

ELIANETE BORTOLAIA DA SILVA

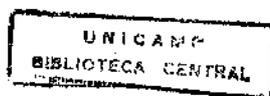
***AVALIAÇÃO CLÍNICA E HEMATOLÓGICA EM CRIANÇAS
FILHAS DE MÃES INFECTADAS PELO HIV-1.***

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Medicina, área de Pediatria.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Marluce dos Santos Vilela

Campinas

1999



UNIDADE	BC	
N.º CHAMADA:		
V.	Et.	
TÍTULO BC/	39098	
PROG	229/99	
C	D	X
PREÇO	2511,00	
DATA	21/10/99	
N.º CPD		

CM-00136419-5

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

Si38a Silva, Elianete Bortolaia da
Avaliação clínica e hematológica em crianças filhas de mães infectadas pelo HIV-1 / Elianete Bortolaia da Silva. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

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

1. HIV (Vírus). 2. Manifestações clínicas. 3. Anemia. 4. Aids na infância. I. Maria Marluce dos Santos Vilela. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Este exemplar corresponde a versão final do exemplar da Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Medicina, área Pediatria.

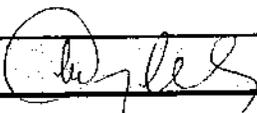
Campinas, 16 de julho de 1999.


Prof. Dr.ª Maria Marluce dos Santos Vilela
Orientadora

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

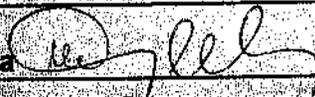
Orientador:

Prof.^a Dr.^a Maria Marluce dos Santos Vilela

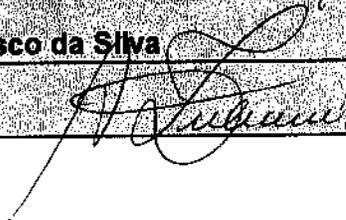


Membros:

1. Prof.^a Dr.^a Maria Marluce dos Santos Vilela



2. Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva



3. Prof. Dr. Antonio Zuliani

Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 16/07/99

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais Onestino (in memoriam) e Natalina, pelo amor e por tudo que recebi (e recebo).

Aos meus queridos Jarbas, Liana e Isabela pelo brilho da vida, pelo amor, pela compreensão. Obrigado!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente às crianças que, infectadas ou não pelo HIV, são vítimas desta epidemia e motivaram o presente trabalho.

À minha querida orientadora, Prof^ª. Dr.^ª Maria Marluce dos Santos Vilela, meu reconhecimento e gratidão, por ter me orientado na busca das perguntas e dos caminhos possíveis para elucidá-las sob a luz da moderna imunologia, da tradicional clínica e da hematologia. Obrigado também por todos os demais ensinamentos, pela compreensão, pelo bom humor e paciência.

Mais uma vez à meus queridos: Onestino e Natalina, Elizabeth Bortolaia Silva, Elisete Silva Pedrazzani e João Carlos Pedrazzani (inclusive pelas sugestões na leitura inicial do texto, obrigado ao casal), Onestino Antônio da Silva, Eliete Maria Silva, Jarbas Tortato, Liana e Isabela agradeço a vocês o convívio, o aprendizado, as lições de vida e o apoio constante, que me trouxeram até aqui. Concluir este trabalho foi muito interessante e vosso apoio foi fundamental.

Agradeço também aos amigos de jornada no ambulatório de Imunodeficiência: Adyléia D. Contrera Toro e Marcos T. Nolasco da Silva pelo companheirismo profissional, ensinamentos e debates de idéias; à assistente social Maria Aparecida Montagnolli Moura, pelo fornecimento dos dados sociais disponíveis no serviço; à enfermeira Seila Barbosa; à psicóloga Valéria Furlan; à bióloga Elizabeth C. Cambiucci e aos residentes e funcionários do ambulatório, pelo convívio agradável e pelo profissionalismo.

À Dr.^ª Helena Volfe Grotto, agradeço ter me permitido utilizar da estrutura do departamento de patologia clínica, setor de hematologia, e pelo apoio em momentos decisivos na busca de soluções.

Ao pessoal do laboratório de hematologia, em especial à Clélia Regina Botani obrigado pelo apoio incontinente na parte prática de morfologia celular da pesquisa e também à Beatriz Helena Cortezzi Dezotti, Gisélia Aparecida Freire Maia de Lima e Almir

Erbetta. Agradeço à Márcia Victor Carneiro e Carmem de Araújo Cintra Aguiar pelo acompanhamento na realização das dosagens séricas de ferritina e ao pessoal da triagem do laboratório e demais funcionários do Hospital das Clínicas da Unicamp que direta ou indiretamente contribuíram de algum forma.

Ao estatístico Eduardo Luiz Hoehne agradeço por ter me auxiliado à montar o banco de dados, com muita calma e competência. Às colegas de pós-graduação da medicina preventiva e social, Fabíola Figueiredo Nejar e Gisele Panigassi, pela digitação cuidadosa dos dados. Aos estatísticos Eliani Guelli e Lusane Leão Baia, na fase inicial da pesquisa, e Helymar Machado, no decorrer do trabalho, todos da comissão de ensino e pesquisa da FCM, pela análise estatística dos dados.

Ao Dr. Djalma de Carvalho Moreira Filho, sou muito grata pelas sugestões iniciais na estruturação da pesquisa e posteriormente na qualificação, que em conjunto com a Dr.^a Elizete Aparecida Lomazi muito me ajudaram com suas sugestões.

Agradeço à Dr.^a Eliana Amaral e ao Luís Eduardo C. Carvalho pelos dados referentes ao uso de AZT endovenoso pelas gestantes, no parto.

Obrigado à Rosemary Leite Cavalcante, com quem pude contar no cuidado com minhas filhas, sempre que necessário.

Agradeço à FAPESP, por ter financiado este estudo.

É muito bom chegar até aqui, concluindo uma primeira etapa e melhor ainda ver o quando (infinitamente) falta a caminhar.

	PÁG.
RESUMO	<i>i</i>
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	13
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	15
3.1. Planejamento experimental.....	16
3.1.1. Seleção da amostra estudada.....	16
3.1.2. Tipo de estudo.....	17
3.1.3. Aspectos éticos.....	17
3.2. Procedimento experimental.....	18
3.3. Análise estatística.....	20
4. RESULTADOS	21
4.1. Descrição da amostra estudada.....	22
4.2. Avaliação antropométrica.....	24
4.3. Início das manifestações clínicas.....	27
4.4. Avaliação dos dados de renda e escolaridade dos pais.....	28
4.5. Análise comparativa da série vermelha, por faixas etárias.....	29
4.6. Análise comparativa de série branca, por faixas etárias.....	32
4.7. Análise comparativa de série plaquetária, por faixas etárias.....	35
4.8. Análise comparativa das dosagens de ferritina sérica, ferro sérico e TIBC..	35

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	37
6. CONCLUSÃO.....	54
7. ABSTRACT.....	56
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
9. ANEXOS.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTG	“AIDS Clinical Trial Group”.
AIDS	“Acquired immunodeficiency syndrome”.
AZT	zidovudina ou azidotimidina.
CCR-3	“chemokine receptor-3”.
CCR-5	“chemokine receptor-5”.
CD	“cluster designation” - grupos de anticorpos monoclonais específicos para um marcador celular particular.
CD34	CD de célula progenitora de medula óssea.
CD4	receptor de células T para MHC classe II.
CD8	receptor de células T para MHC classe I.
CD95 (APO-1 / Fas)	células T citotóxicas ativadas.
CDC	“Centers for Disease Control and Prevention”.
CFU-E	“erythroid - colony forming units”.
CMV	Citomegalovírus.
CTL	“citotoxic T lymphocyte”.
CXCR-4	“chemokine receptor-4”.
DDI	didanosina.
DNA	Ácido desoxirribonucleico.
EBV	<i>Epstein baar</i> vírus
ELISA	“Enzyme immunoassay”.
G-CSF	“granulocyte-colony-stimulating factor”.
GM-CSF	“granulocyte-macrophage colony-stimulating factor”.

gp120	glicoproteína 120 (do envelope do HIV).
gp41	glicoproteína 41 (do envelope do HIV).
HIV-1	“Human immunodeficiency virus” - tipo 1.
HLA	“human leucocyte antigen”.
IFN	interferon.
IL	interleucina.
MAI	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i> .
M-CSF	“macrophage-colony-stimulating factor”.
MHC I	“Major histocompatibility complex I”.
MHC II	“Major histocompatibility complex II”.
MIP 1 α	“Macrophage inflammatory protein” 1 α .
MIP 1 β	“Macrophage inflammatory protein” 1 β .
NASBA	“Nucleic acid sequence-based amplification”.
NK	“Natural killer”.
PCR	“Protein Chain Reaction”.
PMN	polimorfonuclear.
RNA	Ácido ribonucleico.
SMX-TMP	Sulfametoxazol-Trimetoprim.
TGF- β	“Transforming growth factor” - β .
TNF- α	“Tumor necrosis factor” - α .
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas.

LISTA DE QUADROS

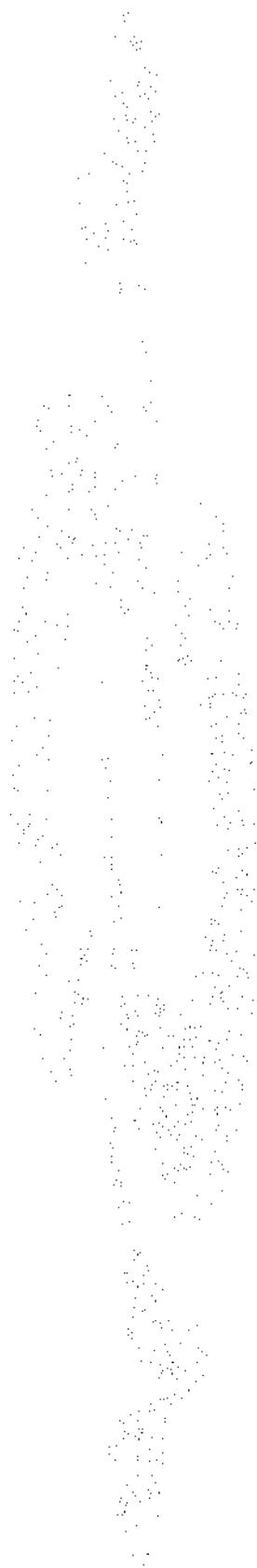
	PÁG.
Quadro 01: Características dos pacientes expostos à transmissão vertical do HIV-1, grupos: infectados e soro-reversores.....	23
Quadro 02: Medicamentos utilizados pelos pacientes infectados pelo HIV-1 e soro-reversores.....	24

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1: Representação gráfica do z-escore de peso de crianças infectadas pelo HIV (□) e soro-reversoras (+), do sexo feminino.....	25
Figura 2: Representação gráfica do z-escore de peso de crianças infectadas pelo HIV (□) e soro-reversoras (+) do sexo masculino.....	25
Figura 3: Representação gráfica do z-escore de estatura de crianças infectadas pelo HIV (□) e soro-reversoras (+) do sexo feminino.....	26
Figura 4: Representação gráfica do Z-escore de estatura das crianças infectadas pelo HIV (□) e soro-reversoras (+) do sexo masculino.....	26

LISTA DE GRÁFICOS

	PÁG.
Gráfico 1: Distribuição por faixa etária, de 0 a 18 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras em relação à evolução da anemia, microcitose, hipocromia e macrocitose.....	30
Gráfico 2: Distribuição por faixa etária, de 18 a 54 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras em relação à evolução da anemia, microcitose, hipocromia e macrocitose.....	31
Gráfico 3: Distribuição por faixa etária, de 54 a 96 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras em relação à evolução da anemia, microcitose, hipocromia e macrocitose.....	31
Gráfico 4: Distribuição por faixa etária, de 0-18 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras, em relação à evolução da leucopenia, neutropenia, linfopenia e atipia linfocitária.....	33
Gráfico 5: Distribuição por faixa etária, de 18 a 54 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras, em relação à evolução da leucopenia, neutropenia, linfopenia e atipia linfocitária.....	34
Gráfico 6: Distribuição por faixa etária, de 54 a 96 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras em relação à evolução da leucopenia, neutropenia, linfopenia e atipia linfocitária.....	34



RESUMO

As alterações hematológicas são freqüentes na AIDS, sendo a anemia a mais referida. No presente trabalho, foram analisadas 79 crianças, filhas de mães infectadas pelo HIV-1, no período de março de 1996 a novembro de 1997, em acompanhamento no Ambulatório de Imunodeficiência do Hospital das Clínicas da Unicamp. Deste total, observamos 26 pacientes infectados pelo HIV-1 e 53 não-infectados ou soro-reversores.

O objetivo principal é analisar aspectos clínicos e laboratoriais, especialmente o hemograma destas crianças e comparar, evolutivamente, os dois grupos. Além disso pretendemos verificar a proporção de crianças com manifestações clínicas precoces (antes de ano de idade); analisar se há associação entre infecção pelo HIV-1 e o uso de AZT na gestação, o aleitamento materno, o nível sérico de ferritina, presença de anemia e linfopenia.

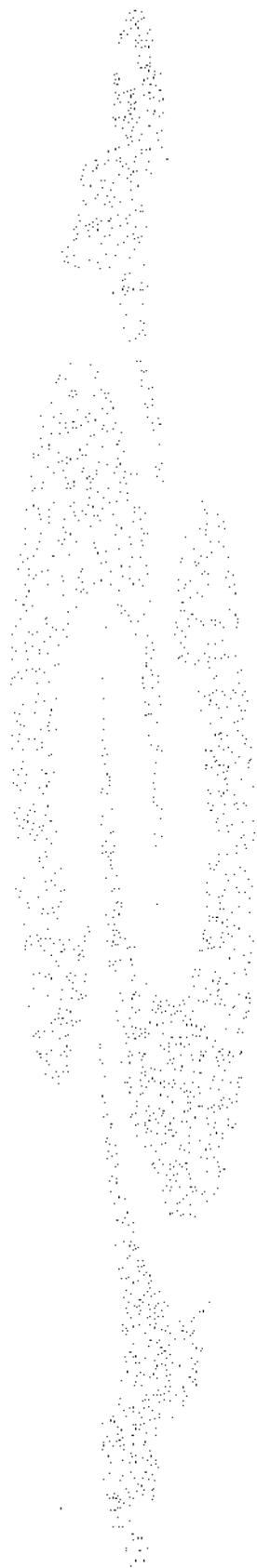
Os resultados mostraram um comprometimento pômdero-estatural em ambos os grupos, um pouco mais acentuado entre os soro-reversores. Os dados sociais evidenciaram, de forma semelhante para os dois grupos, uma precariedade de qualidade de vida.

A classificação clínico-imunológica mostrou 4 crianças infectadas no grupo N, 7 no grupo A e 15 no grupo B. Manifestações clínicas antes dos doze meses de idade foram observadas em 18 pacientes infectados (69,2%), sendo o diagnóstico mais freqüente síndrome linfoproliferativa. Os soro-reversores tiveram com maior freqüência síndrome anêmica.

Um total de 15 mães usaram AZT na gestação e 13 dos seus recém-nascidos receberam 6 semanas de AZT profilático, sendo que 3 crianças evoluíram como infectadas e 10 como não-infectadas. O aleitamento materno foi observado em 16 infectados (61,5%) e 8 (15,1%) dos soro-reversores.

As alterações hematológicas predominaram entre os pacientes infectados, com evidência para a anemia, com significância estatística em relação aos soro-reversores. Quanto à etiologia, entre os infectados predominou a anemia das doenças crônicas e entre os soro-reversores, a anemia ferropriva.

Não se observou associação estatisticamente significativa entre o nível sérico de ferritina e a infecção pelo HIV-1, nem da classificação clínico-imunológica dos infectados com a freqüência de anemia e linfopenia.



1. INTRODUÇÃO

A AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome*) é uma doença de distribuição mundial, afetando, em diferentes proporções, todas as idades e classes sociais (CANOSA,1994; STONEBURNER *et al.*, 1994).

Os primeiros relatos da doença datam de meados de 1980 (SCOTT *et al.*, 1984; SHANNON & AMMANN, 1985) e, desde então, “o impacto global dessa epidemia tem sido dramático” (OXTOBY, 1994). Inicialmente, eram considerados de risco os usuários de drogas endovenosas, os transfundidos ou usuários de derivados do sangue (exemplo: hemofílicos), os haitianos, os homossexuais, as prostitutas, os bissexuais e seus parceiros e parceiras (SHANNON & AMMANN, 1985; BLANCHE *et al.*, 1986).

Os relatos de AIDS em pacientes hemofílicos levaram à hipótese de que a doença poderia ser causada por um agente infeccioso transmitido por hemoderivados, além da transmissão sexual. Acreditava-se, também, em fatores ambientais, para explicar os casos precoces em crianças, filhas de haitianos, de usuários de drogas ou de prostitutas (SHANNON & AMMANN, 1985).

Dois anos após a descrição dos casos iniciais, identificou-se, em 1983, um retrovírus, o HIV (*Human immunodeficiency virus*), como agente causal da nova síndrome. Em 1985 um teste de anticorpos para detectar a infecção estava disponível comercialmente (OXTOBY, 1994). Nesta ocasião, estabeleceu-se de modo mais claro que a transmissão deste vírus ocorre pelo contato sexual, transfusão com sangue e(ou) derivados contaminados com o HIV-1 e a perinatal ou vertical, da mãe para o bebê (FALLOON *et al.*,1989; ROGERS *et al.*, 1994).

O aumento de número de casos entre homens heterossexuais promoveu o aumento do número de mulheres infectadas (STONEBURNER *et al.*, 1994) e, conseqüentemente, o aumento das crianças com AIDS adquirida por transmissão vertical (TUDOR-WILLIAMS & PIZZO, 1996). Em 1985, o maior número de casos de AIDS notificados era de homossexuais, seguidos pelos bissexuais, usuários de drogas e por último, os heterossexuais. Em 1997, a maioria dos casos notificados foi de heterossexuais, seguidos pelos homossexuais e usuários de drogas endovenosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997).

Com a pandemia em sua segunda década, podemos ter uma previsão um pouco mais clara de sua verdadeira dimensão. No início de 1993 cerca de 600.000 casos de AIDS haviam sido notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS). Em virtude do longo período que decorre entre a infecção pelo vírus HIV-1 e as manifestações clínicas da doença é muito mais coerente uma previsão baseada no número de infectados e não no número de doentes (STONEBURNER *et al.*, 1994).

Segundo STONEBURNER *et al.* (1994), a mediana para as manifestações clínicas iniciais é de cerca de 10 anos, para os adultos, nos países desenvolvidos e, possivelmente, menor nos países em desenvolvimento, enquanto GRAZIOSI *et al.* (1993) referem que as manifestações ocorrem entre 6 -10 anos. Mais recentemente acredita-se que, pela complexa interação do sistema imune com o HIV-1, o chamado período de incubação ou latência não ocorre na realidade e que os lactentes podem parecer bem nos primeiros meses, embora algumas alterações imunológicas possam ser detectadas precocemente. Estudos prospectivos mostram que o aparecimento de sinais e sintomas da doença é mais freqüente no primeiro ano de vida, mas há algumas crianças com diagnóstico tão tardio que pode chegar aos 13 anos de idade (OXTOBY, 1994).

Para o ano 2000, a OMS tem uma estimativa de que haverá de 30 a 40 milhões de infectados, dos quais cerca de 90% em países em desenvolvimento e metade desses casos poderá ser entre mulheres. Estima-se, também, que 10 milhões de adultos terão desenvolvido AIDS, nos diversos países e que até o ano 2000 três quartos desses doentes terão falecido. Entre as crianças, estima-se que 80% dos casos evoluirão para doença dentro de 5 anos após a infecção. O problema social do número de órfãos entre doentes e sororeversores tende a evoluir de forma crescente (STONEBURNER *et al.*, 1994).

No Brasil, os primeiros casos em crianças foram notificados em 1983 e eram, quase na totalidade, infectados por transfusões de sangue ou hemoderivados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997). Houve aumento do número de casos em crianças e um aprimoramento da notificação com o pré-natal das gestantes HIV-1 positivas e o acompanhamento posterior de seus bebês. No estado de São Paulo, em 1987, a porcentagem de pacientes pediátricos era de 1,67% (num total de 1.381) e passou para 3,46% (num total de 7.190) em 1995 (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 1996). Dos 115.765 casos de

AIDS notificados no Brasil até agosto de 1997, 3.865 (3,3%) eram crianças menores de 13 anos de idade, indicando um aumento nos índices da doença nessa faixa etária em torno de 20% ao ano. Entre todos os casos infantis, 2.924 (75,6%) foram adquiridos por transmissão vertical, 192 (4,96%) eram hemofílicos, 254 (6,5%) por transfusão e 476 (12,31%) de fontes ignoradas. Destas crianças, 1.587 (41%) já foram a óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997).

O uso de Ziduvodina (AZT) oral pela mãe, a partir de 14 a 34 semanas, por via endovenosa durante o parto e, por via oral, no recém-nascido até seis semanas de vida (protocolo do AIDS *Clinical Trial Group* - ACTG 076), leva a uma diminuição da taxa de transmissão vertical em 67,5% dos casos, baixando de 25,5% para 8,3%, segundo publicações do CDC (1994a) e de CONNOR & MOFENSON (1995).

O futuro da epidemia depende muito de como esta continuará a evoluir no Brasil, já que desde 1993 temos mais casos de AIDS que qualquer outro país em desenvolvimento fora da África (STONEBURNER *et al.*, 1994).

A transmissão do vírus da mãe para o filho pode ocorrer de três diferentes maneiras: durante a gestação, durante o parto e após o nascimento do bebê, pelo aleitamento materno. Formas menos comuns de transmissão infantil são pela transfusão de sangue contaminado ou derivados, pela exposição parenteral ao sangue contaminado com HIV, pelo abuso sexual e ainda menos provável, pela atividade sexual de início precoce (CANOSA, 1994).

A transmissão vertical é responsável pela grande maioria dos casos de AIDS pediátrica (GRISCELLI, 1987; MINKOFF *et al.*, 1987a; BLANCHE *et al.*, 1989; FALLOON *et al.*, 1989; CDC, 1994a). No Brasil, estes casos foram 90,1% em 1997 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997) e os referidos ao CDC, em 1992, também foram 90% de aquisição perinatal (ROGERS *et al.*, 1994).

Estudos iniciais consideravam que a taxa de transmissão vertical seria em torno de 50% (GRISCELLI, 1987; FALLOON *et al.*, 1989) e estudos europeus referem variação entre 12,9% e 27% (EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1991; CANOSA, 1994). Dados publicados por STONEBURNER *et al.* (1994) referem 30% de taxa de transmissão vertical na África, enquanto LALLEMANT *et al.* (1994) relatam 40,4% no Congo, África

Central, e BOBAT *et al.* (1996) 34% em Durban, na África do Sul. No estado de São Paulo, Brasil, a taxa de transmissão vertical verificada por TESS *et al.* (1998) foi de 16%, sendo que a população estudada apresentava proporção relativamente pequena de mães com doença avançada (12%) e em aleitamento materno (39%).

As diferenças observadas na taxa de transmissão entre os países parece se relacionar a diversos fatores ambientais, nutricionais, raciais e culturais (CANOSA, 1994). Quanto maior o grau de imunodeficiência materna no momento do parto, maior é o risco de transmissão intra-útero, mostrando que a transmissão vertical é dependente do estado clínico-imunológico da mãe (ROUZIUX *et al.*, 1993; LALLEMANT *et al.*, 1994; EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1996). LANDESMAN *et al.* (1996) referem risco aumentado de transmissão materna quando as membranas fetais rompem antes de 4 horas do parto, enquanto TESS *et al.* (1998) observaram em análise multivariável que, além da doença materna avançada, o aleitamento materno, amniocentese no terceiro trimestre, o grupo sanguíneo Rhesus negativo na criança e a raça negra podem influenciar na susceptibilidade à infecção.

Diferentes autores observaram o HIV-1 em fetos de diversas idades gestacionais, evidenciando a infecção intra-uterina em fetos abortados de até 8 semanas de gestação (LEWIS *et al.*, 1990). Ainda que não haja consenso na relação entre a taxa de transmissão e o tipo de parto, alguns autores consideram que a cesariana reduz a contaminação do concepto (BOBAT *et al.*, 1996; EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1996), outros, porém, observaram que não existe associação entre ambos (MINKOFF *et al.*, 1987a; BLANCHE *et al.*, 1989; TESS *et al.*, 1998).

Após o parto, o aleitamento materno é a forma de transmissão vertical conhecida (CHURCH, 1994). Estudos demonstraram que o HIV foi encontrado livre no leite humano (FALLON *et al.*, 1989).

Quanto à transmissão transfusional, esta foi responsável por 1,7% dos casos observados no Brasil, em 1997 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997). Com a obrigatoriedade da triagem de todos os doadores de sangue, esta forma de transmissão não tem sido observada desde 1984, nos países europeus (CANOSA, 1994) e desde março de 1985 nos Estados Unidos da América (EUA) (ROGERS *et al.*, 1994).

O diagnóstico da AIDS em crianças é, ainda, um tanto complexo. Nos recém-nascidos, a prevalência da sorologia positiva reflete a transferência de anticorpos maternos, que persistirão até 15 a 18 meses após o nascimento (ROGERS *et al.*, 1994). Outros métodos diagnósticos, como PCR, antigenemia p24 e cultura viral também não apresentam 100% de sensibilidade no período neonatal. O PCR e cultura do vírus HIV podem identificar as crianças infectadas no nascimento ou logo após (WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY, 1996; SIMONON *et al.*, 1994). Em 1994, padronizou-se o exame da carga viral, pela técnica de RT-PCR (MULDER *et al.*, 1994).

O ensaio quantitativo de RNA para HIV, utilizando o kit NASBA (*nucleic acid sequence-based amplification*), mostrou sensibilidade de 97% (95% CI, 88-100) em bebês, entre 7 e 41 dias, mostrando ser muito útil, tanto no diagnóstico quanto na exclusão da infecção pelo HIV, após a primeira semana de vida (SIMONDS *et al.*, 1998). Pesquisa atual comparando a sensibilidade do RNA-PCR para HIV, qualitativo e quantitativo, e o DNA-PCR mostrou uma discreta vantagem deste primeiro no diagnóstico de lactentes jovens, porém, a especificidade do último é maior em qualquer faixa etária. Concluem os autores que a detecção pelo RNA-PCR para HIV não deve ser usada isoladamente para o diagnóstico precoce (CUNNINGHAM *et al.*, 1999). Mais recentemente, descreveu-se uma técnica de DNA-PCR em amostras de sangue secas em papel de filtro, com bons resultados: 96 a 88% de sensibilidade (na dependência do teste ser quadruplicado ou duplicado) e 100% de especificidade, com a possibilidade de detecção de seqüências de HIV-1 de múltiplos subtipos (PANTEELEFF *et al.*, 1999)

Nem sempre temos disponíveis, em nosso meio, técnicas modernas de detecção viral. Estudo prospectivo europeu referiu que “sem um diagnóstico virológico definitivo, a monitorização das imunoglobulinas, a relação CD4/CD8 e sinais clínicos poderiam identificar a infecção pelo HIV em 48% das crianças infectadas aos 6 meses, com uma especificidade de mais de 99%” (EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1991).

Quanto às formas de evolução da doença, mesmo em crianças, observamos um padrão bipolar: alguns evoluindo rapidamente para a AIDS, tendo manifestações clínicas e laboratoriais e outros, lentamente, mantendo-se portadores do vírus HIV e com alterações discretas, nem sempre presentes, por longos anos (MINKOFF *et al.*, 1987b; ITALIAN

REGISTER, 1994). Ponderou-se uma possível explicação quanto à transmissão ser intra-uterina nos casos de evolução rápida (antes de 12 meses) ou perinatal, durante ou após o parto, nos casos de evolução lenta (após os 12 meses) (FREDERICK *et al.*, 1994).

A interpretação clínica inicial nos adultos e nas crianças separava-os em doentes com AIDS e ARC (*AIDS Related Complex*). A linfadenopatia generalizada era a alteração mais freqüente nos critérios referidos por SCOTT *et al.* (1985) e KASLOW *et al.* (1987).

Posteriormente, as observações clínicas ampliaram-se e diversos autores, como TURNER *et al.* (1993) e BALOTTA *et al.* (1997) puderam definir evoluções distintas. Os lactentes infectados pelo HIV claramente evoluem mais rápido, em relação aos adultos, no desenvolvimento da imunodeficiência e das doenças oportunistas (BLANCHE *et al.*, 1989; OXTOBY, 1994; BARNHART *et al.*, 1996), provavelmente pela imaturidade de seu sistema imune diante de um agente invasor com alta capacidade de mutagênese (MELLADO *et al.*, 1997; HALAPI *et al.*, 1997), ciclo biológico muito específico e sua fisiopatogenia sobre o sistema de defesa (HASELTINE & WONG-STAAAL, 1988).

Por ser um vírus que acomete o sistema imune, as manifestações clínicas podem ocorrer em qualquer um dos aparelhos do nosso organismo, gerando uma diversidade de manifestações clínicas (GRESSENTIS, 1986; ENGLUND *et al.*, 1996).

Na população pediátrica, as alterações descritas nos casos iniciais da doença foram: linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, pneumonias, diarreia protraída, retardo do crescimento, febre e infecções recorrentes (GRESSENTIS, 1986; MINKOFF *et al.*, 1987b; EUROPEAN, 1991; TOVO *et al.*, 1992). Os efeitos sobre o cérebro, segundo GRESSENTIS (1986), são devastadores, com alteração das estruturas cerebrais e atrofia cortical. A encefalopatia pode ser a manifestação inicial da infecção pelo HIV-1 em crianças (FALLON *et al.*, 1989).

MINKOFF *et al.* (1987b) relatam hipergamaglobulinemia em 31 de 32 neonatos estudados. BLANCHE *et al.* (1989) definem que a queda nos linfócitos CD4 em associação com o aumento de IgM ao nascimento podem indicar indiretamente que o vírus está presente no período pré-natal. FALLON *et al.* (1989) referem a queda da relação CD4/CD8 nas descrições iniciais da AIDS na faixa etária pediátrica.

Recentemente, estudo comparando as imunoglobulinas entre crianças infectadas e soro-reversoras mostrou altos níveis de IgM do 1º trimestre ao final do 2º ano e de IgA e IgG do 2º trimestre ao final do 2º ano entre os infectados. Os autores confirmam que a hipergamaglobulinemia pode auxiliar no diagnóstico nos primeiros 6 meses de vida e que as crianças com sintomas moderados e severos mostram níveis persistentemente elevados de IgA e IgM, mesmo após os 2 anos de idade (SILVA *et al.*, 1999)

A evolução da terapêutica da AIDS pediátrica é marcada por períodos definidos. No período entre 1983 e 1991, observamos que não houve consenso, nem tampouco havia critérios bem definidos quanto ao uso dos antiretrovirais em crianças, mas os pesquisadores já se preocupavam com os efeitos colaterais de mielotoxicidade do AZT, comparável aos observados em adultos (BLANCHE *et al.*, 1988; KLINE & SHEARER, 1991).

Pesquisa publicada por KLINE & SHEARER (1991) evidencia diferentes condutas para o tratamento das crianças com AIDS, com respeito ao uso da zidovudina, dose utilizada, monitorização imunológica e virológica, profilaxia para *P. carinii* e uso de imunoglobulinas. A maioria dos profissionais utilizava o AZT na dose de 180 g/m²/dose, 4 vezes ao dia, e preconizava não ultrapassar 500mg/dia.

Novos antiretrovirais foram surgindo, como DDI (BUTLER, 1991), Stavudine (d4T) (KLINE *et al.*, 1995) ou lamivudine (3TC) (LEWIS, 1996). A padronização da terapia combinada com AZT e DDI foi publicada, em 1996, no ACTG 152 e autores como ENGLUND *et al.* (1997) referiram um ótimo avanço nos casos de resistência ou intolerância à zidovudina. A terapia combinada, tanto do AZT com DDI, como do AZT com 3TC é tida como clínica, virológica e imunologicamente superior à monoterapia, com AZT ou DDI (WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY, 1996).

Em 1997 surgem os inibidores da protease como nova opção terapêutica também para as crianças, mostrando a superioridade de sua combinação para o tratamento dos doentes, com melhora global a curto prazo e alguns eventos adversos (WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY, 1997; RUTSTEIN *et al.*, 1997). Atualmente a combinação de três drogas antiretrovirais, sendo duas inibidoras da transcriptase e uma da protease, é a abordagem preconizada em alguns casos.

Ainda na questão da terapêutica, o aspecto nutricional é fundamental e a intervenção precoce é indicada para as crianças infectadas pelo HIV-1, como relatam MILLER *et al.* (1995), PROVISIONAL COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS (1995) e TUDOR-WILLIAMS & PIZZO (1996). Depreende-se que os custos da criança com AIDS são, evidentemente, bastante elevados (HAVENS, CUENE, HOLTGRAVE, 1997).

A classificação da AIDS pediátrica também evoluiu. Em 1984, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) propôs diretrizes, citadas por SHANNON & AMMANN (1985), para o diagnóstico em crianças. Em 1987, é publicada a primeira classificação para a doença, porém, a utilidade clínica desse sistema e a importância prognóstica de cada grupo de patologias ainda não foram bem estabelecidas, conforme relatam TOVO *et al.* (1992). Em 1994, a classificação é revista, considerando critérios clínicos e imunológicos bem definidos e representa um avanço na compreensão da doença, na população pediátrica (CDC, 1994b; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1994).

As alterações hematológicas foram relatadas, inicialmente, por SPIVAK, BENDER, QUINN (1984), com etiologia multifatorial (PERKOCHA & RODGERS, 1988; SCADDEN, ZON, GROOPMAN, 1989; SCADDEN *et al.*, 1990; DOUKAS, 1992), sendo mais graves e frequentes nos estágios mais avançados da doença (SCADDEN, 1996).

As anormalidades, mais frequentemente referidas, são anemia, em primeiro lugar, conforme relatos de ELLAURIE, BURNS, RUBINSTEIN (1990), DOUKAS (1992) e GARCÍA (1996), linfopenia, leucopenia, neutropenia, hipossegmentação de neutrófilos, alterações nos monócitos, plaquetopenia e mielodisplasia, como também podemos ver no importante livro texto de AIDS pediátrica de PIZZO & WILFERT, já em sua primeira edição, de 1991.

A mielodisplasia é a alteração mais frequente, geralmente afetando as séries eritrocítica e megacariocítica e, de forma menos evidente, os granulócitos (MUELLER, 1994). Outros achados incluem hiper celularidade, agregados linfocitários e plasmocitose (ZON & GROOPMAN, 1988; SCADDEN *et al.*, 1989). A infecção, pelo HIV-1, dos progenitores mielóides, dos megacariócitos e de células importantes para o microambiente da medula óssea, como os macrófagos e os fibroblastos do estroma, já foi demonstrada por SCADDEN *et al.* (1990).

A diminuição do crescimento de células progenitoras de cultura de medula óssea já foi demonstrada *in vitro*, por DONAHUE *et al.* (1987). Nos pacientes infectados pelo HIV, diversos fatores parecem estar relacionados a esse fato: supressão mediada por anticorpo; modulação defeituosa do crescimento dessas células, que é normalmente conduzida por células T-helper; citocinas, como aumento do fator de crescimento β (TGF- β) e fator de necrose tumoral- α (DONAHUE *et al.*, 1987; GEISLER *et al.*, 1991).

A mielossupressão induzida por droga pode decorrer de dideoxynucleosídeos, entre eles o principal é o AZT (GANSER *et al.*, 1989), como do uso de sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP), ganciclovir e aciclovir. Há, ainda, os agentes das infecções oportunistas com ação supressora medular, como citomegalovírus (CMV) *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI), e os cânceres, raros em crianças (MUELLER, 1994).

A cultura ou biópsia da medula óssea tem sido utilizada em pacientes infectados pelo HIV para investigação diagnóstica, em casos de difícil elucidação. Seu uso parece justificar-se, principalmente em pacientes com CD4 menor que 50 células/mm³ e com hematócrito menor que 25%, caracterizando-se também, como uma opção propedêutica (KEISER, RADEMACHER, SMITH, 1997).

A avaliação das séries branca, vermelha e plaquetária no sangue periférico, por hemogramas, expressa de certo modo se há ou não conservação da função de proliferação celular na medula óssea.

A frequência de anemia entre as crianças infectadas pelo HIV, referida por autores como SCOTT *et al.* (1984) e ELLAURIE *et al.* (1990) varia entre 16 e 94%.

A macrocitose, também, é uma alteração comumente referida e pode estar relacionada ao uso do AZT (PERKOCHA & RODGERS, 1988; DOUKAS, 1992).

As condições sociais, geralmente encontradas nas famílias dessas crianças com AIDS, favorecem o surgimento da anemia ferropriva. Outras deficiências nutricionais podem colaborar no surgimento das anemias em geral, como cianocobalamina (B12), ácido fólico (COLON-OTERO, MENKE, HOOK, 1992) e proteínas (BRANDALISE & MATSUDA, 1981).

A anemia ferropriva é dividida em três estágios evolutivos, já bem conhecidos (MASSEY, 1992). Na anemia das doenças crônicas sabe-se que a ferritina é normal ou elevada, a capacidade de ligação do ferro é normal ou diminuída, os índices das células vermelhas são geralmente normais, e tanto o ferro, quanto a saturação de transferrina e a hemoglobina são baixos (MEANS & KRANTZ, 1992; SEARS, 1992, ABSHIRE, 1996). Nas doenças que cursam com inflamação, nas doenças hepáticas e em situações com aumento de “turnover” de células vermelhas a concentração de ferritina é elevada em um grau desproporcional aos estoques de ferro, segundo LIPSCHITZ, COOK, FINCH (1974).

As hemoglobinopatias ou uma deficiência de G6PD, com hemólise secundária ao uso de sulfas ou Dapsona, podem estar presentes entre os doentes de AIDS (MUELLER, 1994). Um caso de aplasia pura de células vermelhas em um paciente, sem outra causa detectável, além da infecção pelo próprio HIV, foi descrito por PARMENTIER, BOUCARY, SALMON (1992).

A positividade do teste de Coombs direto chega a 100% entre os adultos, embora autores como VAN DER LELIE *et al.* (1987) refiram resultados negativos em todos os 23 pacientes testados. Pode estar relacionada a auto-anticorpos, mas são raros os casos de hemólise (MUELLER, 1994). Trabalho realizado por SUAREZ, RAO, MULLER (1994) mostrou teste de Coombs negativo em 100% das 28 crianças estudadas, enquanto ELLAURIE *et al.* (1990) referem positividade em 7 de 19 pacientes (37%) com anemia, sem evidência de hemólise. São descritos também formação de crioaglutininas e “rouleaux”, estes tem relação com a hipergamaglobulinemia (DOUKAS, 1992; MUELLER, 1994).

A leucopenia foi relatada em 26 a 38% dos pacientes pediátricos não tratados e em 57 a 76% dos adultos com AIDS (PERKOCHA & RODGERS, 1988; PIZZO *et al.*, 1988; BUTLER, HUSSON, BALIS, 1991). A neutropenia foi observada em 43% das crianças sem tratamento prévio (PIZZO *et al.*, 1988), e pode aumentar como consequência da evolução da própria doença ou de infecções oportunistas, ocorrendo em até 65% desses casos (ELLAURIE *et al.*, 1990). A vacuolização dos monócitos é comum, assim como alterações nucleares e a hipossegmentação dos neutrófilos, com desvio à esquerda e aparecimento de precursores mielóides (SPIVAK *et al.*, 1984; PERKOCHA & RODGERS,

1988). As alterações de função dos fagócitos, com diminuição da quimiotaxia e da fagocitose também foram descritas (PITTIS *et al.*, 1997; SILVA, 1999)

A linfopenia ocorre em 65 a 80% dos adultos com AIDS (SPIVAK *et al.*, 1984; MURPHY *et al.*, 1987; ZON & GROOPMAN, 1988; SCADDEN *et al.*, 1989; GARCÍA, 1996) e em 50 a 78% das crianças (SUAREZ, RAO, MILLER, 1994). ELLAURIE *et al.* (1990) referem linfopenia em 69 a 25% das crianças infectadas, respectivamente, na presença ou não de infecções oportunistas.

Desde o início da descrição dos primeiros casos, a plaquetopenia foi relacionada à infecção pelo HIV-1 e pode ser uma manifestação inicial ou surgir na evolução da doença. RIGAUD *et al.* (1992) relata incidência de trombocitopenia em 8% das crianças, enquanto MUELLER (1994) a observou em 19% delas e ZON & GROOPMAN (1988) observaram essa alteração em 13% dos adultos infectados assintomáticos.

Quanto à fisiopatologia dessas alterações hematológicas discutia-se, em 1988, sobre o aumento da destruição periférica decorrente de mecanismos imunes e não-imunes, prejuízo da produção por influências regulatórias aberrantes, possível infecção direta dos progenitores mielóides hematopoiéticos pelo HIV, mielodisplasia e efeitos diretos e indiretos das infecções crônicas concomitantes, como por exemplo, das micobactérias (PERKOCHA & RODGERS, 1988).

Mediante essas informações de literatura, o presente trabalho foi delineado para acompanhar a evolução clínica e as alterações hematológicas de crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras.



2. OBJETIVOS

O objetivo principal é analisar aspectos clínicos e laboratoriais, especialmente o hemograma, de crianças filhas de mães infectadas pelo HIV-1, comparando evolutivamente os dois grupos:

- a) crianças que adquiriram a infecção pelo HIV-1;
- b) crianças que não adquiriram a infecção ou soro-reversores.

Objetivos secundários:

Verificar se há associação entre infecção pelo HIV-1 e:

- a) uso de AZT na gestação, no parto e após o nascimento;
- b) aleitamento materno;
- c) nível sérico de ferritina;
- d) número total de linfócitos;
- e) anemia.



3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

- Definição da criança infectada:

Para definição da infecção pelo HIV-1 em pediatria, utilizamos os critérios definidos pelo CDC (1994b) (anexo 1) e a Revisão da Definição Nacional de Casos de AIDS em Crianças do Ministério da Saúde (1994).

3.1.1. Seleção da amostra estudada:

Foram selecionados 79 pacientes, de ambos os sexos, filhos de mães com sorologias positivas para HIV-1, acompanhados no período de março de 1996 a novembro de 1997, no ambulatório de imunodeficiência do Hospital das Clínicas da Unicamp. Destas crianças, 26 apresentaram manifestações clínicas e (ou) exames que possibilitaram o diagnóstico de AIDS e 53 pacientes foram classificados como soro-reversores ou não infectados, de forma que esta amostra foi dividida em dois grupos:

a) Crianças infectadas pelo HIV-1: as crianças foram consideradas infectadas, quando apresentaram duas ou mais sorologias positivas (ELISA) para o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1, após os 18 meses de idade e, em alguns casos, confirmação pelos exames de Western Blot ou Imunofluorescência. Antes dos 18 meses o diagnóstico foi baseado na “Definição de caso de AIDS” publicado pelo CDC em 1987. Em 11 dessas 26 crianças foi possível realizar também a análise do PCR (*Protein Chain Reaction*) para HIV-1.

Dezoito destas crianças apresentaram manifestações clínicas antes dos 12 meses de idade e foram consideradas de rápida evolução da doença, 7 tiveram manifestações após o primeiro ano de vida, sendo consideradas de evolução lenta e uma criança não pôde ter essa definição por ter sido institucionalizada e sem informantes.

b) Crianças não-infectadas (soro-reversoras): as crianças foram consideradas não-infectadas, quando apresentaram negatificação dos exames sorológicos de ELISA para HIV-1, Imunofluorescência ou Western Blot e apresentaram função imunológica normal, sem sintomatologia clínica de infecção por este vírus. Em 25 destas 53 crianças foi realizado também PCR para HIV-1, sendo todos negativos.

- Classificação clínico-imunológica das crianças infectadas:

Para a classificação clínico-imunológica das crianças infectadas pelo HIV, utilizamos os critérios adotados pelo CDC (1994b) (Anexo 2).

- Caracterização do acompanhamento clínico dos pacientes:

As crianças foram acompanhadas no ambulatório, com a realização de exames laboratoriais de acordo com o protocolo do serviço (Anexo 3).

Os dados foram levantados por meio do preenchimento do protocolo clínico e laboratorial da pesquisa (Anexo 4), com dados de idade, datas dos hemogramas e demais exames, evolução clínica com diagnósticos e medicamentos em uso, classificação clínico-imunológica da consulta inicial, dados antropométricos, renda familiar, escolaridade dos pais ou responsáveis, aleitamento materno e idade de início das manifestações clínicas. Tais informações foram coletadas em intervalos de 3 meses até os 18 meses de idade, visando uma análise mais detalhada nessa faixa etária e, posteriormente, em intervalos de 6 meses. Os dados antropométricos selecionados para a análise estatística foram os da primeira consulta.

Foram mantidas no estudo aquelas crianças que na evolução, após o diagnóstico da infecção pelo HIV-1, iniciaram tratamento com antiretroviral.

3.1.2. Tipo de estudo:

Foi feito um estudo prospectivo, descritivo longitudinal, tanto clínico quanto laboratorial.

3.1.3. Aspectos éticos:

O protocolo clínico e laboratorial da pesquisa foi submetido à comissão de ética médica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas e aprovado sem restrições.

O projeto de pesquisa foi analisado pelo Departamento de Patologia Clínica, setor de Hematologia e dado o consentimento para a autora utilizar o laboratório para os exames dos hemogramas e ferritinas séricas.

Os pacientes e seus responsáveis foram informados sobre a pesquisa e seus consentimentos foram obtidos por escrito.

3.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Descrição das técnicas dos exames utilizados e respectivos valores de referência:

- Hemograma completo: o sangue periférico foi coletado em tubo contendo EDTA e realizada a contagem automatizada de células, global e diferencial, no aparelho Cobas-Argos 5 Diff, Roche Diagnostics. A contagem diferencial de leucócitos e a análise do esfregaço do sangue periférico para confirmação e caracterização das anormalidades foi realizada, pela autora, em lâminas coradas com May Grünwald, utilizando-se o microscópio Zeiss. A contagem de reticulócitos foi feita com a coloração de azul de cresil brilhante.

Os valores de referência para ambas as séries, vermelha e branca, assim como dos índices hematimétricos, foram os citados por DALLMAN (1977) e para as plaquetas foram os publicados por WILLIAMS, MORRIS, NELSON (1995). Considerou-se anemia uma diminuição na massa de células vermelhas ou na concentração de hemoglobina, abaixo de dois desvios-padrão da média para a população normal (LUBIN, 1992).

- Determinação da ferritina sérica: foi utilizado ensaio imuno-enzimático fluorimétrico, Baxter Diagnostics Inc. "Stratus Ferritin Fluorometric Enzyme Immunoassay" e o aparelho Stratus I-EIA-Fluorimétrico.

- Dosagem de ferro sérico: o método utilizado foi a determinação colorimétrica com a Ferrozina® / ácido ascórbico, com o kit Unimate 5 Iron, Roche Diagnostics.

- Capacidade total de fixação do ferro (TIBC): o método utilizado foi a determinação direta com a Ferrozina®, kit Unimate 7 UIBC, Roche Diagnostics, com as normas técnicas e cálculos habituais.

Os valores normais para ferritina sérica, ferro sérico e TIBC, que variaram por sexo e faixa etária, foram os referidos pelos fornecedores dos respectivos kits empregados para as dosagens (LOCKITCH *et al.*, 1988; TIETZ, 1990; SOLDIN, HICKS, BAILEY, 1997; SOLDIN, BAILEY, BJORN, *[in press]*).

- Contagem de T CD3 / CD4 e CD8: foram utilizados os reagentes Ortho-mune OKT3, Ortho-mune OKT4, Ortho-mune OKT8 e IgG de camundongo, conjugados com fluoresceína (FITC) e Ortho-mune Lysing Reagent, procedentes da Ortho Diagnostic Systems Inc., Raritan, NJ, USA; com o equipamento Ortho Cytoron Absolute - Ortho Diagnostic Systems Inc., Raritan, NJ, USA, com os procedimentos normatizados.

- Elisa para HIV: kit Cobas® Core Anti HIV 1/ HIV 2 EIA DAGS, Roche Diagnostics.

- Western Blot: kit Qualicode HIV1/2 da Immunetics®, Cambridge, USA.

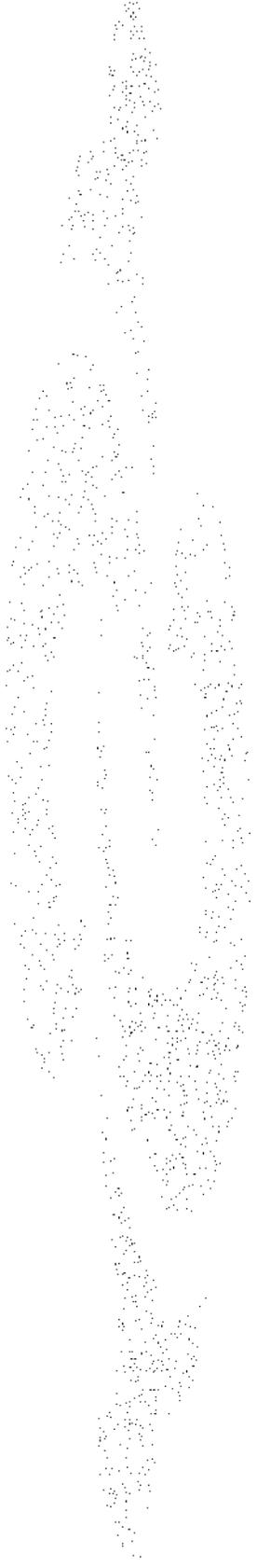
- PCR para HIV: PCR (Gibco-BRL) da Life Technologies/ Tech-line, USA. Esta técnica foi realizada pela bióloga Rosana M. Molina Marçal (1998) e fez parte de seu trabalho de dissertação de mestrado, junto ao departamento de Farmacologia, da Unicamp.

3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi montado e digitado, utilizando-se o software Epi-info 6.04-b. A análise dos dados antropométricos foi feita pelo escore Z (dois desvios-padrão abaixo da média), utilizando-se o “Siscre W- Sistema para Análise de dados Antropométricos”, Versão 1,0, desenvolvidos por MORCILLO, LEMOS-MARINI, GUIMAREY (1997), que utiliza como parâmetro de referência dados do NCHS (*National Center for Health Statistics*).

A análise estatística foi realizada com o SAS (*Statistical Analyses System*). Foram feitos quadros de frequência e gráficos para a amostra estudada. Para verificar a associação entre quaisquer duas variáveis, utilizou-se o teste do Qui-quadrado e, quando este não se aplicava, utilizou-se o teste exato de Fisher.

Para rejeição da hipótese nula, utilizou-se o nível de significância de $\alpha < 5\%$.



4. RESULTADOS

Dos pacientes inicialmente selecionados no ambulatório de imunodeficiência do Hospital das Clínicas da Unicamp, num total de 87, oito foram excluídos por dados incompletos.

Como a periodicidade não pôde ser seguida regularmente, em virtude das faltas eventuais às consultas e às coletas laboratoriais, em algumas faixas etárias, o número de exames não pôde ser o ideal. Após a contagem automatizada dos hemogramas, a autora analisou a morfologia das células. Nesta fase, excluíram-se 17 exames, por haver erro na triagem dos pacientes. Foram analisados 345 hemogramas. Para análise estatística, selecionamos apenas um exame, em cada faixa etária, e, por esse motivo, o número de hemogramas analisados foi reduzido para 193.

4.1. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA

Foram acompanhadas 79 crianças, filhas de mães com sorologias positivas para HIV, em seguimento no ambulatório de imunodeficiência do Hospital das Clínicas da Unicamp, sendo 38 (48,1%) do sexo masculino e 41 (51,9%) do sexo feminino. A faixa etária de início de acompanhamento variou de 20 dias até 7 anos e 9 meses. A faixa etária final foi de 8 meses e 15 dias até 8 anos e 4 meses.

A população de crianças foi dividida em dois grupos: **infectados** pelo HIV-1 ou soro-conversores e não-infectados pelo HIV-1 ou **soro-reversores**.

- Grupo de crianças infectadas: foram acompanhadas 26 crianças infectadas, sendo 17 (65,4%) do sexo feminino e 9 (34,6%) do sexo masculino. A apresentação dos sinais e sintomas da doença, antes de 12 meses de idade, ocorreu em 18 pacientes (69,2%) e a apresentação tardia, após os 12 meses de idade, ocorreu em 7 pacientes (26,9%), sendo um de evolução clínica indefinida (3,8%) por ser institucionalizada e sem familiares.

- Grupo de soro-reversores: entre os 53 pacientes soro-reversores, 24 (45,3%) eram do sexo feminino e 29 (54,7%) do masculino, como mostra o quadro 01.

O início de seguimento do grupo de crianças infectadas pelo HIV-1 ocorreu a partir de 22 dias de vida e no grupo de soro-reversores, 20 dias. A idade das crianças no final do acompanhamento foi de 8 anos e 4 meses e de 5 anos e 9 meses, respectivamente. A

mediana de idade foi de 2 anos e 2 meses para as crianças infectadas e de 9 meses para os soro-reversores, sendo as respectivas médias de idades de 2 anos e 7 meses e 1 ano e 3 meses.

A distribuição das crianças, quanto à categoria clínico-imunológica, na avaliação inicial, mostrou 4 no grupo N, sendo 2 do grupo N1 e duas sem contagem de T-CD4; 7 no grupo A, sendo 1 do grupo A1, 5 do A2 e 1 do A3 e 15 no grupo B, 4 do B1, 3 do B2 e 8 do grupo B3.

No grupo de crianças infectadas, 3 mães (11,5%) fizeram uso de AZT durante a gestação e os seus recém-nascidos por 6 semanas. No grupo de crianças soro-reversoras, 12 mães (22,6%) haviam usado AZT durante a gestação (quadro 01), apenas uma delas usou o AZT endovenoso durante o parto e 10 desses recém-nascidos (18,9%) receberam AZT por seis semanas. Nenhuma outra mãe usou AZT endovenoso, pois ainda não havia sido implantado este protocolo até outubro de 1997, no serviço de obstetrícia.

Quanto ao aleitamento materno, 16 (61,5%) das crianças infectadas foram amamentadas ao seio e entre as não-infectadas, apenas 8 (15,1%) (quadro 01), resultando numa diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$.

Quadro 01: Características dos pacientes expostos à transmissão vertical do HIV-1, grupos: infectados e soro-reversores.

Características da amostra	Infectados pelo HIV-1		Soro-reversores		
	n=26	%	n=53	%	
Sexo	feminino	17	65,4	24	45,3
	masculino	9	34,6	29	54,7
Aleitamento materno	Sim	16	61,5	8	15,1
	Não	10	38,5	45	84,9
Uso de AZT na gestação	Sim	3	11,5	10	18,9
	Não	23	88,5	43	81,1

n= número de indivíduos.

No grupo de crianças infectadas, 19 (73,1%) utilizaram AZT durante o acompanhamento e 17 (65,4%) utilizaram DDI.

Entre os pacientes infectados, predominou o uso do SMX-TMP em 23 (88,5%), o sulfato ferroso foi usado em 13 (50%) e os antibióticos em 9 crianças (34,6%). Entre os soro-reversores o uso destes mesmos medicamentos ocorreu, respectivamente, em 36 (67,9%), 20 (37,7%) e 6 pacientes (11,3%), como mostra o quadro 02.

Quadro 02: Medicamentos utilizados pelos pacientes infectados pelo HIV-1 e soro-reversores.

Medicamentos	Infectados		Soro-reversores	
	n=26	%	n=53	%
AZT	19	73,1	10	18,9
Antirretrovirais				
DDI	17	65,4	0	
SMX-TMP	23	88,5	36	67,9
Sulfato ferroso	13	50,0	20	37,7
Antibióticos	9	34,6	6	11,3

n= número total de pacientes.

4.2. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.

No grupo de pacientes infectados pelo HIV-1, observamos todas as meninas com peso dentro dos parâmetros de normalidade e 2 meninos (22,2%) apresentaram peso abaixo de dois desvios-padrão para a idade. Quanto à estatura, observamos uma menina (5,9%) e um menino (11,1%) abaixo deste escore Z.

No grupo de pacientes soro-reversores, 3 meninas (12,5%) e 4 meninos (13,8%) estavam com peso abaixo do segundo escore Z. Quanto à estatura, 4 meninas (16,7%) e 7 meninos (24,1%) apresentaram medidas abaixo deste Z-escore.

As figuras 01 e 02 mostram os pacientes infectados e soro-reversores, com relação ao segundo Z-escore de peso, respectivamente do sexo feminino e masculino. As figuras 03 e 04 são os similares do Z-escore de estatura, para ambos os grupos.

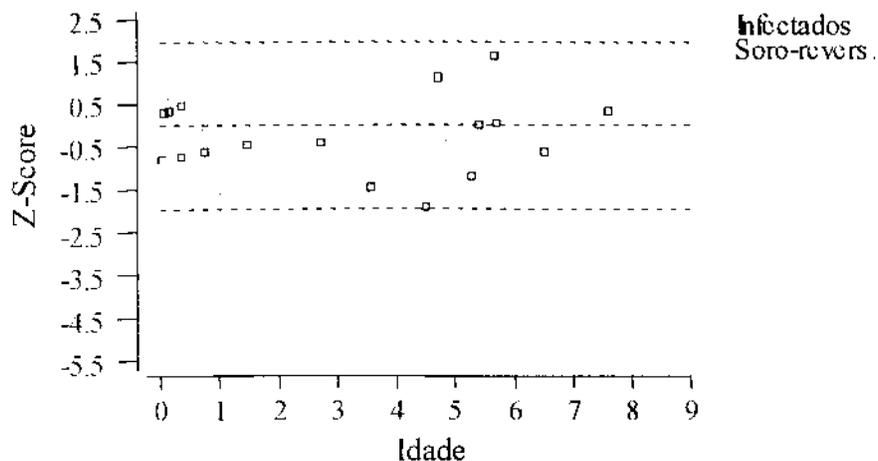


Figura 1: Representação gráfica do z-escore de peso de crianças infectadas pelo HIV (□) e soro-reversoras (+), do sexo feminino.

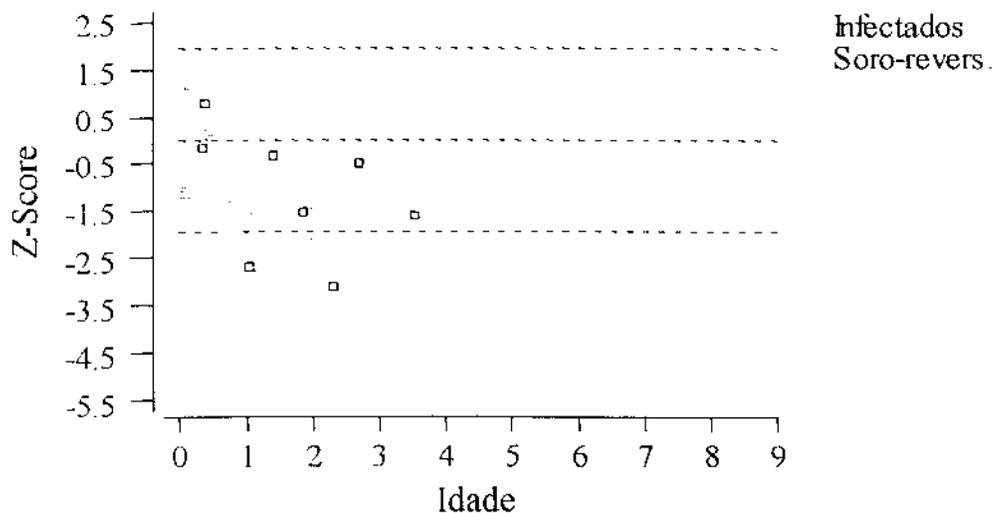


Figura 2: Representação gráfica do z-escore de peso de crianças infectadas pelo HIV (□) e soro-reversoras (+) do sexo masculino.

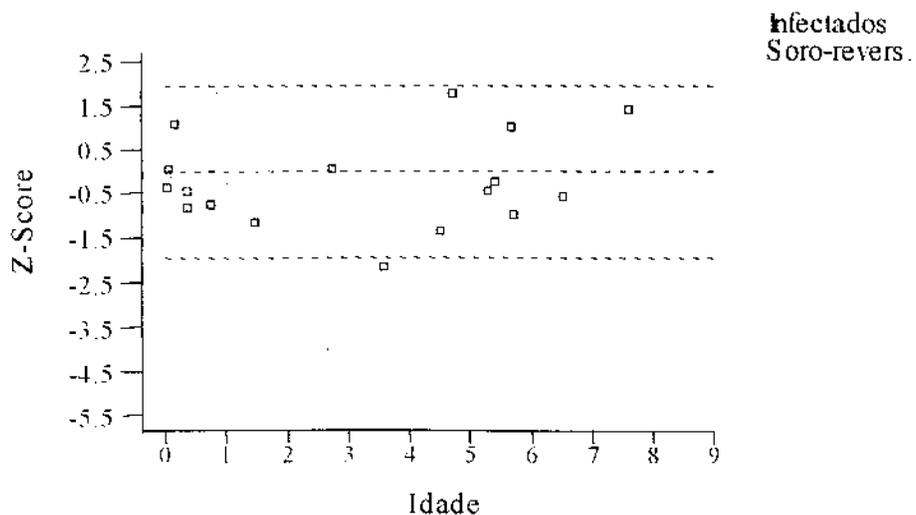


Figura 3: Representação gráfica do z-escore de estatura de crianças infectadas pelo HIV (□) e soro-reversoras (+) do sexo feminino

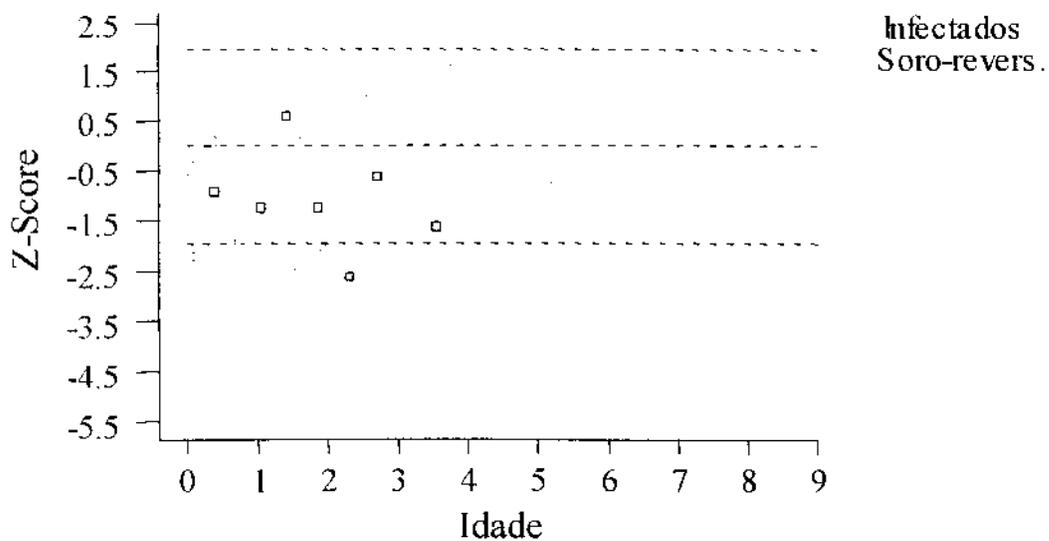


Figura 4: Representação gráfica do Z-escore de estatura das crianças infectadas pelo HIV (□) e soro-reversoras (+) do sexo masculino.

4.3. INÍCIO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.

Trinta pacientes soro-reversores (56,6%) tiveram algumas patologias antes dos 12 meses de idade. Os diagnósticos encontrados com maior frequência nesse grupo de crianças, durante todo o acompanhamento foram:

- síndrome anêmica em 8 crianças(26,6%);
- baixo ganho ponderal em 5 (16,7%);
- refluxo gastro-esofágico e síndrome asmatiforme em 3 (10%);
- alergia, citomegalovirus (CMV) congênito, dermatite inespecífica, infecção de vias aéreas superiores (IVAS) e otite média aguda foram patologias diagnosticadas em dois casos (6,7%).

Ainda neste grupo foram encontradas, com menor frequência: desnutrição proteico-calórica, escabiose, micose superficial, monilíase perineal, monilíase oral, plaquetopenia, pneumonia, sinusopatia de repetição, tuberculose, toxoplasmose congênita, sífilis congênita, rubéola congênita, rinite alérgica, hipospádia balânica, persistência do canal arterial, comunicação interatrial, anemia ferropriva, diarreia aguda e crônica, Síndrome de liberação piramidal, varicela, piodermite, otite média crônica, estomatite e dermatite atópica.

Dezoito crianças infectadas (69,2%) tiveram manifestações clínicas antes dos 12 meses de idade e essa informação não pôde ser obtida para uma criança que foi institucionalizada. As patologias que ocorreram com maior frequência nesse grupo de crianças foram:

- Síndrome linfo-proliferativa em 7 crianças (38,9%);
- Pneumopatia crônica em 3 casos (16,6%);
- Hepatoesplenomegalia e síndrome anêmica em 2 pacientes (11,1%).

- Outros diagnósticos encontrados com menor frequência foram: estrófulo, IVAS (infecção de vias aéreas superiores), monilíase oral, pneumonia de repetição, pneumonite intersticial linfóide, esplenomegalia, diarreia aguda, hipergamaglobulinemia, síndrome asmátiforme, CMV congênito, desnutrição proteico-calórica e otite média aguda.

4.4. AVALIAÇÃO DOS DADOS DE RENDA E ESCOLARIDADE DOS PAIS.

Em 8 famílias de crianças infectadas pelo HIV-1, a renda mensal variou entre 0,17 e 1,67 salários mínimos *per capita*, com média de 0,94. Outras 3 famílias neste grupo, informaram não ter renda mensal fixa, 1 família recebe 3 salários e 4 famílias acima de 3 salários. Em 16 famílias dos soro-reversores a mesma oscilou entre 0,13 e 2,67 salários mínimos *per capita*, com a média de 0,93. Outras 4 famílias dos não-infectados, referiram não ter renda fixa, uma família referiu ter renda de 1 salário, outra de 2 salários, uma família 3 e outra acima de 3 salários mínimos. Esses dados de renda *per capita* só puderam ser calculados para esse número de famílias pela imprecisão de número de habitantes.

A escolaridade dos pais ou responsáveis, avaliada em 10 famílias no grupo de crianças infectadas, mostrou que 66,7% dos pais tinham 1º grau incompleto e 33,3% o 1º grau completo. Entre as mães dessas crianças, 55,6% apresentavam o 1º grau incompleto; 33,3% referiram o 1º grau completo e 11,1% o 2º grau completo. Entre os responsáveis legais, 1 apresentou o 1º grau incompleto.

Nas famílias de pacientes soro-reversores o grau de escolaridade dos pais ou responsáveis foi semelhante: 66,7% dos pais cursaram o 1º grau incompleto; 25% o 1º grau completo e 8,3% o 2º grau completo. Dentre as mães, 57,1% referiam o 1º grau incompleto; 14,3% o 1º grau completo; uma (7,1%) com 2º grau incompleto e outra com 2º grau completo; uma com nível superior incompleto e outra com nível superior completo. Entre os responsáveis um referiu não ser alfabetizado. Não foi possível obter o grau de escolaridade em 38 famílias (71%) dos pacientes.

4.5. ANÁLISE COMPARATIVA DA SÉRIE VERMELHA, POR FAIXAS ETÁRIAS.

A frequência de anemia, comparativa entre infectados pelo HIV-1 e soro-reversores, pode ser vista nos gráficos 01, 02 e 03, em percentuais e números absolutos, nas diversas faixas etárias, assim como a evolução da microcitose, da hipocromia e da macrocitose.

Entre 9 e 12 meses, a anemia ocorre em 5 (83%) dos infectados e 9 (39%) dos soro-reversores, com significância estatística ($p < 0,05$). Após os 12 meses, oscila entre 17 e 60% em ambos grupos, porém, sem diferença estatística. De 30 a 36 meses, a anemia ocorre em 100% dos infectados e não é observada entre os soro-reversores ($p < 0,05$). A partir daí, há uma maior frequência de anemia quase invariavelmente no grupo de infectados, exceto aos 48 e 66 meses de idade.

A análise comparativa dos dois grupos, quanto à frequência de anemia, considerando-se todos os exames realizados, mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,008$), com manifestação em 73,1% das crianças infectadas e 41,5% dos soro-reversores. Não observamos associação, com significância estatística, entre a frequência de anemia e a classificação clínico-imunológica dos infectados pelo HIV-1 ($p = 0,205$).

A microcitose não se evidenciou no intervalo de 0 a 3 meses, como observamos no gráfico 01, no grupo de crianças infectadas. Todas elas apresentaram macrocitose. Entre os soro-reversores 4 (44%) manifestaram microcitose. Esta alteração mantém-se nos dois grupos, numa frequência de 50 a 100% até os 24 meses, de forma relativamente regular até os 48 meses e, eventualmente, após esta idade.

A hipocromia, entre 3 e 18 meses, equipara-se, em ambos os grupos, variando de 33 a 80% dos casos, como podemos observar no gráfico 01. Após os 18 meses, evidencia-se maior frequência desta alteração no grupo de crianças infectadas pelo HIV-1. Entre 30 e 36 meses, 75% dos infectados e nenhum dos soro-reversores apresentou hipocromia, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

No grupo de crianças infectadas pelo HIV-1, entre 0 e 3 meses de idade, observamos 3 crianças (100%) com macrocitose, com valores de VCM superiores a 100, como mostra o gráfico 01. As mães destas crianças usaram AZT na gestação e seus bebês nas primeiras seis semanas de vida, sendo que dois deles usaram SMX-TMP, além do AZT. Nessa mesma faixa etária, entre os pacientes soro-reversores, 5 (56%) apresentaram macrocitose, quatro deles com VCM entre 105 e 118. Desses, 3 mães e respectivos recém-nascidos usaram AZT, um usou também SMX-TMP e outro usou isoniazida. Um paciente, sob uso de SMX-TMP, apresentou discreta macrocitose ao exame direto da lâmina, porém, com VCM de 96. Há diferença estatística ($p < 0,05\%$) entre 9 e 12 meses de idade, quando 33% dos infectados e nenhum dos soro-reversores apresentou esta alteração. Observamos macrocitose em um caso eventual até os 18 meses, nos dois grupos de crianças e após essa idade, não é mais observada, como podemos verificar nos gráficos 01, 02 e 03.

Na faixa etária de 24 e 30 meses, não obtivemos exames entre os infectados pelo HIV-1 e, após os 72 meses, a descrição não é comparativa, pois os exames referem-se ao grupo de crianças infectadas.

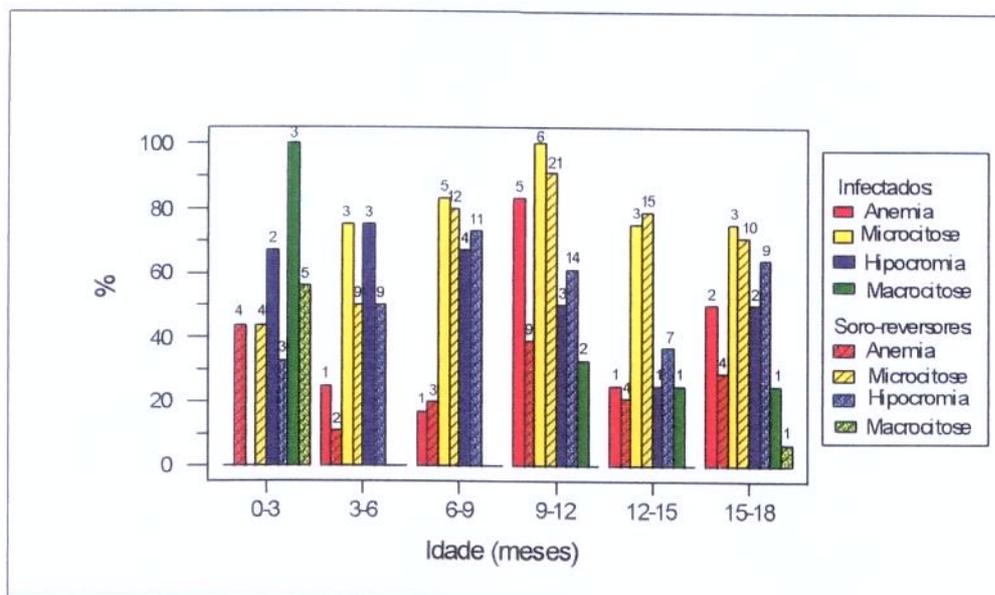


Gráfico 1: Distribuição por faixa etária, de 0 a 18 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras em relação à evolução da anemia, microcitose, hipocromia e macrocitose.

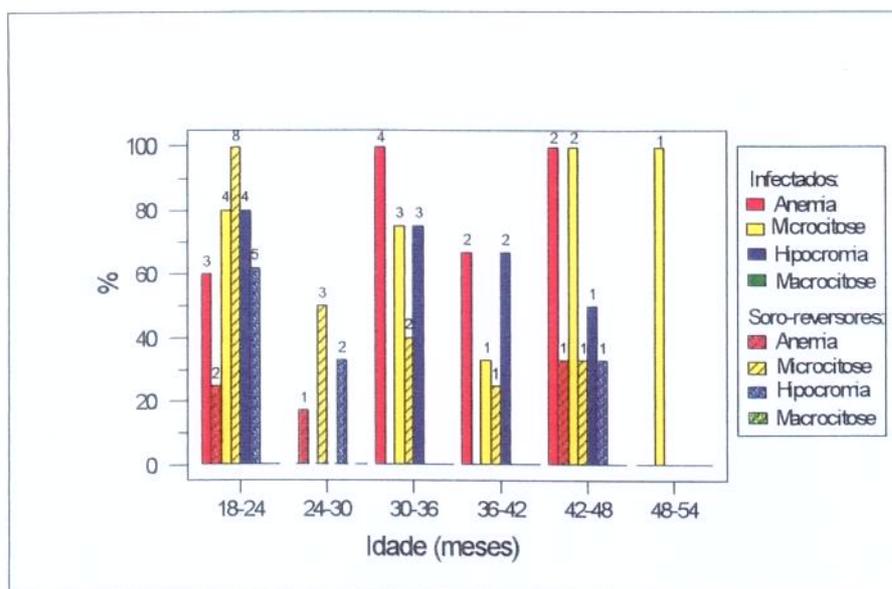


Gráfico 2: Distribuição por faixa etária, de 18 a 54 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras em relação à evolução da anemia, microcitose, hipocromia e macrocitose.

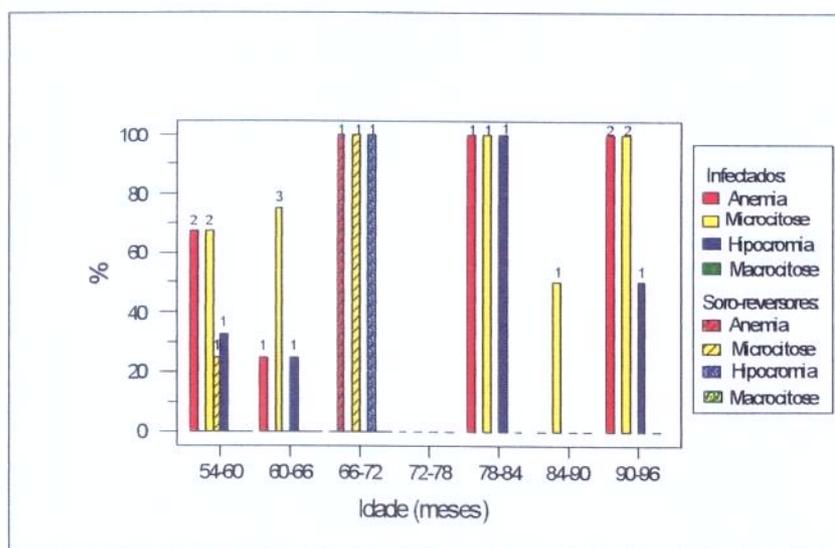


Gráfico 3: Distribuição por faixa etária, de 54 a 96 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras em relação à evolução da anemia, microcitose, hipocromia e macrocitose.

4.6. ANÁLISE COMPARATIVA DE SÉRIE BRANCA, POR FAIXAS ETÁRIAS.

Na amostra analisada, observamos que a leucocitose ocorre apenas em crianças soro-reversoras, em pequeno número de casos, entre 6 e 15 meses, não se manifestando em nenhuma criança infectada. A leucopenia foi observada em ambos os grupos, a partir dos 6 meses, em pequeno número de casos e sem diferença estatisticamente significativa, porém, com maior frequência entre as crianças infectadas, como podemos verificar nos gráficos 04, 05 e 06, comparativo para os dois grupos, em percentuais e números absolutos, juntamente com neutropenia, linfopenia e atipia linfocitária.

A neutropenia foi observada em pequeno número de pacientes de ambos os grupos até os 18 meses e após os 48 meses é vista novamente apenas nas crianças infectadas pelo HIV-1.

Observamos linfopenia até os 12 meses, em pequeno número de pacientes de ambos os grupos e, após esta idade, passa a predominar entre os infectados. Na faixa etária de 12 a 15 meses, ocorre em 50% dos infectados e em 11% dos não-infectados. Entre 15 e 18 meses, 75 e 7% respectivamente, dos infectados e dos soro-reversores, manifestaram a referida alteração ($p < 0,05\%$). Essa tendência mantém-se nas demais faixas etárias, observando-se mais linfopenia entre os infectados pelo HIV-1. Considerando todos os exames realizados, 38,5% destas crianças apresentaram linfopenia em comparação com 22,6% dos soro-reversores, porém, sem significância estatística ($p = 0,140$). Entre os infectados pelo HIV-1 também não houve associação entre a linfopenia e a classificação clínico-imunológica da doença ($p = 0,297$).

Quanto à atipia linfocitária, entre 6 e 9 meses, observou-se em 83% dos infectados e 33% dos soro-reversores, com diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$. Após os 18 meses, essa alteração tende a ocorrer com maior frequência entre os infectados, porém, sem diferença estatística.

A eosinofilia ocorreu em 1 caso (11%) dos soro-reversores entre 0 e 3 meses. Entre 3 e 6 meses, encontramos 1 caso em ambos os grupos. Após os 6 meses, a frequência de eosinofilia é maior entre os soro-reversores, variando de 1 a 5 casos, até os 48 meses. Depois dos 60 meses, ocorreu em um caso eventualmente no grupo de infectados.

A monocitose manifesta-se, entre 0 e 3 meses, em 67% dos infectados e 56% dos soro-reversores. Aos 3 e 6 meses, 50 e 28% respectivamente, apresentaram essa alteração. Entre 6 e 9 meses, 67% dos infectados e 27% dos não-infectados manifestaram monocitose, o que já sugere uma tendência a esta alteração entre os doentes. Entre 9 e 12 meses, observamos diferença com significância estatística entre os grupos, com 5 casos (83%) entre os infectados e 6 casos (26%) dos soro-reversores ($p < 0,05$). Após os 12 meses de idade, a monocitose ocorre em torno de 20 a 40% dos casos em ambos os grupos, indistintamente, até 42 meses. Após esta idade, é observada, com menor frequência, em ambos os grupos.

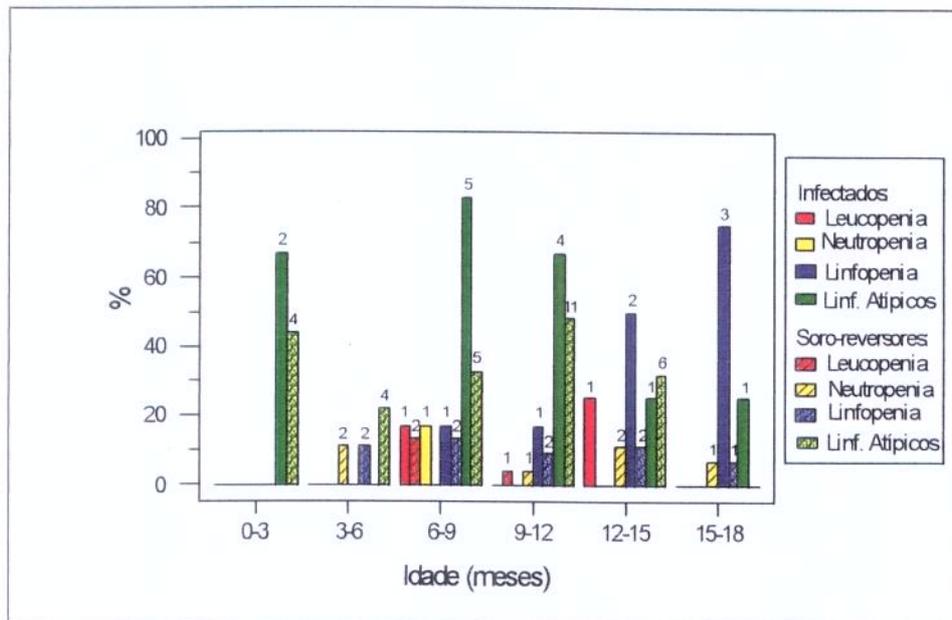


Gráfico 4: Distribuição por faixa etária, de 0-18 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras, em relação à evolução da leucopenia, neutropenia, linfopenia e atipia linfocitária.

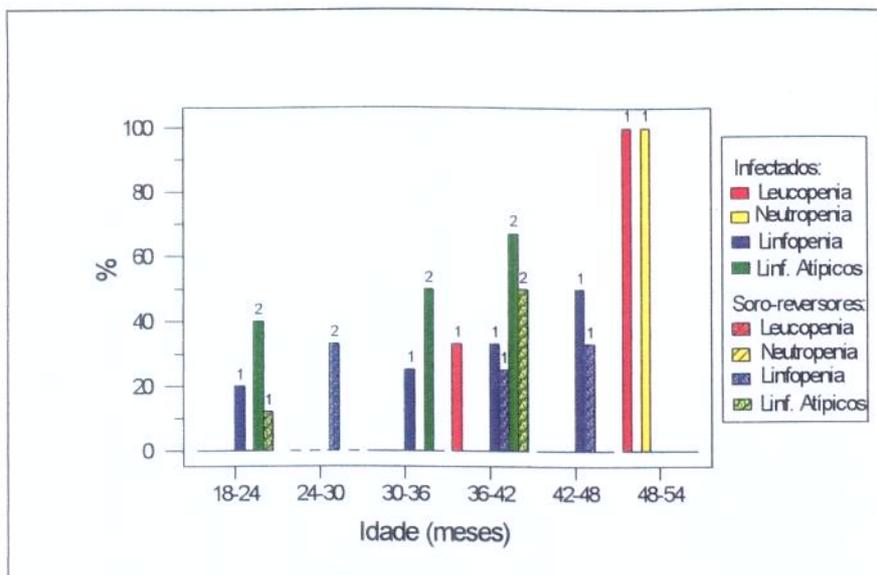


Gráfico 5: Distribuição por faixa etária, de 18 a 54 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras, em relação à evolução da leucopenia, neutropenia, linfopenia e atipia linfocitária.

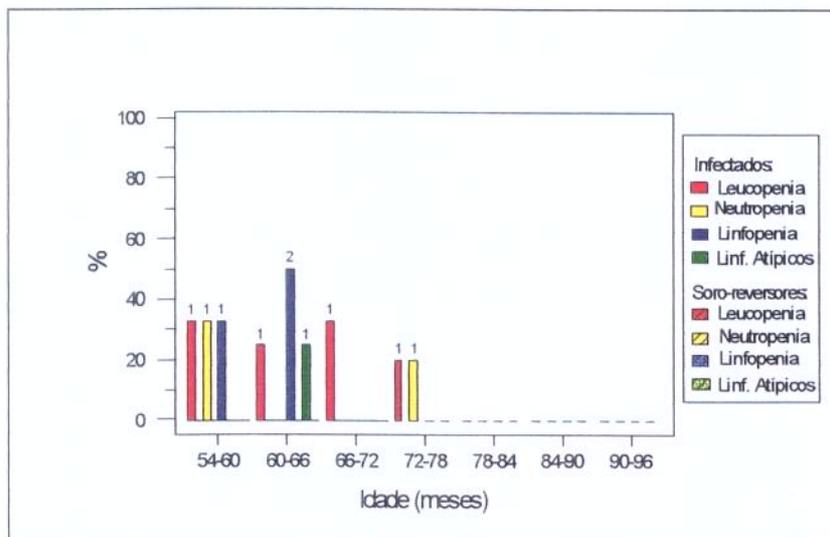


Gráfico 6: Distribuição por faixa etária, de 54 a 96 meses, das crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversoras em relação à evolução da leucopenia, neutropenia, linfopenia e atipia linfocitária.

4.7. ANÁLISE COMPARATIVA DE SÉRIE PLAQUETÁRIA, POR FAIXAS ETÁRIAS

A plaquetose ocorreu, entre 0 e 3 meses, em 33% de ambos os grupos. Dos 3 aos 6 meses, esta não foi observada entre os infectados e ocorreu em 6 soro-reversores (33%). Observamos apenas 1 caso de plaquetose entre os infectados, entre 6 e 9 meses e entre 36 e 42 meses. Há uma tendência de ocorrer em pequeno número de soro-reversores, variando de 2 (14%) a 4 (27%) casos até os 24 meses, e em todas as demais faixas etárias, não ocorreu em nenhum dos grupos.

Quanto à plaquetopenia, foi uma alteração muito pouco freqüente na nossa amostra. Essa alteração ocorreu em 1 caso no grupo de soro-reversores, entre 3 e 6 meses, 9 e 12 meses, 12 e 15 meses. Observamos a plaquetopenia no grupo de infectados, com 1 caso de 72 a 78 meses e aos 84 e 90 meses.

4.8. ANÁLISE COMPARATIVA DAS DOSAGENS DE FERRITINA SÉRICA, FERRO SÉRICO E TIBC.

Realizaram-se 96 dosagens de ferritina sérica na amostra estudada, sendo 28 no grupo de crianças infectadas pelo HIV-1. Observamos, neste grupo, 5 (17,9%) com nível sérico de ferritina abaixo do normal; 16 (57,1%) com nível normal e 7 (25%) com nível elevado.

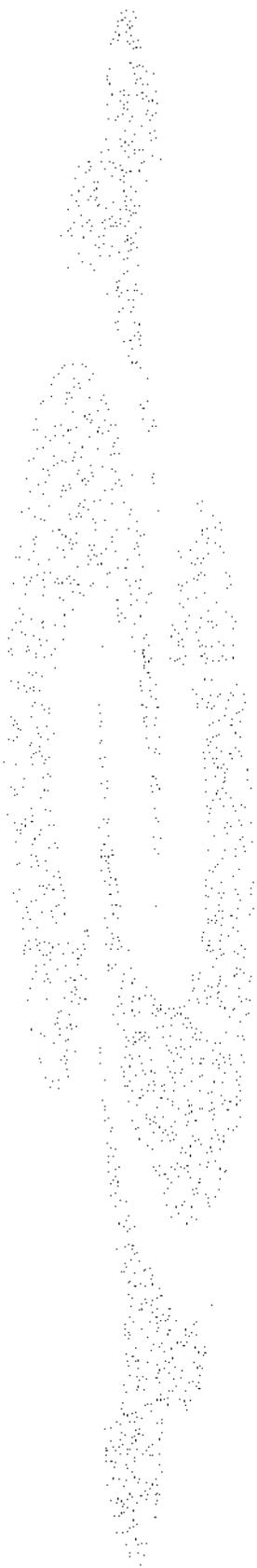
No grupo de crianças não-infectadas, realizamos 68 dosagens de ferritinas séricas. Dentre estas, 11 (16,2%) estavam com valores abaixo do normal; 52 (76,5%) tiveram valores normais e 5 (7,3%) foram elevadas. Ambos os grupos foram similares, quanto ao nível reduzido de ferritina, sendo os valores acima do normal mais freqüentes no grupo de crianças infectadas, porém, sem significância estatística.

O nível sérico de ferro foi obtido em 27 amostras, sendo 14 no grupo de pacientes infectados. Dessas amostras, 7 (50%) estavam com nível abaixo do normal e as outras 7 dentro do valor referido de normalidade.

No grupo de pacientes soro-reversores obtiveram-se 13 dosagens de ferro sérico, sendo 2 (15,4%) com valores abaixo da normalidade, 10 (77%) referidos dentro do normal e 1 apresentou valor acima do esperado para a idade, porém, o paciente estava em uso de sulfato ferroso, concomitante à coleta do exame.

O número de amostras para análise do TIBC foi de 17. Oito exames foram do grupo de crianças infectadas, 4 (50%) apresentaram nível de TIBC elevado e as outras 4, nível normal.

No total de 9 amostras obtidas para TIBC no grupo de soro-reversores, 3 (33,3%) possuíam valores normais e 6 (66,7%) estavam acima do valor de referência.



5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os resultados obtidos mostraram comprometimento pôndero-estatural nos dois grupos de crianças estudadas, sendo um pouco mais acentuado nos soro-reversores em relação aos infectados. De forma distinta, as alterações hematológicas foram observadas com maior frequência entre os pacientes infectados pelo HIV-1, como discutiremos a seguir.

A distribuição da amostra, quanto ao gênero, é bastante simétrica para os soro-reversores e, no grupo de infectados pelo HIV-1, as meninas são mais numerosas (65,4%). Optamos por manter análise dos exames inicialmente com intervalos de três meses, até os dezoito meses, para se ter uma avaliação mais detalhada nessa faixa etária, e também pela grande variação nos valores hematimétricos na infância, sendo maior no período neonatal (LUKENS, 1993). A análise foi comparativa até os 72 meses e, depois dessa idade, as alterações descritas referem-se apenas ao grupo de infectados pelo HIV-1, até os 96 meses.

Nos pacientes infectados, observamos um comprometimento, tanto de peso quanto de estatura, com duas crianças (7,7%) abaixo do segundo Z-escore. Entre os não-infectados, 7 crianças (13,2%) estavam abaixo deste Z-escore na avaliação ponderal e 11 (20,7%) na avaliação estatural. A grande maioria das meninas, com exceção de uma infectada, manifestou esta diminuição de peso e altura no primeiro ano de vida, enquanto todos os meninos tiveram estas manifestações até 30 meses de vida, mostrando alterações precoces do crescimento.

Os dados antropométricos revelaram que os pacientes soro-reversores apresentaram maior comprometimento do que os infectados pelo HIV-1, preponderando a estatura, o que nos reporta à má nutrição crônica. As crianças infectadas, em virtude das condições sociais em que vivem e por freqüentarem regularmente nosso ambulatório, recebiam atendimento de assistente social e de nutricionista, com suportes nutricionais, como cesta básica e leite, enquanto os soro-reversores, com visitas eventuais ao médico, não dispunham da mesma assistência.

Relatos anteriores confirmam deficiência de crescimento em crianças infectadas pelo HIV (SHANNON & AMMANN, 1985; TOVO *et al.*, 1992). ENGLUND *et al.* (1996), analisando 838 crianças, observaram Z-escore de peso para idade acentuadamente diminuído em lactentes infectados, menores de 12 meses de idade, e correlacionou-os com baixa

habilidade cognitiva, porém, não pôde afastar influência de prematuridade. Estes autores concluem que a medida de peso padronizada para cálculo do Z-escore correlacionou-se bem com outros marcadores da infecção pelo HIV e que a alta taxa de anormalidades de crescimento, desenvolvimento e habilidade cognitiva observadas em crianças menores de 30 meses de idade demonstram que estratégias de tratamento devem ser desenvolvidas para intervenção precoce. LEANDRO-MERHI *et al.* (1999) avaliaram 124 crianças filhas de mães infectadas pelo HIV, de 0 a 2 anos, e observaram que o crescimento de crianças infectadas foi muito alterado quando comparado com não-infectados de idades semelhantes.

Os dados sociais similares para os dois grupos de crianças, evidenciam a precariedade da qualidade de vida dessas famílias. Considerando a situação de saúde dos progenitores, os custos e a complexidade do tratamento, o desemprego, o desequilíbrio afetivo na família e algumas vezes a orfandade, acentuam-se as deficiências nutricionais. Tanto a renda *per capita* como a escolaridade dos pais ou responsáveis observados, apesar de serem dados incompletos para a amostra selecionada, fazem-nos supor a realidade das más condições ambientais, sociais e afetivas das crianças deste grupo de estudo. A infecção pelo HIV é uma doença familiar e, freqüentemente, as famílias afetadas estão em desvantagem social e econômica (CHURCH, 1994).

Provavelmente, estas condições são também responsáveis pelo aparecimento precoce de sinais e sintomas observados nestes grupos de crianças. Entre os infectados, 18 crianças (69,2%) tiveram o início das manifestações clínicas até os 12 meses de idade, ou seja, evolução clínica rápida, 7 pacientes (26,9%) tiveram evolução lenta (manifestações após os 12 meses) e um caso indefinido, por ser criança institucionalizada e sem informantes. O diagnóstico mais freqüente nas crianças infectadas pelo HIV-1 foi síndrome linfoproliferativa (38,9%), seguido de pneumopatia crônica (16,6%), hepatoesplenomegalia e síndrome anêmica (11,1%).

Observamos 56,6% das crianças soro-reversoras com anormalidades clínicas detectadas até os 12 meses, sendo a mais freqüente a síndrome anêmica (26,6%), seguida de baixo ganho ponderal (16,7%), refluxo gastro-esofágico e síndrome asmatiforme (10%). Esta morbidade, de forma divergente da antropometria, mostra um maior acometimento das

crianças infectadas pelo HIV-1, provavelmente em decorrência da fisiopatologia própria da doença.

A precocidade dos sintomas foi referida em outros estudos. BLANCHE *et al.* (1989) observaram 117 lactentes, filhos de mães soro-positivas, sendo que neste grupo 32 crianças (27,3%) adquiriram a infecção pelo HIV, destas 30 (93,8% do total de infectados) tiveram manifestações clínicas até os 18 meses de idade e 6 evoluíram para óbito neste mesmo período.

Três anos depois, no EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY (1991), os autores estimam que 83% das crianças infectadas apresentaram características clínicas ou laboratoriais da infecção pelo HIV aos 6 meses de idade, aos 12 meses 26% tinham confirmado o diagnóstico de AIDS e 17% haviam falecido de doenças relacionadas ao HIV. TOVO *et al.* (1992) referem que 81,8% teriam características clínicas da infecção numa mediana de idade de 5 meses (0,03-84 meses), 76,6% com manifestações da doença antes de 1 ano e 88,9% antes de 2 anos, aos 12 meses 12% estariam com AIDS e 17% teriam falecido. O fato de ter a doença diagnosticada antes dos 6 meses de vida estaria relacionado a um pior prognóstico, segundo TURNER *et al.* (1993).

Estudando a história natural da infecção pelo HIV em 2148 crianças com aquisição perinatal, BARNHART *et al.* (1996) concluíram que 68,8% desenvolveram sinais e sintomas até um ano de idade e cerca de 72% evoluíram como sobreviventes de longo prazo (mais do que 5 anos). As crianças progrediram para sintomas moderados no segundo ano de vida e mantiveram-se assim, moderadamente sintomáticos, por mais da metade de suas expectativas de vida. Estes autores preconizam o tratamento precoce, reforçando a necessidade de estabelecê-lo antes da progressão da doença.

Na amostra total, temos 79 pacientes e destes, 26 infectados pelo HIV-1, portanto, 32,9%. Este índice não registra o real risco de infecção de uma criança filha de mãe HIV positiva, pois a clientela do ambulatório de imunodeficiência é constituída de pacientes que chegam ao serviço apresentando sinais e sintomas da doença. Em alguns casos, sem terem recebido assistência durante o parto ou até mesmo sem o diagnóstico prévio da mãe.

O resultado da exposição ao HIV-1 e o subsequente desenvolvimento, ou não, da doença depende de uma interação complexa entre o vírus e o hospedeiro, sendo muito influenciada por fatores ambientais, como infecções concomitantes e (ou) estresse (HEENEY *et al.*, 1997).

O curso da doença estaria influenciado por muitos diferentes fatores: propriedades biológicas do vírus; carga viral; receptores de citocinas que agem como co-receptores para variantes virais indutoras e não-indutoras de sincícia; fatores do hospedeiro como MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein 1 α*) e MIP-1 β (*macrophage inflammatory protein 1 β*); a via de exposição; a natureza do inóculo viral, quer livre de células ou não; a imunidade protetora das mucosas; a presença de linfócitos T-citotóxicos HIV específicos; anticorpos anti-CD4, anti-HLA e outros, assim como a efetividade da função regulatória do MHC I e MHC II (HEENEY *et al.*, 1997).

SHEARER *et al.* (1997) relatam que lactentes com alta carga viral nos primeiros meses de vida tem maior risco de evoluir para rápida progressão da doença. MELLADO *et al.* (1997) referem o fenótipo indutor de sincícia como marcador associado à pior evolução clínica e à progressão imunológica da doença, podendo facilitar a emergência de cepas mutantes em crianças tratadas com AZT. Uma mudança no padrão de citocinas Th1 (IFN γ , IL-2 e TNF β) para Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) tem sido associado com a progressão da AIDS, conforme discutido por FRESNO, KOPF, RIVAS (1997).

Observamos 15 mães nesta amostra que usaram AZT oral na gestação, apenas uma delas usou o AZT endovenoso intraparto e 13 destes conceptos o utilizaram, via oral, por 6 semanas. Dentre os bebês, 3 evoluíram como infectados pelo HIV-1 (20%) e 12 como soro-reversores (80%), estando incluídos neste último grupo os dois recém-nascidos que não receberam o tratamento profilático com AZT.

Os resultados apresentados pelo CDC (1994a) e por CONNOR & MOFENSON (1995), sobre o protocolo ACTG 076, mostram que a proporção de lactentes infectados, aos 18 meses, no grupo que não recebeu a medicação foi de 25,5%. No grupo que recebeu tratamento com AZT (durante na gestação, no parto e o recém-nascido) a taxa foi de 8,3%, correspondendo a uma redução relativa de 67,5% na transmissão vertical. Nossos resultados

constituem evidência para este fato, embora a casuística não nos permita afirmar que houve a mesma redução na aquisição perinatal.

A frequência de contaminação pelo HIV-1 *in útero* ocorre em 35% dos casos (em 95% destes, até 59 dias antes do parto) e em 65% no momento do parto, segundo estimativa de ROUZIOUX *et al.* (1993). Corroborando estes dados, MOFENSON (1994) refere que a transmissão do HIV-1 ocorre, em 40 a 80 % dos casos, próximo ou durante o nascimento. Métodos mais modernos, como PCR em sangue de cordão umbilical e pesquisa de linfócitos T CD8+DR+, em lactentes com cultura para HIV positiva (antes de 7 dias de vida), tentam diferenciar os bebês cuja aquisição foi intra-uterina ou intraparto (BIGGAR *et al.*, 1997; RICH *et al.*, 1997).

Porém, apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento precoce das mães, durante o período gestacional, bem como dos recém-nascidos, persiste um aumento assustador de crianças com AIDS, pelo aumento do número de mulheres infectadas, em fase reprodutiva, sem a devida assistência (STONEBURNER *et al.*, 1994).

Quanto ao aleitamento materno, observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com 61,5% das crianças infectadas tendo recebido aleitamento materno e apenas 15,1% dos soro-reversores. Em 1989, estudo prospectivo de BLANCHE *et al.* registrou que em 6 crianças amamentadas, cinco (83%) evoluíram para infecção, em contraste com 25 no grupo de 99 (25%) que não recebeu aleitamento materno. Paradoxalmente, a ONU recomendou a manutenção do aleitamento materno por mães infectadas pelo HIV-1 em situações de baixa renda, nos países em desenvolvimento e a suspensão deste tipo de aleitamento nos países desenvolvidos (OMS, 1992). Contudo, na África, não houve redução da morbidade, nem da mortalidade por AIDS nas crianças amamentadas (BOBAT *et al.*, 1997). Este mesmo autor refere aumento progressivo na taxa de transmissão vertical, com o aumento do tempo de aleitamento materno exclusivo de 1, 2 e 3 meses para 45, 64 e 75% respectivamente. NEWELL (1998), discutindo os mecanismos de transmissão do HIV-1 da mãe à criança, salienta que a maior parte dos casos ocorre no final da gravidez e intraparto, reforçando o que já foi afirmado previamente, e confirma que o aleitamento materno acrescenta um risco adicional substancial à infecção do concepto.

Passando às alterações hematológicas especificamente, os pacientes com infecção pelo HIV-1, embora sem anemia até os 3 meses, tiveram 100% de macrocitose e até os 9 meses não apresentaram mais esta alteração. Há diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) na faixa etária de 9 a 12 meses, com aumento do tamanho das hemáceas em 33% dos infectados e nenhum dos soro-reversores. Esta provavelmente decorre do uso profilático do AZT nas primeiras 6 semanas de vida e do uso terapêutico deste, na evolução da doença (PIZZO *et al.*, 1988), assim como do SMX-TMP (MANDELL & SANDE, 1991).

Nas crianças infectadas pelo HIV-1 observamos anemia microcítica e hipocrômica, a partir do 3º mês. Aos 9 meses e aos 30 meses, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$), com maior frequência de anemia entre os infectados.

No grupo de crianças soro-reversoras, nos primeiros 3 meses, a anemia manifestase com microcitose e hipocromia, mas também com macrocitose (56%). Após os 3 meses, a anemia foi microcítica e hipocrômica em toda a evolução.

A diferença na frequência de hipocromia alcança significância estatística aos 30 meses, com 75% nas crianças infectadas e nenhum dos soro-reversores apresentando esta alteração.

De acordo com os relatos de literatura, o tipo de anemia, que predomina nas crianças infectadas, é microcítica (56%) e hipocrômica (40%). Nos adultos, ela é mais relacionada à anemia das doenças crônicas, predominando a normocítica e normocrômica. Outras alterações de forma, como anisocitose e poiquilocitose, são frequentes, ocorrendo na maioria dos pacientes (PERKOCHA & RODGERS, 1988; ELLAURIE *et al.* 1990; DOUKAS, 1992; SEARS, 1992). Esta avaliação fica um pouco mais complexa entre as crianças, já que a microcitose é fisiológica nos primeiros anos de vida (KOERPER & MENTZER, 1976; ABSHIRE, 1996) e “somente a partir da adolescência os valores do VCM passam a ser comparáveis aos dos adultos” (BRANDALISE & MATSUDA, 1981).

Quanto ao nível sérico de ferritina, as crianças infectadas pelo HIV-1 apresentaram valores mais elevados do que os soro-reversores, mas sem significância estatística. O ferro sérico diminuído foi observado em apenas 7 amostras de crianças

infectadas e duas das soro-reversoras, provavelmente porque havia 50% dos pacientes infectados e 37,7% dos soro-reversores recebendo sulfato ferroso, por via oral.

Estes dados permitem-nos concluir que 19 pacientes infectados (73,1%) tiveram anemia, e destes, 4 podem ser considerados anemia das doenças crônicas, 2 apresentaram anemia ferropriva e um paciente teve uma única amostra de ferritina sérica baixa, porém, sem anemia detectada ao hemograma.

A avaliação do estoque de ferro na AIDS, de modo ideal deveria ser feito a nível medular, uma vez que a dosagem sérica de ferro, ferritina e transferrina podem não ser adequados (PERKOCHA & RODGERS, 1988). Por outro lado, CASTALDO *et al.* (1996) estudaram a deficiência de ferro em crianças com infecção pelo HIV, sua relação com má absorção intestinal e contribuição para surgimento da anemia. Determinaram o nível sérico de ferro (antes e após o uso de sulfato ferroso oral), da xylosemia e também a concentração de gorduras e de alpha 1-antitripsina nas fezes. Observaram baixos níveis de ferro em 48% dos pacientes e de hemoglobina em 66%, sendo que na maioria havia também anemia. Concluem que a deficiência de ferro é uma característica principal da infecção pelo HIV, relacionada à má absorção intestinal, e conseqüente anemia.

No grupo de crianças soro-reversoras, observamos 22 com anemia (41,5%), sendo 5 delas com anemia ferropriva e uma com anemia das doenças crônicas e com diagnóstico de CMV aos 4 meses de vida.

Analisando comparativamente os dois grupos de pacientes, observamos anemia em 73,1% dos pacientes infectados pelo HIV-1 e em 41,5% dos soro-reversores, com diferença estatisticamente significativa. Não houve contudo, associação, entre anemia e a categoria clínico-imunológica, provavelmente porque estes pacientes não estavam em fase avançada de doença, como a observada em outro grupo que incluía crianças na categoria 'C' (BORTOLAIA, SILVA, VILELA, 1999). Conforme referido por ELLAURIE *et al.* (1990), a anemia é, de fato, importante indicador de progressão da doença. Quanto mais avançado o estado clínico e imunológico dos pacientes, maior sua freqüência. A importância da avaliação dos dados hematológicos revela-se também pela falta de diagnóstico clínico registrados nos prontuários médicos.

A hipoferremia é importante na patogênese da anemia das doenças crônicas e é proporcional à gravidade da doença. Tal alteração decorre de diversos fatores, entre eles uma menor absorção intestinal pela diminuição da liberação de ferro das células da mucosa intestinal para a corrente sanguínea. Na fisiopatologia da doença, o macrófago liga-se ao ferro excessivamente, prejudicando sua liberação na medula óssea. Há um aumento da produção de apoferritina na inflamação e esta se liga ao ferro intracelular. Portanto, o organismo é forçado a usar o ferro menos disponível, como o que está ligado à ferritina (FILLET, COOK, FINCH, 1990). Com a evolução do processo inflamatório há acúmulo de peróxido de hidrogênio e conversão de ferritina em hemossiderina, que também se liga ao ferro. As citocinas envolvidas nesse processo são a IL-1 e TNF- α , ambas podem inibir a eritropoiese diretamente e diminuir a produção de eritropoietina. Ocorre, portanto, uma eritropoiese limitada pelo ferro e pela disponibilidade de eritropoietina. Especula-se sobre um estado de vasodilatação na anemia das doenças crônicas que levaria, também, a uma diminuição aparente da hemoglobina (ABSHIRE, 1996).

Embora um decréscimo no incremento da resposta à eritropoietina possa contribuir para a eritropoiese diminuída na anemia das doenças crônicas, não pode ser considerado como causa primária, pois os níveis de eritropoietina são maiores que os vistos em indivíduos sem anemia. A falha da medula óssea em responder a estes aumentos é que devem ser consideradas a razão primária para esta anemia, segundo MEANS & KRANTZ (1992). Além dessas duas citocinas supracitadas, estes autores referem a presença de linfócitos T e a mediação do IFN- γ inibindo diretamente a formação de CFU-E (*erythroid colony-forming units*), juntamente com ação de IFN- β , IFN- α , IL-6 e TGF β . Concluem que, na patogênese da anemia das doenças crônicas, há uma grande interação de citocinas.

O íon ferro, além de seu papel na anemia das doenças crônicas, também é muito importante para a multiplicação e essencial para o crescimento de organismos, participando da estrutura de várias enzimas e proteínas (NEWMAN *et al.*, 1995). Trabalhos diversos demonstram sua importância na multiplicação de parasitas intracelulares e sua relação com atividade fungicida e bactericida de células fagocitárias (LOO & LALONDE, 1984; BYRD & HORWITZ, 1989; ALFORD *et al.*, 1991; NEWMAN *et al.*, 1994; CANO *et al.*, 1994).

A ferritina sérica está aumentada em estados inflamatórios agudos e crônicos (LIPSCHITZ *et al.*, 1974) e nos casos de AIDS avançada. ELLAURIE & RUBINSTEIN (1994) referem que a ferritina foi mais elevada quando havia infecção oportunista e seus níveis crescentes precediam ou acompanhavam a progressão da doença, podendo ser um marcador útil para monitorar a evolução da infecção e a eficácia terapêutica.

Passando especificamente à etiologia da anemia em crianças infectadas pelo HIV, esta ainda é controversa e pode estar relacionada a um efeito direto do HIV-1 (DOUKAS, 1992) e ao acometimento de células do estroma medular, alterando seu microambiente (SCADDEN *et al.*, 1990). McGINNISS *et al.* (1986) relatam a presença de anticorpos anti-eritrócitos (em 18 pacientes com AIDS, 64% apresentaram anti-i, 32% auto-anti-u e 43% teste antiglobulina direto positivo) com aumento da destruição periférica das hemáceas, o que não foi confirmado por outros autores, como VAN DER LELIE *et al.* (1987).

A infecção pelo HIV-1 de células progenitoras hematopoiéticas foi postulada por alguns pesquisadores (ZON & GROOPMAN, 1988; SCADDEN *et al.*, 1989). DONAHUE *et al.* (1987) observaram que a medula óssea de doadores soronegativos poderia ser infectada *in vitro* e que colônias progenitoras mielóides derivadas de medula óssea infectada pelo HIV liberavam vírus quando cultivadas, *in vitro*. Outros porém, como MOLINA *et al.* (1990), não conseguiram provar a infecção destes progenitores quer *in vivo* ou *in vitro*.

O descontrole da eritropoiese com anormalidades de funções das citocinas, como resposta inadequada de eritropoietina, IL-1 e contra IL-1, IL-3, IL-6, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, TNF- α / TNF RI e RII (receptores de TNF- α), que tem função de inibição ou supressão da regulação da produção das hemáceas e de granulócitos, também faz parte das causas da anemia das doenças crônicas, como já detalhamos (MEANS & KRANTZ, 1992; ERICKSON & QUESENBERRY, 1992), e também da anemia na infecção pelo HIV (DOUKAS, 1992; KREUZER *et al.*, 1997).

Os agentes oportunistas também estão relacionados à etiologia da anemia na infecção pelo HIV. O parvovírus B19 acomete especificamente a série vermelha, como já foi descrito por FRICKHOFEN *et al.* (1990), além do MAI e CMV, que habitualmente causam neutropenia antes da anemia (PERKOCHA & RODGERS, 1988; DOUKAS, 1992; MUELLER, 1994).

A associação entre anemia e antiretrovirais foi muito estudada por pesquisadores como PIZZO *et al.* (1988), DOUKAS (1992) e o WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY (1993). Esta manifesta-se em até 25% dos adultos, mesmo com baixas doses de AZT, segundo FISCHL *et al.* (1990a). O ciclo biológico do vírus é intracelular e as drogas antiretrovirais têm como principal objetivo controlar ou eliminar a replicação do vírus, diminuindo sua disseminação para células não infectadas (HASELTINE, 1989). Os antiretrovirais tem como alvo os mecanismos celulares usados pelo vírus, como a RNA polimerase e outras enzimas, interferindo diretamente na função celular normal e resultando em toxicidades diversas, inclusive para a medula óssea (MUELLER, 1994).

Passando para a série branca, a atipia linfocitária foi a anormalidade mais freqüente antes de 1 ano de idade, para as crianças infectadas pelo HIV-1. Entre 6 e 9 meses, há uma maior freqüência, em termos percentuais, nos pacientes infectados, com significância estatística e, após os 18 meses, observamos mais linfócitos atípicos neste grupo. Tal achado pode estar relacionado, além do próprio HIV-1, à infecção pelo CMV ou EBV (*Epstein baar* vírus), ambas de alta incidência na infância em nosso meio (CONCEIÇÃO, FOCACCIA, VERONESI, 1991; LECOUR, 1991) e também nas crianças com AIDS (SHANNON & AMMANN, 1985).

A linfopenia foi mais freqüente após os 12 meses e predominou sobre a leucopenia, ocorrendo também mais precocemente. Houve significância estatística na diferença da freqüência de linfopenia nos dois grupos, entre 15 e 18 meses (75% dos infectados e 7% dos soro-reversores). Não observamos associação significativa da linfopenia com a categoria clínico-imunológica.

Em indivíduos normais a porcentagem de linfócitos T, CD4+ e CD8+, aumenta com a idade, ao passo que os linfócitos B mantêm um padrão mais regular (HANNET *et al.*, 1992). A depleção dos linfócitos T CD4+ é um marcador de progressão da infecção pelo HIV-1 e serve de referencial para profilaxia de infecções oportunistas, como por exemplo pelo *Pneumocistis carinii*, e da terapêutica da própria doença (MOLINA *et al.*, 1990; SCADDEN, 1996).

A depleção de linfócitos T na infecção pelo HIV-1 tem como principais mecanismos imunológicos a linfocitotoxicidade mediada por células, por anticorpos e pelo complemento e a apoptose (ROSENBERG & FAUCI, 1994). Estes eventos, que podem favorecer o estabelecimento e propagação da infecção pelo HIV ao longo do tempo, não ocorrem no sangue periférico. São os órgãos linfóides o sítio anatômico primário para estabelecimento e propagação da infecção pelo HIV, onde este permanece latente mesmo por longos períodos de tempo (GRAZIOSI *et al.*, 1993).

Estudos de citotoxicidade em crianças infectadas pelo HIV-1 são numerosos, já que este vírus é eliminado principalmente por linfócitos T citotóxicos (BACHMANN & ZINKERNAGEL, 1996). LUZURIAGA *et al.* (1991), estudando respostas citotóxicas específicas ao *gag* do HIV (proteínas do capsídio), a maioria mediada por T CD8+, observaram sua presença em 4 (80%) dos pacientes hemofílicos e em 3 (25%) dos pacientes com infecção vertical. Concluem que a citotoxicidade deficiente pode explicar, em parte, a evolução mais rápida da doença após infecção perinatal. BUSEYNE *et al.* (1993) detectaram diferenças no padrão de citotoxicidade de células T *in vivo*, (quanto às proteínas *env*, *gag* e *pol*) comparando diferentes estágios evolutivos da AIDS em crianças, porém, *in vitro*, estas respostas foram observadas em qualquer estágio da doença, mesmo com baixas contagens de CD4. Este autor discute que o período assintomático mais curto nas crianças pode estar relacionado a diferenças no controle imune do hospedeiro sobre a replicação viral.

ROWLAND-JONES *et al.* (1993) detectaram o aparecimento transitório de linfócitos T citotóxicos (CTL) específicos para HIV em bebê exposto e não infectado. McFARLAND *et al.* (1993) detectaram em uma criança com infecção vertical, sobrevivente de longo prazo, precursores de CTL específicos para HIV, embora estas estivessem ausentes nas formas circulantes e ativadas. Ambos os trabalhos discutem o papel protetor destas células à infecção pelo HIV.

KOOPMAN *et al.* (1997) estudaram a expressão de granzima B, presente em grânulos citotóxicos de células NK e de CTL, visando analisar o seu papel nos linfonodos de pacientes infectados pelo HIV. Observaram aumento de 20 vezes no percentual de células T CD8+ expressando granzima B, no centro germinativo e em áreas interfoliculares em relação aos controles, independente do estágio da doença. Concluem que grande número de

CTL competentes está presente nos tecidos linfóides, agindo como mediador de destruição da função imune durante a infecção pelo HIV.

FROEBEL *et al.* (1997), comparando dois pacientes infectados que evoluíram de forma estável até os 7 anos de idade, observaram, em um resposta de CTL específica para o HIV vigorosa, *in vitro*, e o outro não apresentava este padrão. Evolutivamente, o primeiro manifestou queda de CD4, aumento e flutuação da carga viral e óbito. O segundo permaneceu estável e investigações mais detalhadas mostraram que o paciente era heterozigoto para o receptor CCR-5 e era HLA-B49-. Os autores questionam o papel dos CTL na manutenção da estabilidade da doença e sugerem a necessidade de investigações imunológicas à luz da genética do paciente.

Estudos de citotoxicidade mais recentes analisam a possibilidade de obter um regime vacinal combinado, no qual um dos componentes desencadeie resposta de citotoxicidade e o outro a produção de anticorpos neutralizantes (COREY *et al.*, 1998).

Um outro mecanismos mediado pelo HIV, a apoptose, tem relevância na deleção de células TCD4+ *helper*, tanto em células infectadas, como não infectadas pelo vírus. A interação receptor-ligante CD95 / APO -1 / Fas é a chave reguladora da apoptose de células T, tendo sido estudada em 33 crianças e adolescentes infectados pelo HIV, por BÖHLER *et al.* (1997). A perda de células T CD4+ *in vivo* foi concomitante ao aumento de células T com elevado nível de expressão de CD95 e conseqüente aumento na apoptose. Os autores concluem que um distúrbio na regulação do sistema CD95 pode ter um papel importante no desenvolvimento da imunodeficiência no curso da infecção pelo HIV-1 em crianças.

Estudos recentes sugerem que há um mecanismo homeostático para o número total de linfócitos T CD3+, independente da perda de células T CD4+ ou CD8+. No caso da AIDS, em que há uma contínua deleção de células T CD4+, haveria uma tendência à linfocitose de T CD8+ (AMADORI, ZAMARCHI, CHIECO-BIANCHI, 1996). O timo, que tem um papel crucial no desenvolvimento e maturação funcional das células T (GELFAND & FINKEL, 1996; GEORGE & RITTER, 1996), atende a essa demanda até que ocorra uma exaustão, ocasião em que se detecta linfopenia periférica (AMADORI *et al.*, 1996), como a verificada na nossa casuística, após os 12 meses de idade.

KOURTIS *et al.* (1996) estudaram os fenótipos de células T de 5 lactentes com Síndrome de DiGeorge, 59 com infecção perinatal pelo HIV e 168 soro-reversores. Os resultados mostraram que o “perfil tímico” da Síndrome de DiGeorge ocorreu em 17 crianças infectadas, que evoluíram com elevada morbidade e com maior mortalidade, de forma estatisticamente significativa. Sugerem que estas seriam as candidatas à terapêutica antiretroviral mais precoce e à “tentativa de reconstituição imune”.

NAHMIAS *et al.* (1998) referem evolução semelhante em 256 lactentes infectados, com maior mortalidade do grupo de infectados com disfunção tímica. Dentro deste grupo diferenciaram os infectados intra-útero, que apresentaram mortalidade maior que os infectados intra-parto (70% vs. 37% aos 2 anos). Este perfil de deficiência tímica foi independente da carga viral, parecendo estar relacionado a cepas particulares de HIV e tempo de transmissão, explicando desta forma a variação na patogênese e nos padrões de progressão da doença.

Até mesmo o timo de indivíduos adultos infectados tratados com “terapia antiretroviral altamente ativa” recuperaram a sua função, na maioria dos casos, após o tratamento (DOUEK *et al.*, 1998).

Células dendríticas tímicas humanas primárias, quando infectadas por cepas de HIV, secretam fatores solúveis citotóxicos que podem induzir a morte de timócitos (BEAULIEU *et al.*, 1998). Timócitos purificados do subtipo CD4+, CD8+ e células mononucleares ativadas são susceptíveis a esta atividade citotóxica, enquanto células mononucleares não ativadas são resistentes. Os dados sugerem que o FasL e o TNF α participam do processo de morte celular. Estas observações *in vitro* fornecem um modelo plausível de como as células dendríticas infectadas pelo HIV tem um papel *in vivo* na indução de morte dos timócitos não infectados.

Retomando os resultados observados, a leucocitose ocorreu raramente entre os soro-reversores e não foi observada entre as crianças infectadas mesmo em vigência de quadros infecciosos. A leucopenia e a neutropenia foram mais frequentes nas crianças infectadas pelo HIV-1, sendo mais evidentes após os 36 meses e após os 48 meses,

respectivamente. De acordo com SUAREZ *et al.* (1994) os PMN são as células que mantêm normal a contagem total dos glóbulos brancos.

A etiologia da neutropenia pode estar relacionada à supressão da hematopoiese, segundo ZON & GOOPMAN (1988) e SCADDEN (1996) ou conseqüente à ação de drogas, como o AZT, que embora contribua para aumentar o número de linfócitos T CD4+, pode causar mielotoxicidade. Anticorpos anti-neutrófilos podem estar presentes, sendo referidos por VAN DER LELIE *et al.* (1987) em 50% dos pacientes e por WEINBERG *et al.* (1997) em 62%. Em ambos os trabalhos não houve associação com a presença de neutropenia.

A eosinofilia foi eventual em ambos os grupos analisados e pode estar relacionada à presença de parasitose intestinal, à sensibilização dos pacientes aos medicamentos ou à mudança para um padrão de citocinas do tipo Th2. Entretanto, não encontramos dados de literatura referentes especificamente a esta alteração em crianças infectadas pelo HIV-1.

A monocitose ocorreu com maior freqüência entre os infectados, durante todo o primeiro ano de vida, com diferença estatisticamente significativa entre 9 e 12 meses. Após esta idade, não observamos distinção entre os grupos. Estas células são infectadas pelo HIV e nelas ele se replica, atuam também como apresentadoras de antígeno para ativação dos linfócitos-T e esta função está comprometida na AIDS, assim como sua quimiotaxia e citotoxicidade (ROSENBERG & FAUCI, 1994).

Os mecanismos adaptativos, que o HIV usa na infecção dos monócitos, permitem que este vírus escape à vigilância imunológica e explore os recursos próprios do hospedeiro, de forma semelhante a outros patógenos intracelulares (DAMIAN, 1997). Para a entrada do vírus nesta célula, além da expressão do receptor CD4 na membrana celular, sabe-se que existem ao menos 2 tipos de co-receptores maiores para o HIV-1. O receptor de citocina CXCR-4 para as espécies “linfotrópicas” e o CCR-5 / CCR-3 para as espécies com tropismo pelos macrófagos/monócitos (RUSSO-MARIE, 1997).

Estudo recente procura elucidar a relação destes receptores de citocinas e a base molecular da infecção pelo HIV-1 nas células progenitoras hematopoiéticas periféricas e nas demais células que dela originarão. Pelos estudos de infectividade do HIV, os autores

concluem que as espécies com tropismo pelos macrófagos podem eficientemente infectar células CD34 diferenciadas (estas células expressam os receptores CD4, CXCR-4 e CCR-5 apenas após sua diferenciação). De forma distinta, as espécies “linfotrópicas” para T não conseguem infectar as células CD34 antes e tampouco após a indução dos receptores e co-receptores. Sugerem que a infecção do HIV-1 nas células CD34 e sua progênie depende da expressão do CD4, tanto quanto de certos co-receptores de citocinas (ZHAO *et al.*, 1998).

Apesar de não ser o propósito do presente trabalho discutir a terapêutica das alterações hematológicas presentes na AIDS, gostaríamos de registrar que o uso de eritropoietina, de fatores estimuladores de crescimento de colônias hematopoiéticas (GM-CSF, G-CSF e M-CSF) e interleucinas estão sendo cada vez mais estudados e estabelecidos como opção terapêutica (FISCHL *et al.*, 1990b; CENTER, KORNFIELD, CRUIKSHANK, 1996; HOELZER, 1997; IACONO *et al.*, 1997).

Passando a analisar a série plaquetária, observou-se plaquetose eventualmente nos dois grupos de crianças. Dados de literatura referem que o AZT pode causar apenas trombocitose leve (PERKOCHA & RODGERS, 1988). Em crianças normais pode decorrer de um descontrole da produção da medula óssea após infecções, especialmente meningite, em consequência de deficiência de ferro ou vitamina E (MANCO-JOHNSON, 1996).

Observamos poucos casos de plaquetopenia, com um caso eventual nos sororeversores até os 15 meses e nos infectados após os 72 meses. Embora não haja associação entre a gravidade da trombocitopenia e a progressão da infecção pelo HIV, esta é mais freqüente em estágios mais avançados da doença (SUAREZ *et al.*, 1994). Tal dado pode explicar, em parte, a baixa freqüência desta alteração verificada na nossa amostra, já que não temos crianças incluídas na classificação ‘C’.

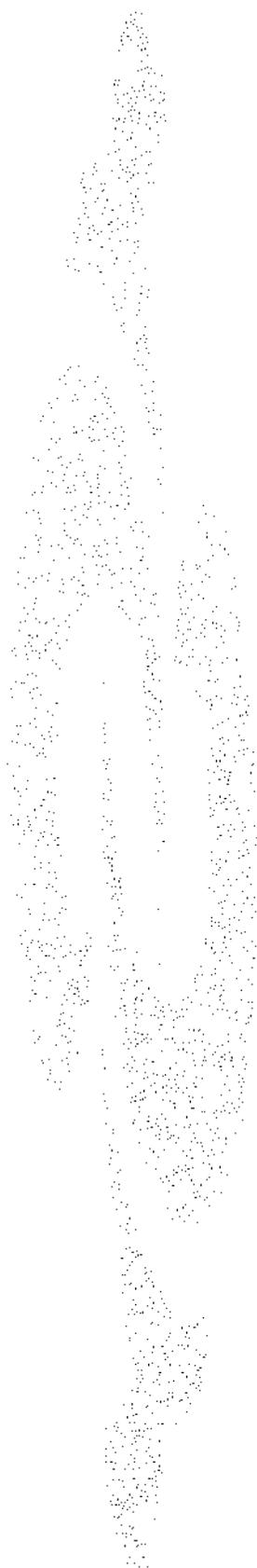
ELLAURIE *et al.* (1990) referem que as complicações hemorrágicas nas crianças trombocitopênicas são mais freqüentes do que nos adultos, ocorrendo naquelas cuja contagem é relativamente alta e podem decorrer de vasculite associada ao HIV.

A fisiopatologia da trombocitopenia ainda não está completamente estabelecida. Autores como PERKOCHA & RODGERS (1988) e SCADDEN *et al.* (1989) acreditam haver destruição periférica por mecanismo auto-imune, semelhante à púrpura trombocitopênica idiopática. Anticorpos anti-plaquetas foram observados, porém, sem uma associação direta com a presença de trombocitopenia (MURPHY *et al.*, 1987; ZON & GROOPMAN, 1988; SCADDEN *et al.* 1989; RIGAUD *et al.*, 1992). Tais anticorpos, que VAN DER LELIE *et al.* (1987) referem ser mais freqüentemente do tipo IgG, mas também do tipo IgM e IgA, juntamente com o complemento, aderem à superfície das plaquetas dos indivíduos infectados pelo HIV e facilitam o reconhecimento destas, podendo contribuir para seu seqüestro pelo sistema retículo-endotelial. Além disso, o fato de altas doses de imunoglobulinas controlarem temporariamente a plaquetopenia, deve-se a um bloqueio no receptor Fc nos sítios de ligação do sistema retículo-endotelial (MUELLER, 1994).

Outros autores mostraram diminuição na produção de plaquetas, decorrentes tanto da infecção do HIV nos megacariócitos, visto que eles expressam receptor CD4 (SAKAGUCHI, SATO, GROOPMAN, 1991), como de uma baixa produção local de GM-CSF e alterações estruturais destas células, conforme referem ZAULI *et al.* (1991). Há descrição de casos de púrpura trombocitopênica trombótica em pacientes infectados pelo HIV e casos que cursam com trombocitopenia concomitantes a infecções agudas, como sépsis acompanhadas de CIVD (MUELLER, 1994).

Os mecanismos dessas alterações hematológicas foram estudados por muitos autores e ELLAURIE *et al.* (1990) sugerem que estas são mais freqüentes e mais graves nas crianças do que nos adultos.

A anemia, a atipia linfocitária, a linfopenia e a monocitose vistas neste estudo são, provavelmente, a expressão no sangue periférico de mecanismos de morte celular, descontrole do sistema imune e da produção inadequada de citocinas, com descontrole da hematopoiese.

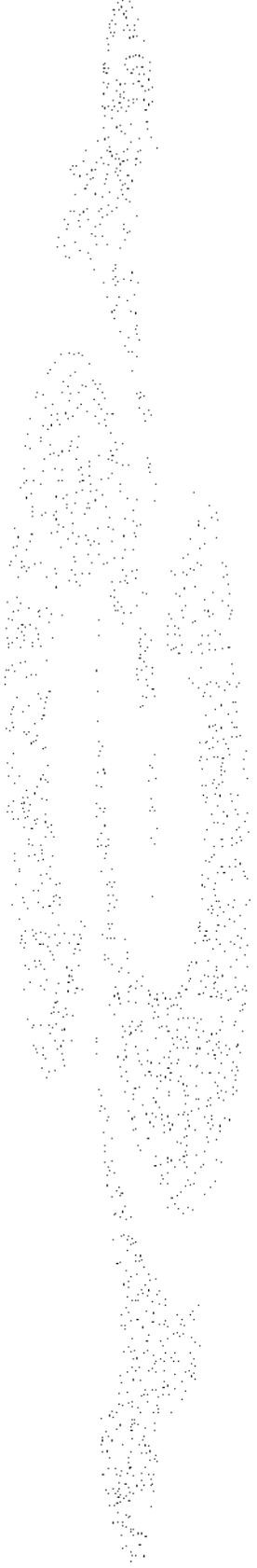


6. CONCLUSÃO

1. Houve comprometimento pândero-estatural nas crianças infectadas pelo HIV-1 e soro-reversores, sendo pouco mais acentuado no segundo grupo. O comprometimento da qualidade de vida foi semelhante nos dois grupos, com baixa renda *per capita* e escolaridade.
2. Em 69,2% dos infectados as manifestações clínicas da doença ocorreram antes dos 12 meses de idade.
3. A participação das mães no protocolo ACTG 076 contribuiu para uma redução na taxa de transmissão do HIV-1.
4. Houve associação entre o aleitamento materno e a evolução para infecção pelo HIV-1.
5. O grupo de infectados pelo HIV-1 mostrou diferença estatisticamente significativa, nas seguintes alterações hematológicas:
 - anemia, aos 9 -12 meses, 30 - 36 meses;
 - hipocromia, aos 30 - 36 meses;
 - macrocitose, aos 9 -12 meses;
 - atipia linfocitária, aos 6 - 9 meses;
 - linfopenia, aos 15 -18 meses;
 - monocitose, aos 9 -12 meses.

Houve uma tendência de maior elevação do nível sérico de ferritina nas crianças infectadas pelo HIV-1, sem significância estatística.

6. Não houve associação entre categoria clínico-imunológica e frequência de anemia ou linfopenia.
7. O tipo de anemia predominante foi microcítica e hipocrômica em ambos os grupos. Houve associação entre o tipo de evolução e a frequência de anemia, predominando entre os infectados pelo HIV-1, de forma significativa. Neste grupo de pacientes, a etiologia mais frequente foi a da anemia das doenças crônicas e nos soro-reversores, a anemia ferropriva.



7. ABSTRACT

Hematologic alterations are frequent in AIDS, anemia being the most commonly reported. In this study we analysed 79 children, whose mothers were infected with HIV-1. Of these, 26 were infected perinatally and 53 were exposed but uninfected children (seroreverters). The clinical follow-up of these children was carried out at the Immunodeficiency division at the Clinical Hospital - State University of Campinas, Unicamp.

The aim of the study was to analyse clinical and laboratory aspects of these children, especially complete blood counts, and to compare both groups. We intended to verify: the percentage of children with early clinical manifestations under one year of age; the association between infection with HIV-1 and the use of AZT during pregnancy; breast feeding; serum ferritin levels; the presence of anemia and lymphopenia. The results showed failure to thrive in both groups, a little more accentuated among the seroreverters. Also, in both groups there was an inadequate quality of life.

The human immunodeficiency virus pediatric classification system, clinical category, showed: 4 children in category N; 7 in category A and 15 in category B. Clinical manifestations under 12 months of age were seen in 18 infected children (69.2%). They developed preferentially lymphoproliferative syndrome. Uninfected children had preferentially anemia.

Among the children of the 15 mothers who took AZT during pregnancy, three developed HIV-1 infection. Breast feeding was observed in 16 infected children (61.5%) and in 8 (15.1%) of the seroreverters.

The hematological alterations predominated among the infected children, mainly anemia, with significant statistical difference in relation to the seroreverters. The etiology of anemia in the infected children was the same as that of a chronic disease while in the uninfected it was iron deficiency.

A statistically significant association between ferritin levels and HIV-1 infection or of the immunologic and clinical classification with anemia and lymphopenia was not observed.



**8. REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

- ABSHIRE, T.C. - The anemia of inflammation. A common cause of childhood anemia. **Ped Clin N Am**, 43 (3): 623-637, 1996 .
- ACTG 152 - AIDS Clinical Trials Group. San Francisco. **NIAID**. National Institute of Allergy and Infectious Disease, 1996.
- ALFORD, C.E.; KING, T.E.Jr.; CAMPBELL, P.A. - Role of transferrin, transferrin receptors, and iron in macrophage listericidal activity. **J Exp Med**, 174: 459-466, 1991.
- AMADORI, A.; ZAMARCHI, R.; CHIECO-BIANCHI, L. - CD4:CD8 ratio and HIV infection: the 'tap-and-drain' hypothesis. **Immunol Today**, 17(9): 414-417, 1996.
- BACHMANN, M.F. & ZINKERNAGEL, R.M. - The influence of virus structure on antibody responses and virus serotype formation. **Immunol Today**, 17(12): 553-558, 1996.
- BALOTTA, C.; COLOMBO, C.; COLUCCI, G.; VIGANO, A.; RIVA, C.; PAPAGNO, L.; VIOLIN, M.; CRUPI, L.; BRICALLI, D.; SALVAGGIO, A.; MORONI, M.; PRINCIPI, N.; GALLI, M. - Plasma viremia and virus phenotype are correlates of disease progression in vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children. **Pediatr Infect Dis J**, 16 (2): 205-211,1997.
- BARNHART, H.X.; CALDWELL, M.B.; THOMAS, P.; MASCOLA, L.; ORTIZ, I.; HSU, H.; SCHULTE, J.; PARROTT, R.; MALDONADO, Y.; BYERS, R. and THE PEDIATRIC SPECTRUM OF DISEASE CLINICAL CONSORTIUM - Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the pediatric spectrum disease project. **Pediatrics**, 97(5): 710-716, 1996.
- BEAULIEU, S.; LAFONTAINE, M.; RICHER, M.; COURCHESNE, I.; COHEN, E.A.; BERGERON, D. - Characterization of cytotoxic factor(s) released from thymic dendritic cells upon human immunodeficiency virus type 1 infection. **Virology**, 241(2): 285-297, 1998.

- BIGGAR, R.J.; MTIMAVALYE, L.; JUSTESEN, A.; BROADHEAD, R.; MILEY, W.; WATERS, D.; GOEDERT, J.J.; CHIPHANGWI, J.D.; TAHA, T.E.; MIOTTI, P.G. - Does umbilical cord blood polymerase chain reaction positivity indicate *in utero* (pre-labor) HIV infection? **AIDS**, 11: 1375-1382, 1997.
- BLANCHE, S.; CANIGLIA, M.; FISCHER, A.; ROUZIUX, C.; BURGARD, M.; TARDIEU, M.; DUHAMEL, G.; GRISCELLI, C. - Zidovudine therapy in children with Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Am J Med**, 85: 203-207, 1988, suppl 2A.
- BLANCHE, S.; LE DEIST, F.; FISHER, A.; VEBER, F.; DEBRE, M.; CHAMARET, S.; MONTAGNER, L.; GRISCELLI, C. - Longitudinal study of 18 children with perinatal LAV /HTLV III infection: Attempt at prognostic evaluation. **J Pediatrics**, 109 (6): 965-970, 1986.
- BLANCHE, S.; ROUZIUX, C.; MOSCATO, M.G.; VEBER, F.; MAYAUX, M.; JACOMET, C.; TRICOIRE, J.; DEVILLE, A.; VIAL, M.; FIRTION, G.; CREPY, A.; DOUARD, D.; ROBIN, M.; COURPOTIN, C.; CIRARU-VIGNERON, N.; LE DEIST, F.; GRISCELLI, C. and THE HIV INFECTION IN NEWBORNS FRENCH COLLABORATIVE STUDY GROUP - A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. **N Engl J Med**, 320(25): 1643-1648, 1989.
- BOBAT, R.; COOVADIA, H.; COUTSODIS, A.; MOODLEY, D. - Determinants of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection in a cohort from Durban, South Africa. **Pediatr Infect Dis J**, 15(7): 604-610, 1996.
- BOBAT, R.; MOODLEY, D.; COUTSODIS, A.; COOVADIA, H. - Breastfeeding by HIV-1-infected women and outcome in their infants: a cohort study from Durban, South Africa. **AIDS**, 11(13):1627-1633, 1997.
- BÖHLER, T.; BÄUMLER, C.; HERR, I.; GROLL, A.; KURZ, M.; DEBATIN, K. - Activation of the CD95 system increases with disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected children and adolescents. **Pediatr Infect Dis J**, 16(8): 754-759, 1997.

- BORTOLAIA-SILVA, E.; SILVA, M.T.N.; VILELA, M.M.S. - Alterações hematológicas em crianças com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). In: Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Pediatria, 7, Brasília, 1999. **Temas livres**, Brasília, Sociedade Brasileira de Pediatria, 1999. (Resumo, 40).
- BRANDALISE, S.R. & MATSUDA, E. - Anemias Carenciais. In: NÓBREGA FJ - Desnutrição Intra-uterina e Pós-natal. São Paulo, Panamed, 1981. p395-411.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de assistência à Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS - **Boletim Epidemiológico AIDS**. Brasília, Ministério da Saúde, 1997. Ano X. n 04, p 20-21, Semana epidemiológica 36-48, set./nov. 97.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Programa nacional de controle de DST/AIDS - **Revisão da Definição Nacional de Caso de AIDS em Crianças**. Brasília, Ministério da Saúde, 1994. 12p.
- BUSEYNE, F.; BLANCHE, S.; SCHMITT, D.; GRISCELLI, C.; RIVIERE, Y. - Detection of HIV-specific cell-mediated cytotoxicity in the peripheral blood from infected children. **J Immunol**, 150(8 Pt 1): 3569-3581, 1993.
- BUTLER, K.M.; HUSSON, R.N.; BALIS, F.M. - Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, 324: 137-144, 1991.
- BYRD, T.F. & HORWITZ, M.A. - Interferon-gamma activated human monocytes downregulate transferrin receptors and inhibit the intracellular multiplication of *Legionella pneumophila* by limiting the availability of iron. **J Clin Invest**, 83: 1457-1465, 1989.
- CANO, L.E.; BRUMMER, B.G.E.; RESTREPO, A.; STEVENS, D.A. - Inhibitory effect of deferoxamine or macrophage activation on transformation of *Paraccocidioides brasiliensis* conidia ingested by macrophages: reversal by holotransferrin. **Infect Immun**, 62: 1494-1496, 1994.

- CANOSA, C.A. - Epidemiology of HIV infection in children in Europe. **Acta Paediatr Suppl**, 400: 8-14, 1994.
- CASTALDO, A.; TARALLO, L.; PALOMBA, E.; ALBANO, F.; RUSSO, S.; ZUIN, G.; BUFFARDI, F.; GUARINO, A. - Iron deficiency and intestinal malabsorption in HIV disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 22(4): 359-363, 1996.
- CENTER, D.M.; KORNFELD, H.; CRUIKSHANK, W.W. - Interleukin 16 and its function as a CD4 ligand. **Immunol Today**, 17(10): 476-480, 1996.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL - 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. **MMWR**, 43(RR-12):1-19, 1994b.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL - Zidovudine for prevention of HIV transmission from mother to infant. **MMWR**, 43(16): 285-287, 1994a.
- CHURCH, J.A. - The diagnostic challenge of the child born "at risk" for HIV infection. **Ped Clin N Am**, 41(4): 715-726, 1994.
- COLON-OTERO, G.; MENKE, D.; HOOK, C. - Conduta prática para diagnóstico diferencial e avaliação do paciente adulto com anemia macrocítica. **Clín Med Am N**, 3: 591-607, 1992.
- CONCEIÇÃO, O.J.G.; FOCACCIA, R.; VERONESI, R. - Citomegalia. In: Veronesi R ed. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8 ed., Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1991. p206.
- CONNOR, E.M. & MOFENSON, L.M. - Zidovudine for reduction of perinatal human immunodeficiency virus transmission: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 - results and treatment recommendations. **Pediatr Infect Dis J**, 14(6): 536- 541, 1995.

- COREY, L.; McELRATH, M.J.; WEINHOLD, K.; MATTHEUS, T.; STABLEIN, D.; GRAHAM, B.; KEEFER, M.; SCHWARTZ, D.; GORSE, G. - Cytotoxic T cell and neutralizing antibody responses to human immunodeficiency virus type 1 envelope with a combination vaccine regimen. AIDS Vaccine Evaluation Group. **J Infect Dis**, 177(2): 301-309, 1998.
- CUNNINGHAM, C.K.; CHARBONNEAU, T.T.; SONG, K.; PATTERSON, D.; SULLIVAN, T.; CUMMINS, T.; POIESZ, B. - Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants. **Pediatr Infect Dis J**, 18(1): 30-35, 1999.
- DALLMAN, P.R. - In: Rudolph, A.M. ed. **Pediatrics**. 16 ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977. p1111 e 1178.
- DAMIAN, R.T. - Parasite immune evasion and exploitation: reflections and projections. **Parasitology**, 115: S169-S175, 1997.
- DONAHUE, R.E.; JOHNSON, M.M.; ZON, L.I.; CLARK, S.C.; GROOPMAN, J.E. - Suppression of in vitro haematopoiesis following human immunodeficiency virus infection. **Nature**, 326: 280-283, 1987.
- DOUEK, D.C.; McFARLAND, R.D.; KEISER, P.H.; GAGE, E.A.; MASEY, J.M.; HAYNES, B.F.; POLIS, M.A.; HAASE, A.T.; FEINBERG, M.B.; SULLIVAN, J.L.; JAMIELSON, B.D.; ZACK, J.A.; PICKER, L.J.; KOUP, R.A. - Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. **Nature**, 396(6712): 690-695. 1998.
- DOUKAS, M.A. - Anemia Associada ao vírus da Imunodeficiência Humana. **Clin Med Am N**, 3: 707-717, 1992.
- ELLAURIE, M. & RUBINSTEIN, A. - Ferritin levels in pediatric HIV-1 infection. **Acta Paediatr**, 83: 1035-1037, 1994.

- ELLAURIE, M.; BURNS, E.R.; RUBINSTEIN, A. - Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: severe anemia as a prognostic factor. **Am J Pediatr Hematol Oncol**, 12: 449-453, 1990.
- ENGLUND, J.A.; BAKER, C.J.; RASKINO, C.; MCKINNEY, R.E.; LIFSCHITZ, M.H.; PETRIE, B.; FOWLER, M.G.; CONNOR, J.D.; MENDEZ, H.; O'DONNELL, K.; WARA, D.W. and The AIDS CLINICAL TRIALS GROUP PROTOCOL 152 STUDY TEAM. - Clinical and laboratory characteristics of a large cohort of symptomatic, human immunodeficiency virus-infected infants and children. **Pediatr Infect Dis J**, 15(11): 1025-1036, 1996.
- ENGLUND, J.A.; BAKER, C.J.; RASKINO, C.; MCKINNEY, R.E.; PETRIE, B.; FOWLER, M.G.; PEARSON, D.; GERSHON, A.; MCSHERRY, G.D.; ABRAMS, E.J.; SCHLIOZBERG, J.; SULLIVAN, J.L. for the AIDS CLINICAL TRIALS GROUP (ACTG) STUDY 152 TEAM - Zidovudine, Didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-Infected children. **N Engl J Med**, 336(24): 1704-1712, 1997.
- Epi-Info 6 - A Word Processing, Database and Statistic Program for Public Health, versão 6.04b, Centers for Disease Control and Prevention, CDC, USA and World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1997.
- ERICKSON, N. & QUESENBERRY, P.J. - Regulação da eritropoiese. Função dos fatores de crescimento. **Clin Med Am N**, 3: 753-762, 1992.
- EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY - Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. **Lancet**, 337: 253-260, 1991.
- EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY - Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. **AIDS**, 10(14): 1675-1681, 1996.
- FALLOON, J.; EDDY, J.; WIENER, L.; PIZZO, P.A. - Human immunodeficiency virus infection in children. **J Pediatrics**, 114(1): 1-23, 1989.
- FILLET, G.; COOK, J.D.; FINCH, C.A. - Storage iron kinetics VII. A biologic model for reticuloendothelial iron transport. **J Clin Invest**, 53: 1693, 1990.

- FISCHL, M.; GALPIN, J.E.; LEVINE, J.D.; GROOPMAN, J.E.; HENRY, D.H.; KENNEDY, P.; MILES, S.; ROBBINS, W.; STARRETT, B.; ZALUSKY, R.; ABELS, R.I.; TSAI, H.C.; RUDNICK, S.A. - Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. **N Engl J Med**, 322(21): 1488-1493, 1990b.
- FISCHL, M.A.; PARKER, C.B.; PETTINELLI, C. - A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med**, 323: 1009-1014, 1990a.
- FREDERICK, T.; MASCOLA, L.; ELLER, A.; O'NEIL, L.; BYERS, B.; THE LOS ANGELES COUNTY PEDIATRIC AIDS CONSORTIUM and THE LOS ANGELES COUNTY-UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA MEDICAL CENTER and THE UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA SCHOOL OF MEDICINE - Progression of human immunodeficiency virus disease among infants and children infected perinatally with human immunodeficiency virus through neonatal blood transfusion. **Pediatr Infect Dis J**, 13(12): 1091-1097, 1994.
- FRESNO, M.; KOPF, M.; RIVAS, L. - Cytokines and infectious diseases. **Immunol Today**, 18(2): 56-58, 1997.
- FRICKHOFEN, N.; ABKOWITZ, J.L.; SAFFORD, M.; BERRY, M.; ANTUNEZ-DE-MAYOLO, J.; ASTROW, A.; COHEN, R.; HALPERIN, I.; KING, L.; MINTZER, D.; COHEN, B.; YOUNG, N.S. - Persistent B19 Parvovirus infection in patients infected with Human Immunodeficiency Virus type I (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. **Ann Intern Med**, 113(12): 926-933, 1990.
- FROEBEL, K.S.; MOK, J.Y.; ALDHOUS, M.C.; ARMITAGE, M.P.; ARNOTT, M.; REYNOLDS, L.M.; PEUTHERER, J.F.; BURNS, S.M. - In vitro measurement of cytotoxic T cell activity does not predict clinical progression in paediatric HIV disease - two case studies. **Clin Exp Immunol**, 110(1):15-21, 1997.
- GANSER, A.; GREHER, J.; VÖLKERS, B.; STASZEWSKI, S.; HOELZER, D. - Inhibitory effect of azidothymidine, 2'-3'-dideoxyadenosine, and 2'-3'-dideoxycytidine on in vitro growth of hematopoietic progenitor cells from normal persons and from patients with AIDS. **Exp Hematol**, 17: 321-325, 1989.

- GARCÍA, M.M. - La medula ósea (MO) en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): La MO en la etiopatogenia de las alteraciones hematológicas asociadas a la infección por el VIH. **Sangre**, 41(3): 221-230, 1996.
- GEISLER, R.G.; OTTMANN, O.G.; EDER, M.; KOJOUHAROFF, G.; HOELZER, D.; GANSER, A. - Effect of recombinant human transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha on bone marrow progenitor cells of HIV-infected persons. **Ann Hematol**, 62: 151-155, 1991.
- GELFAND, E.W. & FINKEL, T.H. - The T-Lymphocyte System. In: STIEHM ER (ed.), **Immunologic Disorders of Infants & Children**. 4 ed. Philadelphia, Saunders, 1996. p14-33.
- GEORGE, A.J.T. & RITTER, M.A. - Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? **Immunol Today**, 17(6): 267-272, 1996.
- GRAZIOSI, C.; PANTALEO, G.; DEMAREST, J.F.; COHEN, O.J.; VACCAREZZA, M.; BUTINI, L.; MONTRONI, M.; FAUCI, A.S. - HIV-1 Infection in the lymphoid organs. **AIDS**, 7: S53-S58, 1993, suppl 2.
- GRESSENTIS, A. - Le SIDA et le cerveau. **La recherche**, 17(181):1272-1273, 1986.
- GRISCELLI, C. - L'infection à HIV du nourrisson. **Pediatrie**, 42: 421-424, 1987, editorial.
- HALAPI, E.; LEITNER, T.; JANSSON, M.; SCARLATTI, G.; ORLANDI, P.; PLEBANI, A.; ROMITI, L.; ALBERT, J.; WIGZELL, H.; ROSSI, P. - Correlation between HIV sequence evolution, specific immune response and clinical outcome in vertically infected infants. **AIDS**, 11(14): 1709-1717, 1997.
- HANNET, I.; ERKELLER-YUKSEL, F.; LYDYARD, P.; DENEYS, V.; DeBRUYÈRE, M. - Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. **Immunol Today**, 13(6): 215-218, 1992.
- HASELTINE, W.A. - Development of antiviral drugs for the treatment of AIDS: strategies and prospects. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 2: 311-334, 1989.

HASELTINE, W.A. & WONG-STAAAL, F. - The molecular biology of the AIDS virus. **Scient Am**, Oct:34-42,1988.

HAVENS, P.L.; CUENE, B.E.; HOLTGRAVE, D.R. - Lifetime cost of care for children with human immunodeficiency virus infection. **Pediatr Infect Dis J**, 16(6): 607-610, 1997.

HEENEY, J.L.; BRUCK, C.; GOUDSMIT, J.; MONTAGNIER, L.; SCHULTZ, A.; TYRRELL, D.; ZOLLA-PAZNER, S. - Immune correlates of protection from HIV infection and AIDS. **Immunol Today**, 18(1): 4-8,1997.

HOELZER, D. - Hematopoietic Growth Factors - Not Whether, but when and where. **N Engl J Med**, 336(25) : 1822-1824, 1997. [Editorial]

IACONO, R.; POSKUS, E.; CARRANZA, C.; SALDAÑA, A.; TRONCOSO, A. - Clinical application of recombinant human erythropoietin in anemic HIV patients. **AIDS**, 11(9): 1189-1191, 1997.

ITALIAN REGISTER FOR HIV INFECTION IN CHILDREN - Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. **Lancet**, 343: 191-195, 1994.

KASLOW, R.A.; PHAIR, J.P.; FRIEDMAN, H.B.; LYTER, D.; SOLOMON, R.E.; DUDLEY, J.; FRANKPOLK, B.; BLACHWELDER, W. - Infection with the Human Immunodeficiency Virus: Clinical manifestation and their relationship to immune deficiency. A report from the multicenter AIDS cohort study. **Ann Intern Med**, 107(4): 474-480, 1987.

KEISER, P.; RADEMACHER, S.; SMITH, J.W. - Utility of bone marrow culture and biopsy in the diagnosis of disseminated infections in AIDS. **Am J Hematol**, 56: 1-4, 1997.

KLIN, M.W. & SHEARER, W.T. - A national survey on care of infants and children with human immunodeficiency virus infection. **J Pediatr**, 118(5): 817-821, 1991.

- KLINE, M.W.; DUNKLE, L.M.; CHURCH, J.A.; GOLDSMITH, J.C.; HARRIS, A.T.; FEDERICI, M.E.; SCHULTZE, M.E.; WOODS, L.; LOEWEN, D.F.; KAUL, S.; CROSS, A.; RUTKIEWICZ, V.L.; ROSENBLATT, H.M.; HANSON, C.; SHEARER, W.T. - A phase I/II evaluation of Stavudine (d4T) in children with Human Immunodeficiency Virus infection. **Pediatrics**, 96(2): 247-252, 1995.
- KOERPER, M.A. & MENTZER, W.C. - Developmental changes in red blood cell volume. Implications in screening infants and children for iron deficiency and thalassemia trait. **J Pediatr**, 89: 580, 1976.
- KOOPMAN, G.; WEVER, P.C.; RAMKEMA, M.D.; BELLOT, F.; REISS, P.; KEEHNEN, R.M.; TEN BERGE, I.J.; PALS, S.T. - Expression of granzyme B by cytotoxic T lymphocytes in the lymph nodes of HIV infected patients. **AIDS Res Hum Retroviruses**, 13(3): 227-233, 1997.
- KOURTIS, A.P.; IBEGBU, C.; NAHMIAS, A.J.; LEE, F.K.; CLARK, W.S.; SAWYER, M.K.; NESHEIM, S. - Early progression of disease in HIV-infected infants with thymus dysfunction. **N Engl J Med**, 335(19): 1431-1436, 1996.
- KREUZER, K.; ROCKSTROH, J.K.; JELKMANN, W.; THEISEN, A.; SPENGLER, U.; SAUERBRUCH, T. - Inadequate erythropoietin response to anaemia in HIV patients: relationship to serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and their soluble receptors. **Br J Haematol**, 96: 235-239, 1997.
- LALLEMANT, M.; LE COEUR, S.; SAMBA, L.; CHEYNIER, D.; M'PELÉ, P.; NZINGOULA, S.; ESSEX, M. and the CONGOLESE RESEARCH GROUP ON MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV - Mother-to-child transmission of HIV-1 in Congo, central Africa. **AIDS**, 8(10): 1451-1456, 1994.
- LANDESMAN, S.H.; KALISH, L.A.; BURNS, D.N.; MINKOFF, H.; FOX, H.E.; ZORRILLA, C.; GARCIA, P.; FOWLER, M.G.; MOFENSON, L.; and TUOMALA, R. FOR THE WOMEN AND INFANTS TRANSMISSION STUDY - Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. **N Engl J Med**, 334 (25):1617-1623

- LEANDRO-MERHI, V.; SILVA, M.T.N.; VILELA, M.M.S.; LOPEZ, F.A.; BARROS, Fº.A.A. - Comparação do Z-escore para crescimento em peso e comprimento de crianças filhas de mães infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. In: Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Pediatria, 7, Brasília, 1999. **Temas livres**, Brasília, Sociedade Brasileira de Pediatria, 1999. (Resumo 16).
- LECOUR, H. - Mononucleose Infecciosa. In: Veronesi R ed. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8 ed., Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1991. p213.
- LEWIS, L.L.; VENZON, D.; CHURCH, J.; FARLEY, M.; WHEELER, S.; KELLER, A.; RUBIN, M.; YUEN, G.; MUELLER, B.; SLOAS, M.; WOOD, L.; BALIS, F.; SHEARER, G.M.; BROUWERS, P.; GOLDSMITH, J.; PIZZO, P.A. - Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: a phase I / II study. The National Cancer Institute Pediatric Branch-Human Immunodeficiency Virus Working Group. **J Infect Dis**, 174(1): 16-25, 1996.
- LEWIS, S.H.; REYNOLDS-KOHLER, C.; FOX, H.E.; NELSON, J.A. - HIV-1 in trophoblastic and villous Hofbauer cells, and haematological precursors in eighth-week fetuses. **Lancet**, 335: 565-568, 1990.
- LIPSCHITZ, D.A.; COOK, J.D.; FINCH, C.A. - A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. **N Engl J Med**, 290(22): 1213-1216, 1974.
- LOCKITCH, G.; HALSTEAD, A.C.; WADSWORTH, L.; QUIGLEY, G.; RESTON, L.; JACOBSON, B. - Age - and sex-specific pediatric reference intervals and correlation for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. **Clin Chem**, 34(8): 1625-1628, 1988.
- LOO, V.G. & LALONDE, R.G. - Role of iron in intracellular growth of *Trypanosoma cruzi*. **Infect Immun**, 45: 726-730, 1984.
- LUBIN, B.H. - Reference values in infancy and childhood. In: Nathan D.G. & Oski F.A. - **Hematology of infancy and childhood**. 4 ed. 2 vol. Philadelphia, Saunders, 1992.

- LUKENS, J.N. - Blood Formation in the embryo, fetus and newborn. In: Lee G.R. - **Wintrobe's Clinical Hematology**. 9 ed., Philadelphia, Lea e Febiger, 1993. p79-100.
- LUZURIAGA, K.; KOUP, R.A.; PIKORA, C.A.; BRETTLER, D.B.; SULLIVAN, J.L. - Deficient human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T cell responses in vertically infected children. **J Pediatr**, 119(2): 230-236, 1991.
- MANCO-JOHNSON, M.J. - Hemostasis and bleeding disorders. In: Rudolph A.M. ed., Hoffman J.I.E.; Rudolph C.D. coed. **Rudolph's Pediatrics**. 20 ed. Appleton & Lange, 1996. p1244.
- MANDELL, G.L. & SANDE, M.A. - Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas e fármacos para ITU. In: Gilman A.G.; Rall T.W.; Nies A.S.; Taylor P. (ed.). **Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica**. 8 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1991. p699.
- MARÇAL, R.M.M. - **Diagnóstico da infecção pelo HIV-1 em crianças nascidas de mães HIV positivas , através da "nested" PCR**. Campinas, 1998. (Tese de mestrado - Unicamp).
- MASSEY, A.C. - Anemia Microcítica. Diagnóstico diferencial e controle da anemia por deficiência de ferro. **Clin Med Am N**, 3: 557-575, 1992.
- McFARLAND, E.J.; CURIEL, T.J.; SCHOEN, D.J.; ROSANDICH, M.E.; SCHOOLEY, R.T.; KURITZKES, D.R. - Cytotoxic T lymphocyte lines specific for human immunodeficiency virus type 1 Gag and reverse transcriptase derived from a vertically infected child. **J Infect Dis**, 167(3):719-723, 1993.
- McGINNISS, M.H.; MACHER, A.M.; ROOK, A.H.; ALTER, H.J. - Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome. **Transfusion**, 26(5): 405-409, 1986.
- MCINTOSH, K.; SHEVITZ, A.; ZAKNUN, D.; KORNEGAY, J.; CHATIS, P.; KARTHAS, N.; BURCHETT, S.K. - Age and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. **Pediatr Infect Dis J**, 15(12): 1087-1091, 1996.

- MEANS, R.T. & KRANTZ, S.B. - Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. **Blood**, 80(7): 1639-47, 1992.
- MELLADO, M.J.; CILLERUELO, M.J.; ORTIZ, M.; VILLOTA, J.; GARCÍA, M.; PEREZ-JURADO, M.L.; BARREIRO, G.; MARTÍN-FONTELOS, P.; BERNAL, A. - Viral phenotype, antiretroviral resistance and clinical evolution in human immunodeficiency virus-infected children. **Pediatr Infect Dis J**, 16(11): 1032-1037, 1997.
- MILLER, T.L.; AWNETWANT, E.L.; EVANS, S.; MORRIS, V.M.; VAZQUEZ, I.M.; McINTOSH, K. - Gastrostomy Tube Supplementation for HIV-infected children. **Pediatrics**, 96(4): 696-702, 1995.
- MINKOFF, H.; NANDA, D.; MENEZ, R.; FIKRIG, S. - Pregnancies resulting in infants with Acquired Immunodeficiency Syndrome or AIDS-Related Complex. **Obstet Gynecol**, 69(3): 285-287, 1987a.
- MINKOFF, H.; NANDA, D.; MENEZ, R.; FIKRIG, S. - Pregnancies resulting in infants with Acquired Immunodeficiency Syndrome or AIDS-Related Complex: follow-up of mothers, children, and subsequently born siblings. **Obstet Gynecol**, 69(3): 288-291, 1987b.
- MOFENSON, L.M. - Epidemiology and determinants of vertical HIV transmission. **Semin Pediatr Infect Dis**, 5: 252-265, 1994.
- MOLINA, J.M.; SCADDEN, D.T.; SAKAGUCHI, M.; FULLER, B.; WOON, A.; GROOPMAN, J.E. - Lack of evidence for infection of or effect on growth of hematopoietic progenitor cells after in vivo or in vitro exposure to human immunodeficiency virus. **Blood**, 76(12): 2476-2482, 1990.
- MORCILLO, A.M.; LEMOS-MARINI, S.H.V.; GUIMAREY, L.M. - **SISCRES W.** Análise de dados antropométricos. Unicamp - Ciped, 1997.
- MUELLER, B.V. - Hematological problems and their management in children with HIV infection. In: PIZZO, P.A. & WILFERT, C.M., ed. - **Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents.** 2 ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. p591-601.

- MULDER, J.; MCKINNEY, N.; CHRISTOPHERSON, C.; SNINSKY, J.; GREENFIELD, L.; KWOK, S. - Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. **J Clin Microbiol**. 32: 292-300, 1994.
- MURPHY, M.F.; METCALFE, P.; WATERS, A.H.; CARNE, C.A.; WELLER, I.V.D.; LINCH, D.C.; SMITH, A. - Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. **Br J Haematol**, 66:337-340, 1987.
- NAHMIAS, A.J.; CLARK, W.S.; KOURTIS, A.P.; LEE, F.K.; COTSONIS, G.; IBEGBU, C.; THEA, D.; PALUMBO, P.; VINK, P.; SIMONDS, R.J.; NESHEIM, S.R. - Thymic dysfunction and time of infection predict mortality in human immunodeficiency virus-infected infants. CDC Perinatal AIDS collaborative transmission study group. **J Infect Dis**, 178(3): 680-685, 1998.
- NEWELL, M. - Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. **AIDS**, 12: 831-837, 1998. [Editorial]
- NEWMAN, S.L.; GOOTEE, L.; BRUNNER, G.; DEEPE, G.S.Jr. - Chloroquine induces human macrophage killing of *Histoplasma capsulatum* by limiting the availability of intracellular iron and is therapeutic in a murine model of histoplasmosis. **J Clin Invest**, 93: 1422-1429, 1994.
- NEWMAN, S.L.; GOOTEE, L.; STROOBANT, V.; GOOT, H.V.D.; BOELAERT, J.R. - Inhibition of growth of *Histoplasma capsulatum* yeast cells in human macrophages by iron chelator VUF 8514 and comparison of VUF 8514 with deferoxamine. **Antimicrob Chemot**, 39: 1824-1829, 1995.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD - Global programme on AIDS. Consensus statement from the WHO/UNICEF consultation on HIV transmission and breastfeeding. **Wkly Epidemiol Rep**, 89: 177-179, 1992.
- OXTOBY, M.J. - Vertically acquired HIV infection in the United States. In: Pizzo P.A. & Wilfert C.M., ed. **Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents**. 2 ed. Williams & Wilkins. 1994. p 3-20.

- PANTELEEFF, D.D.; JOHN, G.; NDUAT, R.; MBORI-NGACHA, D.; RICHARDSON, B.; KREISS, J.; OVERBAUGH, J. - Rapid method for screening dried blood samples on filter paper for human immunodeficiency virus type 1 DNA. **J Clin Microbiol**, 37(2); 350-353, 1999.
- PARMENTIER, L.; BOUCARY, D.; SALMON, D. - Pure red cell aplasia in an HIV-infected patient. **AIDS**, 6(2): 234-235, 1992.
- PERKOCHA, L.A. & RODGERS, G.M. - Hematologic aspects of human immunodeficiency virus infection: laboratory and clinical considerations. **Am J Hematol**, 29: 94-105, 1988.
- PITTIS, M.G.; PRADA, F.; MANGANO, A.; PÉREZ, L.; STERNIK, G.; REDONDO, J.; BOLOGNA, R.; SEN, L. - Monocyte phagolysosomal fusion in children born to HIV-infected mothers. **Ped Infect Dis J**, 16: 24-28, 1997.
- PIZZO, P.A. & WILFERT, C.M. - **Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents.** 1 ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1991.
- PIZZO, P.A.; EDDY, J.; FALLOON, J.; BALIS, F.M.; MURPHY, R.F.; MOSS, H.; WOLTERS, P.; BROUWERS, P.; JAROSINSKI, P.; RUBIN, M.; BRODER, S.; YARCHOAN, R.; BRUNETTI, A.; MAHA, M.; NUSINOFF-LEHRMAN, S.; POPLACK, D.G. - Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. **N Engl J Med**, 319(14): 889-896, 1988.
- PROVISIONAL COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS - Perinatal human immunodeficiency virus testing. **Pediatrics**, 95(2): 303-307, 1995.
- RICH, K.C.; CHANG, B.; MOFFENSON, L.; FOWLER, M.G.; COOPER, E.; PITT, J.; HILLYER, G.V.; and MENDEZ, H. FOR THE WOMEN AND INFANTS TRANSMISSION STUDY GROUP - Elevated CD8+DR+ lymphocytes in HIV-exposed infants with early positive HIV cultures: a possible early marker of intrauterine transmission. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 15: 204-210, 1997.

- RIGAUD, M.; LEBOVITZ, E.; QUEE, C.S.; KAUL, A.; NARDI, M.; POLLACK, H.; LAWRENCE, R.; DiJOHN, D.; KRASINSKI, K.; KARPATKIN, M.; BORKOWSKY, W. - Thrombocytopenia in children infected with human immunodeficiency virus: long-term follow-up and therapeutic considerations. **J AIDS**, 5(5): 450-455, 1992.
- ROGERS, M.F.; CALDWELL, M.B.; GWINN, M.L.; SIMONDS, R.J. - Epidemiology of pediatric human immunodeficiency virus infection in the United States. **Acta Paediatr Suppl**, 400: 5-7, 1994.
- ROSENBERG, Z.F. & FAUCI, A.S. - Immunopathology and pathogenesis of HIV infection. In: Pizzo P.A. & Wilfert, C.M. ed. - **Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents**. 2 ed. Williams & Wilkins, 1994. p115-127.
- ROUZIUX, C.; COSTAGLIOLA, D.; BURGARD, M.; BLANCHE, S.; MAYAUX, M.; GRISCELLI, C.; VALLERON, A. and The HIV-1 INFECTION IN NEWBORNS FRENCH COLLABORATIVE STUDY GROUP - Timing of mother to child HIV transmission depends on maternal status. **AIDS**, 7: S49-S52, 1993, suppl 2.
- ROWLAND-JONES, S.L.; NIXON, D.F.; ALDHOUS, M.C.; GOTCH, F.; ARIYOSHI, K.; HALLAM, N.; KROLL, J.S.; FROEBEL, K.; McMICHAEL, A. - HIV-specific cytotoxic T-cell activity in na HIV-exposed but uninfected infant. **Lancet**, 341(8849): 860-861, 1993.
- RUSSO-MARIE, F. - VIH et macrophage. **Path Biol**, 45:137-145, 1997.
- RUTSTEIN, R.M.; FEINGOLD, A.; MEISLICH, D.; WORD, B.; RUDY, B. - Protease inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. **AIDS**, 11(12): 107-111, 1997.
- SAKAGUCHI, M.; SATO, T.; GROOPMAN, J.E. - Human immunodeficiency virus infection of megakaryocytic cells. **Blood**, 11: 481-485, 1991.

SAS - **Statistical Analysis System**, versão 6.12, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, Copyright 1989-1996.

SCADDEN, D.T. - Hematologic disorders and growth factor support in HIV infection. **Hem Onc Clin N Am**, 10(5): 1149 -1161, 1996.

SCADDEN, D.T.; ZON, L.I.; GROOPMAN, J.E. - Pathophysiology and management of HIV-Associated Hematologic Disorders. **Blood**, 74(5): 1455-1463, 1989.

SCADDEN, D.T.; ZEIRA, M.; WOON, A.; WANG, Z.; SCHIEVE, L.; IKEUCHI, K.; LIM, B.; GROOPMAN, J.E. - Human immunodeficiency virus infection of human bone marrow fibroblasts. **Blood**, 76(2): 317-322, 1990.

SCOTT, G.B.; BUCK, B.E.; LETERMAN, J.G.; BLOOM, F.L.; PARKS, W.P. - Acquired immunodeficiency syndrome in infants. **N Engl J Med**, 310(2) : 76-81, 1984.

SCOTT, G.B.; FISCHL, M.A.; KLIMAS, N.; FLETCHER, M.A.; DICKINSON, G.M.; LEVINE, R.S.; PARKS, W.P. - Mothers and infants with the acquired immunodeficiency syndrome. **JAMA**, 253(3): 363-366, 1985.

SEARS, D.A. - Anemia das doenças crônicas. **Clin Med Am N**, 3: 577-589, 1992.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - PROGRAMA DST / AIDS - **Manual de normas para indicação e dispensação de antiretrovirais para portadores do HIV / AIDS no Estado de São Paulo**. São Paulo, Secretaria Estadual de Saúde de S.P. 1996. 20p.

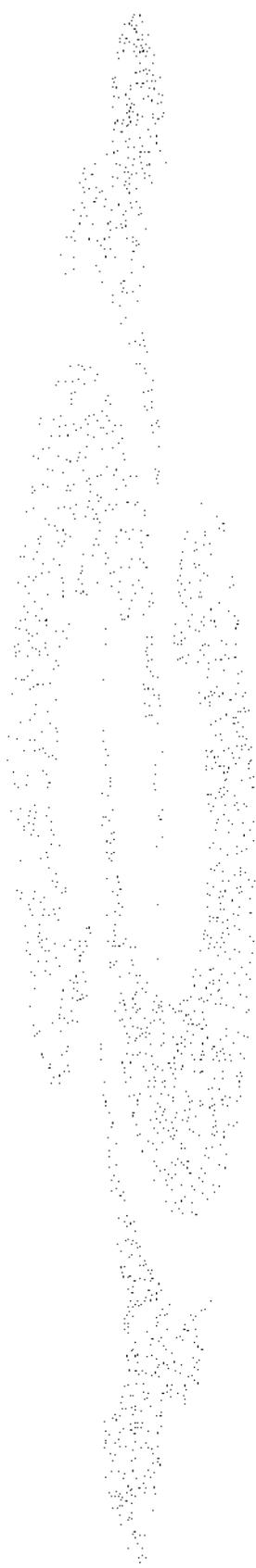
SHANNON, K.M. & AMMANN, A.J. - Acquired immune deficiency syndrome in childhood. **J Pediatrics**, 106(2): 332-342, 1985.

SHEARER, W.T.; QUINN, T.C.; LaRUSSA, P.; LEW, J.F.; MOFENSON, L.; ALMY, S.; RICH, K.; HANDELSMAN, E.; DIAZ, C.; PAGANO, M.; SMERIGLIO, V.; and KALISH, L.A. FOR THE WOMEN AND INFANTS TRANSMISSION STUDY GROUP - Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. **N Engl J Med**, 336(19): 1337-1342.

- SILVA, M.T.N. - **Função de fagócitos mononucleares em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1**. Campinas, 1998. (Tese de Doutorado - Unicamp).
- SILVA, M.T.N.; TORO, A.D.C.; CENTEVILLE, M.; TANI, S.M.; ROSSI, C.; VILELA, M.M.S. - Serum immunoglobulin levels in a cohort of brazilian children born to HIV-1 infected mothers: its value in diagnosis and prognosis. **Clin Immunol**, 90(3): 454, 1999. Abstract.
- SIMONDS, R.J.; BROWN, T.M.; THEA, D.M.; ORLOFF, S.L.; STEKETEE, R.W.; LEE, F.K.; PALUMBO, P.E.; KALISH, M.L. - Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. Perinatal AIDS collaborative transmission study. **AIDS**, 12(12): 1545-1549, 1998.]
- SIMONON, A.; LEPAGE, P.; KARITA, E.; HITIMANA, D.G.; DABIS, F.; MSELLATI, P.; VAN GOETHEM, C.; NSENGUMUREMYI, F.; BAZUBAGIRA, A.; VAN DE PERRE, P. - An assessment of the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 by means of polymerase chain reaction. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 7(9): 952-957, 1994.
- SOLDIN, S.J.; BAILEY, J.; BJORN, J. - Pediatric reference ranges for iron on the Hitachi 747 with Boehringer Mannheim reagents. [*in press*]
- SOLDIN, S.J.; HICKS, J.M.; BAILEY, J. - Pediatric reference ranges for total iron binding capacity and transferrin. **Clin Chem**, 43: S200, 1997.
- SPIVAK, J.L.; BENDER, B.S.; QUINN, T.C. - Hematologic abnormalities in the acquired immune deficiency syndrome. **Am J Med**, 77: 224-228, 1984.
- STELLA, C.C.; GANSER, A.; HOELZER, D. - Defective in vitro growth of the hematopoietic progenitor cells in acquired immunodeficiency syndrome. **J Clin Invest**, 80: 286-293, 1987.
- STONEBURNER, R.L.; SATO, P.; BURTON, A.; MERTENS, T. - The global HIV pandemic. **Acta Paediatr Suppl**, 400: 1-4, 1994.

- SUAREZ, A.D.; RAO, S.P.; MILLER, S.T. - Prevalence of lymphopenia in children with AIDS. **Clin Pediatr**, 33: 204-8, 1994.
- TESS, B.H.; RODRIGUES, L.C.; NEWELL, M.; DUNN, D.T.; LAGO, T.D.G. and The SÃO PAULO COLLABORATIVE STUDY FOR VERTICAL TRANSMISSION OF HIV-1 - Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to child transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brasil. **AIDS**, 12(5): 513-520, 1998.
- TIETZ, N.W., ed. - **Clinical Guide to Laboratory Tests**. 2ed. Philadelphia. WB Saunders, 1990. p214.
- TOVO, P.A.; De MARTINO, M.; GABIANO, C.; CAPPELLO, 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. and ITALIAN REGISTER FOR HIV INFECTION IN CHILDREN - Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV infection. **Lancet**, 339: 1249-1253, 1992.
- TUDOR-WILLIAMS, G. & PIZZO, P.A. - Pediatric HIV infection, In: Stiehm E.R. (ed), **Immunologic Disorders in Infants & Children**. 4 ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1996. p. 510-552.
- TURNER, B.J.; DENISON, M.; EPPES, S.C.; HOUCHEMS, R.; FANNING, T.; MARKSON, L.E. - Survival Experience of 789 children with the acquired immunodeficiency syndrome. **Pediatr Infect Dis J**, 12(4): 310-320, 1993 .
- VAN DER LELIE, J.; LANGE, J.M.A.; VOS, J.J.E.; VAN DALEN, C.M.; DANNER, S.A.; VON DEM BORNE, A.E.G.K. - Autoimmunity against blood cells in human immunodeficiency-virus (HIV) infection. **Br J Haematol**, 67: 109-114, 1987.
- WEINBERG, G.A.; GIGLIOTTI, F.; STRONCEK, D.F.; EIBER, G.; KASSMANN, B.; MURANTE, B.; KORONES, D.N. - Lack of relation of granulocyte antibodies (antineutrophil antibodies) to neutropenia in children with human immunodeficiency virus infection. **Pediatr Infect Dis J**, 16(9): 881-884, 1997.

- WILLIAMS, W.J.; MORRIS, M.W.; NELSON, D.A. - Examination of the blood. In: Beutler E. et al., ed. - **Willians Hematology**. 5 ed. vol 1. New York, 1995. p 8-15.
- WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY: National Pediatric HIV Resource Center - **Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection**, 1997. p1-50.
- WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY: National Pediatric HIV Resource Center - Antiretroviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. **Pediatr Infect Dis J**, 12(6): 513-522, 1996.
- ZAULI, G.; RE, M.C.; GUGLIOTTA, L.; VISANI, G.; VIANELLI, N.; FURLINI, G.; LA PLACA, M. - Lack of compensatory megakaryocytopoiesis in HIV-1-seropositive thrombocytopenic individuals compared with immune thrombocytopenic purpura patients. **AIDS**, 5(11): 1345-1350, 1991.
- ZHAO, S.F.; LI, W.; DORNADULA, G.; DICKER, D.; HOXIE, J.; PEIPER, S.C.; POMERANTZ, R.J.; DUAN, L.X. - Chemokine receptors and the molecular basis for human immunodeficiency virus type 1 entry into peripheral hematopoietic stem cells and their progeny. **J Infect Dis**, 178(6): 1623-1634, 1998.
- ZON, L.I. & GROOPMAN, J.E. - Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). **Semin Hematol**, 25(3): 208-218, 1988.



9. ANEXOS

DEFINIÇÃO DE CRIANÇA INFECTADA (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1994b)

INFECCÃO PELO HIV

1) Crianças menores de 18 meses com sorologia positiva ou nascidas de mães infectadas pelo **HIV**, e:

a) ter resultados positivos em duas determinações separadas (exceto sangue do cordão umbilical) de um ou mais dos seguintes testes: cultura viral (**HIV**); PCR (**HIV**); antígeno **HIV** (p24)

ou

b) soropositividade para o **HIV**, confirmada por duas reações sorológicas diferentes (Elisa e Western Blot) (CDC, 1987).

ou

c) alterações e testes imunológicos: diminuição do número absoluto de linfócitos T4, hipergamaglobulinemia, linfopenia absoluta, diminuição da relação T4/T8 e presença de sinais e sintomas ou doenças secundárias que caracterizem infecção sintomática (CDC, 1987)

2) Crianças maiores de 18 meses com infecção perinatal e crianças com qualquer idade com infecção adquirida por outros meios de transmissão (sexo, drogas endovenosas, transfusão de sangue e hemoderivados) definidas por um ou mais dos seguintes critérios :

a) soropositividade para o **HIV** , confirmada por duas reações sorológicas repetidas (ELISA) e testes confirmatórios (Western Blot ou);

ou

b) encontrar algum dos critérios descritos acima em 1.

EXPOSIÇÃO PERINATAL (prefixo E)

Crianças que não se encontram nos critérios acima, que :

a) **HIV** positivo por ELISA e teste confirmatório com idade abaixo de 18 meses no período do teste.

ou

b) sorologia desconhecida, mas cuja mãe é infectada pelo **HIV**.

SORO-REVERSÃO (SR)

Criança nascida de mãe soropositiva para **HIV** e que:

a) tem sido documentada como soronegativa (2 ou mais ELISA negativos realizados entre 6 e 18 meses ou um teste negativo após os 18 meses)

e

b) não ter outra evidência laboratorial de infecção

e

c) não ter parâmetros de condição para definição de **AIDS**.

Baseado nestas definições, foi criado um sistema de classificação para as crianças soropositivas para **HIV**:

CATEGORIA - N: NÃO SINTOMÁTICAS

Crianças que não apresentam sinais ou sintomas, considerados como o resultantes da infecção do HIV ou que tenha apenas uma das condições referidas na categoria A

CATEGORIA - A: LEVEMENTE SINTOMÁTICAS

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

- linfadenopatia (> 0.5cm em mais de dois sítios: bilateral = um sítio)
- hepatomegalia;
- esplenomegalia
- dermatite
- parotidite;
- infecções repetidas do trato respiratório superior, sinusite ou otite média;

CATEGORIA - B: MODERADAMENTE SINTOMÁTICAS

Crianças com condições diferentes das listadas em A ou C:

- anemia (< 8gm/dl), neutropenia(< 1.000/mm³) ou trombocitopenia (< 100.000/mm³) por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana;
- pneumonia ou septicemia (único episódio);
- candidíase oral e de faringe, por mais de 2 meses, em crianças maiores de 6 meses;
- cardiomiopatia;
- infecção pelo citomegalovírus (abaixo de 1º mês); diarreia crônica ou recorrente;
- hepatite;
- estomatite por herpes simples (2 episódios em 1 ano); bronquite pneumonite ou esofagite por herpes simples antes de um mês de vida;
- herpes zoster (dois episódios distintos ou mais do que um dermatomo);

- leiomiossarcoma;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP) ou complexo da hiperplasia pulmonar linfocítica;
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (mais que 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de idade;
- varicela disseminada.

CATEGORIA - C GRAVEMENTE SINTOMATICAS

Crianças com umas das seguintes condições:

- infecções bacterianas severas, múltiplas ou recorrentes (2 episódios confirmados por cultura dentro de um período de 2 anos) de septicemia, pneumonia, meningite, infecções ósseas, articulares ou abscessos de órgãos internos ou cavidade (exceto otite média, infecções por catéteres e abscessos superficiais de pele e mucosa);
- candidíase esofágica ou pulmonar (traquéia, brônquios e pulmões);
- coccidioidomicose disseminada;
- cryptococose extrapulmonar;
- cryptosporidiose ou isosporíase com diarreia persistente (>1 mês)
- citomegalovírus (início dos sintomas antes do primeiro mês de vida, exceto fígado, baço e linfonodos);
- encefalopatia: uma das seguintes situações presentes por pelo menos 2 meses sem outra doença concomitante além da infecção pelo HIV: a) perda da habilidade intelectual verificada por testes neuropsicológicos; b) parada do crescimento cerebral ou microcefalia demonstrada por medição do perímetro

cefálico ou atrofia cerebral confirmada por tomografia cerebral computadorizada ou ressonância magnética (ideal para crianças < 2 anos de idade) ; c) déficit motor simétrico adquirido, manifestado por paresia, reflexos patológicos ou ataxia;

- infecção pelo vírus Herpes simples causando úlcera mucocutânea persistindo por > 1 mês ou bronquite, pneumonites ou esofagites em crianças > 1 mês de idade;
- histoplasmose disseminada (locais diferentes) ou associados com linfonodos (cervicais ou hilares) ou pulmões;
- sarcoma de Kaposi;
- linfoma;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium* (outras espécies identificadas ou não) disseminada para um outro local ou em associação com pulmão pele, linfonodos (cervical ou hilar);
- complexo *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium Kansaii* disseminado;
- pneumonia por *Pneumocytis carinii*;
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- septicemia por *Salmonella* não tifóide (recorrente);
- foxoplasmose cerebral (início em > 1 mês de idade)
- “Wasting syndrome” com ausência de outras patologias que possam explicar: perda de peso persistente > 10 % do padrão básico para a idade **ou** queda de pelo menos 2 percentis na avaliação do peso/idade em crianças > 1 ano de idade **ou** < 5º percentil na avaliação de peso/altura e me duas medições com intervalo > 30 dias, **mais**
 - a) diarréia crônica, com pelo menos 2 evacuações por dia, > 30 dias ou
 - b) febre documentada intermitente ou constante > 30 dias.

Categorias Imunológicas baseadas na contagem de linfócito T CD4 + específica para a idade e no percentual de linfócitos totais.

Categoria Imunológica	Idade da criança					
	< 12 meses		1-5 anos		6 –12 anos	
	μ	(%)	μ	(%)	μ	(%)
1. Sem evidência de supressão	≥ 1,500	(≥ 25)	≥ 1,000	(≥ 25)	≥ 500	(≥ 25)
2. Evidência de supressão moderada	750–1,499	(15-24)	500–999	(15-24)	200–499	(15-24)
3. Supressão grave	< 750	(<15)	< 500	(<15)	<200	(<15)

Classificação Pediátrica para Vírus da Imunodeficiência Humana

Categoria Imunológica	Categorias Clínicas			
	N=Sem sinais/sintomas	A=Sinais/Sint. discretos	B=Sinais/sintomas moderados	C=Sinais/sintom. graves
1. Sem evidência de supressão	N1	A1	B1	C1
2. Evidência de supressão moderada	N2	A2	B2	C2
3. Supressão grave	N3	A3	B3	C3

PROTOCOLO CLÍNICO DE SEGUIMENTO DO SERVIÇO DE IMUNODEFICIÊNCIA DA UNICAMP

1. Roteiro para Acompanhamento de Crianças Assintomáticas

	RN	1M	2M	3M	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M	13M	14M	15-18M	SEM	ANUAL
História, Exame	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DNPM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
IMUNIZAÇÃO			Hib		Hib		Hib									Hib		
Elisa, W. Blot	X			X			X			X			X			X	X	
SOROLOGIAS*	X												X			X	X	
IMUNOGLOB.	X			X			X			X			X			X	X	
CD4/CD8	X			X			X			X			X			X	X	
HEMOGRAMA	X			X			X			X			X			X	X	
RAIO-X TÓRAX							X						X					X

*Além das vacinas do calendário oficial

2. Roteiro para Acompanhamento de Crianças com Infecção por HIV, suspeita ou confirmada

	3M	6M	9M	12M	15M	18M	21M	24M	30M	36M	TRIM.	SEM	ANUAL
História, Exame	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
DNPM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
VACINAÇÃO*		Hib			Hib			pneumo					
ELISA, W. BLOT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
CD4/CD8	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
IMUNOGLOBULINAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
HEMOGRAMA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
SOROLOGIAS								X		X			X
AST/ALT		X		X		X		X	X	X		X	
AMILASE		X		X		X		X	X	X		X	
RAIO-X TORAX		X		X		X		X	X	X		X	
TESTES CUTÂNEOS		X		X		X		X		X		X	
AVAL. CARDIO				X				X		X		X	
URINA		X		X		X		X	X	X		X	
LIQUOR				X				X		X			X
TOMO CRÂNIO				X				X		X			X
OFTALMO				X				X		X			X
ODONTO				X				X		X			X

*Além das vacinas do calendário oficial.

Toxoplasmose, Hepatite, CMV, Lues (Lues só na 1a. consulta)

PDP, Candidina

ANEXO 4

Nome:						HC:
D.N.:						Idade:
Datas:						
WBC x 10 ³ /mm ³						
RBC x 10 ⁶ /mm ³						
HGB						
HCT						
MCV						
MCH						
MCHC						
RDW						
PLT x 10 ³ /mm ³						
DIFF x 10 ³ /mm ³						
LYM						
MON						
NEU						
EOS						
BAS						
ALY						
LIC						
Data:						
Idade:						
Reticulócitos						
Ferro						
Ferritina						
TIBC						
CD4						
CD8						
Rel CD4/CD8						
Outros						
Eletrof. Hb.						
Coombs						

Evolução Clínica / Classificação:						
Data:						
Idade:						
Class:						
Diag:						
Peso:						
Altura:						
Medicamentos:						
Data:						
Fármacos:						

Epidemiologia: Renda familiar:

Escolaridade dos pais ou responsáveis:

Aleitamento materno () sim () não

Tempo:

Forma de transmissão e/ou risco dos pais:

Início Manif. Clín.:

Alterações Hematológicas nas crianças infectadas pelo HIV e nos Soro-reversores

	0 - 03m		3m - 6m		06m - 9m		09m - 12m	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Macrocitose	$\frac{3}{3}$ (100)	$\frac{0}{9}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{18}$ (0)	$\frac{0}{6}$ (0)	$\frac{0}{15}$ (0)	$\frac{2}{6}$ (33)	$\frac{0}{23}$ (0)
Microcitose	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{4}{9}$ (44)	$\frac{3}{4}$ (75)	$\frac{9}{18}$ (50)	$\frac{5}{6}$ (83)	$\frac{12}{15}$ (80)	$\frac{6}{6}$ (100)	$\frac{21}{23}$ (91)
Hipocromia	$\frac{2}{3}$ (67)	$\frac{3}{9}$ (33)	$\frac{3}{4}$ (75)	$\frac{9}{18}$ (50)	$\frac{4}{6}$ (67)	$\frac{11}{15}$ (73)	$\frac{3}{6}$ (50)	$\frac{14}{23}$ (61)
Anemia	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{4}{9}$ (44)	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{2}{18}$ (11)	$\frac{1}{6}$ (17)	$\frac{3}{15}$ (20)	$\frac{5}{6}$ (83)	$\frac{9}{23}$ (39)
Leucocitose	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{9}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{18}$ (0)	$\frac{0}{6}$ (0)	$\frac{1}{15}$ (7)	$\frac{0}{6}$ (0)	$\frac{2}{23}$ (9)
Leucopenia	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{9}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{18}$ (0)	$\frac{1}{6}$ (17)	$\frac{2}{15}$ (13)	$\frac{0}{6}$ (0)	$\frac{1}{23}$ (4)
Monocitose	$\frac{2}{3}$ (67)	$\frac{5}{9}$ (56)	$\frac{2}{4}$ (50)	$\frac{5}{18}$ (28)	$\frac{4}{6}$ (67)	$\frac{4}{15}$ (27)	$\frac{5}{6}$ (83)	$\frac{6}{23}$ (26)
Neutropenia	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{9}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{2}{18}$ (11)	$\frac{1}{6}$ (17)	$\frac{0}{15}$ (0)	$\frac{0}{6}$ (0)	$\frac{1}{23}$ (4)
Linfopenia	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{9}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{2}{18}$ (11)	$\frac{1}{6}$ (17)	$\frac{2}{15}$ (13)	$\frac{1}{6}$ (17)	$\frac{2}{23}$ (9)
Linfócitos Atípicos	$\frac{2}{3}$ (67)	$\frac{4}{9}$ (44)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{4}{18}$ (22)	$\frac{5}{6}$ (83)	$\frac{5}{15}$ (33)	$\frac{4}{6}$ (67)	$\frac{11}{23}$ (48)
Eosinofilia	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{1}{9}$ (11)	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{1}{18}$ (6)	$\frac{0}{6}$ (0)	$\frac{3}{15}$ (20)	$\frac{0}{6}$ (0)	$\frac{2}{23}$ (9)
Plaquetose	$\frac{1}{3}$ (33)	$\frac{3}{9}$ (33)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{6}{18}$ (33)	$\frac{1}{6}$ (17)	$\frac{4}{15}$ (27)	$\frac{0}{6}$ (0)	$\frac{3}{23}$ (13)
Plaquetopenia	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{9}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{1}{18}$ (6)	$\frac{0}{6}$ (0)	$\frac{0}{15}$ (0)	$\frac{0}{6}$ (0)	$\frac{1}{23}$ (4)

	12m – 15m		15m – 18m		18m – 24m		24m – 30m	
Macrocitose	A $\frac{1}{4}$ (25)	B $\frac{0}{19}$ (0)	A $\frac{1}{4}$ (25)	B $\frac{1}{14}$ (7)	A $\frac{0}{5}$ (0)	B $\frac{0}{8}$ (0)		B $\frac{0}{6}$ (0)
Microcitose	$\frac{3}{4}$ (75)	$\frac{15}{19}$ (79)	$\frac{3}{4}$ (75)	$\frac{10}{14}$ (71)	$\frac{4}{5}$ (80)	$\frac{8}{8}$ (100)		$\frac{3}{6}$ (50)
Hipocromia	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{7}{19}$ (37)	$\frac{2}{4}$ (50)	$\frac{2}{14}$ (64)	$\frac{4}{5}$ (80)	$\frac{5}{8}$ (62)		$\frac{2}{6}$ (33)
Anemia	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{4}{19}$ (21)	$\frac{2}{4}$ (50)	$\frac{4}{14}$ (29)	$\frac{3}{5}$ (60)	$\frac{2}{8}$ (25)		$\frac{1}{6}$ (17)
Leucocitose	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{3}{19}$ (16)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{14}$ (0)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{0}{8}$ (0)		$\frac{0}{6}$ (0)
Leucopenia	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{0}{19}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{14}$ (0)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{0}{8}$ (0)		$\frac{0}{6}$ (0)
Monocitose	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{8}{19}$ (42)	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{3}{14}$ (21)	$\frac{2}{5}$ (40)	$\frac{3}{8}$ (37)		$\frac{0}{6}$ (0)
Neutropenia	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{2}{19}$ (11)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{1}{14}$ (7)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{0}{8}$ (0)		$\frac{0}{6}$ (0)
Linfopenia	$\frac{2}{4}$ (50)	$\frac{2}{19}$ (11)	$\frac{3}{4}$ (75)	$\frac{1}{14}$ (7)	$\frac{1}{5}$ (20)	$\frac{0}{8}$ (0)		$\frac{2}{6}$ (33)
Linfócitos Atípicos	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{6}{19}$ (32)	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{0}{14}$ (0)	$\frac{2}{5}$ (40)	$\frac{1}{8}$ (12)		$\frac{0}{6}$ (0)
Eosinofilia	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{4}{19}$ (21)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{5}{14}$ (36)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{1}{8}$ (12)		$\frac{0}{6}$ (0)
Plaquetose	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{3}{19}$ (16)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{2}{14}$ (14)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{2}{8}$ (25)		$\frac{0}{6}$ (0)
Plaquetopenia	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{1}{19}$ (5)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{14}$ (0)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{0}{8}$ (0)		$\frac{0}{6}$ (0)
	30 m – 36 m		36m – 42m		42m – 48m		48m – 54 m	
Macrocitose	A $\frac{0}{4}$ (0)	B $\frac{0}{5}$ (0)	A $\frac{0}{3}$ (0)	B $\frac{0}{4}$ (0)	A $\frac{0}{2}$ (0)	B $\frac{0}{3}$ (0)	A $\frac{0}{1}$ (0)	B $\frac{0}{1}$ (0)
Microcitose	$\frac{3}{4}$ (75)	$\frac{2}{5}$ (40)	$\frac{1}{3}$ (33)	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{2}{2}$ (100)	$\frac{1}{3}$ (33)	$\frac{1}{1}$ (100)	$\frac{0}{1}$ (0)
Hipocromia	$\frac{3}{4}$ (75)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{2}{3}$ (67)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{1}{2}$ (50)	$\frac{1}{3}$ (33)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)
Anemia	$\frac{4}{4}$ (100)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{2}{3}$ (67)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{2}{2}$ (100)	$\frac{1}{3}$ (33)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)
Leucocitose	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)
Leucopenia	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{1}{3}$ (33)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{1}{1}$ (100)	$\frac{0}{1}$ (0)
Monocitose	$\frac{2}{4}$ (50)	$\frac{2}{5}$ (40)	$\frac{1}{3}$ (33)	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{1}{1}$ (100)
Neutropenia	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{1}{1}$ (100)	$\frac{0}{1}$ (0)
Linfopenia	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{1}{3}$ (33)	$\frac{1}{4}$ (25)	$\frac{1}{2}$ (50)	$\frac{1}{3}$ (33)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)
Linfócitos Atípicos	$\frac{2}{4}$ (50)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{2}{3}$ (67)	$\frac{2}{4}$ (50)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)
Eosinofilia	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{1}{5}$ (20)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{2}{3}$ (67)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)
Plaquetose	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{1}{3}$ (33)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)
Plaquetopenia	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{0}{1}$ (0)

	54m – 60m		60m – 66m		66m – 72m		72m – 78m	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Macrocitose	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{5} (0)$	
Microcitose	$\frac{2}{3} (67)$	$\frac{1}{4} (25)$	$\frac{3}{4} (75)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{1}{1} (100)$	$\frac{0}{5} (0)$	
Hipocromia	$\frac{1}{3} (33)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{1}{4} (25)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{1}{1} (100)$	$\frac{0}{5} (0)$	
Anemia	$\frac{2}{3} (67)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{1}{4} (25)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{1}{1} (100)$	$\frac{0}{5} (0)$	
Leucocitose	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{5} (0)$	
Leucopenia	$\frac{1}{3} (33)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{1}{4} (25)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{1}{3} (33)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{1}{5} (20)$	
Monocitose	$\frac{1}{3} (33)$	$\frac{1}{4} (25)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{1}{5} (20)$	
Neutropenia	$\frac{1}{3} (33)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{1}{5} (20)$	
Linfopenia	$\frac{1}{3} (33)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{2}{4} (50)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{5} (0)$	
Linfócitos Atípicos	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{1}{4} (25)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{5} (0)$	
Eosinofilia	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{1}{4} (25)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{1}{3} (33)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{1}{5} (20)$	
Plaquetose	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{5} (0)$	
Plaquetopenia	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{4} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{0}{3} (0)$	$\frac{0}{1} (0)$	$\frac{1}{5} (20)$	

	78m – 84 m		84 m – 90 m		90 m – 96 m	
	A	B	A	B	A	B
Macrocitose	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)	
Microcitose	$\frac{1}{1}$ (100)		$\frac{1}{2}$ (50)		$\frac{2}{2}$ (100)	
Hipocromia	$\frac{1}{1}$ (100)		$\frac{0}{2}$ (0)		$\frac{1}{2}$ (50)	
Anemia	$\frac{1}{1}$ (100)		$\frac{0}{2}$ (0)		$\frac{2}{2}$ (100)	
Leucocitose	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)	
Leucopenia	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)	
Monocitose	$\frac{1}{1}$ (100)		$\frac{0}{2}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)	
Neutropenia	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)	
Linfopenia	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)	
Linfócitos Atípicos	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)	
Eosinofilia	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{1}{2}$ (50)		$\frac{0}{2}$ (0)	
Plaquetose	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)		$\frac{0}{2}$ (0)	
Plaquetopenia	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{1}{2}$ (50)		$\frac{0}{2}$ (0)	

A = Grupo de crianças infectadas pelo HIV.

B = Grupo Soro-reversor.

Numerador: número de crianças com alteração referida.

Denominador: número total de crianças.

() Percentual.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Declaro estar ciente que este serviço está fazendo acompanhamento de crianças filhas de mães com sorologia positiva para HIV, pelo período de 1 ano, com coleta de exames laboratoriais para avaliar o risco de aparecimento de AIDS pediátrico.

Estou ciente que será coletada amostra de sangue periodicamente e terei que levar meu filho ao hospital para exame médico.

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

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

Mãe do paciente ou responsável

Elianete B. Silva

HC

Paciente

Endereço

Responsável

RG

Data