entre os Índices Fagocitários (IF) dos monócitos dos grupos de crianças soro-reversoras (SR) e das crianças infectadas pelo HIV-1 (HIV)

2.3- Comparações entre a atividade fagocitária do grupo de crianças soro-reversoras maiores de 24 meses (SR3) e do grupo de referência de crianças infectadas pelo HIV-1 (HIV).

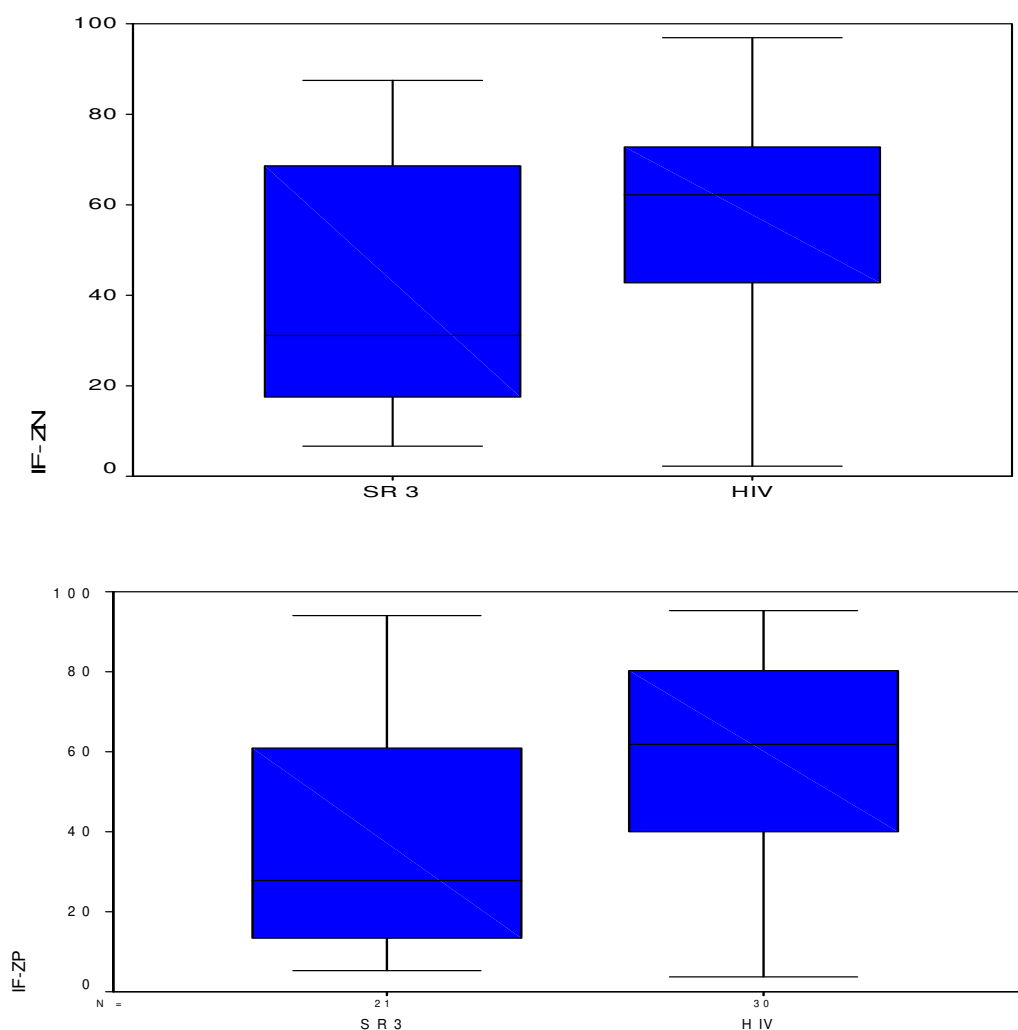
Na comparação do desempenho fagocitário do grupo SR3 (21 crianças soro-reversoras com idade entre 25 e 63 meses) com o grupo de referência composto por 30 pacientes infectados pelo HIV-1, observou-se que o índice fagocitário para zymosan opsonizado com soro normal ($p=0,027$) e o índice fagocitário para zymosan opsonizado com soro do paciente ($p=0,021$) foram inferiores no grupo soro-reversor, conforme a tabela 8 e as figuras 8 e 9.

Tabela 8- Comparação da atividade fagocitária entre os grupos SR3 e HIV

Atividade Fagocitária	SR3	HIV	<i>p</i> (Mann-Whitney)
n	21	30	
CF-ZM	121 (100-152)	137 (72-272)	$p= 0,342$
CF-ZN	292 (165-500)	289 (137-666)	$p= 0,322$
CF-ZP	313 (110-522)	294 (183-659)	$p=0,213$
CF-EA	188 (103-328)	210 (114-456)	$p=0,378$
IF-ZM	10,08 (1,49-28,48)	14,31 (0,8-53,06)	$p=0,0452$
IF-ZN	31,20 (6,67-87,44)	62,14 (2,36-97,08)	$p= \mathbf{0,027}$
IF-ZP	27,75 (5,4-93,96)	62,21 (3,72-95,44)	$p= \mathbf{0,021}$
IF-EA	33,16 (7,69-79,92)	38,95 (2,12-78,8)	$p=0,256$

CF: Capacidade fagocitária: número total de partículas fagocitadas por 100 monócitos;
 IF: Índice fagocitário: porcentagem de células que fagocitaram em relação ao número total de monócitos identificados. Resultados expressos em medianas, entre parênteses estão os valores mínimo e máximo.
 Grupos: SR3: crianças soro-reversoras com idade entre 25 e 63 meses; HIV: crianças infectadas pelo HIV-1;
 n: número de crianças. Nível de significância $p<0,05$; os valores com diferença significativa estão em negrito.
 ZM: Zymosan não opsonizado.
 ZN: Zymosan opsonizado com soro de doador normal.
 ZP: Zymosan opsonizado com soro do paciente.
 EA: Hemácia de carneiro incubada com anticorpo de coelho anti-eritrócito de carneiro.

Houve diferença estatística significativa nesta comparação, com o resultado respectivo de $p=0,027$ e $p=0,021$.



Atividade fagocitária de monócitos pelo Índice Fagocitário (IF): porcentagem de células que fagocitaram em relação ao número total de monócitos identificados.

ZN: Zymosan opsonizado com soro de doador normal.

ZP: Zymosan opsonizado com soro do paciente.

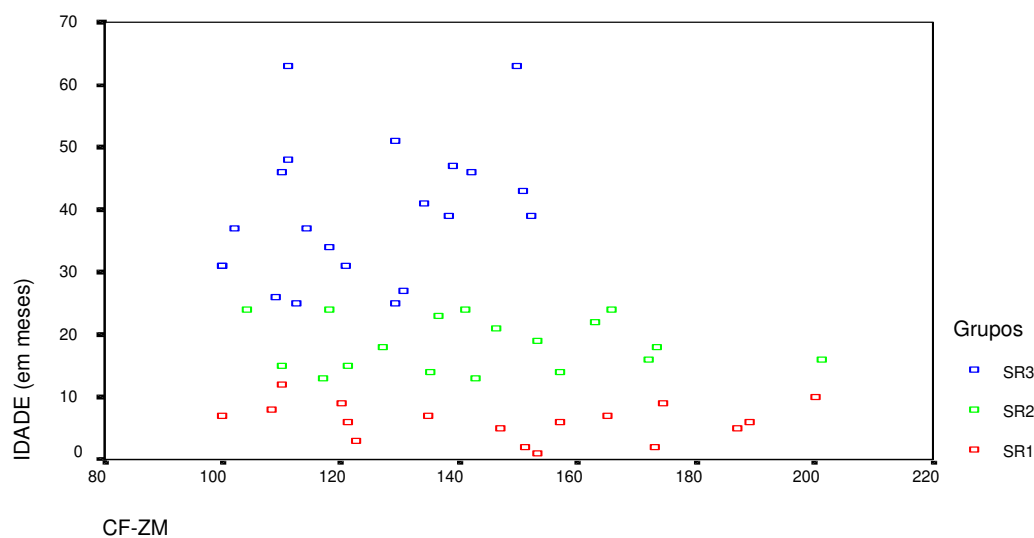
Grupos: SR3: crianças soro-reversoras entre 25 e 63 meses de idade e $n=21$; HIV: crianças infectadas pelo HIV-1 e $n=30$; n : número de crianças; nível de significância $p<0,05$.

Figuras 8 e 9- Comparação da atividade fagocitária de monócitos pelos Índices Fagocitários (IF) de zymosan opsonizado com soro de doador normal e do paciente entre os grupos SR3 e HIV

3- Correlações entre a atividade fagocitária das crianças soro-reversoras com as variáveis do estudo

3.1- Correlação entre a idade dos pacientes e a atividade fagocitária.

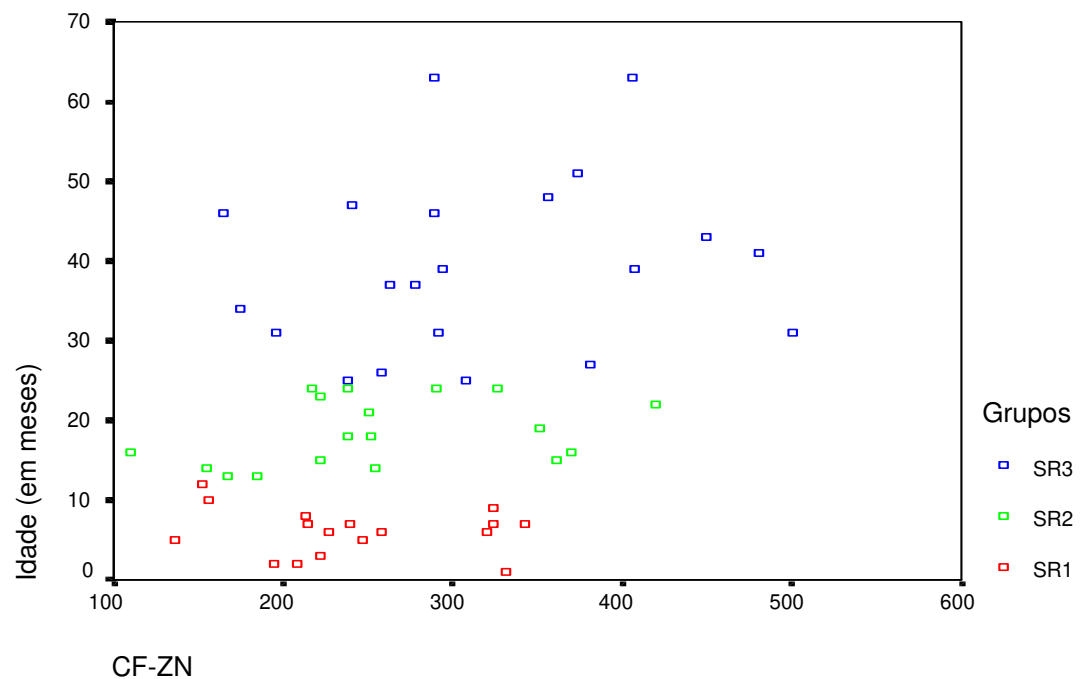
Nas figuras 10 e 11, utilizou-se o fator de correlação de Spearman, observando-se correlação negativa entre as variáveis idade e capacidade fagocitária de zymosam não opsonizado nas crianças soro-reversoras ($R_s = -0,337$ e $p = 0,011$), enquanto para idade e capacidade fagocitária para zymosam opsonizado com soro de doador saudável, houve correlação positiva ($R_s = 0,384$ e $p = 0,003$).



$$R_s = -0,337 \quad p = 0,011$$

Grupos: SR1: crianças soro-reversoras com idade até 12 meses ($n = 18$); SR2: idade entre 13 e 24 meses ($n = 19$); SR3: idade entre 25 e 63 meses ($n = 21$); Nível de significância $p < 0,05$; n : número de crianças

Figura 10- Distribuição dos valores de Capacidade Fagocitária (CF) para zymosam não opsonizado (CF-ZM) na correlação com o fator de Spearman para a idade em meses das crianças soro-reversoras.



$$R_s = 0,384 \quad p = 0,003$$

Grupos: SR1: crianças soro-reversoras com idade até 12 meses (n= 18); SR2: idade entre 13 e 24 meses (n=19); SR3: idade entre 25 e 63 meses (n= 21); Nível de significância $p < 0,05$; n: número de crianças.

Figura 11- Distribuição dos valores de Capacidade Fagocitária (CF) para zymosan opsonizado com soro de doador normal (CF-ZN), na correlação com o fator de Spearman para a idade em meses das crianças soro-reversoras

3.2- Correlações entre a atividade fagocitária de monócitos e hemoglobina, leucócitos totais, plaquetas, linfócitos TCD4+ e TCD8+, IgA, IgM, IgG e o uso de sulfametoxazol e trimetoprima

Não houve correlação significativa entre: o nível de hemoglobina, a contagem de leucócitos totais e de plaquetas; contagem de linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺; níveis séricos de imunoglobulinas das classes IgM e IgG e o uso de sulfametoxazol e trimetoprima com as variáveis do desempenho fagocitário nas crianças soro-reversoras. Observou-se correlação positiva entre a capacidade fagocitária de zymosan opsonizado com soro de doador normal e o nível sérico de IgA, com o fator de correlação de Spearman ($R_s=0,277$ e $p=0,039$).

3.3- Correlação entre o uso da zidovudina (AZT) no protocolo Pediatrics AIDS Clinical Trial Group (PACTG 076) e o desempenho fagocitário

Observou-se correlação negativa com o fator de Spearman entre o uso do protocolo PACTG 076 e capacidades e índices fagocitário de zymosan opsonizados com soro de doadores normais e soro do próprio paciente (tabela 9 e figuras 12, 13, 14 e 15).

Tabela 9- Associação entre as capacidades fagocitárias e os índices fagocitários e o uso do protocolo Pediatrics AIDS Clinical Trials Group (PACTG 076), avaliada através do coeficiente de correlação de Spearman nas crianças soro-reversoras.

CF-EA	CF-ZM	CF-ZN	CF-ZP
$R_s= 0,244$ $p=0,65$	$R_s= 0,224$ $p= 0,97$	$R_s= -0,509$ $p <0,001$	$R_s= -0,344$ $p= 0,009$
IF-EA	IF-ZM	IF-ZN	IF-ZP
$RS= 0,009$ $p= 0,944$	$RS= 0,060$ $p= 0,661$	$RS= -0,342$ $p= 0,009$	$RS= -0,328$ $p= 0,014$

CF: Capacidade fagocitária: número total de partículas fagocitadas por 100 monócitos;

IF: Índice fagocitário: porcentagem de células que fagocitaram em relação ao número total de monócitos identificados.

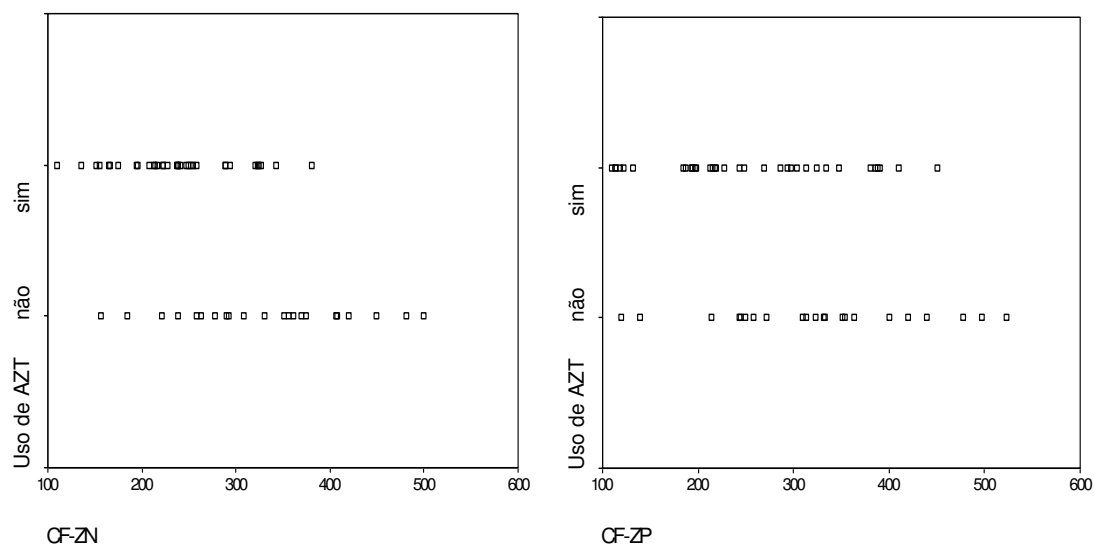
ZM: Zymosan não opsonizado

ZN: Zymosan opsonizado com soro de paciente normal

ZP: Zymosan opsonizado com soro do paciente

EA: Hemácia de carneiro incubada com anticorpo de coelho anti-eritrócito de carneiro.

R_s : coeficiente de correlação de Spearman; Nível de significância $p < 0,05$; $n = 58$.



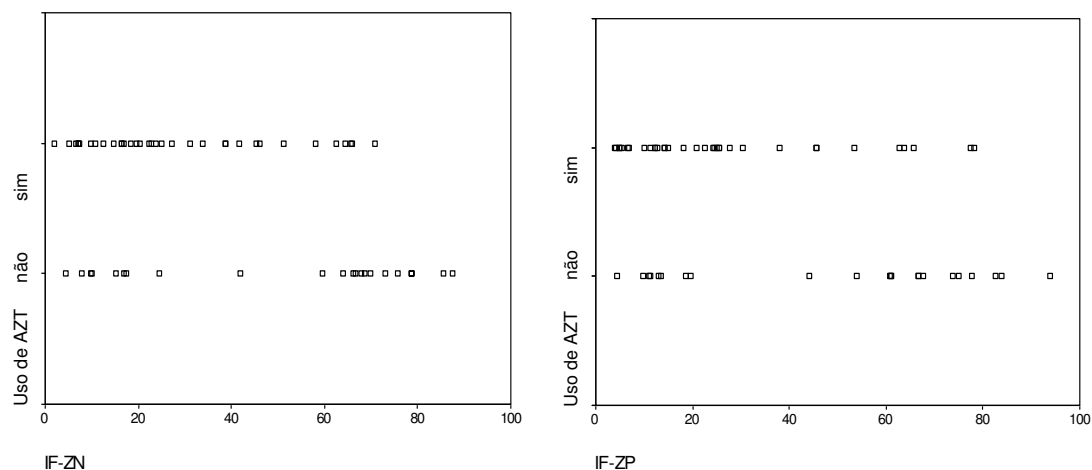
CF: capacidade fagocitária

ZN: zymosan opsonizado com soro de doador normal

ZP: zymosan opsonizado com soro do paciente

Uso de AZT: uso completo do protocolo PACTG 076

Figuras 12 e 13- Associação entre uso de AZT e Capacidades Fagocitárias (CF) para zymosan opsonizado com soro de doador normal e do próprio paciente, nas crianças soro-reversoras



F: índice fagocitário

ZN: zimosan opsonizado com soro de doador normal

ZP: zimosan opsonizado com soro do próprio paciente

Uso de AZT: uso completo do protocolo PACTG 076

Figuras 14 e 15- Associação entre uso de AZT e Índice Fagocitários (IF) para zimosan opsonizado com soro de doador normal e do próprio paciente, nas crianças soro-reversoras

DISCUSSÃO

Há poucos resultados na literatura sobre avaliação da função fagocitária de monócitos em crianças soro-reversoras, após sua exposição ao HIV-1 durante a gestação. Habitualmente esta população constitui o grupo de comparação em estudos envolvendo crianças infectadas pelo HIV-1.

Nosso estudo mostrou que, com o aumento progressivo da idade das crianças soro-reversoras de 2 até 63 meses, a atividade fagocitária dos monócitos foi inferior para zymosan, superior para zymosan opsonizado com pool de soro de adultos normais e similar para zymosan opsonizado com soro da própria criança.

O fato de crianças soro-reversoras com idade inferior a 24 meses apresentarem maior atividade fagocitária pela via das lectinas sugere que a exposição aos anticorpos maternos anti-HIV que permanecem até os 18 meses podem interferir no desenvolvimento do seu sistema imune.

De PAULA *et al.* (2003) avaliaram a ontogenia do sistema complemento determinando a concentração de proteínas reguladoras do complemento em diferentes faixa etárias, do neonato ao adulto saudável, observando níveis mais baixos nos neonatos em relação às crianças maiores de 1 ano de idade, e níveis significativamente mais elevados nos adultos, sugerindo que os menores níveis de proteínas do complemento nos recém-nascidos podem contribuir para maiores chances de infecção grave.

Quando comparamos a atividade fagocitária das crianças soro-reversoras em grupos separados pela faixa etária, observamos que a capacidade fagocitária de zymosan não opsonizado diminuiu com o aumento da idade, com resultado inferior no grupo de crianças maiores de 24 meses ($p=0,014$). Desta forma, observa-se que o amadurecimento da via de ativação do sistema complemento ocorre em concordância com o aumento da idade da criança, com a atividade do sistema imune inato mais evidente nos primeiros anos de vida.

O ensaio de fagocitose com zymosan não opsonizado permitiu avaliar a função dos receptores CR3 e de manose-fucose, expressos em macrófagos e monócitos (SHEPPERD *et al.*, 1997). O desempenho inferior neste ensaio sugeriu a redução funcional

ou de expressão dos receptores manose-fucose ou CR3. Esta atividade diminuiu com a idade e pode ser explicado pelo amadurecimento fisiológico das vias de ativação do sistema complemento.

Na avaliação da capacidade fagocitária para zymosan opsonizado com soro de doadores normais houve aumento diretamente proporcional à idade dos pacientes ($p=0,026$), sugerindo a interferência da idade na atividade funcional ou alteração quantitativa em receptores da membrana celular. Novamente observou-se a importância do amadurecimento das vias de ativação do complemento com o crescimento.

Pacientes infectados pelo HIV-1 também podem apresentar redução da expressão dos receptores CR1 e CR3 na membrana celular (TRIAL et al., 1995, STOIBER et al., 2003).

Dados de literatura mostram que o Sistema Imune Inato na infecção pelo HIV-1 está ativado para o reconhecimento antigênico de bactérias e vírus.

AITTONIEMI et al. (1996) encontraram níveis séricos de Lectina Ligante de Manose (MBL) mais elevados em crianças saudáveis e não infectadas pelo HIV-1, quando comparadas com adultos. Esta diferença foi maior no primeiro mês de vida e os autores a relacionaram com o estresse do nascimento, da adaptação do período perinatal e da exposição antigênica ambiental, num momento de imaturidade imunológica e de maior risco de infecções.

LIAN et al. (1999) estudaram um grupo de 127 crianças infectadas pelo HIV-1 no período neonatal e avaliaram a ativação do sistema complemento em suas três vias, através do CH50 (via clássica), APH50 (via alternativa) e ELISA para a via das lectinas e concluíram que a ativação do complemento esteve presente em todas as fases da infecção pelo HIV. Foram observados valores médios aumentados nos três ensaios nos pacientes com fases mais avançadas da doença, e os resultados sugeriram que este sistema está relacionado com a resposta imune ao HIV-1.

HOWIE et al. (2000) revisaram as anormalidades na função do sistema imune inato, como por exemplo, a diferenciação de monócitos pela regulação do receptor lipopolissacáride CD14 para a lipoproteína bacteriana e a sua expressão em macrófagos infectados pelo HIV-1.

Em pacientes adultos, GARRED *et al.* (1997) descrevem baixos níveis de MBL associados com a progressão da doença pelo HIV-1. A ativação direta do complemento pela ligação C1q ou MBL, ou indireta, pela via clássica, com anticorpos ou proteína C reativa, nos locais de lesão tecidual, causa a deposição de complexos imunes (MAC) e de ligantes com C4b e C3b, ativando os leucócitos com os receptores do sistema complemento (ENGELICH *et al.*, 2001).

Quando comparamos crianças soro-reversoras com idade semelhante à das crianças infectadas pelo HIV-1, ou seja, com mais de 24 meses de vida, observamos que os índices fagocitários de zymosan opsonizado com soro normal ($p=0,027$) e com soro do paciente ($p=0,021$) foram inferiores no grupo soro-reversor. Este resultado sugere fortemente que a criança infectada possui elevada atividade fagocitária mediada pela ativação da via alternativa do sistema complemento, em idades superiores aos dois anos.

Em crianças infectadas, TARDEI *et al.* (2000) observaram um aumento da atividade fagocitária mediada por CR3 apenas nos pacientes que apresentaram um quadro de tuberculose pulmonar anterior, não encontrando associações com contagem de linfócitos TCD4⁺ e antigenemia p24.

Em nosso grupo de referência, com crianças infectadas pelo HIV-1, o desempenho fagocitário foi maior quando comparado a um grupo controle de crianças saudáveis e não infectadas. Os resultados deste grupo de referência também mostraram correlação significativa da atividade fagocitária para carga viral e contagem de linfócitos TCD4⁺ (SILVA, 1998). Novamente, a suposição de grande atividade fagocitária mediada pela ativação do sistema complemento, no grupo de crianças infectadas, é confirmada por estes resultados.

Estudo da atividade oxidativa na fagocitose de zymosan opsonizado em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 mostrou-se normal e sem diferença para os pacientes não infectados (FLØ *et al.*, 1994). Outra investigação da atividade fagocítica de monócitos de adultos infectados pelo HIV-1, frente à infecção pelo *Cryptococcus neoformans*, mostrou-se aumentada (REARDON *et al.*; 1996), sugerindo maior atividade do sistema imune inato na co-infecção.

No ensaio com zymosan e o “pool” de doadores normais, há opsonização pelos componentes C3b, produto da ação da convertase C3b da via alternativa em C3, e C3bi, produto da clivagem de C3b pelo Fator I. Os componentes C3b e C3bi atuam como ligantes nos receptores CR3 e CR1 da membrana do monócito.

O desempenho superior das crianças infectadas sugere maior expressão, quantitativa ou funcional nos receptores CR1, CR3 e colectinas, que são necessários para a fagocitose do zymosan opsonizado.

SENALDI *et al.* (1995) observaram níveis séricos de MBL mais elevados em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 em relação a pacientes não infectados, sem observar diferença significativa entre as categorias clínicas e número de linfócitos T CD4⁺. Eles sugeriram que o MBL constitui um elemento da fase aguda da infecção pelo HIV-1.

As propriedades do HIV-1 ou de células infectadas pelo vírus na ativação do sistema complemento pela via da lectinas e MBL são objetos de estudos para melhor compreensão das repercussões imunológicas relacionadas ao vírus (JI *et al.*, 2004).

Experimentalmente, EZCKOWITZ *et al.* (1989) demonstraram a capacidade do MBL de neutralizar o HIV-1 e SAARLOOS *et al.* (1995), descreveram o aumento espontâneo da ativação de células T de doadores normais, por citometria de fluxo, quando expostas ao soro de pacientes infectados pelo HIV-1.

YING *et al.* (2004) mostraram o aumento da capacidade *in vitro* do MBL de opsonizar células monocíticas infectadas pelo HIV-1, sugerindo que *in vivo* o MBL pode alterar o clearance de HIV do sangue. Um sistema imune inato comprometido pode resultar em um defeito na ativação de complemento e deficiências de seus componentes (SEELEN *et al.*; 2004).

Crianças infectadas e progressoras rápidas para a AIDS apresentaram um estado de persistente infecção viral, com disfunção do fator C1q do sistema complemento e deficiência de células NK, TCD4⁺ e de apoptose, aumentando a gravidade das infecções fúngicas e bacterianas (HILLEMANN *et al.*; 2004).

Há interação das imunidades inata e adaptativa pela atividade do sistema complemento, na qual a molécula C1q liga-se às moléculas de anticorpos de complexos imunes, ativando a via clássica. Nas crianças com AIDS, a hipergamaglobulinemia é um fator de ativação desta via (PRODINGER *et al.*; 1999).

A opsonização de partículas e microorganismos por anticorpos aumenta a fagocitose, com maior aderência da porção Fc de IgG aos receptores FcγRI, FcγRII e FcγRIII, além de regular a síntese de imunoglobulinas e ativação celular (DIERICH *et al.*, 1993; MARSCHANG *et al.*, 1993).

Neste estudo, a avaliação da função dos receptores FcγRII e FcγRIII foi realizada com o ensaio de fagocitose para hemácias de carneiro opsonizadas por anticorpos específicos IgG. Não se observou diferença significativa na função fagocitária, quando comparados o grupo SR com as crianças infectadas, ou quando as crianças soro-reversoras foram separadas por faixas etárias, sugerindo uma atividade normal dos receptores Fc nestes pacientes. Este achado sugere que a função de fagocitose mediada por IgG, no sistema imune inato, amadurece muito antes do sistema imune humoral atingir a sua maturidade, constituindo-se numa vantagem para a criança de baixa idade, uma vez que, dispõe de toda a eficiência dos fagócitos quanto aos seus receptores para Fc de IgG e pode efetuar fagocitose eficiente com a IgG materna.

Estudos em pacientes adultos são controversos quanto aos resultados para o receptor Fc, sugerindo alterações na expressão destes receptores, com redução (TRIAL *et al.*; 1995), aumento (GILBOBY *et al.*; 1997) ou normalidade (CAPSONI *et al.*; 1993). STOIBER *et al.* (2001) encontraram em adultos com AIDS redução das funções de aderência, quimiotaxia, fagocitose e destruição de bactérias.

KERDZIERSKA *et al.* (2003) relataram que a maioria dos receptores Fcγ de IgG expressos em monócitos são de alta (CD64 FcγRI) e baixa (CD32 FcγRII) afinidade. A expressão de FcγRIII (CD16) em macrófagos pode ser inibida quando estas células são derivadas de monócitos infectados pelo HIV-1.

Em relação aos pacientes pediátricos expostos ao HIV-1, PITTIS *et al.* (1997) não observaram diferenças na fusão fagolisossômica de monócitos entre as crianças soro-reversoras e as crianças nascidas de mães não infectadas pelo HIV. Entretanto, GESNER *et al.* (1994) encontraram alterações em subpopulações linfocitárias.

NIELSEN *et al.* (2001) observaram menores contagens de linfócitos TCD4⁺ em recém-nascidos (RN) expostos à transmissão vertical e não infectados, tratados com zidovudina profilática, quando comparados com RN de mães não infectadas. FARLEY *et al.* (1994) descreveram maior incidência de infecções invasivas por *Streptococcus pneumoniae* em crianças com exposição perinatal.

A ativação do sistema fagocítico, no grupo de referência de crianças infectadas pelo HIV-1, quando comparadas ao grupo de crianças soro-reversoras, está relacionada à persistente ativação do sistema imune frente à infecção crônica pelo HIV1 e às infecções oportunistas. Por um lado, observou-se a imunodeficiência grave do sistema imune adaptativo caracterizado por redução de TCD4⁺, baixa resposta humoral para antígenos específicos e por outro lado o sistema imune inato com elevada atividade fagocítica. Contudo, como o sistema imune inato não guarda memória imunológica, as infecções bacterianas, virais e fúngicas oportunistas são recorrentes nestes pacientes.

A imunidade humoral é seriamente comprometida pela infecção com o HIV-1. A hipergamaglobulinemia é descrita como uma consequência da hiperativação crônica das células B induzidas pelo HIV-1, resultando em grande produção de anticorpos e é detectada na maioria dos pacientes infectados, com progressão da doença. SILVA *et al.* (2001) avaliaram os níveis séricos de imunoglobulinas de crianças infectadas pelo HIV-1 em diferentes estágios da doença e concluiu que podem ser marcadores de disfunção na regulação imune pelo estímulo antigênico persistente, da gravidade clínica e preditor de evolução progressiva da infecção.

Neste estudo, foi observada diferença significativa entre os níveis séricos de imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) entre o grupo SR3 e HIV, com $p < 0,001$. Na correlação da atividade fagocitária com os níveis séricos de imunoglobulinas do grupo SR separado por faixas etárias, encontrou-se correlação positiva entre a imunoglobulina A e a

capacidade fagocitária de zymosan opsonizado com soro normal, o que pode ser explicado pela ontogenia do sistema B e o aumento dos níveis séricos de IgA, com a progressão da idade.

CLERICI *et al.* (2001) demonstraram a ocorrência de anormalidades na maturação de linfócitos T em crianças soro-reversoras, com decréscimo na contagem de TCD4⁺, TCD8⁺ e no índice CD4/CD8, quando comparadas às crianças não expostas ao HIV-1. As autoras analisaram a possibilidade de difusão transplacentária de proteínas solúveis do vírus pela exposição intra-uterina ao HIV-1.

LARSSON *et al.* (2002) avaliaram *in vitro* monócitos apoptóticos derivados de células dendríticas expostas ao HIV-1 e relacionaram a morte celular com a ativação, diferenciação e expansão de TCD4⁺ e TCD8⁺ específicas para antígenos do HIV1 nas células dendríticas. Eles sugeriram que este resultado poderia ser um mecanismo para desenvolvimento de uma vacina anti-HIV-1.

Crianças infectadas progressoras rápidas apresentaram associação entre baixa contagem de TCD8⁺ e encefalopatia progressiva. Os autores sugeriram que, frente à replicação de HIV-1, há aumento da atividade de monócitos e da apoptose não compensada de TCD8⁺ no sistema nervoso central, com intenso processo inflamatório (SANCHES-RAMÓN *et al.*; 2002).

Em nosso estudo, observou-se diferença significativa entre a contagem de TCD4⁺ dos grupos SR3 e HIV, mas não para TCD8⁺. Na correlação da atividade fagocitária das crianças soro-reversoras, separadas por faixas etárias, com a contagem de linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺, não se observou associação significativa.

A terapia antiretroviral administrada nas crianças infectadas pelo HIV-1 tem sido objeto de estudos quanto aos efeitos colaterais com o uso prolongado da medicação.

Desde a introdução do protocolo ATCG 076 na rotina da profilaxia perinatal (CONNOR *et al.*, 1994), diversos estudos mostram a associação com anemia macrocítica reversível em crianças que receberam a zidovudina (HAMBLETON *et al.*, 1996;

GRIBALDO *et al.*, 2000; CHEDANEC *et al.*, 2003), sugerindo a toxicidade nas “Stem Cells” e disfunção da hematopoiese.

GROTO *et al.* (2001) compararam crianças soro-reversoras e infectadas pelo HIV-1 e observaram a ocorrência de anemia ferropriva nas crianças expostas e anemia normocítica e normocrômica nas crianças infectadas.

MEIRA *et al.* (2003) avaliaram a medula óssea de crianças infectadas e progressoras rápidas do HIV-1, comparando pacientes em uso, ou não, de terapia antiretroviral. Encontraram correlações entre as alterações nos linfócitos da medula óssea e as alterações hematológicas no sangue periférico. Entre elas, havia anemia normocítica e normocrômica, trombocitopenia e neutropenia.

Em nosso estudo, foram observadas diferenças significativas da concentração de hemoglobina e da contagem de leucócitos entre as crianças infectadas pelo HIV-1 e o grupo SR3 e não foi observada diferença para a contagem de plaquetas.

Já era conhecida a toxicidade mitocondrial com drogas antiretrovirais (LEWIS *et al.*, 1995), e a interferência na atividade mitocondrial, após o uso da zidovudina em crianças infectadas e soro-reversoras (BLANCHE *et al.*, 1989), tem sido alvo de estudos por longo tempo de acompanhamento (CULNANE *et al.*, 1999; NIELSEN *et al.*, 2001). McSHERRY *et al.* (1999) observaram que o uso da zidovudina no protocolo ACTG 076 não induziu à resistência viral pelo uso do AZT, como também não interferiu na progressão rápida da doença e na carga viral das crianças infectadas.

Recentemente, a função cardíaca foi investigada por LIPSHULTZ *et al.* (2000) e LAVIGNE *et al.* (2004), que relacionaram a ocorrência de cardiomiopatia por disfunção do ventrículo esquerdo por toxicidade mitocondrial em crianças expostas in útero, ou que receberam após o nascimento, a terapia anti-retroviral com zidovudina, incluindo pacientes soro-reversores.

Nossos resultados mostram correlação negativa entre a atividade fagocitária para zymosan opsonizado com soros de doador normal e do próprio paciente e o uso de zidovudina (AZT). A associação inversa entre a terapia antiretroviral com AZT e a redução

da fagocitose pode ser explicada pelo efeito mielotóxico da zidovudina e consequentemente, na função monocitária.

RICHMAN *et al.* (1987) descreveram os efeitos hematológicos da administração prolongada do AZT em pacientes infectados. Foram observadas neutropenia, plaquetopenia e anemia, com reversão ou melhora das alterações com a descontinuidade da medicação.

A profilaxia da infecção pulmonar pelo *Pneumocistis carinii* em pacientes adultos com AIDS foi relatada há muitos anos, com o uso de derivados de pentamidina ou sulfametoxazol e trimetoprima (MMWR, 1983; GORDIN *et al.*, 1984).

A ocorrência de anemia foi observada nos lactentes com exposição perinatal ao HIV-1, que receberam sulfametoxazol e trimetoprima (SMT) durante o primeiro ano de vida, ou até definição de criança soro-reversora, na recomendação do CDC (1995). Outros efeitos adversos, como neutropenia, rash cutâneo e febre, também foram descritos, e a melhora das alterações relacionada com a suspensão da profilaxia (HUGHES *et al.*, 1992).

Não foi observada correlação entre a atividade fagocitária e a taxa de hemoglobina, contagens de leucócitos totais e de plaquetas entre as crianças soro-reversoras, quando separadas por idade. Entretanto, a comparação do grupo SR3 (idade maior de 24 meses) com o grupo de referência, mostrou que as crianças infectadas pelo HIV-1 apresentaram taxas de hemoglobina inferiores, com $p=0,003$ e na contagem de leucócitos totais, com $p=0,006$.

Além da provável interferência dos anticorpos maternos IgG anti HIV1 transferidos para a criança sororeversora, supomos que a exposição pré e pós-natal à zidovudina e pós-natal à sulfametoxazol e trimetoprima influenciam o desenvolvimento do sistema imune nestas crianças.

Encontrou-se correlação negativa entre o uso da zidovudina e a atividade fagocitária para zymosan opsonizado com soros de doador normal e do próprio paciente, sugerindo interferência da zidovudina na fagocitose mediada pelos receptores CR1 e CR3

(vias das lectinas e via alternativa). Esta correlação não foi encontrada para sulfametoxazol e trimetoprima.

A diferença estatística significativa nos ensaios de desempenho fagocitários com zymosan não opsonizado e opsonizados entre crianças soro-reversoras e infectadas mostra a resistência do sistema imune inato nas infecções crônicas e seu papel relevante na tentativa de controle da infecção.

CONCLUSÕES

Em relação ao desempenho fagocitário de monócitos, conclui-se que:

- 1) A capacidade fagocitária de monócitos via MBL, ou seja, pela via das lectinas, possui uma associação negativa em relação à idade das crianças soro-reversoras.
- 2) A capacidade fagocitária de monócitos via CR1 (CD35) e CR3 (CD11b CD18), por ativação da via alternativa do sistema complemento, possui uma associação positiva em relação à idade das crianças soro-reversoras, quando testado com pool de soro normal. Esta associação não foi observada quando se utilizou o soro individual da criança para gerar os componentes do sistema complemento.
- 3) Não houve associação entre a capacidade e índice fagocitário de monócitos via Fc de IgG e a idade das crianças soro-reversoras.

Em relação à associação da atividade fagocitária com as variáveis clínicas, hematológicas e imunológicas conclui-se que:

- 1) Não houve correlação da atividade fagocitária de monócitos e as variáveis clínicas, hematológicas e imunológicas das crianças soro-reversoras, exceto, para IgA sérica.
- 2) Houve associação negativa entre a atividade fagocitária de monócitos via CR1 (CD35) e CR3 (CD11b CD18), por ativação da via alternativa do sistema complemento das crianças soro-reversoras e o uso de zidovudina durante as seis primeiras semanas de vida.

Em relação à atividade fagocitária de crianças soro-reversoras comparadas com um grupo de crianças infectadas pelo HIV-1, conclui-se que:

- 1) O índice fagocitário de monócitos via CR1 (CD35) e CR3 (CD11b CD18), por ativação da via alternativa do sistema complemento, foi significativamente maior ($p=0,027$ e $p=0,021$) nas crianças infectadas pelo HIV-1, tanto com o pool de soro normal quanto com o soro individual do paciente.
- 2) Os valores de hemoglobina, leucócitos totais e TCD4+ foram significativamente menores ($p<0,003$; $p<0,006$; $p<0,004$ respectivamente) no grupo de crianças infectadas pelo HIV-1.
- 3) Os valores de TCD8+, IgA, IgG e IgM foram significativamente maiores ($p<0,001$ em todos) no grupo de crianças infectadas pelo HIV-1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABADI, J.; ZHONG, Z.; DOBROSZYCKI, J.; PIROFSKI, L. – FcγRIIa polymorphism in human immunodeficiency virus-infected children invasive pneumococcal disease. **Pediatr Res**, 42:259-262, 1997.

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. - The complement system. In: **Cellular and Molecular Immunology**. 5^aed. Philadelphia, Elsevier, 2003.

AHMED, R.K.S.; BIBERFELD, G.; THORSTENSSON, R. - Innate immunity in experimental SIV infection and vaccination. **Molecular Immunology**, 42:251-258, 2005.

AITTONIEMMI, J.; MIETTINEN, A.; LAIPPALA, P.; ISOLAURI, E.; VIKARI, J. RUUSKA, T. – Age-dependent variation in the serum concentration of mannan-binding protein. **Acta Paediatr**, 85:906-909, 1995.

ALFANO, M.; POLI, G. - Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV infection. **Molecular Immunology**, 42:161-182, 2005.

ALPER, C.A. – The human immune response to hepatitis B surface antigen. **Exp Clin Immunogenet.**, 12:171-181, 1995.

ANDREWS, T.; SULLIVAN, K.E. - Infections in patients with inherited defects in phagocytic function. **Clin Microbiol Reviews.** , 16:597-621, 2003.

ARMOUR, K.L.; ATHERTON, A.; WILLIANS, L.M.; CLARCK, M.R. – The contrasting IgG-binding interactions of human and herpes simplex virus Fc receptors. **Biochem Soc Trans.**, 30:495-500, 2002.

BAILEY, R.C.; KAMENGA, M.C.; NSUAMI, M.J.; NIEBURG, P.; LOUIS, M.E.S. - Growth of children according to maternal and child HIV., immunological and disease characteristics: a prospective cohort study in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. **Int J Epidem.**, 4:532-540, 1999.

BANDRES, J.C.; TRIAL, J.; MUSHER, D.M.; ROSSEN, R.D. - Increased phagocytosis and generation of reactive oxygen products by neutrophils and monocytes of men with stage 1 human immunodeficiency virus infection. **J Infect Dis**, 168:75-83, 1993.

BAQUI, A.A.; MEILLER, T.F.; ZHANG, M.; FALKLER, W.A. Jr. – The effects of HIV viral load on the phagocytic activity of monocytes activated with lipopolysaccharide from oral microorganisms. **Immunopharmacol Immunotoxicol.**, 21:421-438, 1999.

BÁNKI, Z.; KACANI, L.; RUSERT, P.; PRUENSTER, M.; WILFLINGSIEDER, D.; FALKENSAMMER, B.; STELLBRINK, H.J.; Van LUNZEN, J.; TRKOLA, A.; DIERICH, M.P.; STOIBER, H. - Complement dependent trapping of infectious HIV in human lymphoid tissues. **AIDS**, 19:481-486, 2005.

BARRET, B.; TARDIEU, M.; RUSTIN, P.; LACROIX, C.; CHABROL, B.; DESGUERRE, I.; DOLLFUS, C.; MAYAUX, M.J.; BLANCHE, S. FOR THE FRENCH PERINATAL COHORT STUDY GROUP - Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. **AIDS**, 17: 1769-1884, 2003.

BARRINGTON, R.; ZHANG, M.; FISCHER, M.; CARROLL, M.C. - The role of complement in inflammation and adaptative immunity. **Immunol Reviews**, 180:5-15, 2001.

BIRMINGHAM, D.J.; HEBERT, L.A. - CR1 and CR1-like: the primate immune adherence receptors. **Immunol Reviews**, 180:100-111, 2001.

BLANCHE, S. TARDIEU, M. ; DULIEGE, A. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired HIV infection: evidence for bimodal expression of clinical and biologic symptoms. **Am J Dis Childhood**. 144:1210-1215, 1989.

BRADLEY, A.D.; PILON, A.A.; LANDAY, A.; LYNCH, D.H. – Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. **Blood**, 96:2951-2964, 2000.

BRAEDEL, S.; RADSACK, M.; EINSELE, H.; LATGÉ, J.P.; MICHAN, A.; LOEFFLER, J.; HADDAD, Z.; GRIGOLEIT, U.; SCHILD, H.; HEBART, H. - *Aspergillus fumigatus* antigens activate innate immune cells via toll-like receptors 2 and 4. **British J Haematol**, 125:392-399, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Programa Nacional de controle de AIDS/DST – **Boletim Epidemiológico AIDS**. Brasília, Ministério da Saúde, 2004, ano I, número 1, semanas epidemiológicas de 1 a 26 (janeiro a junho de 2004), 48 pp.

CAMERON, M.L.; GRANGER, D.L.; MATTHEWS, T.J.; WEINBERG, J.B. - Human immunodeficiency virus (HIV) - infected human blood monocytes and peritoneal macrophages have reduced anticryptococcal activity whereas HIV - infected alveolar macrophages retain normal activity. **J Infect Dis**, 170:60-67, 1994.

CAPSONI, C.; MINONZIO, F.; ONGARI, A.M.; COLOMBO, G.; RIZZARDI, G.P.; BONARA, P.; D'ARMINIO-MONFORTE, A.; ZANUSSI, C. - Increased expression of IgG receptor type I on neutrophils and monocytes from HIV-infected subjects. **Clin Exp Immunol**, 90:175-180, 1992.

CASTELLANO, G.; WOLTMAN, A.M.; NAUTA, A.J.; ROOS, A.; LEENDERT, A.; TROW, A.; SELEN M.A. SCHENA, F.P.; DAHA, M.R. Van KOOTEN, C. – Maturation of dendritic cells abrogates C1q production in vivo and in vitro. **Blood**, 103:3813-3820, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – Agent summary statement for human immunodeficiency viruses (HIVs) including HTLV-III, LAV, HIV-1 and HIV-2, **MMWR** 37 (S-4):1-21, 1988.

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

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1995 Revised guidelines for prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. **MMWR**, 44:1-11, 1995.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1998 Public health service task force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. **MMWR**, 47 (RR-04): 1-30, 1998.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002 - recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. **MMWR**, 51:1-60, 2002.

CHEDANEC, J.L.; MAYAUX, M.J.; GUIHENNEUC-JOUYAUX, C.; BLANCHE, S. FOR THE ENQUÊTE PÉRinataLE FRANÇAISE STUDY GROUP - Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. **AIDS**, 17:2053-2061, 2003.

CHEHIMI, J.; BANDYOPADHYAY, S.; PRAKASH, K.; PERUSSIA, B.; HASSAN, N.F.; KAWASHIMA, H.; CAMPBELL, D.; KOMBLUTH, J.; STARR, S.E. - In vitro infection of natural killer cells with different human immunodeficiency virus type 1 isolates. **J Virol.**, 65:1812-1822, 1991.

CLERICI, M.; SHEARER, G.M. - A Th1-Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. **Immunology Today**, 14:107-111, 1993.

CLERICI, M.; SARESELLA, M.; COLOMBO, F.; FOSSATI, S.; SALA, N.; BRICALLI, D.; VILLA, M.L.; FERRANTE, P.; DALLY, L.; VIGANO, A. - T-Lymphocyte maturation abnormalities in uninfected newborns and children with vertical exposure to HIV. **Blood**, 96:3866-3871, 2000.

CONNOR, R.I.; DINCES, N.B.; HOWELL, A.L.; ROMET-LEMONNE, J.L.; PASQUALI, J.L.; FANGER, M.W. – Fc receptors for IgG (FcγRs) on human monocytes and macrophages are not infectivity receptors for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): studies using bispecific antibodies to target HIV-1 to various myeloid cell surface molecules, including the FcγR. **Proc Natl Acad Sci USA.**, 88:9593-9597, 1991.

CONNOR, E.; SPERLING, R. S.; GELBER, R. - Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. **N Eng J Med**, 331:1173-1180, 1994.

CONOVER, W.J. In: **Practical nonparametric statistics**. New York: Wiley, 206-216,1971.

CROWE, S.M.; - Role of macrophages in the pathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) infection. **Aust N Z J Med**; 25:777-783,1995.

CULLNANE, M.; FOWLER, M.G.; LEE, S.; McSHERRY, G.; BRADY, M.; O'DONNELL, K.; MOFENSON, L.; GORTMAKER, S.; SHAPIRO, D.E.; SCOTT, G.; JIMENEZ, E.; MOORE, E.; DIAZ, C.; FLYNN, P.M.; CUNNINGHAM, B.M.S.; OLESKE, J. – Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. **JAMA.**, 13:151-157, 1999.

DABIS, F.; LEROY, V.; CASTETBON, K.; SPIRA, R.; NEWELL, M.L.; SALAMON, R. - Preventing mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa in the year 2000. **AIDS**, 14:1017-1026, 2000.

DABIS, F.; EKPINI, E.R. – HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. **Lancet**, 359:2097-2104, 2002.

DALLMAN, P.R. – In: Rudolph, A.M. **Pediatrics**. 16^a Ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977. p.1111 e 1178.

De MARTINO, M.; TOVO, P.; GALLI, L.; GABIANO, C.; COZZANI, S.; GOTTA, C.; SCARLATTI, G.; FIOCCHI, A.; COCCHI, P.; MARCHISIO, P.; CANINO, R.; MAUTONE, A.; CHIAPPE, F.; CAMPELLI, A.; CONSOLINI, R.; IZZI, G.; LAVERDA, A.; ALBERTI, S.; TOZZI, A.E.; DUSE, M. - Prognostic significance of immunologic changes in 675 infants perinatally exposed to human immunodeficiency virus. **J Pediatr**; 119:702-709, 1991.

De PAULA, P.F.; BARBOSA, J.E.; JUNIOR, P.R.; FERRIANI, V.P.L.; LATORRE, M.R.D.O; NUDELMAN, V.ISAAC,L. – Ontogeny of complement regulatory proteins – concentrations of factor H, factor I, C4b-binding protein, properdin and vitronectin in healthy children of different ages and in adults. **Scand J Immunol**, 58:572-577, 2003.

De ROSSI, A; MASIERO, S; GIAQUINTO, C et al. Dynamics of viral replication in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. **J Clin Invest**, 97: 323-330, 1996.

DELIBRIAS, C.C.; KAZATCHKINE, M.D.; FISCHER, E. - Evidence for the role of CR1 (CD35), in addition to CR2 (CD21), in facilitating infection of human T cells with opsonized HIV. **Scand J Immunol**, 38:183-189, 1993.

DEMAS, P.A.; WEBBER, M.P. SCOENBAUM, E.E.; WEEDON, J.; McWAYNE, J.; ENRIQUEZ, E.; BAMJI, M.; LAMBERT, G.; THEA, D.M. - Maternal adherence to the zidovudine regimen for HIV-exposed infants to prevent HIV infection: a preliminary study. **Pediatrics**, 110:35, 2002.

DIAMONDSTONE, L.S.; ALEDORT, L.M.; GOEDERT, J.J. FOR THE MULTICENTRE HAEMOPHILIA COHORT STUDY - Factors predictive of death among HIV-uninfected persons with haemophilia and other congenital coagulation disorders. **Haemophilia**, 8:660-667, 2002.

DIERICH, M.P.; EBENBICHLER, C.F.; MARSCHANG, P.; FÜST, G.; THIELENS, N.M.; ARLAUD, G.J. - HIV and human complement: mechanisms of interaction and biological implication. **Immunol Today**, 14: 435-440, 1993.

DOBMEYER, T.S.; RAFFEL, B.; DOBMEYER, J.M.; R.B.; FINDHAMMER, S.; KLEIN, S.A.; KABELITZ, D.; HOELZER, D.; HELM, E.B.; ROSSOL, R. – Decreased function of monocytes and granulocytes during HIV-1 infection correlates with CD4 cell counts. **Eur J Med Res**, 1: 9-15, 1995.

EZEKOWITZ, R.A.B.; KUHLMAN, M.; GROOPMAN, J.E., BYRN, R.A. - A human serum mannose-binding protein inhibits in vitro infection by the human immunodeficiency virus. **J Exp Med**, 169:185-196, 1989.

EISEN, D.P.; MINCHINTON, R.M. - Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. **Clin Infect Dis**, 37:1406-1505, 2003.

ENGELICH, G.; WRIGHT, D.G.; HARTSHORN, K.L. - Acquired disorders of phagocyte function complicating medical and surgical illness. **Clin Infect Dis**, 33:2040-2048, 2001.

EZEKOWITZ, R.A.B.; SIM, R.B.; MacPHERSON, G.G.; GORDON, S., - Interaction of human monocytes, macrophages and polymorphonuclear leukocytes with zymosan in vitro. **J Clin Invest.**, 76:2368-2375, 1985.

FALOON, J.; EDDY, J.; WIENER, L.; PIZZO, P., - Human immunodeficiency virus infection in children. **J Pediatr.**, 114:1-30, 1989.

FARLEY, J.J.; KING, J.C.; NAIR, P.; HINES, S.E.; TRESSLER, R.L.; WINK, P.E. - Invasive pneumococcal disease among infected and uninfected children of mothers with human immunodeficiency virus infection. **J Pediatr.**, 124:853-858, 1994.

FERRIANI, V.P.L.; BARBOSA, J.E.; CARVALHO, I.F. - Serum haemolytic classical and alternative pathways of complement in infancy: age-related changes. **Acta Paediatr Scand.**, 79:322-327, 1990.

FERRIANI, V.P.L.; BARBOSA, J.E.; CARVALHO, I.F. - Complement haemolytic activity (classical and alternative pathways), C3, C4 and factor B titres in healthy children. **Acta Paediatr.**, 88:1062-1066, 1999.

FERRIANI, V.P.L. - Ontogenia do sistema complemento e sua participação na dermatomiosite juvenil. (Texto sistematizado para o concurso de livre-docência -, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo), Ribeirão Preto, 2004.

FISCHL, M.A.; DICKINSON, G.M.; La VOLE, L. - Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. **JAMA**, 259: 1185-1189, 1988.

FLØ, R.W.; NAESS, A.; NILSEN, A.; HARTHUG, S.; SOLBERG, C.O. - A longitudinal study of phagocyte function in HIV-infected patients. **AIDS**, 8:771-777, 1994.

FUJITA, T.; MATSUSHITA, M.; ENDO, Y. - The lectin-complement pathway - its role in innate immunity and evolution. **Immunol Reviews**, 198:185-202, 2004.

FUJIWARA, T.; TANIUCHI, S.; HATTORI, K.; KOBAYASHI, T.; KINOSHITA, Y.; KOBAYASHI, Y. - Effect of immunoglobulin therapy on phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes in whole blood of neonates. **Clin Exp Immunol**, 107: 435-439, 1997.

FÜST, G.; UJHELYI, E.; HIDVÉGI, T.; PÁLÓCZI, K.; MIHALIK, R.; HOLLÁN, S.; NAGY, K. KIRSCHFINK, M. - The complement system in HIV disease. **Immunol Invest**, 20:231-241, 1991.

GALLO, R.C.; SARIN, P.S.; GELMANN, E.P.; ROBERT-GUROFF, M.; RICHARDSON, E.; KALYAANARAMAN, V.S.; MANN, D.; SIDHU, G.D.; STAHL, R. E.; ZOLLA-PAZNER, S.; LEIBOWITCH, J.; POPOVIC, M. – Isolation of Human T-Cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, 220:770-773, 1983.

GARRED, P.; MADSEN, H.O.; HOFMANN, B.; SVEJGAARD, A. - Increased frequency of homozygosity of abnormal mannan-binding-protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. **Lancet**, 346:941-943, 1995.

GESNER, M.; PAPADEVANGELOU, V.; KIM, M.; CHEN, S.; MOORE, T.; KRASINSKI, K.; BORKOWSKY, W. - Alteration in the proportion of CD4 T lymphocytes in a subgroup of human immunodeficiency virus-exposed-uninfected children. **Pediatrics**, 93:624-630, 1994.

GORDIN, F.M.; SIMON, G.L.; WOFSY, C.B.; MILLS, J. - Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Annals of Internal Medicine**, 100:495-498, 1984.

GRAHAM, S.M. – HIV and respiratory infections in children. **Curr Opin Pulm Med.**, 9:215-220, 2003.

HAURUM, J.S.; THIEL, S.; JONES, I.M.; FISCHER, P.B.; LAURSEN, S.B.; JENSENIUS, J.C. – Complement activation upon of mannan-binding protein to HIV envelope glycoproteins. **AIDS**, 7:1307-1313, 1993.

HEYMAN, B. – Feedback regulation by IgG antibodies. **Immunol Letters**, 88:157-161, 2003.

HILLEMANN, M.R. – Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infections. **PNAS**., 101:14560-14566, 2004.

JAFFE, H.W.; BREGMAN, D.J.; SELIK, R.M. – Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1000 cases. **J Infect Dis**., 148:339-345, 1983.

JARVIS, J.N.; TAYLOR, H.; IOBIDZE, M. - Complement activation and immune complexes in early congenital HIV infection. **J Acq Immune Def Syndromes and Human Retrovirol.**, 8:480-485, 1995.

KAKKANAIHAH, V.N.; SHEN, G.Q.; OJO-AMAIZE, E.A.; PETER, J.B. - Association of low concentrations of serum mannose-binding protein with recurrent infectious in adults. **Clin Diag Lab Immunol**, 5:319-321, 1998.

KALYESUBULA, I.; MUSOKE-MUDIDO, P.; MARUM, L.; BAGENDA, D.; ACENG, E.; NDUGWA, C.; OLNESS, K. - Effects of malaria infection in human immunodeficiency virus type 1-infected Ugandan children. **Pediatr Infect Dis J**, 16:876-881, 1997.

KAMAL, H.; RATHORE, M.H. – Pediatric HIV infection. **Jacksonville Medicine**, 6:334-338, 1997.

KAMENGA, M.; RYDER, R.W.; JINGU, M.; MBUYI, N.; MBU, L.; BEHETS, F.; BROWN, C.; HEYWARD, W.L. - Evidence of marked sexual behavior change associated with low HIV-1 seroconversion in 149 married couples with discordant HIV-1 serostatus: experience at an HIV counselling center in Zaire. **AIDS**, 5:61-67, 1991.

KAUL, D.; COFFEY, M.J.; PHARE, S.M.; KAZANJIAN, P.H. - Capacity of neutrophils and monocytes from human immunodeficiency virus-infected patients and healthy controls to inhibit growth of *Mycobacterium bovis*. **J Lab Clin Med**, 141: 330-334, 2003.

KEDZIERSKA, K.; MAK, J.; JAWOROWSKI, A.; GREENWAY, A.; VIOLO, A.; CHAN, H.T.; HOCKING, J.; PURCELL, D.; SULLIVAN, J.S.; MILLS, J.; CROWE, S. - Nef-deleted HIV-1 inhibits phagocytosis by monocyte-derived macrophages *in vitro* but not by peripheral blood monocytes *in vivo*. **AIDS**, 15:945-955, 2001.

KEDZIERSKA, K.; AZZAM, R.; ELLERY, P.; MAK, J.; JAWOROWSKI, A.; CROWE, S.M. - Defective phagocytosis by human monocyte/macrophages following HIV-1 infection: underlying mechanisms and modulation by adjunctive cytokine therapy. **J Virology**, 26:247-263, 2003.

KIRBY, A.C.; YRLID, U.; WICK, M.J. - The innate immune response differs in primary and secondary *Salmonella* infection. **J Immunol**, 12:4450-4459, 2002.

KIRSCHFINK, M. - Controlling the complement system in inflammation. **Immunopharmacology**, 38:51-62, 1997.

KIRSCHFINK, M.; MOLLNES, T.E. - Modern complement analysis. **Clin Diag Lab Immunol.**, 10:982-989, 2003.

KOCH, A.; MELBYE, M.; SORENSEN, P.; HOMOE, P.; MADSEN, H.O.; MOLBAK, K.; HANSEN, C.H.; ANDERSEN, L.H.; HAHN, G.W.; GARRED, P. - Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. **JAMA**, 285:1316-1321, 2001.

KRIST, A.H.; CRAWFORD, F.A. - Management of newborns exposed to maternal HIV infection. **Am Fam Physician.**, 65:2049-56, 2002.

KUHLMAN, M.; JOINER, K.; EZEKOWITZ, R.A.B. - The human mannose-binding protein functions as an opsonin. **J Exp Medicine**, 169:1733-1745, 1989.

LANGERMANS, J.A.M.; HAZENBOS, W.L.W.; van FURTH, R. - Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes. **J Immunological Methods**, 174:185-194, 1994.

LARSSON, M.; FONTENEAU, J.F.; LIRVALL, M.; HASLETT, P.; LIFSON, J.D.; BHARDWAJ, N. - Activation of HIV-1 specific CD4 and CD8 T cells by human dendritic cells: roles for cross-presentation and non-infectious HIV-1 virus. **AIDS**, 16:1319-1329, 2002.

LE CABEC, V.; COLS, C; MARIDONNEAU-PARINI, I. - Nonopsonic phagocytosis of zymosan and *Mycobacterium kansasii* by CR3 (CD11b/CD18) involves distinct molecular determinants and is or is not coupled with NADPH oxidase activation. **Infection and Immunity**, 4736-4745, 2000.

LE CHEDANEC, J.; MAYAUX, M.J.; GUIHENNEUC-JOUYAUX, C.; BLANCHE, S. FOR THE ENQUÊTE PÉRINATALE FRANÇAISE STUDY GROUP. – Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. **AIDS**, 17:2053-2061, 2003.

LEVY, J.A. - The importance of the innate immune system in controlling HIV infection and disease. **Trends in Immunology**, 22:312-316, 2001.

LIAN, Y.C.; DELLA-NEGRA, M.; GRUMACH, A.S. - O sistema complemento e a resposta imunológica ao HIV. **Revista Brasileira de Alergia e Immunopatologia**, 22: 94-100, 1999.

LIAN, Y.C.; DELLA-NEGRA, M.; RUTZ, R.; FERRIANI, V.P.L.; VASCONCELOS, D.M.; da SILVA DUARTE, A.J.; KIRSCHFINK, M.; GRUMACH, A.S. – Immunological analysis in paediatric HIV patients at different stages of the disease. **Scand J Immunol**, 60:615-624, 2004.

LIAN, Y.C.; DELLA-NEGRA, M.; RUTZ, R.; FERRIANI, V.; VASCONCELOS, D.M.; DUARTE, A.J.S.; KIRSCHFINK, M.; GRUMACH, A.S. - Immunological analysis in paediatric HIV patients at different stages of the disease. **Scand J Immunol**, 60:615-624, 2004.

LIEB, L.E.; MUNDY, T.M.; GOLDFINGER, D.; PEPKOWITZ, S.H.; BRUNELL, P.A.; CALDWELL, B.; WARD, J.W. - Unrecognized human immunodeficiency virus type 1 infection in a cohort of transfused neonates: a retrospective investigation. **Pediatrics**, 95:717-721, 1995.

LINDEGREN, M.L.; BYERS, R.H. Jr.; THOMAS, P.; DAVIS, B.; CALDWELL, B.; ROGERS, M.; GWINN, M.; WARD, J.W.; FLEMING, P.L. – Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. **JAMA**, 282:531-538, 1999.

LORENZO, J.I.; MOLINA, R.; AZNAR, J.A. – Evolution of CD4 and CD8 lymphocyte subsets in HIV seronegative and soropositive hemophiliacs. **Sangre**, 38:5-11, 1993.

LUZURIAGA, K.; BYRON, Y.; KROGSTED, I et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1. **N Eng J Med.**, 336: 1343-9, 1997.

LUZURIAGA, K.; WU, H.; McMANUS, M.; BRITTO, P.; BORKOWSKY, W.; BURCHETT, S.; SMITH, B.; MOFENSON, L.; SULLIVAN, J.L. AND THE PACTG 356 INVESTIGATORS. Dynamics of human immunodeficiency virus type 1 replication in vertically infected infants. **J Virology.**, 73:362-367, 1999.

MARSCHANG, P. EBENBICHLER, C.F.; DIERICH, M.P. - HIV and complement role of the complement system in HIV infection. **Arch Allergy Immunol.**, 103:113-117, 1993.

MATTHEWS, J.N.S.; ALTMAN, D.G.; CAMPBELL, M.J.; ROYSTON, P. - Analysis of serial measurements in medical research. **BMJ**, 300:230-235, 1990.

McKINNEY, R.E. Jr.; MAHA, M.A.; CONNOR, E.M.; FEINBERG, J.; SCOTT, G.B.; WULFSOHN, M.; McINTOSH, K.; BORKOWSKY, W.; MODLIN, J.F.; WEINTRUB, P.; O'DONNELL, K.; GELBER, R.D.; ROGERS, G.K.; LEHRMAN, S.N.; WILFERT, C.M. – A multicenter trial oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. **N Eng J Med.**, 324:1018-1025, 1991.

McKINNEY, R. E. Jr.; ROBERTSON, W.R.; DUKE, S. – Pediatric AIDS Clinical Trials Unit. Effect of human immunodeficiency virus infection on the growth of young children. **J Pediatr.**, 123:579-582, 1993.

McKINNEY, R.E. Jr.; WILFERT, C.; AIDS Clinical Trials Group Protocol 043 Study Group – Growth as a prognostic indicator in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. **J Pediatr.**, 125:728-733, 1994.

McSHERRY, G.D.; SHAPIRO, D.E.; COOMBS, R.W.; McGRATH, N.; FRENKEL, L.M.; BRITTO, P.; CULNANE, M.; SPERLING, R.S. FOR THE PEDIATRIC AIDS CLINICAL TRIALS GROUP PROTOCOL 076 STUDY TEAM - The effects of zidovudine in the subset of infants infected with human immunodeficiency virus type-1 (Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076). **J Pediatr.**, 134:717-724, 1999.

MEIRA, D.G. Avaliação clínica e da medula óssea em crianças com alteraçõesw no hemograma decorrentes da infecção pelo HIV. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003. 74 pp.

MILLER, M.F.; HALEY, C.; KOZIEL, M.J.; ROWLEY, C.F. - Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. **Clin Infect Dis.**, 41:713-20, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Secretaria de Políticas de Saúde – Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da infecção pelo HIV em crianças. Brasília, 1998.18 pp.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Secretaria de Políticas de Saúde – Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da infecção pelo HIV em crianças. Brasília, 1999. 21 pp.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças. Brasília, 2002/2003, 94 pp.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes. Brasília, 2002/2003, 76 pp.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília, 2002/2003, 98 pp.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Secretaria Executiva. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Critérios de definição de caso de AIDS em crianças menores de 13 anos. Brasília, 2004, 76 pp.

MOFENSON, L; KORELITZ, J; MEYER III, WA et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1 infected children. **J Infect Dis.**, 175:1029 -1038, 1997.

MONTAIGNER, L.; BARRÉ-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J.C.; REY, F.; NUGEYERE, M.T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VÉZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUM, W. – Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, 220: 868-871, 1983.

MORGAN, B.P.; WALPORT, M.J. Complement deficiency and disease, **Immunol Today**, 12:301-306, 1991.

MORGAN, B.P.; HARRIS, C.L. – Complement therapeutics; history and current progress. **Mol Immunol**, 40:159-170, 2003.

MUSOKE, P.M.; MIIRO, F.A. - Prevention of HIV of mother to child transmission: a review. **AIDS Rev**, 2:263-274, 2000.

NDUATI, R.; JOHN, G.; MBORI-NGACHA, D.; RICHARDSON, B.; OVERBAUGH, J.; MWATHA, A.; NDINYA-ACHOLA, J.; BWAYO, J.; ONYANGO, F.E.; HUGHES, J.; KREISS, J. – Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1. **JAMA**, 283:1167-1174, 2000.

NDUATI, R.; RICHARDSON, B.A.; JOHN, G.; MBORI-NGACHA, D.; MWATHA, A.; NDINYA-ACHOLA, J.; BWAYO, J.; ONYANGO, F.E.; KREISS, J. – Effect of breastfeeding on mortality among HIV-1 infected women: a randomized trial. **Lancet**, 357:1651-1655, 2001.

NETH, O.; JACK, D.L.; DODDS, A.W.; HOLZEL, H.; KLEIN, N.J.; TURNER, M.W. - Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. **Infection and Immunity**, 68:688-693, 2000.

NIELSEN, S.L.; ANDERSEN, P.L.; KOCH, C.; JENSENIUS, J.C.; THIEL, S. - The level of serum opsonin, mannan-binding protein in HIV-1 antibody-positive patients. **Clin Exp Immunol**, 100:219-222, 1995.

OLIVEIRA LIMA, A.; DIAS DA SILVA, M. – Apêndice In: **Imunologia, imunopatologia, alergia – métodos**. Guanabara Koogan, Riode Janeiro, 1970, 617 pp.

PAYERAS, A.; MARTINEZ, P.; MILA, J.; RIERA, M.; PAREJA, A.; CASAL, J.; MATAMOROS, N. – Risk factors in HIV-1-infected patients developing repetitive bacterial infections: toxicological, clinical, specific antibody class responses, opsonophagocytosis and FcγRIIa polymorphism characteristics. **Clin Exp Immunol.**, 130:271-278, 2002.

PESCE, A.J.; FRINGS, C.S.; GAULDIE, J. – Spectral Techniques. **In: KAPLAN, L.A. & PESCE, a.j.** (ed). **Clinical Chemistry: theory, analysis, correlation**. St. Louis, Mosby, 1996. p. 83-105.

PILLEMER, L.; BLUM, L.; LEPOW, I.H.; ROSS, O.A.; TODDY, E.W.; WARDLAW, A.C. – The properdin system and immunity. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin and its role in immune phenomena. **Science**, 120:279-285, 1956.

PITTIS, M.G.; PRADA, F.; MANGANO, A.; PÉREZ, L.; STERNIK, G.; REDONDO, J.; BOLOGNA, R.; SEN, L. - Monocyte phagolysosomal fusion in children born to human immunodeficiency virus-infected mothers. **Pediatr Infect Dis J**, 16:24-28, 1997.

PITTIS, M.G.; STERNIK, G.; SEN, L.; DIEZ, R.A.; PLANES, N.; PIROLA, D.; ESTEVEZ, M.E. - Impaired phagolysosomal fusion of peripheral blood monocytes from HIV-infected subjects. **Scand J Immunol**, 38:423-427, 1993.

PIZZO, P.A., CATHERINE, M.W. AND THE PEDIATRIC AIDS SIENA WORKSHOP II. - Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. Report of a Consensus Workshop, Siena, Italy, June 4-6, 1993. **J. Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, 8:30-44, 1995.

PHILLIPS, A.N.; SABIN, C.A.; ELFORD, J.; BOFIL, M.; LEE, C.A.; JANOSSY, G. - CD8 lymphocyte counts and serum immunoglobulin A levels early in HIV infection as predictors of CD4 lymphocyte depletion during 8 years of follow-up. **AIDS**, 7:975-980, 1993.

PROHÁSZKA, Z.; NEMES, J.; HIDVÉGI, T.; TÓTH, F.D.; KERÉKES, K.; ERDEI, A.; SZABÓ, J.; UJHELYI, E. THIELENS, N.; DIERICH, M.P.; SPÄTH, P.; GHEBREHIWET, B.; HAMPL, H.; KISS, J.; ARLAUD, G.; FÜST, G. - Two parallel routes of the complement-mediated antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection. **AIDS**, 11:949-958, 1997.

PRODINGER, W.H. Complement. In:PAUL, W. **Fundamental Immunology**, 4^aEd. Philadelphia: Lippincourt Raven, 967-995, 1999.

REARDON, C.C.; KIM, S.J.; WAGNER, R.P.; KOZIEL, H.; KIRNFELD, H. - Phagocytosis and growth inhibition of *Cryptococcus neoformans* by human alveolar macrophages effects of HIV-1 infection. **AIDS**, 10:613-618, 1996.

RESINO, S.; CORREA, R.; BELLÓN, J.M.; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M.A. - Preserved immune system in long-term asymptomatic vertically HIV-1 infected children. **Clin Exp Immunol**, 132:105-112, 2003.

RICHMAN, D.D.; FISCHL, M.A.; GRIECO, M.H.; GOTTLIEB, M.S.; VOLBERDING, P.A.; LASKIN, O.L.; LEEDOM, J.M.; GROOPMAN, J.E.; MILDVAN, D.; HIRSCH, M.S.; JACSON, G.G.; DURACK, D.T.; NUSINOFF-LEHRMAN, S. AND THE AZT COLLABORATIVE WORKING GROUP. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. **N Eng J Med.**, 317:192-197, 1987.

ROGERS, M.F.; JAFFE, H.W. – Reducing the risk of maternal-infant transmission of HIV: a door is opened. **N Eng J Med.**, 331:1222-1223, 1994.

ROILIDES, E.; HOLMES, A.; BLANKE, C.; PIZZO, P.A.; WALSH, T.J. - Defective antifungal activity of monocyte-derived macrophages from human immunodeficiency virus-infected children against *Aspergillus fumigatus*. **J Infect Dis**, 168:1562-1565, 1993.

ROILIDES, E.; HOLMES, A.; BLAKE, C.; PIZZO, P.A.; WALSH, T.J. - Impairment of neutrophil antifungal activity against hyphae of *Aspergillus fumigatus* in children infected with human immunodeficiency virus. **J Infect Dis**, 167:905-911, 1993.

ROMANO, J.W.; VanGEMEN, B.; KIEVITS, T.; - a novel, isothermal detection technology for qualitative and quantitative HIV-1 RNA measurement. **Clin Lab. Med.**, 16:89-103, 1996.

ROUET, F.; ELENGA, N.; MSELLATI, P.; MONTCHO, C.; VIHO, I.; SAKAROVITCH, C.; DANIEL, C.; ROUZIOUX, C.; LEROY, V.; DABIS, F., FOR THE ANRS 049 ABIDJAN DITRAME STUDY GROUP. Primary HIV-1 infection in African children infected through breastfeeding. **AIDS**, 16:2303-2309, 2002.

ROUX, W.; PIEPER, C.; COTTON, M. – Thrombocytopenia as marker for HIV exposure in the neonate. **J Trop Pediatrics**, 47:208-210, 2001.

RYDER, R.W.; NSA, W.; HASSIG, S.E.; BEHETS, F.; RAYFIELD, M.; EKUNGOLA, B.; NELSON, A.M.; MULENDA, U.; FRANCIS, H.; MWANDAGALIRWA K.; DAVACHI, F.; ROGERS, M.; NZILAMBI, N.; GREENBERG, A.; MANN, J.; QUINN, T.C.; PIOT, P.; CURRAN, J.W. - Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. **N Eng J Med**, 320:1637-1642, 1989.

SAHU, A.; LAMBRIS, J.D. - Structure and biology of complement protein C3, a connecting link between innate and acquired immunity. **Immunological Reviews**, 180:35-48, 2001.

SANCHES-RAMÓN, S.; CANTÓ-NOGUÉS, C.; MUNÕS-FERNANDES, M.A. – Reconstructing the course of HIV-1 associated progressive encephalopathy in children. **Med Sci Monit**, 8(10): 249-252, 2002.

SANCHEZ-RAMÓN, S.; BELLÓN, J.M; RESINO, S.; CANTÓ-NOGUÉS, C.; GURBINDO, D.; RAMOS, J.T.; MUÑOZ-FERNANDES, M.A. - Low blood CD8+ T-lymphocytes and high circulating monocytes are predictors of HIV-1-associated progressive encephalopathy in children. **Pediatrics**, 111:168-175, 2003.

SCHMIEGELOW, K.; GARRED, P.; LAUSEN, B.; ANDREASSEN, B.; PETERSEN, B.L.; MADSEN, H.O. - Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, 100:3757-3760, 2002.

SCOTT, G.B.; BRUCK, B.E.; LETTERMAN, J.G.; BLOOM, F.L.; PARKS, W.P. - Acquired Immunodeficiency syndrome in infants. **N Eng J Med.**, 310:76-81, 1984.

SCOTT, G.B.; HUTTO, C.; MACKUCH, R.W. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type I infection. **N Eng J Med.**, 321:1791-1796, 1989.

SEELEN, M.A.; ROOS, A.; WIESLANDER, J.; MOLLNES, T.E.; SJÖHOLM, A.G.; WURZNER, R. LOOS, M.; TEDESCO, F.; SIM, R.B.; GARRED, P. ALEXOPOULOS, E. TURNER, M.W.; DAHA, M.R. - Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. **J Immunol Methods**, 296:187-198, 2005.

SEMBA, R.D.; KUMWENDA, N.; HOOVER, D.R.; TAHA, T.E.; QUINN, T.C.; MTIMAVAYE, L.; BIGGAR, R.J.; BROADHEAD, R.; MIOTTI, P.G.; SOKOLL, L.J.; van der HOEVEN, L.; CHIPHANGWI, J.D. – Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. **J Infect Dis.**, 180:93-98, 1999.

SENALDI, G.; PEAKMAN, M.; McMANUS, T.; DAVIES, E.T.; TEE, D.E.H.; VERGANI, D. - Activation of the complement system in human immunodeficiency virus infection: relevance of the classical pathway to pathogenesis and disease severity. **J Infect Dis.**, 162:1227-1232, 1990.

SENALDI, G.; DAVIES, E.T.; MAHALINGAM, M.; LU, J.; POZNIAK, A.; PEAKMAN, M.; REID, K.B.M.; VERGANI, D. - Circulating levels of mannose-binding protein in human immunodeficiency virus infection. **Journal of Infection**, 31:145-148, 1995.

SEVERINO, M.E.; SIPSAS, N.V.; NGUYEN, P.T.; KALAMS, S.A.; WALKER, B.D.; JOHNSON, R.P.; YANG, O.O. - Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in primary CD4⁺ T lymphocytes, monocytes and dendritic cells by cytotoxic T lymphocytes. **J Virology**, 74:6695-6699, 2000.

SHALEKOFF, S.; TIEMESSEN, C.T.; GRAY, C.M.; MARTIN, D.J. – Depressed phagocytosis and oxidative burst in polymorphonuclear leukocytes from individuals with pulmonary tuberculosis with or without human immunodeficiency virus type 1 infection. **Clin Diagn Lab Immunol.**, 5:41-44, 1998.

SHEARER, W.T.; LIPZHULTZ, S.E.; EASLEY, K.A.; McINTOSH, K.; PITT, J.; QUINN, T.C.; KATTAN, M.; GOLDFARB, J.; COOPER, E.; BRYSON, Y.; KOVACS, A.; BRICKER, J.T.; PEAVY, H.; MELLINS, R.B. - Alterations in cardiac and pulmonary function in pediatric rapid human immunodeficiency virus type-1 disease progressors. **Pediatrics**, 105:

SHEPPERD, V.L.; LANE, K.B.; ABDOLRASULNIA, R. – Ingestion of *Candida albicans* down-regulates mannose receptor expression on rat macrophages. **Arch Biochem Biophys.**, 344:350-356, 1997.

SHEARER, W.T.; W.T.; QUINN, T.C.; LaRUSSA, P.; LEW, J.F.; MOFENSON, L.; ALMY, S.; RICH, K.; HANDELSMAN, E.; DIAZ, C.; PAGANO, M.; SMERIGLIO, V.; KALISH, L. - Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. **N Eng J Med.**, 336:1337-1342, 1997.

SHEARER, W.T.; LIPSHULTZ, S.E.; EASLEY, K.A.; McINTOSH, K.; PITT, J.; QUINN, T.C.; KATTAN, M.; GOLDFARB, J.; COOPER, E.; BRYSON, Y.; KOVAC, A.; BRICKER, T.; PEAVY, H.; MELLINS, R.B. FOR THE PEDIATRIC PULMONARY AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF VERTICALLY HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS STUDY GROUP, NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. – Alterations in cardiac and pulmonary function in pediatric rapid human immunodeficiency virus type 1 disease progressors. **Pediatrics**, 105:1-9, 2000.

SILVA, M.T.N. – Função de fagócitos mononucleares em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo I – Tese de doutoramento – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1998. 143 pp.

SILVA, E.B. – Avaliação clínica e hematológica em crianças filhas de mães infectadas pelo HIV-1. Dissertação de Mestrado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1999. 95 pp.

SILVA, E.B.; GROTO, H.Z.W.; VILELA, M.M.S. - Clinical aspects and complete blood counts in children exposed to HIV-1: comparison between infected patients and seroreverters. **J Pediatr**, 77:503-511, 2001.

SILVA, M.T.N.; CENTEVILLE, M.; TANI, S.M.; TORO, A.D.C.; ROSSI, C.; VILELA, M.M.S. - Serum immunoglobulins in children perinatally exposed to human immunodeficiency virus. **J Pediatr**, 77:105-111, 2001.

SIM, R. B. – Complement, classical pathway. In ROITT, I. M.; DELVES, P.J. **Encyclopedia of Immunology**, 2ª Ed. London: Academic Press, 388-391, 1992.

SPEAR, G.T.; OU, C.Y.; KESSLER, H.A.; MOORE, J.L.; SCHOCHETMAN, G.; LANDAY, A.L. - Analysis of lymphocytes and neutrophils from human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons for HIV-DNA. **J Infect Dis.**; 162:1239-1244, 1990.

SPEER, C.P.; GAHR, M.; WIELAND, M.; EBER, S. - Phagocytosis-associated functions in neonatal monocyte-derived macrophages. **Pediatric Research**, 24:213-216, 1988.

SPERLING, R.S.; SHAPIRO, D.E.; COOMBS, R.W.; TODD, J.A.; HERMAN, S.A.; McSHERRY, G.D.; O'SULLIVAN, M.J.; Van DYKE, R.B.; JIMENEZ, E.; ROUZIOUX, C.; FLYNN, P.M.; AND SULLIVAN, J.L. FOR THE PEDIATRIC AIDS CLINICAL TRIALS GROUP PROTOCOL 076 STUDY GROUP. **N Eng J Med.**, 335:1621-1629.

STOIBER, H.; EBENBICHLER, C.; SCHNEIDER, R.; JANATOVA, J.; DIERICH, M.P. - Interaction of several complement proteins with gp120 and gp41, the two envelope glycoproteins of HIV-1. **AIDS**, 9: 19-26, 1995.

STOIBER, H.; KACANI, L.; SPETH, C.; WÜRZNER, R.; DIERICH, M.P. - The supportive role of complement in HIV pathogenesis. **Immunological Reviews**, 180:168-176, 2001.

STOIBER, H.; SPETH, C.; DIERICH, M.P. - Role of complement in the control of HIV dynamics and pathogenesis. **Vaccine**, 21(S2):77-82, 2003.

SUMIYA, M.; SUPER, M.; TABONA, P.; LEVINSKY, R.J.; ARAI, T.; TURNER, M.W.; SUMMERFIELD, J.A. - Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. **Lancet**, 337:1569-70, 1991.

SZABÓ, J.; PROHÁSZKA, Z.; TÓTH, F.D.; GYURIS, A.; SEGESDI, J.; BÁNHEGYI, D.; UJHELYI, E.; MINÁROVITS, J.; FÜST, G. - Strong correlation between the complement-mediated antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection and plasma viral load. **AIDS**, 13:1841-1849, 1999.

TAHA, T.E.; KUMWENDA, N.; GIBBONS, A.; HOOVER, D.; LEMA, V.; FISCUS, S.; MUKIIBI, J.; LIOMBA, G.; BROADHEAD, R. – Effect of HIV-1 antiretroviral prophylaxis on hepatic and hematological parameters of African infants. **AIDS**, 16:851-858, 2002.

TARDEI, G.; DUICULESCU, D.; CAPO, C.; DIACONU, C.C.; MUTIU, A.; MEGE, J.L.; CERNESCU, C.E. - Phagocytic function of monocytes in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, 7:296-297, 2000.

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

THE ITALIAN REGISTER FOR HIV INFECTION IN CHILDREN - Rapid disease progression in HIV-1 perinatally infected children born to mothers receiving zidovudine monotherapy during pregnancy. **AIDS**, 13:927-933, 1999.

THISYAKORN, U.; KHONGPHATTHANAYOTHIN, M.; SIRIVICHAYAKUL, S.; RONGKAVILIT, C.; POOLCHAROEN, W. KUNANUNSONT, C.; BIEN, D.D; PHANUPHAK, P. – Thai Red Cross zidovudine donation program to prevent vertical transmission of HIV: the effect of the modified ACTG 076 regimen. **AIDS**, 14:2921-2927, 2000.

TORRE, D.; GENNERO, L.; BACCINO, F.M.; SPERANZA, F.; BIONDI, G.; PUGLIESE, A. – Impaired macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. **Clin Diag Lab Immunol.**, 9:983,986, 2002.

TOVO, P.; DeMARTINO, M.; GABIANO, C.; CAPELLO, N.; D'ELIA, R.; LOY, A.; PLEBANI, A.; ZUCCOTTI, G.V.; DALLACASA, P.; FERRARIS, G.; CASELLI, D.; FUNDARO, C.; D'ARGENIO, P.; GALLI, L.; PRINCIPI, N.; STEGAGNO, M.; RUGA, E.; PALOMBA, E.; ITALIAN REGISTER FOR HIV INFECTION IN CHILDREN. - Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. **Lancet**, 339:1249-1253, 1992.

TRIAL, J.; BIRDSALL, H.H.; HALLUM, J.A.; CRANE, M.L.; RODRIGUEZ-BARRADAS, M.C.; DeJONG, A.L.; KRISHNAN, B.; LACKE, C.E.; FIGDOR, C.G.; ROSSEN, R.D. - Phenotypic and functional changes in peripheral blood monocytes during progression of human immunodeficiency virus infection. **J. Clin. Invest.**, 95:1690-1701, 1995.

VALENTINE, ME; JACKSON, CR; VAVRO, C et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. **Pediatr Infect Dis J**, 17:18-23, 1998.

Van de WETERING, J.K.; Van GOLDE, L.M.G.; BATENBURG, J.J. - Collectins - Players of the immune system. **Eur J Biochem**, 271:1229-1249, 2004.

Van de WINKEL, J.G.; De WIT, T.P.; ERNST, L.K.; COPEL, P.J.; CEUPPENS, J.L. - Molecular basis for a familial defect in phagocyte expression of IgG receptor I (CD64). **J Immunol.**, 154:2896-2903, 1995.

Van FURTH, R.; Van ZWET, T.L.; LEIJ, P.C.J. - In vitro determinations of phagocytosis in intracellular killing by polymorphonuclear and mononuclear phagocytes. In: WEIR, d.m., (ed) **Handbook of experimental immunology**, 3^a. ed. Oxford Blackwell Scientific Publications, 1978, 32 pp.

Van VUGT, M.J.; HEIJNEN, A.F.M.; CAPEL, P.J.A.; PARK, S.Y.; RA, C.; SAITO, T.; VERBEEK, J.S.; Van de WINKEL, J.G. - FcR γ -chain is essential for both surface expression and function of human Fc γ RI (CD64) in vivo. **BLOOD**, 87:3593-3599, 1996.

VILELA, M.M.S. - Fagocitose em crianças com doença falciforme. (Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas). Campinas, 1985. 184 pp.

VILELA, M.M.S.; SAMPAIO, M.M.C.; COSTA, F.F.; BRANDALISE, S.R. - Reduced phagocytic activity mediated by C3b and monocyte receptors from children with sickle-cell disease. **Braz J Med Biol Res.**, 22: 725-728, 1989.

VOLANAKIS, J.E. – Overview of the complement system. In: VOLANAKIS, J. E., FRANK, M.M. – **The human complement system in health and disease**, 1^a Ed., New York: Marcel Dekker, 9-32, 1998.

WADE, N.A.; BIRKEHEAD, G.S.; WARREN, B.L.; CHARBONNEAU, T.T.; FRENCH, P.T.; WANG, L.; BAUM, J.B.; TESORIERO, J.M.; SAVICKI, R. – Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. **N Eng J Med.**, 339:1409-141, 1998.

WAHL, S.M.; ALLEN, J.B.; GARTNER, S.; ORENSTEIN, J.M.; POPOVIC, M.; CHENOWETH, D.E.; ARTHUR, L.O.; FARRAR, W.L.; WAHL, L.M. - Human immunodeficiency virus-1 and its envelope glycoprotein down-regulate chemotactic ligand receptors and chemotactic function of peripheral blood monocytes. **J. Immunol.**, 142:3553-3558, 1989.

WALPORT, M.J. - Advances in immunology: Complement. **N Eng J Med.**, 344:1058-1066, 2001a.

WALPORT, M.J. - Advances in immunology: Complement. **N Eng J Med.**, 344:1140-1144, 2001b.

WILFERT, C.M.; WILSON, C.; LUZURIAGA, K.; EPSTEIN, L. - Pathogenesis of pediatric human immunodeficiencyvirus type 1 infection. **J Infect Dis.**, 170:286-292, 1994.

WILFERT, C.M. – Invasive bacterial infections in children with HIV infection. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C.W. – **Pediatric AIDS: The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents**. 3^a Ed. – Baltimore. Williams & Wilkins, 1998, p.117-125.

WILLIAMS, W.J.; MORRIS, M.W.; NELSON, D.A. – Examination of the Blood. In: Beutler E. *et al.*, ed. – **Williams Hematology**. 5 Ed. vol.1, New York, 1995. p. 8-15.

ZERLAUTH, G.; MAIER, E.; CHEHADEH, H.; ZIMMERMANN, K.; EIBL, M.M.; MANHALTER, J.W. - Interaction with human immunodeficiency virus type 1 modulates innate effector functions of human monocytes. **J Infect Dis.**, 172:1598-1601.

ANEXOS

ANEXO 1

TABLE 1. Pediatric human immunodeficiency virus (HIV) classification *

Immunologic categories	Clinical categories			
	N: No signs/symptoms	A: Mild signs/symptoms	B: + Moderate signs/symptoms	C: + Severe signs/symptoms
1: No evidence of suppression	N1	A1	B1	C1
2: Evidence of moderate suppression	N2	A2	B2	C2
3: Severe suppression	N3	A3	B3	C3
* Children whose HIV infection status is not confirmed are classified by using the above grid with a letter E (for perinatally exposed) placed before the appropriate classification code (e.g., EN2).				
+ Both Category C and lymphoid interstitial pneumonitis in Category B are reportable to state and local health departments as acquired immunodeficiency syndrome.				

Table 2. Diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children *

DIAGNOSIS: HIV INFECTED

- a) A child <18 months of age who is known to be HIV seropositive or born to an HIV-infected mother and:
 - . has positive results on two separate determinations (excluding cord blood) from one or more of the following HIV detection tests:
 - HIV culture,
 - HIV polymerase chain reaction,
 - HIV antigen (p24),
 - or
 - . meets criteria for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) diagnosis based on the 1987 AIDS surveillance case definition (10).
- b) A child ≥18 months of age born to an HIV-infected mother or any child infected by blood, blood products, or other known modes of transmission (e.g., sexual contact) who:
 - . is HIV-antibody positive by repeatedly reactive enzyme immunoassay (EIA) and confirmatory test (e.g., Western blot or immunofluorescence assay {IFA});
 - or
 - . meets any of the criteria in a) above.

DIAGNOSIS: PERINATALLY EXPOSED (PREFIX E)

- A child who does not meet the criteria above who:
 - . is HIV seropositive by EIA and confirmatory test (e.g., Western blot or IFA) and is <18 months of age at the time of test;
 - or
 - . has unknown antibody status, but was born to a mother known to be infected with HIV.

DIAGNOSIS: SEROREVERTER (SR)

- A child who is born to an HIV-infected mother and who:
 - . has been documented as HIV-antibody negative (i.e., two or more negative EIA tests performed at 6-18 months of age or one negative EIA test after 18 months of age);
 - and
 - . has had no other laboratory evidence of infection (has not had two positive viral detection tests, if performed);
 - and
 - . has not had an AIDS-defining condition.

* This definition of HIV infection replaces the definition published in the 1987 AIDS surveillance case definition (10).

TABLE 3. Immunologic categories based on age-specific CD4+ T-lymphocyte counts and percent of total lymphocytes

Immunologic category	Age of child					
	<12 mos		1-5 yrs		6-12 yrs	
	uL	(%)	uL	(%)	uL	(%)
1: No evidence of suppression	>=1,500	(>=25)	>=1,000	(>=25)	>=500	(>=25)
2: Evidence of moderate suppression	750-1,499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
3: Severe suppression	<750	(<15)	<500	(<15)	<200	(<15)

Table 4. Clinical categories for children with human immunodeficiency virus (HIV) infection

CATEGORY N: NOT SYMPTOMATIC

Children who have no signs or symptoms considered to be the result of HIV infection or who have only one of the conditions listed in Category A.

CATEGORY A: MILDLY SYMPTOMATIC

Children with two or more of the conditions listed below but none of the conditions listed in Categories B and C.

- Lymphadenopathy (>=0.5 cm at more than two sites; bilateral = one site)
- Hepatomegaly
- Splenomegaly
- Dermatitis
- Parotitis
- Recurrent or persistent upper respiratory infection, sinusitis, or otitis media

CATEGORY B: MODERATELY SYMPTOMATIC

Children who have symptomatic conditions other than those listed for Category A or C that are attributed to HIV infection. Examples of conditions in clinical Category B include but are not limited to:

- Anemia (<8 gm/dL), neutropenia (<1,000/mm³), or thrombocytopenia (<100,000/mm³) persisting >=30 days
- Bacterial meningitis, pneumonia, or sepsis (single episode)
- Candidiasis, oropharyngeal (thrush), persisting (>2 months) in children >6 months of age
- Cardiomyopathy
- Cytomegalovirus infection, with onset before 1 month of age
- Diarrhea, recurrent or chronic
- Hepatitis
- Herpes simplex virus (HSV) stomatitis, recurrent (more than two episodes within 1 year)
- HSV bronchitis, pneumonitis, or esophagitis with onset before 1 month of age
- Herpes zoster (shingles) involving at least two distinct episodes or more than one dermatome
- Leiomyosarcoma
- Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) or pulmonary lymphoid hyperplasia complex
- Nephropathy
- Nocardiosis
- Persistent fever (lasting >1 month)
- Toxoplasmosis, onset before 1 month of age
- Varicella, disseminated (complicated chickenpox)

CATEGORY C: SEVERELY SYMPTOMATIC

Children who have any condition listed in the 1987 surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome (10), with the exception of LIP (Box 3).

Table 5. Conditions included in clinical Category C for children infected with human immunodeficiency virus (HIV)

- CATEGORY C: SEVERELY SYMPTOMATIC *
- Serious bacterial infections, multiple or recurrent (i.e., any combination of at least two culture-confirmed infections within a 2-year period), of the following types: septicemia, pneumonia, meningitis, bone or joint infection, or abscess of an internal organ or body cavity (excluding otitis media, superficial skin or mucosal abscesses, and indwelling catheter-related infections)
 - Candidiasis, esophageal or pulmonary (bronchi, trachea, lungs)
 - Coccidioidomycosis, disseminated (at site other than or in addition to lungs or cervical or hilar lymph nodes)
 - Cryptococcosis, extrapulmonary
 - Cryptosporidiosis or isosporiasis with diarrhea persisting >1 month
 - Cytomegalovirus disease with onset of symptoms at age >1 month (at a site other than liver, spleen, or lymph nodes)
 - Encephalopathy (at least one of the following progressive findings present for at least 2 months in the absence of a concurrent illness other than HIV infection that could explain the findings): a) failure to attain or loss of developmental milestones or loss of intellectual ability, verified by standard developmental scale or neuropsychological tests; b) impaired brain growth or acquired microcephaly demonstrated by head circumference measurements or brain atrophy demonstrated by computerized tomography or magnetic resonance imaging (serial imaging is required for children <2 years of age); c) acquired symmetric motor deficit manifested by two or more of the following: paresis, pathologic reflexes, ataxia, or gait disturbance
 - Herpes simplex virus infection causing a mucocutaneous ulcer that persists for >1 month; or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis for any duration affecting a child >1 month of age
 - Histoplasmosis, disseminated (at a site other than or in addition to lungs or cervical or hilar lymph nodes)
 - Kaposi's sarcoma
 - Lymphoma, primary, in brain
 - Lymphoma, small, noncleaved cell (Burkitt's), or immunoblastic or large cell lymphoma of B-cell or unknown immunologic phenotype
 - Mycobacterium tuberculosis, disseminated or extrapulmonary
 - Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated (at a site other than or in addition to lungs, skin, or cervical or hilar lymph nodes)
 - Mycobacterium avium complex or Mycobacterium kansasii, disseminated (at site other than or in addition to lungs, skin, or cervical or hilar lymph nodes)
 - Pneumocystis carinii pneumonia
 - Progressive multifocal leukoencephalopathy
 - Salmonella (nontyphoid) septicemia, recurrent
 - Toxoplasmosis of the brain with onset at >1 month of age
 - Wasting syndrome in the absence of a concurrent illness other than HIV infection that could explain the following findings: a) persistent weight loss >10% of baseline OR b) downward crossing of at least two of the following percentile lines on the weight-for-age chart (e.g., 95th, 75th, 50th, 25th, 5th) in a child >=1 year of age OR c) <5th percentile on weight-for-height chart on two consecutive measurements, >=30 days apart PLUS a) chronic diarrhea (i.e., at least two loose stools per day for >30 days) OR b) documented fever (for >=30 days, intermittent or constant)

* See the 1987 AIDS surveillance case definition (10) for diagnosis criteria.

Table 6. Comparison of the 1987 and 1994 pediatric human immunodeficiency virus classification systems

1987 Classification	1994 Classification
P-0	Prefix "E"
P-1	N
P-2A	A, B, and C
P-2B	C
P-2C	B
P-2D1	C
P-2D2	C
P-2D3	B
P-2E1	C
P-2E2	B
P-2F	B

Critérios de definição de caso de aids em crianças (menores de treze anos de idade)

No quadro-resumo abaixo, são apresentados os critérios adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil para definição de caso de aids em indivíduos menores de treze (13) anos de idade, para fins de vigilância epidemiológica:

QUADRO 4

RESUMO DOS CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASO DE AIDS EM INDIVÍDUOS MENORES DE 13 ANOS DE IDADE
CRITÉRIO CDC ADAPTADO Evidência laboratorial da infecção pelo HIV em crianças para fins de vigilância epidemiológica + Evidência de imunodeficiência: Diagnóstico de pelo menos duas (2) doenças indicativas de aids de caráter leve e/ou Diagnóstico de pelo menos uma (1) doença indicativa de aids de caráter moderado ou grave e/ou Contagem de linfócitos T CD4+ menor do que o esperado para a idade atual
OU
CRITÉRIO EXCEPCIONAL ÓBITO Menção a aids/sida (ou termos equivalentes) em algum dos campos da Declaração de Óbito (DO) + Investigação epidemiológica inconclusiva ou Menção a infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum dos campos da DO, além de doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV + Investigação epidemiológica inconclusiva

ANEXO 2

6. Hepatite;
7. Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal antes de um mês de idade.
8. Herpes zoster, com pelo menos dois (2) episódios distintos ou mais de um dermatomo acometido;
9. Infecção por citomegalovírus iniciada antes de 1 mês de idade;
10. Leiomiossarcoma;
11. Linfopenia por mais de 30 dias;
12. Meningite bacteriana, pneumonia ou sepse (um único episódio);
13. Miocardiopatia;
14. Nefropatia;
15. Nocardiose;
16. Pneumonia linfóide intersticial;
17. Toxoplasmose iniciada antes de 1 mês de idade;
18. Trombocitopenia por mais de 30 dias;
19. Tuberculose pulmonar;
20. Varicela disseminada.

São doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de **caráter grave**:

1. Candidose de esôfago;
2. Candidose de traquéia, brônquios ou pulmão;
3. Citomegalovirose em qualquer outro local que não seja, fígado, baço ou linfonodos em maiores de um (1) mês de idade; como a retinite por citomegalovírus.
4. Criptococose extrapulmonar;
5. Criptosporidiose com diarreia persistindo por um período superior a um (1) mês;
6. Encefalopatia determinada pelo HIV;
7. Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrintestinal;
8. Herpes simples mucocutâneo, por um período superior a um (1) mês em crianças com mais de um (1) mês de idade;
9. Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não seja exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais/hilares);
10. Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (pelo menos 2 episódios no intervalo de 2 anos, confirmados bacteriologicamente): sepse, pneumonia,

meningite, osteoartrites, abscessos em órgãos internos (excluindo otite média, abscessos de pele e mucosas e infecções relacionadas com o uso de catéter);

11. Isosporídiase intestinal crônica, por um período superior a um (1) mês;
12. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus);
13. Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos tipos histológicos, linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) ou Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico);
14. Linfoma primário do cérebro;
15. Pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
16. Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exceto tuberculose ou hanseníase);
17. Sarcoma de Kaposi;
18. Sepsis recorrente por bactérias do gênero *Salmonella* (não tifóide);
19. Síndrome de Emaciação (AIDS Wasting Syndrome)
20. Toxoplasmose cerebral em crianças com mais de um (1) mês de idade.
21. Tuberculose disseminada ou extrapulmonar.

Para algumas das referidas condições clínicas de caráter moderado/grave faz-se necessário o **diagnóstico definitivo** enquanto para outras aceita-se o **diagnóstico presuntivo**, conforme descrito nos Quadros 7 e 8.

**Protocolo do Aids Clinical Trial Group (PACTG 076) para
Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV**

1) PACTG 076 – ESQUEMA POSOLÓGICO DO AZT NA GESTANTE

AZT (zidovudina) - cápsulas de 100 mg, via oral - a partir da 14ª semana até o parto. Dose diária: 500 mg, divididos em 5 doses diárias de 100 mg ou
600 mg, divididos em 3 doses diárias de 200 mg, ou
600 mg, divididos em 2 doses diárias de 300 mg.

2) PACTG 076 – ESQUEMA POSOLÓGICO DO AZT NA PARTURIENTE

AZT injetável - frasco ampola de 200 mg com 20 ml (10 mg/ml) – A parturiente deve receber AZT endovenoso, desde o início do trabalho de parto até o clameamento do cordão umbilical.

Dose : - Iniciar a infusão, em acesso venoso, individualizado, com 2 mg/Kg na primeira hora, seguindo infusão contínua com 1 mg/kg/hora, até o clameamento do cordão umbilical. Diluir em soro glicosado a 5% e gotejar, conforme tabela a seguir. A concentração não deve exceder 4mg/ml.

Observação: Essa recomendação se refere em todos os tipos de parto, incluindo cesárea eletiva, sendo que nessa se inicia o AZT IV 3 horas antes da intervenção cirúrgica.

3) DOSE DA ZIDOVUDINA PARA INFUSÃO INTRAVENOSA

Ataque: 2 mg/kg e manutenção: 1 mg/kg/Hora.

4) ZIDOVUDINA ORAL: ESQUEMA ALTERNATIVO EM SITUAÇÕES DE INDISPONIBILIDADE DE AZT INJETÁVEL NO MOMENTO DO PARTO

Dose: 300mg de zidovudina oral no começo do trabalho de parto e, a partir de então, 300mg a cada três horas, até o clameamento do cordão umbilical.

5) ESQUEMA POSOLÓGICO DA ZIDOVUDINA NO RECÉM-NASCIDO

Zidovudina, solução oral, 10mg/ml - Iniciar até 24 horas após o parto (preferencialmente até a 8.^a hora), na dose de 2mg/kg a cada seis horas, durante seis semanas (42 dias).

6) RECOMENDAÇÕES AO ESQUEMA POSOLÓGICO DA ZIDOVUDINA NO RECÉM-NASCIDO

Administrar AZT solução oral. Essa terapia deve se iniciar o mais breve possível nas primeiras 24 horas após o nascimento (de preferência, iniciá-la até a 8.^o hora) e ser mantida até a 6.^a semana de vida (42 dias). Não existe evidência de benefício quando a administração do AZT para o neonato é iniciada após 48 horas de vida. A indicação da quimioprofilaxia após esse período fica a critério médico.

Os filhos de gestantes infectadas pelo HIV devem receber AZT solução oral, mesmo que suas mães não tenham recebido AZT durante a gestação e o parto. Nesses casos, o início deverá ser imediatamente após o nascimento (nas 2 primeiras horas). Excepcionalmente, quando a criança não tiver condições de receber o medicamento por via oral, deve-se utilizar o AZT injetável, na mesma dose do esquema recomendado.

A dose de AZT apropriada para crianças prematuras, abaixo de 34 semanas de gestação, foi definida em estudo que recomenda 1,5mg/kg, IV ou 2mg/kg VO a cada 12 horas, nas primeiras 2 semanas e 2mg/kg a cada oito horas, por mais quatro semanas, se nascido com mais de 30 semanas de gestação. Nas crianças nascidas com menos de 30 semanas espera-se quatro semanas para modificar o esquema. Nas situações de prematuridade, se indicado, utilizar corticosteróide.

SERVIÇO DE IMUNODEFICIÊNCIA PEDIÁTRICA - HC - UNICAMP**1 - IDENTIFICAÇÃO****1.1 - DADOS PESSOAIS**

Nome : _____

HC : _____/_____/_____

Data de Nascimento : ____/____/____ Data da Consulta : ____/____/____

Sexo : M____ F____ IGN ____ S/INF ____

Raça : Caucasóide ____ Negróide ____ Outros ____ IGN ____ S/INF ____

Procedência : _____

Perda de Seguimento : _____

Responsável pelo Paciente : _____

1.2 - DADOS DA GESTAÇÃO, PARTO E RN

Terapia antiretroviral durante a gestação : S ____ N ____ IGN ____ S/INF ____

Terapia antiretroviral no parto : S ____ N ____ IGN ____ S/INF ____

Terapia antiretroviral pós-parto no RN : S ____ N ____ IGN ____ S/INF ____

Aleitamento Materno : S ____ N ____ IGN ____ S/INF ____

Duração do aleitamento materno : _____ meses. Peso ao Nascimento : _____ gramas

Pré-Natal : S ____ N ____ IGN ____ S/INF ____

Doença Materna durante a gestação : S ____ N ____ IGN ____ S/INF ____

Doença : _____

Uso Materno de Droga Injetável Durante a Gestação : S ____ N ____ IGN ____ S/INF ____

Comprimento ao Nascimento : _____ cm Perímetro Cefálico : _____ cm

Idade Gestacional : _____ semanas ou _____ meses IGN ____ S/INF ____

1.3 - VACINAÇÕES

VACINA/DATA					
BCG					
ANTI-PÓLIO					
HiB					
DPT					
HEPATITE B					
SARAMPO					
MMR					
PNEUMOCOCO					

1.4 - MORBIDADE

1.5 - USO DE SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIMA S ____ N ____ IGN ____ S/INF ____

TEMPO DE USO _____

1.6 - AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Estatura do Pai : _____ cm IGN ____ S/INF ____

Estatura da Mãe : _____ cm IGN ____ S/INF ____

Canal de Crescimento do Paciente : _____ cm.

DATA								
PESO								
ALTURA								
PC								

DATA								
PESO								
ALTURA								
PC								

DATA								
PESO								
ALTURA								
PC								

2.0 - DADOS DA FAMÍLIA

2.1 - PAI

Nome do pai : _____ HC _____

Data de Nascimento : ____/____/____ Escolaridade (anos) : _____

Profissão : _____ Ocupação Atual : _____

Forma de Contato com HIV : _____

Sorologia para o HIV : POSITIVA _____ NEGATIVA _____ IGN _____ S/INF _____

2.2 - MÃE

Nome da mãe : _____ HC _____

Data de Nascimento : ____/____/____ Escolaridade (anos) : _____

Profissão : _____ Ocupação Atual : _____

Forma de Contato com HIV : _____

Data do diagnóstico materno de HIV positivo : _____

Classificação Materna _____

2.3 - GERAL

Renda Familiar Mensal : _____

Número de Pessoas dependentes da Renda Familiar Mensal : _____

Tipo de Moradia : _____

3.0 - EXAMES LABORATORIAIS

3.1 - HEMOGRAMA

DATA								
HB								
HTC								
PLAQUETAS								
LEUCÓCITOS								
BASTONETE								
NEUTRÓFILO								
EOSINÓFILO								
BASÓFILO								
LINFÓCITO								
MONÓCITO								
METAMIELÓCITO								
PROMIELÓCITO								

3.2 - EXAMES ESPECÍFICOS PARA HIV

DATA								
ELISA								
PCR								
WESTERN-BLOT								
IF								

3.3 - CARGA VIRAL

DATA							
CÓPIAS							
LOGARITMO							

3.4 - IMUNOGLOBULINAS

DATA							
IgG							
IgA							
IgM							
IgE							

3.5 - SUBPOPULAÇÕES LINFOCITÁRIAS

DATA								
LINFÓCITOS								
CD3								
CD4								
CD8								
RELAÇÃO								

3.5 - SOROLOGIAS

3.5.1 - HEPATITE B

DATA					
RESULTADO					

3.5.2 - SARAMPO

DATA					
RESULTADO					

3.5.3 - RUBÉOLA

DATA					
RESULTADO					

3.5.4 - TOXOPLASMOSE

DATA					
RESULTADO					

4.0 - FAGOCITOSE

DATA					
RESULTADO					

CONSENTIMENTO INFORMADO

PACIENTE: _____

REGISTRO HC: _____ / _____ Número: _____

Serviço de Imunodeficiência Pediátrica do HC/Unicamp

Médico para contato: Sérgio Massayuki Tani

Telefone: 0 XX 19 3788-7646

Estudo clínico-laboratorial, caracterizando crianças filhas de mães infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo I (HIV-1), na condição de sororeversores.

O projeto será conduzido por um período de doze meses, com consultas médicas e coleta de exames laboratoriais, com periodicidade trimestral, no Ambulatório de Imunodeficiências do HC/Unicamp, constando da rotina do serviço, e tendo como objetivo, a dissertação de mestrado em pediatria pelo autor.

Durante o decorrer do seguimento, haverá a coleta de material sangüíneo em amostragem única, para a avaliação da fagocitose de monócitos dos pacientes incluídos no estudo.

Os resultados deste trabalho poderão acrescentar novos conhecimentos sobre a AIDS em crianças, podendo trazer benefícios para futuros pacientes.

Os registros da participação serão confidenciais e constarão de informações, em ficha própria, semelhantes ao do prontuário médico.

A participação será voluntária, podendo ser recusada ou descontinuada a qualquer momento, sem prejuízos aos cuidados médicos prestados pelo serviço.

Ao conceder permissão após leitura e esclarecimento dos termos do estudo, são signatários:

_____ data ____/____/____
Mãe / pai / responsável

_____ data ____/____/____
pesquisador

ANEXO 6

Características gerais das crianças infectadas pelo HIV-1.

Grupo de crianças infectadas pelo HIV-1 (HIV) distribuídas por idade, contagem de linfócitos T CD4 + e T CD 8+; níveis séricos de IgA, IgG e IgM; concentração de hemoglobina, contagens de leucócitos totais e de plaquetas.

HIV (n= 30)	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
Idade / meses	41,47	8	110
T CD4 + / mm ³	428	7	1550
T CD8 + / mm ³	1281	185	6282
IgA (mg/dL)	231,50	53	1530
IgG (mg/dL)	2190	579	3340
IgM (mg/dL)	184	54	618
Hemoglobina (g/dL)	10,50	7,70	13,40
Leucócitos totais / mm ³	7100	2600	17000
Plaquetas x 10 ³ / mm ³	279000	152000	678000
Carga Viral / cópias / mL	37000	500	2000000

n: número de crianças

Caracterização dos pacientes infectados em relação ao uso de terapia antiretroviral no momento da coleta do procedimento de fagocitose.

Esquema de drogas	Número de pacientes
Sem medicação	2
2 ITR	14
1 ITR + IP	3
2 ITR + IP	11
TOTAL	30

ITR: Antiretroviral análogo da enzima transcriptase reversa

Drogas: Zidovudina (AZT) com ou sem DDI (Didanosina) ou Nevirapina

IP: Antiretroviral inibidor da enzima protease

Drogas: Ritonavir ou Nelfinavir

n = 30

Grupo de crianças infectadas pelo HIV-1 distribuído por categoria clínica, idade, contagem de linfócitos T CD4 + e T CD8 + e níveis séricos imunoglobulinas IgA, IgG e IgM.

Categoria Clínica CDC 1994	Idade/ meses	T CD4+ / mm ³	T CD8 + / mm ³	IgA (mg/dL)	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)
A (n=14)	41,47 (8 - 101)	591 (7 - 1287)	1081 (421 - 3114)	164,50 (53 - 1070)	2230 (1250-2790)	164 (54 - 435)
B (n=9)	56,9 (12 - 110)	324 (10 - 1550)	1313 (423 -2134)	260 (56 - 1530)	2120 (1500-3340)	208 (102 -379)
C (n=7)	27,03 (10 - 97)	337 (11 - 1323)	1281 (185 - 6282)	251 (115 - 951)	2190 (579 - 2720)	210 (123 -618)
HIV (n=30)	41,47 (8-110)	428 (7-1550)	1281 (185-6282)	231,50 (53-1530)	2190 (579-3340)	184 (54-618)

Categoria clínica para infecção pediátrica pelo HIV-1 (CDC, 1994):

A: sinais/sintomas discretos;

B: sinais/sintomas moderados;

C: sinais/sintomas graves.

n : número de crianças.

Valores expressos em medianas, entre parênteses estão os valores mínimo e máximo.

Grupo de crianças infectadas pelo HIV-1 distribuído por categoria imunológica, idade, contagem de linfócitos T CD4 + e T CD8 +, níveis séricos de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM.

Categoria Imunológica CDC 1994	Idade / meses	T CD4 + /mm ³	T CD8 + /mm ³	IgA (mg/dL)	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)
1 (n=7)	21,15 (8 - 101)	1071,50 (570 -1550)	1223,50 (892- 3048)	63 (53 - 251)	2310 (1250-2600)	120,50 (54 - 220)
2 (n=10)	47,8 (10 - 91)	611 (277 -1323)	1313 (421 -6282)	186 (106 -1380)	2150 (1500 - 3170)	172,50 (96 - 290)
3 (n=13)	45,53 (13-110)	98,50 (7 - 412)	1135 (185- 3114)	451 (115 -1530)	2120 (579 - 3340)	222 (102 - 618)
HIV (n=30)	41,47 (8-110)	428 (7-1550)	1281 (185-6282)	231,50 (53-1530)	2190 (579-3340)	184 (54-618)

Categoria imunológica para infecção pediátrica pelo HIV-1 (CDC, 1994):

1: sem evidência de imunossupressão;

2: evidência de supressão moderada;

3: supressão grave.

n= número de crianças.

Valores expressos em medianas, entre parênteses estão os valores mínimo e máximo.

Hemograma completo – valores de referência

Age	Hemoglobina (g/dL)		Leukocytes (WBC/mm ³)		Neutrophils (%)		Linfo (%)	Eosino (%)	Mono (%)
	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Mean	Mean
Cord blood	16.8	13.7–20.1	18,000	(9,000–30,000)	61	(40–80)	31	2	6
2 wk	16.5	13.0–20.0	12,000	(5,000–21,000)	40		63	3	9
3mo	16.5	9.5–14.5	12,000	(6,000–18,000)	30		48	2	5
6 mo–6 yr	12.0	10.5–14.0	10,000	(6,000–15,000)	45		48	2	5
7–12 yr	13.0	11.0–16.0	8,000	(4,500–13,500)	55		38	2	5
Female	14	12.0–16.0	7,500	(5,000–10,000)	55	(35–70)	35	3	7
Male	16	14.0–18.0							

Fontes:

DALLMAN, P.R. – In: Rudolph, A.M. **Pediatrics**. 16^a Ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977. p.1111 e 1178.

WILLIAMS, W.J.; MORRIS.M.W.; NELSON, D.A. – Examination of the Blood.

In: Beutler E. *et al.*, ed. – **Williams Hematology**. 5 Ed. vol.1, New York, 1995. p. 8-15.

ANEXO 8

Valores de referência dos níveis séricos de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM do Setor de Imunologia do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp até 1996, pelo método de turbidimetria (em mg/dL).

Faixas Etárias	IgA	IgG	IgM
Recém-nascido	< 0,6	750 – 1500	11 – 35
1 – 3 meses	6 – 58	270 – 780	12 – 87
4 – 6 meses	10 – 96	190 – 860	25 – 120
7 – 12 meses	36 – 165	350 -1180	36 – 104
2 anos	36 – 165	520 – 1080	72 – 160
3 anos	45 – 135	500 -1360	46 – 190
4	52 – 210	540 – 1440	52 - 200
5	52 – 220	640 – 1420	40 - 180
6	83 – 217	650 – 1410	55 – 210
7	65 – 240	570 – 1320	60 – 175
8	74- 260	730 -1410	68 – 175
9	108 - 200	760 -1330	55 – 160
10	70 -222	730 – 1350	80 - 150
11	91 - 255	850 – 1300	66 – 155
12 – 13 anos	108 – 325	770 – 1510	70 – 150
Adulto (masculino)	100 – 490	800 – 1700	50 -320
Adulto (feminino)	85 – 450	800 - 1700	60 - 370

Valores de referência para os níveis séricos de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM do Setor de Imunologia do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp desde 1996, pelo método de nefelometria (em mg/dL).

Faixa Etária	IgA	IgG	IgM
Recém-nascido	Indetectável	750 – 1510	5 – 39
1 – 4 meses	2,8 – 58	282 – 940	15 – 191
4 – 7 meses	19 -118	330 – 1510	23 – 146
7 – 12 meses	12 -104	282 – 1115	40 – 156
1 – 2 anos	24 – 184	410 – 1630	28 – 173
2 – 3 anos	40 – 289	610 – 1610	29 – 195
3 – 6 anos	33 – 308	630 – 2000	24 – 276
6 – 9 anos	90 -450	750 – 1780	28 – 212
9 – 13 anos	68 – 500	660 – 2120	30 – 180
Adultos	80 - 476	830 - 2040	57 - 212



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111

13083-970 Campinas, SP

☎ (0__19) 3788-8936

fax (0__19) 3788-8925

✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 20/08/02
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 345/2002**I-IDENTIFICAÇÃO:**

PROJETO: “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS IMUNOLÓGICAS DE CRIANÇAS SORO-REVERSORAS PARA O VÍRUS DA IMUNODIFICIÊNCIA HUMANA DO TIPO I”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sérgio Massayuki Tani

INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 06/08/2002

II - OBJETIVOS

Estudo descritivo das variáveis clínica e imunológicas de crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, comparando com dados de crianças não infectadas.

III - SUMÁRIO

Estudo clínico-laboratorial do tipo descritivo, desenvolvido através de inquérito pessoal, familiar, sócio-econômico, medidas antropométricas e avaliação imunológica e humoral por exames subsidiários contidos na rotina de seguimentos dos pacientes estudados. O estudo é justificado pela possibilidade de caracterização clínica e imunológica de uma população de crianças soro-reversoras para o vírus HIV em seguimento regular ambulatorial, e a avaliação de possíveis repercussões no sistema fagocitário destes pacientes, através de ensaio laboratorial previamente protocolado de fagocitose, decorrentes de exposição ao vírus.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O grupo de estudo será composto por crianças acompanhadas no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do HC/UNICAMP. Existem critérios de inclusão e exclusão definidos. Serão coletados 12 ml de sangue venosos em veia periférica, sendo que os pais e/ou responsáveis serão orientados quanto a manutenção do jejum de 6 horas, anteriores ao momento da coleta. Recomendamos sua aprovação, sem pendências de natureza ética.

V - PARECER DO CEP

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

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

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

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

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

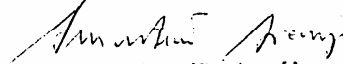
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também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

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

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

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 20 de agosto de 2002.


Prof. Dr. Sebastião Araújo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP