

CRISTINA RODRIGUES DA CRUZ

**MARCADORES LABORATORIAIS DE
ATOPIA EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciência da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, com área de concentração em Infectologia Pediátrica.

**Orientador:
Prof. Dr. José Hermênio Cavalcante Lima Filho**

CURITIBA

2005



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente*

Parecer

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após argüir a Doutoranda *Cristina Rodrigues da Cruz* em relação ao seu trabalho de Tese intitulado "*Cinética dos Marcadores Laboratoriais de Atopia em Crianças Infectadas pelo HIV*" é de parecer favorável à *Aprovação* da aluna, habilitando-a ao título de *Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente*, área de concentração em *Infectologia, Pediátrica e Microbiologia Clínica*.

Curitiba, 14 de dezembro de 2005.

Professor José Hermênio Cavalcante Lima Filho
UFPR - Orientador e Presidente da Banca Examinadora

Professor Aroldo Frohman de Carvalho
UFSC - Primeiro examinador

Professor Régis de Albuquerque Campos
UFPA - Segundo examinador

Professora Dorly de Freitas Buchi
UFPR - Terceira examinadora

Professora Eliane Mara César Pereira Maluf
UFPR - Quarta examinadora

Professora Mônica Nunes Lima Cai
Vice-Coordenadora do Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

*Dedico esta tese a duas pessoas:
ao Ruy, meu porto seguro
e ao meu filho João Vitor, luz da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente ao meu orientador, **Prof. Dr. José Hermênio Cavalcante Lima Filho**, que com seus conhecimentos, paciência, amizade e presença constante durante todas as etapas desta pesquisa, fez crescer em mim o instinto de uma pesquisadora e me fez acreditar que tenho muito a contribuir com a ciência.

Ao **Prof. Rubens Cat**, Chefe do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Ao **Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho**, Vice-Chefe do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, amigo pessoal e reconhecido incentivador da evolução acadêmica dos professores do Departamento de Pediatria.

Ao **Prof. Dr. Romolo Sandrini Neto**, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

À **Prof.^a Dr.^a Mônica Lima Cat**, Vice-Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

À querida colega da pós-graduação, **Dr.^a Vânia de Oliveira Carvalho**, por sua amizade, cumplicidade e apoio incondicional em todos os momentos (e não foram poucos) que convivemos juntas.

À colega da pós-graduação **Dr.^a Rosaly dos Santos Vieira**, que gentilmente colaborou durante toda pesquisa, executando os testes de punção nos pacientes.

À grande amiga, **Prof. Dra. Marion Burger**, pelas importantes sugestões e palavras de incentivo.

Aos colegas da Disciplina de Infectologia Pediátrica, **Dr. Tony Tanous Tahan** e **Dr.^a Andréa Maciel de Oliveira Rossoni**, pela amizade e apoio, e por terem assumido o controle diário das atividades da disciplina, deixando-me tempo livre para trabalhar nesta tese.

Aos colegas **Dr.^a Adriana Blanco, Dr.^a Carolina Ignez Maier Guedes e Dr. Jandre Rogério Markus**, médicos Residentes da Infectologia Pediátrica, pelo auxílio no atendimento clínico dos pacientes incluídos no estudo.

A **todos os alunos** do Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná e aos médicos **Residentes em Pediatria** do Hospital de Clinicas, que, sem dúvida, são a motivação de todo meu esforço acadêmico.

*Pintou estrelas no muro
e teve o céu ao alcance das mãos.*

Helena Kolody

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE GRÁFICOS	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xiv
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	2
1.1.1 Objetivo Geral	2
1.1.2 Objetivos Específicos	3
2 REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV	4
2.2 CARACTERÍSTICAS DO HIV	6
2.2.1 Estrutura do Vírus	7
2.2.2 Replicação Viral	7
2.3 IMUNOPATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HIV	11
2.3.1 Alteração do Timo	12
2.3.2 Alterações de Células T	14
2.3.2.1 Linfócitos T CD4+	14
2.3.2.2 Linfócitos T CD8+	16
2.3.2.3 Células T reguladoras	18
2.3.3 Alterações de Células B	20
2.3.4 Produção de Citocinas	22
2.4 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV	24
2.5 AIDS NA CRIANÇA	25
2.5.1 Formas de Aquisição do HIV	25
2.5.2 Evolução Clínica	27
2.5.3 Características Clínicas	28
2.5.4 Diagnóstico	29
2.6 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICO-IMUNOLÓGICA DO HIV	30

2.7	TRATAMENTO.....	31
2.7.1	Terapia Anti-Retroviral.....	31
2.7.2	Reconstituição Imunológica.....	33
2.7.3	Doença da Restauração Imune.....	35
2.8	ATOPIA E INFECÇÃO PELO HIV.....	37
2.8.1	Reações de Hipersensibilidade Imediata.....	37
2.8.2	Doenças Alérgicas e Infecção pelo HIV.....	39
3	PACIENTES E MÉTODO.....	44
3.1	MÉTODO CIENTÍFICO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO.....	44
3.2	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	44
3.2.1	Critérios de Inclusão.....	44
3.2.2	Critérios de Exclusão.....	45
3.3	COLETA DE DADOS.....	45
3.3.1	Avaliação Clínica.....	45
3.3.2	Determinação do Estado Nutricional.....	46
3.3.3	Avaliação Laboratorial.....	47
3.3.4	Teste de Puntura ou <i>Prick</i> Teste.....	48
3.3.4.1	Técnica de realização do exame.....	48
3.3.4.2	Caracterização de grupos.....	49
3.4	CLASSIFICAÇÃO CLÍNICO-IMUNOLÓGICA DOS PACIENTES.....	49
3.5	PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS.....	50
4	RESULTADOS.....	51
4.1	PERÍODO DE ESTUDO E AMOSTRA.....	51
4.1.1	Tamanho da Amostra do Estudo.....	51
4.1.2	Comparativo entre a População Inicial e a População Estudada.....	51
4.2	ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	53
4.2.1	Características Demográficas dos Pacientes.....	53
4.2.1.1	Procedência dos pacientes.....	53
4.2.1.2	Guarda ou tutela.....	54
4.2.1.3	Forma de aquisição do HIV.....	54
4.2.1.4	Fototipo.....	54

4.2.2	Características Clínicas dos 57 Pacientes na Primeira Avaliação	54
4.2.2.1	Avaliação nutricional	54
4.2.2.2	Avaliação clínica (exame físico)	55
4.2.2.3	História pessoal de doenças alérgicas	55
4.2.3	Características Laboratoriais dos Pacientes na Primeira Avaliação	56
4.2.3.1	Dosagem de imunoglobulinas	56
4.2.3.2	Contagem de eosinófilos	56
4.2.3.3	Dosagem de linfócitos T CD4+/CD8+	57
4.2.3.4	Dosagem de carga viral	57
4.2.4	Classificação Clínico-Imunológica	57
4.2.4.1	Classificação clínica	57
4.2.4.2	Classificação imunológica	57
4.2.5	Terapia Anti-Retroviral Utilizada na Primeira Avaliação	61
4.2.6	Teste de Puntura ou <i>Prick</i> Teste	62
4.3	COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS	63
4.3.1	Características Demográficas dos Pacientes Atópicos e Não-Atópicos.....	63
4.3.1.1	Idade, sexo, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e tempo de acompanhamento ambulatorial	63
4.3.1.2	Quanto à guarda ou tutela.....	64
4.3.1.3	Estação de nascimento	64
4.3.1.4	Fototipo	65
4.3.2	Características Clínicas dos Pacientes Atópicos e Não-Atópicos	65
4.3.2.1	Avaliação nutricional	65
4.3.2.2	Avaliação clínica (exame físico)	66
4.3.2.3	História pessoal de doenças alérgicas	67
4.3.3	Características Laboratoriais dos Pacientes Atópicos e Não-atópicos	68
4.3.3.1	Dosagens de imunoglobulinas	68
4.3.3.2	Contagem de eosinófilos	69
4.3.3.3	Dosagens de linfócitos T CD4+, CD8+ e carga viral	69
4.3.4	Classificação Clínico-Imunológica	70
4.3.4.1	Classificação clínica	70

4.3.4.2	Classificação imunológica	70
4.3.5	Terapia Anti-Retroviral Utilizada na Primeira Avaliação	72
4.3.6	Análise Multivariada da Primeira Avaliação.....	72
4.4	SEGUNDA AVALIAÇÃO DOS PACIENTES	73
4.4.1	Teste de Puntura ou <i>Prick</i> Teste da Segunda Avaliação	73
4.5	COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS (SEGUNDA AVALIAÇÃO).....	73
4.5.1	História Pessoal de Doenças Alérgicas.....	73
4.5.2	Características Laboratoriais	74
4.5.2.1	Dosagem de imunoglobulinas	74
4.5.2.2	Contagem de eosinófilos.....	75
4.5.3	Análise Multivariada da Segunda Avaliação.....	75
4.6	COMPARAÇÃO DA PRIMEIRA COM A SEGUNDA AVALIAÇÃO	76
4.7	ESTUDO DE FATORES DE MODIFICAÇÃO DO <i>PRICK</i> TESTE EM CRIANÇAS HIV POSITIVAS	78
4.7.1	Caracterização dos Seis Pacientes que Apresentaram Alteração no Resultado do <i>Prick</i> Teste entre as Duas Avaliações (de Negativo para Positivo).....	79
4.7.1.1	Comparação dos subgrupos G6-A e G11-A.....	81
4.7.1.2	Comparação dos subgrupos G6-A e G39-A.....	81
4.7.1.3	Comparação dos subgrupos G6-B e G11-B.....	82
4.7.1.4	Comparação dos subgrupos G6-B e G39-B.....	82
4.7.2	Caracterização do Paciente que Apresentou Mudança no Resultado do <i>Prick</i> Teste entre as Duas Avaliações (de Positivo para Negativo).....	82
5	DISCUSSÃO	84
6	CONCLUSÕES	97
	REFERÊNCIAS	98
	APÊNDICES	110
	ANEXOS	140

LISTA DE TABELAS

1	COMPARAÇÃO ENTRE A POPULAÇÃO INICIAL E A POPULAÇÃO FINAL DO ESTUDO POR MEIO DE ANÁLISE DE CONTINGÊNCIA.....	52
2	COMPARAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DO CDC E AS DOSAGENS DE IGE, IGG, IGM E IGA.....	60
3	COMPARAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DO CDC E A PROPORÇÃO DE PACIENTES COM IMUNOGLOBULINAS ELEVADAS.....	60
4	COMPARAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DE ACORDO COM A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO E AS DOSAGENS DE IMUNOGLOBULINAS.....	61
5	COMPARAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DE ACORDO COM A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO E A PROPORÇÃO DE PACIENTES COM IMUNOGLOBULINAS ELEVADAS.....	61
6	DISTRIBUIÇÃO DAS CRIANÇAS ATÓPICAS E NÃO-ATÓPICAS EM RELAÇÃO À TUTELA.....	64
7	COMPARAÇÃO ENTRE OS FOTOTIPOS DOS PACIENTES DOS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO.....	65
8	COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DOS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO.....	66
9	COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS EM RELAÇÃO ÀS ALTERAÇÕES DE EXAME FÍSICO NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO.....	67
10	COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS EM RELAÇÃO À DOSAGEM DE IMUNOGLOBULINAS.....	68
11	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE PACIENTES COM IMUNOGLOBULINAS ELEVADAS PARA A FAIXA ETÁRIA.....	68
12	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO EM RELAÇÃO À CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+, CD8+ E CARGA VIRAL.....	69
13	TERAPIA ANTI-RETROVIRAL UTILIZADA PELOS PACIENTES DOS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO.....	72
14	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO EM RELAÇÃO ÀS DOSAGENS DE IMUNOGLOBULINAS NA SEGUNDA AVALIAÇÃO.....	74
15	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE IMUNOGLOBULINAS ELEVADAS PARA A FAIXA ETÁRIA NA SEGUNDA AVALIAÇÃO.....	75
16	RESULTADO DO <i>PRICK</i> TESTE DOS 18 PACIENTES QUE APRESENTARAM POSITIVIDADE EM ALGUMA DAS AVALIAÇÕES.....	76

17	CLASSIFICAÇÃO DOS 18 PACIENTES COM ALGUM <i>PRICK</i> TESTE POSITIVO SEGUNDO O CDC, A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ NA 1. ^a E NA 2. ^a AVALIAÇÃO	78
18	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS SEIS PACIENTES QUE MUDARAM O RESULTADO DO <i>PRICK</i> TESTE DE NEGATIVO PARA POSITIVO ENTRE AS DUAS AVALIAÇÕES.....	80

LISTA DE GRÁFICOS

1	PROCEDÊNCIA DOS 57 PACIENTES AVALIADOS	53
2	CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DOS PACIENTES DE ACORDO COM O CDC.....	58
3	CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DOS PACIENTES DE ACORDO COM A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO.....	59
4	ESQUEMA TERAPÊUTICO ANTI-RETROVIRAL DOS PACIENTES NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO	62
5	RESULTADO DO <i>PRICK</i> TESTE DOS 57 PACIENTES SUBMETIDOS À PRIMEIRA AVALIAÇÃO	63
6	ESTAÇÃO DE NASCIMENTO DOS PACIENTES DOS GRUPOS ATÓPICO E NÃO- ATÓPICO.....	65
7	COMPARAÇÃO DA HISTÓRIA PESSOAL DE DOENÇAS ALÉRGICAS ENTRE OS PACIENTES ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS.....	67
8	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO QUANTO À CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO CDC	70
9	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO QUANTO À CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DO CDC.....	71
10	CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DOS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO DE ACORDO COM A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abs	- Absoluto
Aids	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	- Anti-retroviral
CDC	- <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLTs	- Linfócitos T CD8+ Citotóxicos
CRFs	- <i>Circulating Recombinant Forms</i>
CTLA-4	- <i>T Cell Inhibitory Receptor</i> – Receptor Inibidor de Células T
DEP	- Desnutrição Energético-protéica
DP	- Desvio Padrão
DRI	- Doença da Restauração Imune
E/I	- Estatura/Idade
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
gp	- Glicoproteína
HAART	- <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> - Terapia Anti-Retroviral Altamente Ativa
HC	- Hospital de Clínicas
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	- Vírus Linfotrópicos Humanos
Ig	- Imunoglobulina
IL	- Interleucina
INTR	- Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo
INTR	- Inibidor da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo
IP	- Inibidor de Protease
LAV	- Vírus Associado a Linfadenopatia
Log	- Logaritmo
MS	- Ministério da Saúde
MHC	- Complexo Maior de Histocompatibilidade
MIPs	- <i>Macrophage Inhibitory Protein</i>
NCHS	- <i>National Center for Health Statistics</i>
NK	- <i>Natural Killer</i>
nm	- Nanômetros
P/E	- Peso/Estatura
P/I	- Peso/Idade
<i>Prick teste</i>	- Teste de Puntura
RANTES	- <i>Regulated on Activation Normal T Cell EXpressed and Secreted</i>
RAST	- <i>Radioallergoabsorbent Test</i>
TCR	- <i>T Cell Receptor</i> - Receptores de Células T

TGF	- <i>Transforming Growth Factor</i> – Fator de Transformação do Crescimento
Th1	- T <i>helper</i> 1
Th2	- T <i>helper</i> 2
TNF- β	- Fator de Necrose Tumoral- β
TRECs	- <i>T Cell Receptor Rearrangement Excision Circles</i> - Círculos de Excisão de Rearranjo dos Receptores de Células T
TREGs	- Linfócitos T Reguladores
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UNAIDS	- <i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
WHO	- World Health Organization

RESUMO

Modificação na homeostase do sistema imunológico é uma das conseqüências mais importantes da infecção pelo HIV. A disfunção imune resultante, que ocorre no curso da doença pode ser intensa e diferentes componentes do sistema imune podem ser afetados. Por exemplo, as doenças atópicas sofrem interferência desta infecção na sua evolução natural. Paradoxalmente, alguns estudos têm relatado uma elevada prevalência de dessas doenças mediadas por mecanismos de hipersensibilidade imunológica em pacientes HIV positivos. Entretanto, as mudanças fisiopatológicas que levam ao desenvolvimento da atopia nessa população ainda são pouco estudadas. Além do mais, a maioria dessas observações foram feitas em adultos negligenciando a elevada prevalência destas hipersensibilidades na população pediátrica. Para contribuir com esta lacuna do conhecimento, este trabalho foi desenvolvido com a finalidade de observar como as modificações imunológicas em crianças infectadas pelo HIV interferem nos determinantes de atopia. Para atingir este objetivo, no período de junho de 2004 a agosto de 2005, cinquenta e sete crianças HIV positivas foram estudadas prospectivamente para avaliar as possíveis modificações no diagnóstico de atopia, baseado na reatividade a alérgenos ambientais do teste de puntura (*Prick* teste). Os pacientes foram submetidos a duas avaliações com intervalo médio de 10 meses. Em seguida, nas duas ocasiões, correlacionaram-se os grupos atópico e não-atópico, com parâmetros imunológicos e virológicos. A partir desses dados pôde-se verificar a interferência das mudanças imunológicas experimentadas por esses pacientes no perfil de expressão da atopia. A prevalência de atopia foi de 20,05% na primeira avaliação e 29,82% na segunda avaliação. Em ambos os momentos, a atopia foi diagnosticada exclusivamente em pacientes sem imunossupressão ou com imunossupressão moderada. Pôde-se constatar a mudança do perfil de atopia, de negativo para positivo em seis pacientes. Em um paciente que apresentou piora imunológica, houve perda da positividade do *Prick* teste entre a primeira e a segunda avaliação. A análise multivariada demonstrou que história pessoal de doenças alérgicas, IgE elevada para a faixa etária e níveis médios de IgE foram as variáveis associadas ao diagnóstico de atopia. Entretanto, o diagnóstico de atopia não foi relacionado com os níveis de IgG, IgM e IgA, com a contagem de linfócitos T CD4+, CD8+ ou carga viral. Desta forma, pode-se concluir que o desenvolvimento de atopia em crianças infectadas pelo HIV parece ser modulado, além dos fatores genéticos e ambientais, pela condição imunológica, uma vez que, a reatividade aos extratos alergenicicos ambientais pode sofrer modificações positivas e negativas associadas às alterações imunes ligadas ao padrão Th2.

ABSTRACT

Changes in the immune system's homeostasis are the most important consequences of HIV. The resultant immune dysfunction that occurs in the illness course can be intense, and different components of the immune system can be affected. For example, atopic diseases suffer interference in its natural evolution from this infection. Paradoxically, some studies have shown an increase on these illnesses prevalence mediated by immunological hypersensitivity mechanisms in HIV positive patients. However, the physiopathological changes that lead to atopia development in this population have few studies. In addition, the majority of these researches have been made in adults neglecting the higher prevalence of these hypersensitivity on the pediatric population. To fulfill this knowledge gap, this work was developed with the purpose of observing the immunological modifications interference on atopic determinant in children infected with HIV. To achieve this objective, in the period of June of 2004 the August of 2005, fifty-seven HIV positive children were studied prospectively for modifications in the diagnostic of atopia based upon the Prick test reactivity against environment allergens. The patients were tested in two evaluations with an average interval of 10 months. Later, in the two occasions, the group was divided in atopic and non atopic and this diagnosis was compared to immunological, and virological parameters. From these results, the immunological changes interference on atopic expression profile could be verified. The prevalence of atopia was of 20.05% in first evaluation and 29.82% in the second evaluation. In both observations, the atopic diagnosis was determined exclusively in patients without immunosuppression or with moderate immunosuppression. Change in the atopic profile from negative to positive could be observed in six patients. Only one patient, who demonstrated an immunological worsening, lost the positivity to Prick test between first and the second evaluation. A multivariate analysis demonstrated that allergic personal history, high IgE levels for age, and average levels of IgE variable are associated to the atopia. However, the diagnosis was not related to IgG, IgM and IgA levels, with T CD4 or CD8 lymphocyte level or viral load. From all this, we can conclude that the atopia development in HIV infected children seems to be modulated by their immunological condition beyond the genetic and ambient factors; and that the allergenic extracts reactivity can suffer positive and negative modifications depend upon the immune modifications determined by the Th2 profile.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (UNAIDS/WHO, 2004), estima-se que 39,4 milhões de pessoas, e dentre elas 2,2 milhões de crianças, estejam infectadas pelo HIV, o que corresponde a aproximadamente 1% da população mundial.

No Brasil, dados acumulados do Ministério da Saúde de 1980 até junho de 2004 registram um total de 362.364 casos notificados entre adultos e crianças. No Paraná, até junho de 2004, o total de casos notificados entre adultos e crianças foi de 17.903 (BRASIL, 2005). Em Curitiba, nesse mesmo período, foram notificados 6.422 casos de Aids. Dentre estes, 286 casos referem-se a crianças menores de 13 anos (CVE-SMS, 2005).

O primeiro caso de Aids diagnosticado no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) foi em 1990, em uma criança com quadro clínico de salmonelose sistêmica crônica.

Atualmente, o Serviço de Infectologia Pediátrica dessa entidade é um dos serviços de referência no Estado do Paraná para atendimento de crianças com esta enfermidade. Presta atendimento a pacientes oriundos de diversas cidades paranaenses, principalmente de Curitiba e sua Região Metropolitana. Encontram-se em acompanhamento aproximadamente 130 crianças com este diagnóstico.

Desde o início da década de 1980, com a descrição dos primeiros casos de Aids e posterior identificação do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) como seu agente causal, os conhecimentos sobre as alterações imunológicas que ocorrem na evolução da doença vêm sofrendo aprimoramentos constantes.

Pacientes infectados pelo HIV apresentam alterações imunológicas caracterizadas por imunodeficiência celular, como consequência da depleção de linfócitos T CD4+ e ativação policlonal de células B, com aumento da produção de imunoglobulinas. Estas alterações imunológicas são representadas clinicamente por infecções bacterianas recorrentes, infecções oportunistas e neoplasias (STARR, 2003, p.53-68).

Entretanto, outros fatores têm sido identificados representando um papel de destaque na fisiopatologia da doença, como a alteração funcional e quantitativa dos linfócitos T reguladores (TREGs) (KINTER et al., 2004, p.331-343; EGGENA et al., 2005, p. 4407-4414) e desequilíbrio na imunorregulação de citocinas, caracterizado por diminuição das citocinas tipo 1 (interleucina 2, interferon- γ e fator de necrose tumoral- β) e aumento das citocinas tipo 2 (interleucina 4, 5, 10 e 13) (ROMAGNANI e MAGGI, 1994, p.616-622; CLERICI et al., 1997, p.185-188).

Diversos estudos têm sugerido uma elevada prevalência de doenças alérgicas mediadas por IgE em pacientes infectados pelo HIV (LIN e LAZARUS, 1995, p.510-515; COROMINAS et al., 2000, p.607-611). Essas observações sugerem a hipótese de que as alterações imunológicas causadas por este agente alteram os mecanismos normais de controle da alergia, permitindo assim um realce das expressões clínicas de doenças alérgicas (BACOT et al., 1997, p.707-711).

Entretanto, os aspectos relacionados à fisiopatologia da atopia nestes pacientes têm sido estudados preferencialmente na população adulta infectada, em avaliações transversais (SAMPLE et al., 1990, p.876-880; SMALL et al., 1993, p.283-290; COROMINAS et al., 2000, p.607-611).

Nesse sentido, este estudo foi desenvolvido com a finalidade de avaliar prospectivamente se as alterações imunológicas e suas mudanças evolutivas que ocorrem durante o curso da infecção pelo HIV na criança, influenciam no desenvolvimento e na prevalência de doenças atópicas.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar se existe associação entre o perfil imunológico e os fatores determinantes de atopia em pacientes pediátricos infectados pelo HIV.

1.1.2 Objetivos Específicos

- 1) Determinar a frequência de atopia caracterizada pela resposta ao teste de puntura, *Prick* teste, para alguns antígenos ambientais em crianças infectadas pelo HIV.
- 2) Avaliar a associação entre parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T CD4+, CD8+, dosagem sérica de IgG, IgM, IgA), virológicos (carga viral) e determinantes de hipersensibilidade tipo I (níveis de IgE total e número de eosinófilos sanguíneos) com o diagnóstico de atopia.
- 3) Avaliar a associação dos dados obtidos com o *Prick* teste com a progressão imunológica da doença pelo HIV.
- 4) Avaliar a resposta ao *Prick* teste em um segundo momento e verificar sua correlação com as mudanças imunológicas experimentadas por esses pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV

A pandemia da Aids ultrapassa duas décadas e o número de pessoas vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) continua a aumentar progressivamente (STEINBROOK, 2004, p.115-117).

Como resultado, a Aids está se expandindo e se intensificando globalmente. As regiões mais afetadas são as mais pobres do mundo, resultante de uma combinação de pobreza, doenças, fome, instabilidade política e econômica e fraca infra-estrutura de saúde. Algumas regiões como a África Sub-Saariana, leste europeu e a Ásia Central foram responsáveis por aproximadamente 79% das novas infecções entre 1998 e 2003 (COOVADIA e HADINGHAM, 2005, p.13).

Em 2001, o HIV foi responsável pela morte de um terço da população africana e tem causado uma diminuição progressiva da expectativa de vida nos países daquele continente, reduzindo-se nos últimos anos a apenas 43 anos (WALKER, WALKER e WADEE, 2005, p.168-171).

O desenvolvimento da epidemia vem ocorrendo de forma diferente segundo diversos estágios de desenvolvimento econômico e os aspectos socioculturais das populações atingidas (FARIAS e CESAR, 2004, p.489-502).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde e da UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*), de dezembro de 2004, estima-se que 39,4 milhões de pessoas, e dentre elas 2,2 milhões de crianças, estejam infectadas pelo HIV, o que corresponde a aproximadamente 1% da população mundial. Apenas no ano de 2004, estima-se que cerca de 4,9 milhões de pessoas e 640.000 crianças menores de 15 anos tenham sido infectadas. Nesse mesmo ano, 3,1 milhões de óbitos ocorreram em decorrência da Aids, sendo 510.000 em menores de 15 anos. A região do Sub-Saara, na África, concentra o maior número de casos entre adultos e crianças, com 3,1 milhões de infectados (UNAIDS/WHO, 2004).

Globalmente, quase metade de todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS são meninas ou mulheres em idade fértil (UNAIDS/WHO, 2004). Este fato tem grande importância considerando-se as formas de aquisição do HIV na população pediátrica.

Os casos de Aids pediátrica concentram-se no Sub-Saara Africano, onde mais de 2 milhões de mulheres infectadas pelo HIV dão a luz anualmente. Apesar da existência de tratamento anti-retroviral efetivo, aproximadamente 630.000 crianças contraem o HIV de suas mães a cada ano, incluindo 550.000 na África. Entre as crianças menores de 15 anos infectadas, estima-se que 90% vivam nessas localizações geográficas (STEINBROOK, 2004, p. 115-117).

Além do quadro dramático traçado pela epidemia em relação ao número de casos de infectados ou doentes e o número de óbitos, outra preocupação mundial constitui o grupo de crianças que se tornaram órfãs da epidemia. Estima-se que 12 milhões de crianças africanas tenham perdido pelo menos um ou os dois pais vitimados pela doença, e a expectativa é de que este número aumente para 18 milhões até 2010 (COOVADIA e HADINGHAM, 2005, p.13).

No Brasil, dados do Ministério da Saúde de 1980 até junho de 2004 relatam um total de 362.364 casos notificados entre adultos e crianças. Somente nos primeiros seis meses de 2004 foram notificados 13.933 casos novos de Aids. No Paraná, até junho de 2004, o total de casos notificados entre adultos e crianças foi de 17.903 (BRASIL, 2005).

Em Curitiba, a partir de dados acumulados de 1984 a outubro de 2005, um total de 6.422 casos de Aids foram notificados. Dentre estes, 286 casos referem-se a crianças menores de 13 anos (CVE-SMS, 2005).

Várias questões têm sido apontadas em relação às tendências da epidemia de Aids no Brasil: ela tem se caracterizado por epidemias microrregionais com diferentes taxas de crescimento; aumento progressivo dos casos de Aids em mulheres e da transmissão heterossexual; redução das taxas de mortalidade associada à introdução da terapêutica combinada anti-retroviral em 1996; uma progressiva 'pauperização', atingindo áreas mais distantes dos centros urbanos, de menor porte

e mais pobres; aumento proporcional entre pessoas com níveis de escolaridade mais baixos, principalmente do sexo feminino e com inserção precária no mercado de trabalho (FARIAS e CESAR, 2004, p.489-502).

2.2 CARACTERÍSTICAS DO HIV

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) é causada por um retrovírus, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), descrito em 1984 como um novo tipo de retrovírus, semelhante aos vírus linfotrópicos humanos HTLV-I e HTLV-II, mas com características morfológicas, biológicas e imunológicas próprias. No mesmo ano foi denominado HTLV-III pela equipe de pesquisa americana liderado pelo pesquisador Robert Gallo e LAV (vírus associado a linfadenopatia) pelo grupo de pesquisa francês, liderado pelo pesquisador Luc Montagnier. Posteriormente, uniformizou-se a nomenclatura internacional denominando-o HIV (LEVY et al., 1984, p.840-842; LEVY, 1989, p.2997-3006).

A variabilidade do HIV deve-se à sua alta taxa de mutações e recombinações, ocorrendo uma grande variação na distribuição geográfica dos diferentes grupos e subtipos. Até o momento foram identificados dois tipos relacionados de HIV, designados HIV-1 e HIV-2. Esses dois tipos diferem quanto à estrutura genômica e antigenicidade, apresentando apenas 40% de homologia na seqüência de ácidos nucléicos. O HIV-2 é endêmico na África Ocidental e menos virulento que o HIV-1. O HIV-1 é classificado em três grupos: M (*main*), O (*outlier*) e N (*non-M, non-O*). O grupo M, responsável pela maior parte das infecções no mundo, é dividido em 10 subtipos (de A até K), além de um número crescente de formas recombinantes circulantes (CRFs - *Circulating Recombinant Forms*). Para o HIV-2, foram descritos cinco subtipos, de A até E (FAUCI e LANE, 2005).

A revisão que se segue refere-se ao HIV-1, considerado responsável pela maior parte dos casos de Aids no mundo.

2.2.1 Estrutura do Vírus

O HIV-1 é um retrovírus que pertence à subfamília dos *lentivirus*. As infecções por *lentivirus* mostram tipicamente um curso crônico de doença, um longo período de latência clínica, replicação viral persistente e envolvimento do sistema nervoso central (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

Todos os retrovírus, inclusive o HIV-1, possuem três genes principais: *gag*, *pol*, e *env*. O gene *gag* é o gene que codifica as proteínas estruturais do core, enquanto o gene *env* (envelope) codifica o precursor da glicoproteína do envelope viral, gp160, que é clivada em gp120 e gp41, duas glicoproteínas importantes na ligação do vírus com os linfócitos CD4⁺. O gene *pol* (polimerase) codifica várias enzimas (protease, integrase, ribonuclease e transcriptase reversa) envolvidas com a integração e replicação viral (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

A partícula viral do HIV-1 tem um diâmetro de 100nm e é composta por duas fitas de RNA no interior de um núcleo protéico, cercado por um envelope lipídico derivado das células infectadas do hospedeiro, mas que contém as proteínas virais e estão rodeadas por uma membrana lipoprotéica. Cada partícula contém 72 complexos glicoproteicos que estão integrados nesta membrana lipídica. Cada um é composto por trímeros de uma glicoproteína (gp) externa, a gp120, e por uma proteína transmembranar, a gp41, que juntas formam o complexo glicoprotéico gp160 que atua na ligação do vírus com a célula-alvo. A partícula viral contém todo o equipamento enzimático necessário à replicação: uma transcriptase reversa, uma integrase p32 e uma protease p11 (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

2.2.2 Replicação Viral

O ciclo de vida do HIV consiste nas seguintes etapas: infecção das células, transcrição do RNA, produção do DNA viral e sua integração com o genoma do hospedeiro, expressão dos genes virais, e a produção das partículas virais (ABBAS e LICHTMAN, 2003b, p.213-228).

A molécula CD4 é o receptor primário para o HIV. Trata-se de uma glicoproteína que pode ser detectada na superfície celular de cerca de 60% dos linfócitos T, dos precursores das células T na medula óssea e timo, nos monócitos e macrófagos, eosinófilos, células dendríticas e células da micróglia do sistema nervoso central, que são os principais alvos para a infecção pelo HIV (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

Entretanto, apenas a expressão da molécula CD4 na superfície da célula não é o único determinante para que o vírus possa fundir-se e invadi-las. Faz-se necessária a presença de outras substâncias denominadas co-fatores da fusão viral. Dos co-fatores identificados, os que se destacam são as duas moléculas CCR5 e CXCR4. Sua presença, junto com a molécula CD4, na superfície das células é necessária para que as cepas mais comumente transmitidas de pessoa a pessoa infectem as células humanas (LUZURIAGA e SULLIVAN, 2002, p.21-26; ADKINSON et al., 2003).

O CCR5 e CXCR4 são também receptores celulares para substâncias sinalizadoras do sistema imunológico denominadas quimiocinas (de citocinas quimiotáticas). Os níveis de algumas quimiocinas como a RANTES (*Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted*), MIPs (*Macrophage Inhibitory Protein*) MIP-1alfa e MIP-1beta comprovadamente bloqueiam a fusão e infecção de células CD4 positivas em ensaios *in vitro* (ADKINSON et al., 2003).

O receptor CCR5 é um co-receptor para cepas de HIV com tropismo por macrófagos, já o CXCR4 é um receptor de quimiocina para cepas com tropismos por células da linhagem T (LUZURIAGA e SULLIVAN, 2002, p.21-26; ADKINSON et al., 2003).

Outras células, além das células T CD4+ e macrófagos, têm sido identificadas como alvos potenciais para a infecção, incluindo células dendríticas, astrócitos, micróglia, células trofoblásticas, células do epitélio renal e células T CD8+. Nem todas as células que podem ser suscetíveis à infecção pelo HIV expressam a molécula CD4 ou receptores de quimiocinas em suas superfícies, sugerindo que um segundo mecanismo para infecção provavelmente ocorra (ADKINSON et al., 2003).

O HIV começa seu ciclo de vida quando se liga a um receptor CD4 e a um de seus co-receptores (CCR5 e/ou CXCR4) na superfície de uma célula-alvo, por meio de sua glicoproteína de superfície gp120. As células dendríticas, que são apresentadoras de antígenos e as mais potentes indutoras de respostas imunes específicas, expressam uma diversidade de receptores em sua superfície, entre eles o chamado DC-SIGN, que se liga com alta afinidade à gp 120 do envelope viral, permitindo à célula dendrítica facilitar a ligação do vírus à célula CD4+. Com a ligação da proteína do envelope à molécula CD4, ocorre uma mudança importante na conformação do envelope viral e a fusão com a membrana da célula hospedeira (FAUCI e LANE, 2005; RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

Após a fusão, o vírus libera seu material genético (RNA) dentro da célula hospedeira onde ocorre conversão de RNA viral em uma dupla cadeia de DNA pró-viral mediada pela enzima transcriptase reversa (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

O próximo passo é a integração do DNA pró-viral no genoma da célula hospedeira formando o pró-vírus. Quando o HIV infecta uma célula T em repouso, ocorre a transcrição reversa do genoma produzindo um complexo chamado de pré-integração. Como esta célula está em repouso, este complexo de pré-integração não é transportado para o núcleo, permanecendo no citoplasma. Esta célula é considerada como se estivesse na fase de latência pré-integração. Trata-se de um reservatório latente, pois, quando esta célula se tornar ativada, este complexo pode ser transportado para o núcleo onde haverá a integração e transcrição dos genes virais com subsequente replicação viral (FAUCI e LANE, 2005).

Assim, para que ocorra o processo de integração, faz-se necessária ativação da célula anfitriã, que ocorre por estímulos antigênicos como, por exemplo, com o contato com um antígeno ou vacinação ou ainda durante uma infecção oportunista. Estão surgindo evidências de que o próprio gp120 do HIV-1 pode ativar as células infectadas para estimular a integração (FAUCI e LANE, 2005).

Por outro lado, se uma célula T ativada for infectada, haverá a transcrição reversa no complexo de pré-integração e este complexo será transportado para o núcleo desencadeando o processo de replicação viral. A maior parte das células infectadas morre em função desse processo, seja pelo efeito citopático do vírus, seja devido à resposta imune específica do hospedeiro. Um percentual muito pequeno dessas células pode reverter ao estado de repouso, ocorrendo então a fase de latência pós-integração. Quando esta célula for novamente ativada poderá haver subsequente replicação viral (FAUCI e LANE, 2005).

Assim, existem dois tipos de latência: pré-integração, que tem meia vida curta, e a pós-integração, que é mais estável, com uma meia vida mais longa, uma vez que o genoma viral está integrado no genoma da célula hospedeira.

As células infectadas em estado de latência representam importantes reservatórios celulares do vírus. Esses reservatórios ganham importância em indivíduos tratados com HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – Terapia Anti-retroviral Altamente Ativa), uma vez que os antivirais são incapazes de afetar pró-vírus não replicantes (ABBAS e LICHTMAN, 2003b, p.213-228; RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

Na seqüência, quando a célula anfitriã é ativada, ocorre a transcrição dos genes do HIV e formação de cadeias longas de proteínas virais. A enzima protease faz a clivagem dessas proteínas. À medida que essas proteínas se unem às cópias do material genético do RNA do vírus, formam-se novas partículas virais. Os novos vírus brotam da superfície da célula hospedeira e podem passar a infectar outras células (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

A replicação dos retrovírus é propensa a erros e é caracterizada por uma taxa de mutação espontânea elevada. Em média, a transcrição reversa resulta em um a dez erros por genoma e por ciclo de replicação. As mutações podem levar à formação de espécies virais não replicativas; mas mutações que causam resistência a drogas podem também se acumular. Em adição, a replicação viral é dinâmica e muda rapidamente nos indivíduos infectados a uma taxa de 10^9 novas partículas

virais produzidas e liberadas por dia. Assim, em qualquer indivíduo, devido à replicação viral intensa e taxas de mutação, existe uma acumulação de variantes virais conhecidas como *quasispecies* virais (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

2.3 IMUNOPATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HIV

Dano ao sistema imunológico é uma das conseqüências mais importantes da infecção pelo HIV na criança. A disfunção imune na infecção pelo HIV pode ser grave, e cada componente do sistema imune pode ser afetado. Quase todas as crianças desenvolverão algum grau de imunossupressão. A progressão da doença pelo HIV depende da resposta imune do hospedeiro ao vírus, bem como dos efeitos do próprio vírus (STARR, 2003, p.53-68).

A ativação do sistema imunológico do hospedeiro é considerada a determinante mais crítica na patogênese da infecção pelo HIV (BORKOW e BENTWICH, 2004, p.1012-1030).

Os mecanismos responsáveis pela imunodeficiência nas crianças ainda não foram completamente esclarecidos. Entre os fatores determinantes da imunodeficiência, podem ser citados: a destruição de células do sistema imune pela replicação viral; a apoptose, que seria a morte programada das células que pode ser responsável por perda de células imunes em órgãos linfóides; a produção inadequada de linfócitos T *naïve* (células T jovens imunocompetentes, sem contato prévio com antígenos); o comprometimento da resposta imune celular específica contra o HIV pelos linfócitos T citotóxicos, que têm um grande papel no controle da replicação viral, e a ativação policlonal das células B, resultando em aumento da concentração sérica de imunoglobulinas (STARR, 2003, p.53-68).

Diferentemente do adulto, a criança habitualmente adquire o HIV em fases precoces da vida, geralmente ainda no período fetal ou neonatal, em um cenário de imaturidade do sistema imunológico (WILFERT et al., 1994, p.286-292).

Uma série de fenômenos imunológicos que ocorrem no feto pode explicar as elevadas cargas virais observadas nos neonatos: os linfócitos T fetais podem não reconhecer os antígenos do HIV; os linfócitos T do feto e do neonato possuem menor habilidade em produzir algumas citocinas e isso pode reduzir sua capacidade de gerar ou amplificar a produção de linfócitos T citotóxicos. Assim, a fraca resposta imune ao HIV no feto e recém-nascido pode permitir uma replicação viral maior e mais rápida que em indivíduos mais velhos (WILFERT et al., 1994, p. 286-292; YANG et al., 1998, p.1139-1144).

Os principais efeitos da infecção pelo HIV no sistema imune da criança caracterizam-se por alteração tímica e hiperplasia de linfonodos. Tais alterações ocorrem nos estágios iniciais da infecção e levam à ativação policlonal de células B e hipergamaglobulinemia, e à ativação de células T e expansão de clones de células T CD8+. Tardiamente, ocorre involução tímica e de linfonodos, levando à depleção de células T CD4+ e de células T CD8+ (STARR, 2003, p.53-68).

A replicação viral é intensa nas fases precoces da doença, com aumento importante da carga viral seguido por um declínio relativo na viremia, secundária a uma forte resposta de células T citotóxicas específicas para o HIV-1. O tecido linfóide representa o principal local de replicação do vírus. Durante o curso natural da infecção pelo HIV, o número de células T CD4+ vai decrescendo progressivamente enquanto a viremia plasmática aumenta na maioria dos pacientes (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

2.3.1 Alteração do Timo

O timo é um órgão linfóide primário responsável pela maturação e seleção de linfócitos T, portanto é importante para o desenvolvimento e funcionamento equilibrado do sistema imunológico (VIGANO et al., 1999, p.29-34; YE, KIRSCHNER e KOURTIS, 2004, p.177-183).

O volume do timo gradualmente diminui após o nascimento e praticamente desaparece a partir da puberdade (YE, KIRSCHNER e KOURTIS, 2004, p.177-183).

Estudos sugerem que a depleção de células T CD4+ ocorre como resultado de efeitos diretos e indiretos do HIV, que promoveria a morte periférica desses linfócitos e impediria uma adequada restauração (HAZRA e MACKALL, 2005, p.24-28).

Disfunção e involução tímica ocorrem durante a doença provocada pelo HIV e têm sido associadas com rápida progressão de doença e cargas virais elevadas em crianças infectadas perinatalmente (KIRSCHNER, MEHR e PERELSON, 1998, p.95-109). Diversos mecanismos podem ser responsáveis pelo dano tímico, incluindo destruição direta dos timócitos, apoptose ou alteração da sua arquitetura (YE, KIRSCHNER e KOURTIS, 2004, p.177-183).

Algumas cepas de HIV, particularmente as cepas que se ligam aos co-receptores CXCR4, têm um tropismo por timócitos imaturos e desta maneira apresentam um potencial maior em danificar o órgão. A resultante seria uma inabilidade do timo em produzir linfócitos T *naive* (YE, KIRSCHNER e KOURTIS, 2004, p.177-183; HAZRA e MACKALL, 2005, p.24-28).

Mesmo infectando o órgão, há recuperação a partir de porções não afetadas do tecido tímico, que é suficiente para permitir subsequente seleção e maturação dos linfócitos T (VIGANO et al., 1999, p. 29-34).

A alta atividade tímica observada na criança acarreta vantagens e desvantagens na infecção pelo HIV. O timo ativo pode fornecer mais células-alvo para o HIV infectar, levando a uma imunodeficiência mais rápida e grave. Por outro lado, um timo ativado fornece uma maior quantidade de células T *naive* que compensariam a perda de linfócitos T CD4+ provocada pelas altas cargas de HIV presentes na criança (DOUEK et al., 2000, p.1479-1482).

Vigano et al. (1999) avaliaram o volume do timo por ressonância magnética e observaram que este volume correlacionou-se com contagem de linfócitos T CD4+ e com o número absoluto e percentual de células T *naive* em crianças infectadas pelo HIV. Além disso, a habilidade das células mononucleares do sangue periférico

proliferarem em resposta a antígeno tetânico foi diretamente proporcional ao volume do órgão. Estes dados sugerem que a função do timo é fundamental para a manutenção do número e da função de células T CD4+ na criança infectada.

As células T periféricas podem ser restauradas pela produção de novas células T *naive* provenientes do timo ou pela expansão periférica de células T *naive* ou de memória (DOUEK et al., 2000, p.1479-1482).

Uma forma de mensurar a timopoiese é a quantificação dos TRECs (*T Cell Receptor Rearrangement Excision Circles* - Círculos de Excisão de Rearranjo dos Receptores de Células T), que representam células com recente emigração do timo (DOUEK et al., 2000, p.1479-1482; TOULOUMI et al., 2004, p.47-54; YE, KIRSCHNER e KOURTIS, 2004, p.177-183).

Diminuição na concentração de TRECs tem sido encontrada em adultos e crianças infectadas pelo HIV (YE, KIRSCHNER e KOURTIS, 2004, p.177-183).

Estudos têm demonstrado que com utilização de HAART pode-se alcançar restauração imunológica e que o timo tem um papel importante nesta recuperação, principalmente em crianças, que pode ser apontada com a quantificação dos TRECs (DOUEK et al., 2000, p.1479-1482; JOHNSTON et al., 2001, p.941-946; RESINO et al., 2003, p.417-420; TOULOUMI et al., 2004, p.47-54; YE, KIRSCHNER e KOURTIS, 2004, p.177-183; TIEDJE, 2005, p.373-379). A HAART efetiva aumenta os níveis de TRECs nas células T do sangue periférico, possivelmente por diminuição da destruição celular induzida pelo vírus (ADKINSON et al., 2003).

2.3.2 Alterações de Células T

2.3.2.1 Linfócitos T CD4+

A característica mais marcante da imunodeficiência causada pelo HIV é a diminuição do número e da função das células T CD4+. O HIV destrói os linfócitos T CD4+ por vários mecanismos, nem todos ainda bem conhecidos (ADKINSON et al., 2003).

Pode ocorrer destruição de algumas células infectadas no processo de replicação e liberação do vírus do interior dessas células, pelo efeito citopático do vírus (STARR, 2003, p.53-68; ADKINSON et al., 2003).

Existem subtipos de HIV, principalmente cepas com tropismo para receptores CXCR4, que são vírus indutores de sincício, que promovem a fusão de células T CD4+ infectadas. Estes subtipos de HIV estão associados com imunodeficiências graves e progressão rápida da doença (ADKINSON et al., 2003; RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p. 59-81).

Os linfócitos T CD4+ e CD8+ são classificados como *naive* ou células de memória com base em marcadores fenotípicos que podem ser detectados por citometria de fluxo. Células *naive* expressam o CD45 conhecido como CD45RA. Quando uma célula *naive* encontra um antígeno e prolifera, passa a expressar um marcador diferente, conhecido como CD45RO (STARR, 2003, p.53-68).

Têm-se demonstrado que os linfócitos T CD4+ e CD8+ de crianças infectadas pelo HIV sofrem apoptose em proporção maior do que crianças não infectadas, principalmente de células T de memória (CD45RO). Este mecanismo ocorre mesmo em células não infectadas pelo HIV (STARR, 2003, p.53-68; ADKINSON et al., 2003). Estes dados sugerem um envelhecimento precoce do sistema imune nas crianças infectadas pelo vírus (VIGANO et al., 2000, p.251-261).

Outro mecanismo de diminuição de células CD4+ seria a produção anormal de linfócitos devido a alterações no timo e medula óssea (VIGANO et al., 2000, p.251-261; YE, KIRSCHNER e KOURTIS, 2004, p.177-183).

Produção de superantígenos e mecanismos auto-imunes também têm sido considerados na destruição ou disfunção de células T CD4+ (ADKINSON et al., 2003).

O dano imunológico secundário à infecção pelo HIV é representado clinicamente por infecções oportunistas, principalmente por agentes intracelulares como vírus, *Pneumocystis carinii*, micobactérias atípicas e neoplasias (LUZURIAGA e SULLIVAN, 2002, p.21-26; RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p. 59-81).

A depleção de células T CD4+ é considerada como um indicador útil de gravidade da infecção pelo HIV, uma vez que a incidência de progressão da doença, manifestada clinicamente pelas infecções oportunistas e outras complicações, correlacionam-se com a contagem de linfócitos T CD4+. Esta contagem percentual e absoluta também constitui a base para a definição de categorias imunológicas em crianças e adultos infectados pelo HIV (STARR, 2003, p.53-68).

Em imunocompetentes, o número de linfócitos T CD4+ circulante é maior em lactentes e crianças jovens e diminui progressivamente com o passar dos anos, atingindo níveis similares aos de adultos em torno dos seis anos (STARR, 2003, p.53-68).

Em crianças infectadas pelo HIV e não tratadas, a depleção de células T CD4+ pode aparecer precocemente nos primeiros anos de vida, caracterizando os progressores rápidos da doença, ou ocorrer tardiamente, caracterizando os progressores lentos (MARQUES, SAKANE e DELLA NEGRA, 2001, p.587-606).

2.3.2.2 Linfócitos T CD8+

Pacientes infectados pelo HIV também apresentam alterações nas células T CD8+.

Os linfócitos T CD8+ citotóxicos (CTLs) contra o HIV têm um papel importante no controle da viremia e eliminação de células infectadas. A atividade desses linfócitos é direcionada contra proteínas estruturais do vírus (STARR, 2003, p.53-68).

Um retardo na produção de CTLs específicos para o HIV tem sido relatado em crianças. Em adultos a resposta citotóxica específica pode ser detectada em poucas semanas após a infecção primária pelo HIV. Em crianças abaixo de seis meses de vida esta resposta é incomum, o que pode explicar as cargas virais mais elevadas observadas nesta população comparadas com adultos, bem como uma progressão mais rápida da doença em algumas crianças (LUZURIAGA e SULLIVAN, 2002, p.21-26).

Em adultos que apresentam um curso típico da infecção pelo HIV, a diminuição inicial da viremia, que ocorre poucas semanas após a infecção, coincide com a elevação dos CLTs contra o HIV (ADKINSON et al., 2003).

A estimulação dos linfócitos T CD8+ e a formação de células T citotóxicas (CLTs) antígeno-específicas dependem do reconhecimento desse antígeno como um peptídeo associado à molécula do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) de classe I. A limitação dessa resposta MHC sugere que fatores genéticos do hospedeiro possam desempenhar um papel na determinação de progressão da doença (ADKINSON et al., 2003; RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

As células T CD8+ também apresentam outras funções importantes, além da atividade citotóxica. Elas podem suprimir a replicação do HIV mediante a produção de quimiocinas e outros fatores, sendo este efeito supressor independente da atividade das CLTs (ADKINSON et al., 2003). Alguns autores têm demonstrado que crianças que apresentam atividade supressora apresentam cargas virais mais baixas e contagem de CD4+ maior do que aquelas sem esta atividade (STARR, 2003, p.53-68).

Apesar de o maior alvo do HIV ser o linfócito T CD4+, existem evidências em adultos de que o linfócito T CD8+ também seja suscetível à infecção pelo HIV. Quando o linfócito T CD8+ torna-se ativado durante a infecção, expressa em sua superfície moléculas CD4 gerando um fenótipo que o torna mais suscetível à infecção pelo HIV. Este processo ocorre predominantemente em células T CD8+ de memória. Assim, a ação direta do vírus contribui para o declínio funcional da célula T CD8+ e está associada à progressão para doença sintomática (COCHRANE et al., 2004, p.9862-9871).

Mais tardiamente no curso da doença, quando o número de linfócitos T CD4+ torna-se baixo, as células T CD8+ e sua atividade citotóxica são perdidas (ADKINSON et al., 2003).

Diversos estudos realizados na população adulta e pediátrica infectadas pelo HIV relatam que a expressão de CD38+ no linfócito T CD8+ demonstra uma ativação imune crônica. A presença desse marcador tem um forte valor preditivo,

funcionando como um indicador de progressão rápida da doença e sugerem que este achado possivelmente tenha grande utilidade no manejo clínico desta população (LIU et al., 1997, p.83-92; DE MARTINO et al., 1998, p.752-758; GIORGI et al., 1999, p.859-870; FROEBEL et al., 2000, p.72-78; GIORGI et al., 2002, p.346-355).

2.3.2.3 Células T reguladoras

Os linfócitos T reguladores (TREGs) são uma subpopulação de células T CD4+CD25+ com capacidade de regular a resposta imune tanto celular como humoral. Apresentam atividade imunossupressora que suprime fenômenos de autoimunidade, bem como a resposta imune patogênica contra agentes infecciosos. Estas células demonstram inibir respostas antígeno-específicas de células T CD4+ e CD8+ direcionadas contra tumores, órgãos transplantados, infecções parasitárias, bacterianas, fúngicas ou virais (BELKAID e ROUSE, 2005, p.356-360). Assim, a função dos TREGs seria impedir a destruição tecidual do próprio hospedeiro.

Existem TREGs induzidos, que podem se desenvolver a partir de células T CD4+ convencionais quando expostas a condições específicas de estimulação, e TREGs naturais, que surgem durante o processo normal de maturação do timo e sobrevivem na periferia. Os TREGs apresentam um perfil de células maduras, e controlam as respostas de hipersensibilidade impedindo o seu desenvolvimento mediante a ação do CTLA-4 (*T Cell Inhibitory Receptor* – receptor inibidor de células T) e do TGF – β (*Transforming Growth Factor* – β – fator de transformação do crescimento β). O fator de transcrição Foxp3 representa um marcador específico dos TREGs naturais (BELKAID e ROUSE, 2005, p.356-360).

Na maioria dos casos em que os TREGs participam em respostas a infecções, tratam-se de infecções crônicas. A influência dessas células nos processos infecciosos pode ser favorável ou não. A função principal dos TREGs seria a resposta a sinais associados à destruição tecidual e à redução dos danos teciduais com supressão da resposta imune específica. A consequência da modulação excessiva da resposta imune

pelos TREGs é a manutenção da sobrevivência do patógeno e cronificação (BELKAID e ROUSE, 2005, p.356-360).

Kinter et al. (2004) verificaram que os TREGs são discretos mas significativamente mais elevados em indivíduos infectados pelo HIV em relação à população não infectada. Em seguida, demonstraram evidências suportando o papel imunossupressor dos TREGs na diminuição da resposta específica de CD4+ e CD8+ contra o HIV em pacientes assintomáticos. Indivíduos com intensa função dos TREGs suprimindo a resposta de CD4+ e CD8+ contra o HIV apresentaram cargas virais mais baixas e melhor preservação de células T CD4+ do que os pacientes nos quais esta atividade dos TREGs não pôde ser detectada. Estes dados sugerem que a imunossupressão mediada pelos TREGs reduz a resposta celular específica contra o HIV em estágios precoces da infecção, mas que esta atividade é reduzida progressivamente, determinada possivelmente por outros fatores, na evolução da doença para fases mais avançadas. Os TREGs sofreriam redução da função ou da quantidade na progressão da doença.

A ativação imune crônica durante a infecção pelo HIV tem sido considerada um forte indicador clínico de morte e pode mediar a depleção de células T CD4+. Eggena et al. (2005), estudando 81 pacientes infectados pelo HIV, observaram que a depleção de TREGs estava fortemente relacionada com ativação e depleção de células CD4+. Os autores sugerem que a depleção de TREGs contribui para ativação imune crônica observada na infecção pelo HIV durante a progressão da doença.

A atividade supressora de TREGs sobre a resposta imune celular contra o HIV pode ser um mecanismo que controle diversos processos danosos para o organismo, como, por exemplo, apoptose mediada por ativação celular, destruição celular induzida pela resposta imune, e para o linfócito T CD4+ a suscetibilidade à infecção pelo HIV ficaria mantida sob controle (KINTER et al., 2004, p.331-343).

2.3.3 Alterações de Células B

Hipergamaglobulinemia caracterizada por aumento da produção de IgG, IgA, IgM, IgD ou IgE, é uma das alterações imunológicas mais freqüentes e precoces observadas em crianças infectadas pelo HIV e ocorre devido a uma ativação anormal dos linfócitos B (SILVA et al., 2001, p.209-218; STARR, 2003, p.53-68; ADKINSON et al., 2003).

Os mecanismos indutores de hipergamaglobulinemia na infecção pelo HIV-1 são parcialmente conhecidos. A ativação de células T CD4+, monócitos e células *Natural killer* (NK) mediante a interação com algumas moléculas de superfície e citocinas parece ter um papel relevante em induzir diferenciação anormal de células B. Além disto, o próprio HIV pode afetar a ativação e disfunção de células B e contribuir com o aumento de anticorpos (DE MILITO et al., 2004, p.2180-2186).

A infecção perinatal pelo HIV caracteriza-se por uma replicação viral intensa nas primeiras semanas de vida da criança. Como consequência, o sistema imune produz uma resposta humoral vigorosa. Estudos demonstram que 20 a 50% do total de imunoglobulinas produzidas são direcionadas aos antígenos virais, principalmente a gp120 (AMADORI e CHIECO-BIANCHI, 1990, p.374-379). Ainda assim, o papel dos anticorpos específicos na proteção do hospedeiro é controverso. Embora uma parte desses anticorpos tenha ação neutralizante, que impede a interação do vírus com a célula-alvo, existem também anticorpos opsonizantes, que facilitam a entrada do HIV em células fagocitárias. Devido à persistência do agente infeccioso e sua variabilidade genética, o estímulo para ativação das células B é mantida durante a evolução da infecção (SILVA et al., 2001, p.209-218).

A presença de anticorpos específicos contra o vírus tem sido detectada principalmente entre as crianças com progressão lenta da doença (STARR, 2003, p.53-68).

A elevação das imunoglobulinas atinge um pico aos 6 a 9 meses de idade e parece ser provocada pela replicação viral que promove uma exposição antigênica persistente (SILVA et al., 2001, p.209-218).

Nos casos de infecção perinatal a replicação viral inicia-se precocemente e segue-se por uma diminuição lenta até os dois anos de vida. O amadurecimento do sistema imune torna-o mais capaz de respostas celulares e humorais, ocorre uma relativa diminuição do tecido linfóide e estes fatos contribuem para estabilizar a viremia. As imunoglobulinas também tendem a diminuir a partir do segundo ano de vida (SILVA et al., 2001, p.209-218).

Altos níveis de imunoglobulinas que persistem do 2.º ao 5.º ano de vida em crianças infectadas pelo HIV estão associadas a cargas virais mais elevadas e maior gravidade de sintomas, possivelmente secundário ao estímulo antigênico persistente promovido pela viremia elevada (SILVA et al., 2001, p. 209-218).

Produção aumentada de citocinas do tipo 2 também podem contribuir para a produção elevada de imunoglobulinas em algumas crianças infectadas pelo HIV (STARR, 2003, p.53-68).

O aumento dos níveis séricos de imunoglobulinas parece não ter efeito deletério, mas crianças com essas alterações podem produzir auto-anticorpos e desenvolver anormalidades auto-imunes, como, por exemplo, formação de anticorpos antiplaquetas levando a trombocitopenia (STARR, 2003, p.53-68; DE MILITO et al., 2004, p.2180-2186).

Apesar da intensa síntese de anticorpos desencadeada pela interação entre o vírus e o hospedeiro, muitos pacientes apresentam uma redução da resposta imune humoral, com menor habilidade de produzir anticorpos para antígenos de memória, como os antígenos vacinais de hepatite B, tétano, difteria, *pertussis* e neo-antígenos (STARR, 2003, p.53-68; DE MILITO et al., 2004, p.2180-2186).

Além das falhas na resposta a antígenos presentes em vacinas pediátricas utilizadas rotineiramente, estas crianças podem apresentar maior suscetibilidade a infecções bacterianas invasivas, consideradas uma das maiores causas de morbimortalidade nesta população (SILVA et al., 2001, p.209-218; STARR, 2003, p.53-68).

Após o advento da terapia anti-retroviral combinada, este cenário mudou drasticamente. Em um estudo realizado na Itália foram analisados dados de 1250

crianças acompanhadas de 1985 a 2002 divididas em dois períodos: pré e pós-introdução de anti-retrovirais. Os autores demonstraram que em crianças infectadas pelo HIV em uso de terapia anti-retroviral combinada, principalmente com três medicações, ocorre redução da hipergamaglobulinemia, restauração de percentual de linfócitos T CD4+ e redução da carga viral (ITALIAN..., 2004, p.1423-1428).

A terapia anti-retroviral potente, além de reduzir os níveis de imunoglobulinas, diminui também a resposta humoral específica contra o HIV (NOTERMANS et al., 2001, p.1003-1008).

2.3.4 Produção de Citocinas

Crianças infectadas pelo HIV desenvolvem alterações na produção de citocinas essenciais para determinadas funções imunes. As citocinas são substâncias produzidas por linfócitos e monócitos e podem ser divididas nas que estimulam os linfócitos T (citocinas tipo 1) e aquelas que estimulam os linfócitos B (citocinas tipo 2). São descritas duas classes de linfócitos T CD4 produtores de citocinas: T *helper* 1 (Th1) e T *helper* 2 (Th2). Estes dois tipos celulares apresentam auto-regulação mútua, ou seja, o aumento de citocinas produzido por um subtipo pode suprimir a produção ou atividade das citocinas do outro subtipo (BORKOW e BENTWICH, 2004, p.1012-1030).

Os linfócitos Th1 produzem citocinas do tipo 1, como a interleucina-2 (IL-2), interferon- γ e fator de necrose tumoral- β (TNF- β) que ativam macrófagos e são responsáveis pela imunidade mediada por células e resposta protetora dependente de fagócitos.

Os linfócitos Th2 produzem citocinas do tipo 2, como interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-13 (IL-13), que são responsáveis por efetiva produção de anticorpos, principalmente anticorpos da classe IgE, ativação eosinofílica e inibição de várias funções dos macrófagos, levando assim a uma resposta protetora independente de fagócitos. Essa resposta é

observada em doenças parasitárias (BORKOW e BENTWICH, 2004, p.1012-1030) e alérgicas (BECKER, 2004, p.5-18).

Os macrófagos produzem interleucina-10 (IL-10), que é uma citocina tipo 2, e interleucina-12 (IL-12), que é do tipo 1 (ROMAGNANI, 1999, p.285-294; STARR, 2003, p. 53-68; ADKINSON et al., 2003).

As citocinas do tipo 1 são fundamentais para a geração de linfócitos T CD8+ citotóxicos. Assim, uma resposta Th1 específica para o HIV-1 é considerada uma resposta imune protetora (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

Clerici e Shearer, em 1993, sugeriram que, durante a evolução da infecção pelo HIV ocorreria uma alteração na regulação de respostas Th1 e Th2, contribuindo para a alteração imune. Resistência à infecção pelo HIV e ou progressão para Aids seriam dependentes de uma predominância da resposta Th1 sobre a Th2. Segundo esses autores, a progressão para Aids caracteriza-se por perda da produção de IL-2 e INF- γ (resposta Th1) e aumento na produção de IL-4 e IL-10 (resposta Th2).

Vigano et al. (1995b) avaliaram a produção de citocinas em 31 crianças HIV positivas infectadas perinatalmente, em diversos estágios de doença, e 10 controles soronegativos e correlacionaram com achados clínicos e imunológicos. Observaram que nas crianças infectadas houve uma diminuição das citocinas do tipo 1 e aumento das citocinas tipo 2. O aumento de IL-4 (citocina tipo 2) foi acompanhado de hipergamaglobulinemia E, sendo que este achado associava-se com fases mais avançadas de doença. Em 1996 os mesmos autores publicaram estudo em que encontraram resultados semelhantes ao anterior, em crianças infectadas por cepas de HIV indutoras de sincício (VIGANO et al., 1996, p.1255-1262). Em 1997, o mesmo grupo de pesquisadores, comparando crianças em fases diferentes de progressão da doença, observaram que os pacientes sem essa progressão caracterizavam-se por grande produção de IL-2 e interferon- γ , baixa produção de IL-10, concentrações normais de IgE, cepas de HIV com fenótipo não indutor de sincício e baixas cargas virais (VIGANO et al., 1997, p.169-176).

Em pacientes infectados pelo HIV, a IL-4 induz um aumento na síntese do co-receptor CXCR4, que seleciona as variantes do vírus indutoras de sincício que apresentam um potencial patogênico maior. A IL-4 ainda inibe a célula Th 1 e assim diminui a produção de interleucinas tipo 1, importante na ativação de resposta citotóxica. Estas alterações contribuem para a progressão da doença (BECKER, 2004, p.5-18).

Outros autores, entretanto, não confirmaram estas mudanças de perfil das citocinas, mas observaram uma perda progressiva da habilidade de produzir citocinas do tipo 1 nos pacientes infectados pelo HIV e este fato esteve associado à diminuição do CD4 e a elevadas cargas virais (TANAKA et al., 1999, p.550-554; STARR, 2003, p.53-68).

O envolvimento da produção de citocinas no desenvolvimento de doenças alérgicas nessa população será discutido subsequente.

2.4 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV

Apesar do curso da infecção pelo HIV poder variar de indivíduo para indivíduo, há um modelo comum a todos. Cerca de 50-70% dos pacientes desenvolvem uma síndrome aguda três a seis semanas após a infecção primária, caracterizada por uma alta viremia e uma diminuição do número de células CD4⁺ no sangue periférico. Durante este estágio, o HIV dissemina-se e replica-se principalmente no tecido linfóide. A viremia aguda é seguida pela resposta citotóxica que é responsável pelo controle da replicação viral. Entretanto, esta resposta é inadequada para suprimir a replicação completamente, e a expressão do HIV persiste em reservatórios, como linfonodos, baço, timo, medula óssea, cérebro e trato gastro-intestinal, durante a fase de latência da doença (PANTALEO, GRAZIOSI e FAUCI, 1993, p.1-18; RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

Portanto, após a infecção primária com a disseminação viral e o aparecimento da imunidade específica, a maioria dos pacientes adultos tem um período de latência clínica que pode persistir por 10 a 12 anos. Entretanto, apesar do termo latência,

nesta fase ocorre gradual deterioração do sistema imunológico, manifestado por uma depleção progressiva das células CD4+. Embora esta diminuição do número de células CD4+ ocorra sem aumento da concentração da carga viral plasmática, a taxa de replicação viral continua alta nos linfonodos (PANTALEO, GRAZIOSI e FAUCI, 1993, p.1-18). Esta replicação viral contínua nos linfonodos resulta na ruptura dos centros germinativos e das células dendríticas dos linfonodos, com a liberação de virions para a circulação. Com a deterioração do sistema imunológico ocorre o aparecimento das manifestações clínicas da doença como infecções oportunistas, neoplasias, caquexia e demência (SCHWARTZ e NAIR, 1999, p.295-305).

A dinâmica do HIV na criança é muito diferente do adulto. A criança apresenta elevada viremia nos primeiros meses de vida, possui sistema imune relativamente imaturo podendo, deste modo, exibir cargas virais altíssimas e com taxas de declínio muito mais lentas do que as de adulto. Nos casos de infecção perinatal, a carga viral declina lentamente ao longo do tempo. Mesmo sem terapêutica, esse declínio é mais rápido durante os primeiros 12 a 24 meses após o nascimento, e mais lento até quatro a cinco anos (MARQUES, SAKANE e DELLA NEGRA, 2001, p.587-606; LUZURIAGA e SULLIVAN, 2002, p.21-26). Outros fatores que contribuem para uma dinâmica diferente na criança seriam: ativação imunológica freqüente seja por exposição a agentes infecciosos ou antígenos vacinais; infecção predominante de linfócitos T *naive* e um déficit tanto de imunidade humoral como celular (no adulto esse déficit é principalmente celular).

2.5 AIDS NA CRIANÇA

2.5.1 Formas de Aquisição do HIV

A transmissão do HIV para a criança pode ocorrer mediante o contato sexual (abuso sexual ou relações consentidas entre adolescentes), parenteral (transfusão de hemoderivados e uso de drogas injetáveis) ou perinatalmente, via

mãe-filho. A transmissão do HIV de uma mulher infectada para seus filhos (transmissão vertical) é considerada a principal maneira de aquisição do vírus pelas crianças (GAYLE e HILL, 2001, p.327-335; LUZURIAGA e SULLIVAN, 2002, p.21-26).

Na ausência de terapia anti-retroviral, aproximadamente 25% a 30% das gestantes infectadas pelo HIV transmitem o vírus para seus filhos. A transmissão vertical pode ocorrer durante a gestação (intra-útero), durante o parto (intraparto) ou no pós-parto, com o aleitamento materno (GAYLE e HILL, 2001, p.327-335; LUZURIAGA e SULLIVAN, 2002, p.21-26). Em populações de recém-nascidos que não recebem leite materno, 25 a 30% da transmissão ocorre intra-útero, comprovada pela detecção de pró-vírus HIV em linfócitos de sangue periférico dessas crianças ao nascimento, enquanto a transmissão intraparto é responsável pelos 70 a 75% dos casos restantes. Nas populações de recém-nascidos que recebem aleitamento materno, aproximadamente 15% das infecções ocorrem intra-útero, 65 a 70% durante o parto e 15 a 20% pelo aleitamento materno (GAYLE e HILL, 2001, p.327-335; LUZURIAGA e SULLIVAN, 2002, p.21-26).

A transmissão pelo aleitamento materno pode ocorrer em qualquer tempo, mas provavelmente em mais de 75% dos casos ela se faz nos primeiros meses de vida (LUZURIAGA e SULLIVAN, 2002, p.21-26).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, dos 10.917 de casos de Aids em menores de 13 anos de idade notificados entre os anos de 1983 e 2004, a transmissão vertical foi observada em 83,6%, a sexual em 4,8%, a parenteral em 5% (incluindo usuários de drogas endovenosas, hemofílicos e transfusões de hemoderivados) e ignorada em 6,7%. Considerando apenas os últimos cinco anos, a transmissão vertical tem sido responsável por 85% a 89% dos casos de Aids em crianças desta faixa etária. Os casos relacionados à transmissão parenteral reduziram significativamente para taxas inferiores a 1%. Entretanto, a transmissão sexual tem se mantido entre 5 e 8% dos casos (BRASIL, 2005).

2.5.2 Evolução Clínica

A evolução da infecção pelo HIV na criança, especialmente naquela cuja forma de contaminação foi a vertical, difere da do adulto, tanto no que se refere às manifestações clínicas como ao período de incubação (MARQUES, SAKANE e DELLA NEGRA, 2001, p.587-606).

As coortes de seguimento clínico e da avaliação imune das crianças infectadas, antes que houvesse a disponibilidade de tratamento potente, possibilitaram descrever três diferentes grupos de progressão da doença: progressão rápida que corresponde a cerca de 20% das crianças que apresentam queda rápida da contagem de linfócitos T CD4+ e evolução precoce para doença; progressão intermediária que ocorre em aproximadamente 60% dos casos que tendem a evoluir com queda gradual de linfócitos T CD4+ e o estabelecimento de imunodepressão grave ao completar sete a oito anos de idade; progressão lenta (sobreviventes a longo prazo) correspondendo aos 20% restantes que permanecem saudáveis, sem sintomas ou com sintomatologia leve, com CD4+ normal ou discretamente diminuídos aos oito ou mais anos de idade (MARQUES, SAKANE e DELLA NEGRA, 2001, p.587-606).

Alguns estudos consideram apenas duas formas de progressão: progressão rápida e lenta (GAYLE e HILL, 2001, p.327-335; LUZURIAGA e SULLIVAN, 2002, p.21-26).

Múltiplos são os fatores que contribuem para esses diferentes padrões de progressão da doença na criança, incluindo a época de aquisição da infecção (gestação, parto ou pós-parto), características genóticas e fenóticas do vírus, carga viral, resposta imunológica e constituição genética individual (BRASIL, 2004).

Considera-se que crianças com progressão rápida para doença provavelmente tenham adquirido o HIV ainda no período intra-uterino, e as crianças com progressão intermediária ou lenta tenham se exposto durante o parto ou no pós-parto, pelo aleitamento materno.

O advento da HAART tem mudado progressivamente esse cenário, permitindo uma sobrevida maior mesmo para crianças de progressão rápida.

2.5.3 Características Clínicas

O HIV tem o potencial de afetar todos os órgãos e sistemas do organismo. As manifestações clínicas na criança refletem predominantemente as conseqüências da imunodepressão e incluem complicações infecciosas e não infecciosas, com freqüência e gravidade inesperadas (DOMACHOWSKE, 1996, p.448-468); MARQUES, SAKANE e DELLA NEGRA, 2001, p.587-606).

As primeiras manifestações consistem em falhas de crescimento, adenomegalias, candidíase oral recorrente ou persistente, diarreias freqüentes, febres não específicas, infecções virais e bacterianas de repetição.

A ocorrência de desnutrição é freqüente nas crianças HIV positivas e as causas desta deficiência de desenvolvimento somático são complexas, envolvendo distúrbios hormonais e metabólicos que levam a um balanço nitrogenado negativo. A ingestão calórica inadequada pode ser uma das causas envolvidas; entretanto, quando se aumenta esta ingestão, ocorre aumento de peso e tecido gorduroso, sem aumentar massa muscular e crescimento linear. A desnutrição tem sido associada a um pior prognóstico da doença (VERWEEL et al., 2002, p.E25). Embora estudos demonstrem que crianças infectadas pelo HIV apresentam peso de nascimento semelhante às não infectadas (MILLER et al., 1993, p.588-592), o déficit de crescimento tende a iniciar precocemente, nos primeiros anos de vida (LEANDRO-MERHI et al., 2000, p.148-153). No Brasil, alguns estudos têm demonstrado a freqüência elevada de desnutrição em crianças HIV positivas em relação às crianças não infectadas (LEANDRO-MERHI et al., 2000, p.148-153; CENTEVILLE et al., 2005, p.62-66).

Atualmente, o advento da terapia anti-retroviral vem demonstrando recuperação nutricional nas crianças que conseguem alcançar reconstituição imunológica, embora a recuperação de crescimento linear seja mais lenta (MILLER et al., 2001, p.E77; VERWEEL et al., 2002, p.E25).

As infecções por bactérias comunitárias como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b são comuns e podem ser graves. Infecções virais

também ocorrem freqüentemente e incluem herpes simples, varicela-zoster, citomegalovírus. As infecções oportunistas ocorrem em estágios mais avançados de imunossupressão e as neoplasias são raras na criança.

Outras complicações incluem dermatoses (CARVALHO et al., 2003, p.679-692), alterações neurológicas progressivas (TAHAN, 2003), pneumonite intersticial linfocítica, alterações cardíacas, renais, hematológicas entre outras (DOMACHOWSKE, 1996, p.448-468).

2.5.4 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial específico faz-se por meio de detecção de anticorpos e detecção do vírus.

A interpretação de métodos sorológicos tradicionais que medem anticorpos, como ELISA e Western-Blot, torna-se complicada, pois não há como discernir se os anticorpos da classe IgG presentes no soro da criança são produzidos por ela ou se são de aquisição transplacentária. Os anticorpos maternos podem permanecer na criança por aproximadamente 18 meses. Assim, o diagnóstico de infecção pelo HIV na criança dependerá de sua faixa etária, cuja definição é dada pela Portaria n.º 59/03 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2004):

- a) para idade inferior a de 18 meses: resultados positivos em duas amostras testadas pelo método de quantificação de RNA plasmático viral (Carga Viral), após duas semanas de vida;
- b) com idade igual ou superior a 18 meses: dois resultados reagentes em duas amostras de sangue coletadas em momentos diferentes, para realização de testes sorológicos de triagem para detecção de HIV-1 e HIV-2 e pelo menos um teste confirmatório Western-Blot ou imunofluorescência indireta.

2.6 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICO-IMUNOLÓGICA DO HIV

A classificação da infecção pelo HIV utiliza sistema alfa-numérico baseando-se em parâmetros clínicos e imunológicos, proposto pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em 1994 (Anexo 1).

Nesse sistema, as crianças são classificadas em categorias mutuamente exclusivas de acordo com três parâmetros: a) condição da infecção; b) condição clínica; c) condição imunológica.

Os objetivos desse sistema de classificação são: refletir a etapa da doença de uma criança infectada (ter um significado prognóstico); estabelecer categorias mutuamente exclusivas e simplificar o processo de classificação.

De acordo com o CDC, uma vez classificada, a criança não pode ser reclassificada em uma categoria “menos grave”, mesmo que o estado clínico e imunológico melhore.

A classificação clínica baseia-se na presença de sinais e sintomas divididos em: categoria N - sintomas ausentes; categoria A - sintomas leves; categoria B - sintomas moderados; categoria C - sintomas graves.

Para crianças cujo diagnóstico de infecção pelo HIV ainda não tenha sido estabelecido (recém-nascidos expostos) utiliza-se a letra E antes da classificação (ex.: EA).

A classificação imunológica baseia-se na contagem absoluta ou percentual de linfócitos T CD4+, de acordo com a faixa etária da criança. Os pacientes são classificados com números de 1 a 3 de acordo com o grau de imunossupressão: categoria 1 – imunossupressão ausente; categoria 2 – imunossupressão moderada; categoria 3 – imunossupressão grave

O Brasil utiliza o sistema de classificação do CDC para indicação de início de terapia anti-retroviral e acompanhamento.

2.7 TRATAMENTO

As medidas terapêuticas utilizadas para o manejo da infecção pelo HIV têm por objetivos preservar ou restaurar a integridade imunológica e impedir, postergar ou diminuir as conseqüências da infecção. Devem ser utilizadas no intuito de melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência da criança infectada. Essas medidas incluem a inibição da replicação viral com utilização de terapia anti-retroviral, intervenções profiláticas contra agentes oportunistas, tratamento das intercorrências infecciosas agudas, bem como manutenção do estado nutricional.

2.7.1 Terapia Anti-Retroviral

O desenvolvimento da terapia anti-retroviral tem sido considerado um dos progressos mais marcantes da história da medicina. A zidovudina, um inibidor de transcriptase reversa, foi o primeiro anti-retroviral testado em humanos em 1985, e introduzido como tratamento monoterápico em 1986, com grande expectativa. Entre 1991 e 1994 outras medicações, da mesma classe que a zidovudina, foram disponibilizadas, como a zalcitabina, didanosina e estavudina. Entretanto, a efetividade dessas medicações não foi satisfatória. Somente em setembro de 1995 estudos demonstraram que terapia combinada associando duas dessas medicações era mais efetiva que a monoterapia. Entre dezembro de 1995 e março de 1996 foram liberados para o tratamento do HIV três novos medicamentos, os inibidores de protease saquinavir, indinavir e ritonavir. Nessa época, a associação de medicações passou a ser conhecida como “coquetel para AIDS”, e no meio científico disseminou-se como HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy*, mudando drasticamente a história natural dessa enfermidade (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

Atualmente as medicações licenciadas para o tratamento do HIV enquadram-se em três categorias: aquelas que inibem a enzima transcriptase reversa, as que inibem a protease viral e as que interferem com a entrada viral na célula, os inibidores de fusão (FAUCI e LANE, 2005).

Os inibidores da transcriptase reversa em uso dividem-se em nucleosídeos (zidovudina, didanosina, lamivudina, estavudina, emtricitabina e abacavir), não-nucleosídeos (nevirapina e efavirenz) e nucleotídeos (tenofovir). Os inibidores da protease são indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir e tipranavir. A mais recente droga disponibilizada foi a enfuvirtida (T20), inibidora de fusão que bloqueia a fusão do vírus com a célula hospedeira (FAUCI e LANE, 2005).

Nem todas essas medicações estão liberadas para uso pediátrico pelo FDA (*Food and Drug Administration*), como o tenofovir, emtricitabina, atazanavir, tipranavir e enfuvirtida, que aguardam resultados de protocolos de pesquisa que avaliam farmacocinética, eficácia e eventos adversos nesta população.

No Brasil, a terapia anti-retroviral combinada passou a ser distribuída amplamente pelo Sistema Único de Saúde a partir de 1996, segundo critérios estabelecidos em consensos de especialistas, tomando como base a experiência internacional. Desde então o país pôde observar o impacto da introdução da HAART, com redução da morbi-mortalidade atribuída pela doença entre adultos e crianças (HACKER et al., 2004, p.78-83; TEIXEIRA, VITORIA e BARCAROLO, 2004, p.S5-7; BRITO, CASTILHO e SZWARCOWALD, 2005, p.9-19).

Um ponto controverso na literatura diz respeito ao momento de início da terapia anti-retroviral em crianças. Alguns estudos sugerem início precoce, com a finalidade de evitar o dano ao sistema imune. Outros sugerem que crianças assintomáticas, com carga viral baixa e sem imunodeficiência não devam ser tratadas, considerando os eventos adversos da terapia, o limitado arsenal terapêutico de medicações seguras para uso em crianças, além das dificuldades relacionadas à adesão a terapia (RUBBERT e OSTROWSKI, 2005, p.59-81).

Assim, a utilização de anti-retrovirais na criança tem como base critérios clínicos, imunológicos (contagem de linfócitos T CD4/CD8) e virológicos (carga viral).

No Brasil as normativas sobre o uso de anti-retrovirais na população pediátrica são revistas periodicamente por um grupo de consenso e estão disponíveis no Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças de 2004 (BRASIL, 2004).

2.7.2 Reconstituição Imunológica

A HAART tem modificado significativamente o curso da doença pelo HIV em crianças e adultos. Redução importante na replicação viral associa-se a um aumento na contagem de linfócitos T CD4+ e melhora na função imune. Em adultos, a reconstituição imune pós-HAART demonstra um rápido aumento na contagem de linfócitos T CD4+ de memória após o início do tratamento, seguido por um aumento (mais lento) dos linfócitos T CD4+ *naive*, e uma diminuição da expressão de marcadores de ativação nas células T CD4+ e CD8+. A representação clínica desta melhora da função imune tem sido observada como ausência de novas infecções oportunistas, ou ausência de recorrência dessas infecções após a suspensão de profilaxias, e redução da mortalidade (PALELLA et al., 1998, p.853-860).

Na população adulta, a reconstituição imune inicia-se dentro de poucas semanas após início da HAART, com aumento do repertório de células de memória. Em uma segunda fase, que ocorre entre o 4.º e o 6.º mês do início da terapia, aumentam as células *naive*. Entretanto, esse aumento de células CD4+ *naive* parece ser dependente da presença de células *naive* de base, o que sugere expansão periférica de clones preexistentes como o mecanismo predominante de regeneração (JOHNSTON et al., 2001, p.941-946).

Em crianças ocorre maior e mais rápida reconstituição de células T CD4+ *naive* do que em adulto, possivelmente por uma contribuição mais significativa do timo (FRANCO et al., 2000, p.493-498; JOHNSTON et al., 2001, p.941-946; HAINAUT et al., 2003, p.62-69). Um aumento expressivo de linfócitos T CD4+ *naive* ocorre aproximadamente após quatro semanas de HAART (JOHNSTON et al., 2001, p.941-946).

Essa reserva do timo na faixa etária pediátrica possibilita o aumento de linfócitos T CD4 sustentado por tempo mais prolongado quando comparado com adultos, mesmo quando a diminuição da carga viral é apenas parcial (KOVACS et al., 2005, p.296-302).

O início da HAART em adultos e crianças proporciona um aumento do número total de linfócitos T CD4+ circulantes, mas, na criança, 75% desse aumento é atribuído à população de células *naive*, enquanto no adulto predominam linfócitos de memória (FEENEY et al., 2003, p.6968-6975).

Estudos demonstraram que a reconstituição imune ocorre em crianças com respostas completas da carga viral (supressão viral completa resultando em cargas virais não detectáveis) e também nas que respondem parcialmente, independentemente da idade e da condição imunológica pré-tratamento (RESINO et al., 2002, p.1395-1406; FEENEY et al., 2003, p.6968-6975; KOVACS et al., 2005, p.296-302). A dosagem de linfócitos T CD4+ parece ser um melhor marcador de evolução da doença do que a carga viral em crianças com HAART (GHAFARI et al., 2004, p.e604-611). Outros autores, entretanto, sugerem que uma supressão viral completa é necessária para uma recuperação da função do timo (DOUEK et al., 2000, p.1479-1482; JOHNSTON et al., 2001, p.941-946).

Além do aumento de linfócitos T CD4+ ocorre diminuição dos marcadores de ativação linfocitária (HLA-DR, CD38 e CD95). A observação de aumento dos níveis de TRECs, representando um indicador de reserva tímica de linfócitos T *naive*, tem se mostrado útil como um marcador de prognóstico e de reconstituição imune pós-HAART (RESINO et al., 2004, p.570-577; TOULOUMI et al., 2004, p.47-54).

Johnston et al. (2001) avaliaram 35 crianças infectadas pelo HIV em diversas fases de imunossupressão. Encontraram que crianças com imunossupressão moderada ou grave recebendo HAART conseguiram reconstituir o sistema imunológico de maneira equivalente às crianças sem imunossupressão, quanto à contagem de CD4+ e CD8+, células *naive* e de memória, bem como produção de TRECs (emigrantes tímicos recentes). Encontraram também uma menor expressão de marcadores de

ativação (HLA-DR⁺CD38⁺) nos linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ nas crianças em tratamento com HAART, quando comparadas com crianças assintomáticas sem imunossupressão e sem tratamento.

Reconstituição imune mediada por células contra antígenos específicos pós-HAART tem sido estudada, mas os resultados têm sido conflitantes, com alguns autores observando recuperação dos clones de memória (VIGANO et al., 1999, p.29-34; VIGANO et al., 2000, p.251-261), enquanto outros não o fizeram. Possivelmente, células de memória antígeno específicas, como contra o toxóide tetânico, desapareçam antes da restauração. Considerando que a recuperação imunológica na criança se faz a partir de células T CD4⁺ *naive* e como não há estimulação antigênica freqüente a estes antígenos, esta resposta pode não ocorrer ou aparecer tardiamente. Por outro lado, clones de memória a antígenos como *Candida* (e possivelmente a aeroalérgenos) surgem rapidamente, provavelmente devido à estimulação antigênica constante (HAINAUT et al., 2003, p.62-69; WEINBERG et al., 2004, p.107-114).

O fenômeno de reconstituição imunológica sustentada tem permitido em muitos casos, a suspensão de profilaxias contra infecções oportunistas tanto em adultos como crianças (GREEN et al., 2004, p.278-283; WILLEMOT e KLEIN, 2004, p.521-532).

2.7.3 Doença da Restauração Imune

Doença da Restauração Imune (DRI), também conhecida como Síndrome da Reconstituição Imune ou Síndrome Inflamatória da Restauração Imune, compreende uma coleção atípica de reações inflamatórias associadas a infecções oportunistas, neoplasias e outras doenças não-infecciosas, vistas em pacientes infectados pelo HIV, secundária a supressão viral e aumento de células T CD4⁺ após HAART (DESIMONE, POMERANTZ e BABINCHAK, 2000, p.447-454; STONE, PRICE e FRENCH, 2004, p.235-242).

Essas condições surgem geralmente pouco tempo após a introdução da HAART, principalmente em pacientes com contagens iniciais baixas de CD4+, seguidas de aumento substancial dessas células e diminuição da viremia. Trata-se de uma reação inflamatória grave que pode ter como causas infecções por *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium tuberculosis*, citomegalovirus e herpes zoster, mais raramente *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* e os vírus das Hepatites B e C (DESIMONE, POMERANTZ e BABINCHAK, 2000, p.447-454; FRENCH, PRICE e STONE, 2004, p.1615-1627).

Outras manifestações são as doenças auto-imunes como Doença de Graves, tireoidite auto-imune e Lupus Eritematoso Sistêmico. Linfoma e Sarcoma de Kaposi, Doença de Castelman e sarcoidose também já foram descritos (DESIMONE, POMERANTZ e BABINCHAK, 2000, p.447-454; FRENCH et al., 2004, p.157-162).

O tipo de reação imunopatológica que irá ocorrer na DRI depende do agente envolvido e da suscetibilidade genética e imunológica do hospedeiro. Diferenciar a DRI de uma infecção oportunista e de toxicidade ao medicamento é importante, pois a DRI mesmo que indesejável é indicadora de sucesso no tratamento (FRENCH, PRICE e STONE, 2004, p.1615-1627).

Há poucos relatos de DRI em crianças. Alguns autores (SHARP e MALLON, 1998, p.660-662) relataram o caso de uma criança que obteve boa resposta imunológica a HAART e apresentou linfadenite pelo bacilo de Calmette-Guerin (BCG), que foi associada à recuperação da resposta de hipersensibilidade cutânea tardia a tuberculina.

Tangsinmankong et al. (2004) observaram DRI em 7 de 69 crianças infectadas pelo HIV, todas após seis meses do início da HAART e sob a forma de herpes zoster.

2.8 ATOPIA E INFECÇÃO PELO HIV

2.8.1 Reações de Hipersensibilidade Imediata

Embora o sistema imunológico desenvolva um importante papel na defesa do hospedeiro contra as infecções, as próprias respostas imunes são capazes de causar lesão tecidual e doença. Os distúrbios que são causados pelas respostas imunes são chamados de doenças de hipersensibilidade. A hipersensibilidade é considerada como um reflexo das respostas imunes aberrantes ou excessivas. As reações de hipersensibilidade imediata (hipersensibilidade tipo I) são chamadas de alergia ou atopia (ABBAS e LICHTMAN, 2003a, p.197-212).

A distinção entre atopia e doença atópica é importante. Uma criança com atopia produz anticorpos IgE específicos após exposição a alérgenos ambientais comuns e são sensibilizadas para esse alérgeno. A presença de anticorpos IgE específicos pode ser mensurada por *Prick* teste ou RAST (*Radioallergoabsorbent Test*). Eczema atópico, asma e rinoconjuntivite são síndromes clínicas definidas por uma coleção de sinais e sintomas comumente referidos como doenças atópicas. Enquanto a maioria das crianças com essas condições clínicas é atópica, algumas não o são. Por outro lado, algumas crianças com atopia podem não manifestar doença atópica (GOLD e KEMP, 2005, p.298-304).

A expressão de um fenótipo alérgico é dependente de dois fatores: predisposição genética e a interação ambiental. O padrão de herança alérgica compreende uma desordem poligênica complexa, em que as alterações podem se localizar em múltiplos genes (HALAPI e HAKONARSON, 2004, p.22-30). Fatores ambientais também influenciam fortemente no desenvolvimento de atopia e são considerados responsáveis pelo aumento da prevalência de doenças alérgicas que têm ocorrido nas últimas décadas em países do ocidente (ROMAGNANI e MAGGI, 1994, p.616-622).

A hipersensibilidade imediata pode se manifestar por uma reação rápida da musculatura lisa e vascular, mediada pelo anticorpo IgE e pelos mastócitos, geralmente

seguida por inflamação, que ocorre em alguns indivíduos quando do encontro com certos antígenos estranhos (alérgenos), aos quais foram expostos previamente. Diversos alérgenos podem estar implicados no desencadeamento dessas reações, como proteínas do pólen, venenos de insetos ou animais, ácaros, alimentos e medicamentos. A seqüência de eventos no desenvolvimento das reações de hipersensibilidade imediata consiste na produção de anticorpos IgE em resposta a um antígeno, ligação da IgE aos receptores Fc dos mastócitos, ligação cruzada da IgE ligada pelo antígeno re-introduzido e a liberação dos mediadores dos mastócitos (ABBAS e LICHTMAN, 2003a, p.197-212).

Nos indivíduos que têm predisposição a fenômenos alérgicos, o encontro com alguns antígenos ambientais resulta na ativação dos clones de células Th2, com aumento de produção de IL-4, IL-5 e IL-13. A IL-4 estimula os linfócitos B a produzirem anticorpos IgE contra o alérgeno. Mastócitos, células dendríticas e células de Langerhans são induzidas a sintetizarem receptores de IgE. Os anticorpos anti-alérgeno ligam-se aos receptores de IgE e as moléculas de IgE ligadas interagem com o alérgeno e estimulam uma maior produção de IgE pelos linfócitos B. A IL-4 também age sobre células Th1 e inibe a produção de IL-2, IL-12 e INF- γ que são necessários para o desenvolvimento de células T citotóxicas (BECKER, 2004, p.5-18).

Estudos recentes têm demonstrado que os TREGs encontram-se com atividade supressora reduzida em indivíduos alérgicos (GRINDEBACKE et al., 2004, p.1364-1372; SHI e QIN, 2005, p.986-995; AHERN e ROBINSON, 2005, p.531-536).

Em crianças geneticamente predispostas, a sensibilização aos alérgenos domiciliares manifesta-se, em geral, nos primeiros três anos de vida. O sistema imunológico do recém-nascido mostra um predomínio da resposta mediada pelo linfócito Th2. Durante o crescimento, ocorre maturação das respostas imunes com conseqüente equilíbrio das respostas Th1/Th2 (CRIADO e WANDALSEN, 2001, p.13-22).

A relação entre a exposição aos alérgenos ambientais e doenças alérgicas pode ser dividida em duas fases: a exposição do indivíduo geneticamente predisposto,

levando à sensibilização, e a exposição crônica desse indivíduo já sensibilizado aos alérgenos, levando à doença (CRIADO e WANDALSEN, 2001, p.13-22).

Os principais alérgenos sensibilizantes são os ácaros domiciliares, derivados de animais domésticos, baratas, fungos e pólenes (CRIADO e WANDALSEN, 2001, p.13-22).

Alguns quadros infecciosos podem desempenhar um fator de pressão na modulação da resposta imune na criança, levando ao desenvolvimento de respostas Th2, como infecções pelo vírus sincicial respiratório, citomegalovírus, Epstein-Bar Vírus, sarampo ou *Pneumocystis carinii* (ELLAURIE, RUBINSTEIN e ROSENSTREICH, 1995, p.332-336; CRIADO e WANDALSEN, 2001, p.13-22).

As manifestações clínicas mais comuns das reações de hipersensibilidade imediata são a rinite alérgica, sinusite, asma, alergias alimentares e anafilaxia (GOLD e KEMP, 2005, p.298-304; HOLGATE e LACK, 2005, p.826-831).

No diagnóstico das doenças alérgicas destaca-se a anamnese, pois por meio dela pode-se obter dados sobre os prováveis alérgenos implicados na sensibilização dos pacientes. Entre os exames complementares inclui-se o hemograma, cujos resultados podem ser: presença de anemia, que pode sugerir alergia alimentar; leucopenia e agranulocitose, que podem indicar reação a drogas, e eosinofilia, que constitui um dos principais indícios de processos alérgicos (MELLO e SILVA, 2001, p.23-34).

Os métodos diagnósticos utilizados especificamente para a atopia são os testes cutâneos de leitura imediata (puntura, intradérmico) e os métodos *in vitro*, como o RAST (*Radioallergoabsorbent Test*) (HOLGATE e LACK, 2005, p.826-831).

2.8.2 Doenças Alérgicas e Infecção pelo HIV

Uma alta incidência de manifestações clínicas sugestivas de doenças alérgicas mediadas por IgE tem sido descrita em pacientes infectados pelo HIV, como congestão nasal, sinusite, erupções cutâneas consistentes com dermatite atópica,

asma, sintomas de hipersensibilidade a drogas e alterações cutâneas pruriginosas (LIN e LAZARUS, 1995, p.510-515).

A alergia representa uma resposta imune anormal a agentes ambientais, e a predisposição para desenvolver doenças alérgicas reflete o papel de um controle genético sobre essa resposta imune. As observações de que a incidência de doenças alérgicas estaria aumentada em indivíduos infectados pelo HIV sugerem a hipótese de que as alterações imunológicas causadas por este agente alteram os mecanismos normais de controle da alergia, permitindo assim um realce das expressões clínicas de doenças alérgicas (BACOT et al., 1997, p.707-711).

Como já descrito previamente, as alterações imunológicas presentes nos pacientes infectados pelo HIV caracterizam-se por: a) imunodeficiência celular, como consequência principalmente da diminuição de linfócitos T CD4+; b) alteração funcional e quantitativa dos linfócitos T reguladores (TREGs); c) ativação policlonal de linfócitos B, com aumento da produção de imunoglobulinas, entre elas IgE, e possivelmente um desequilíbrio na imunorregulação de citocinas, caracterizado por redução da resposta Th1 e aumento da resposta Th2, resultando em diminuição de IL-2, interferon- γ e elevação de IL-4, IL-5, IL-10, que levam ao aumento de IgE e eosinófilos. Além disso, interferon- γ suprime a síntese de IgE pelos linfócitos B, e pacientes infectados pelo HIV apresentam uma redução da produção dessa linfocina, em resposta aos estímulos antigênicos constantes.

Adicionalmente, as citocinas do tipo 2 também aumentam a expressão do receptor de baixa afinidade para IgE (CD23+) no linfócito B (CD19+) e ambos podem contribuir com aumento dos níveis de IgE e desenvolvimento de resposta alérgica (COROMINAS et al., 2000, p.607-611).

Pode-se dizer, então, que a síntese de IgE é independente das outras imunoglobulinas, mas dependente do estímulo Th2.

Diversas doenças que cursam com alteração na regulação de linfócitos T estão associadas com aumento dos níveis de IgE, como as doenças atópicas,

doenças auto-imunes, síndrome de hiper-IgE (síndrome de Buckley), doença do enxerto *versus* hospedeiro e também algumas neoplasias (ADKINSON et al., 2003).

Alguns estudos relataram um aumento na ocorrência de doenças atópicas em pacientes infectados pelo HIV (SAMPLE et al., 1990, p.876-880; SMALL et al., 1993, p.283-290; COROMINAS et al., 2000, p.607-611). Outras pesquisas observaram freqüência de atopia similar à população não infectada (WRIGHT et al., 1990, p.445-452), exceto pelas manifestações associadas à hipersensibilidade a drogas que são maiores nesta população, principalmente reações as sulfonamidas, pentamidina e alguns antibióticos, como amoxicilina com ácido clavulânico (MAGNAN e VERVLOET, 1995, p.177-183; MARSHALL, 1999, p.301-304; DEMOLY et al., 2000, p.761-774).

Alguns autores têm demonstrado que pacientes com infecção pelo HIV apresentam com freqüência aumento dos níveis de IgE, entretanto, com resultados conflitantes em relação ao valor prognóstico de IgE na evolução para AIDS (doença avançada) e no papel representado pelo IgE nas doenças alérgicas (WRIGHT et al., 1990, p.445-452; ISRAEL-BIET et al., 1992, p.68-75; LIN e LAZARUS, 1995, p.510-515; MAZZA et al., 1995, p.411-414; SECORD et al., 1996, p.979-984; BACOT et al., 1997, p.707-711; COROMINAS et al., 2000, p.607-611).

Pesquisas desenvolvidas na população adulta e pediátrica infectada pelo HIV correlacionaram o aumento dos níveis de IgE com a gravidade da imunodeficiência (diminuição da contagem de células T CD4+) e com um pior prognóstico da doença.

Israël-Biet et al. (1992) avaliaram os níveis de IgE em 315 pacientes infectados pelo HIV com ou sem critérios de AIDS e compararam com 100 indivíduos não infectados. Observaram que os níveis médios de IgE eram maiores no grupo de pacientes infectados em relação ao grupo não-infectado. Esta diferença foi mais marcante quando compararam os níveis de IgE entre os paciente com AIDS (doença avançada, com baixos níveis de CD4) e o grupo controle. Os níveis de IgE não se correlacionaram com doenças alérgicas. Os autores sugeriram que a elevação do IgE poderia ser utilizada, juntamente com os valores de CD4+, como marcadores de mau prognóstico.

Esses achados são discordantes de outras pesquisas, como a de Fresard et al. (1994), que observaram níveis de IgE aumentados na população de pacientes infectados, porém sem correlação com o grau de imunodeficiência.

Estudos semelhantes foram realizados em crianças. Todos demonstraram um aumento na produção de IgE na população pediátrica. Alguns correlacionaram com a evolução da doença e imunossupressão mais grave (VIGANO et al., 1995a, p.627-632; SECORD et al., 1996, p.979-984) e outros não encontraram correlação com os níveis de CD4 ou atopia (ELLAURIE, RUBINSTEIN e ROSENSTREICH, 1995, p.332-336; KOUTSONIKOLIS et al., 1996, p.692-697; BACOT et al., 1997, p.707-711).

Outro objeto de estudo tem sido a avaliação da correlação dos níveis de IgE, condição imunológica e a presença de doenças atópicas. Corominas et al. (2000), em seu estudo sobre marcadores de atopia em pacientes adultos HIV positivos, utilizando *Prick* teste e dosagem de IgE, observaram uma prevalência maior de atopia neste grupo de pacientes do que na população em geral. Esta prevalência era maior em estágios iniciais da infecção pelo HIV do que em pacientes com diagnóstico de AIDS (doença avançada). Os fatores associados ao diagnóstico de atopia foram história pessoal de doenças alérgicas e níveis elevados de IgE.

Em concordância com alguns dos achados de Corominas et al. (2000), Lin e Lazarus (1995), ao avaliarem adultos infectados pelo HIV, analisaram a relação entre doenças alérgicas caracterizadas clinicamente, com fatores relacionados ao estilo de vida, ambiente, sexo e imunodeficiência celular. Sintomas de asma e rinite alérgica estavam presentes em 17 e 23% dos pacientes, respectivamente. O diagnóstico de asma foi associado aos níveis mais elevados de CD4. Concluíram que, embora as desordens atópicas pareçam ter associação clínica similar à relatada na população em geral, a asma parece ocorrer em pacientes com menor grau de imunodeficiência.

Estudo semelhante foi realizado em crianças, procurando correlacionar níveis de IgE com grau de imunodeficiência e indicadores objetivos de doenças alérgicas, representados pelo *prick* teste e contagem de eosinófilos. Avaliando 43 crianças infectadas, com faixa etária média de 7,2 anos, observou-se que os níveis

de IgE estavam elevados em 40% destas, e que esta elevação de IgE não se correlacionou com doenças alérgicas avaliadas pelo *Prick* teste, contagem de eosinófilos ou grau de disfunção imune (BACOT et al., 1997, p.707-711).

Considerando que no desenvolvimento da infecção pelo HIV ocorre uma série de alterações imunológicas, que os estudos publicados na literatura são conflitantes quanto à correlação dessas mudanças com o desenvolvimento de doença alérgica, estudos com a finalidade de compreender melhor estas alterações são necessários.

3 PACIENTES E MÉTODO

3.1 MÉTODO CIENTÍFICO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

O presente estudo constituiu-se de coorte observacional, longitudinal, prospectivo, descritivo, analítico e comparativo, conduzido com a finalidade de determinar qual a influência das alterações imunológicas da infecção pelo HIV no desenvolvimento de marcadores laboratoriais de atopia.

Foi realizado no período compreendido entre primeiro de junho de 2004 e 30 de agosto de 2005, envolvendo pacientes acompanhados nos ambulatórios de Infectologia Pediátrica do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), em Curitiba, Paraná, Brasil, com diagnóstico comprovado de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR em 9 de maio de 2003 (Anexo 2)

3.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram avaliados prospectiva e consecutivamente lactentes e crianças de ambos os sexos, com idade entre 1 e 14 anos e diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV, conforme normas estabelecidas pela Portaria n.º 59/03 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2004). Foram incluídos todos os pacientes acompanhados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Eram considerados aptos para o estudo aqueles pacientes cujos responsáveis legais concordassem, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido, e que fossem submetidos às avaliações clínicas e laboratoriais, incluindo os testes

específicos de hipersensibilidade (*Prick* teste). Caso a criança tivesse idade superior a sete anos, também era consultada verbalmente quanto à sua participação no mesmo.

3.2.2 Critérios de Exclusão

- a) pacientes que faziam uso de fármacos que pudessem interferir nos resultados laboratoriais como imunomoduladores, corticosteróide, cloroquina, anti-histamínicos e gamaglobulina hiperimune;
- b) pacientes ou responsáveis que não concordassem com a realização dos testes cutâneos.

3.3 COLETA DE DADOS

Os pacientes foram submetidos a duas avaliações, com intervalo aproximado de 6 a 12 meses entre elas, em protocolo especialmente delineado para o estudo (Apêndice 1), que consistia em: avaliação clínica, determinação do estado nutricional, avaliação laboratorial e teste de puntura ou *Prick* teste.

3.3.1 Avaliação Clínica

A avaliação clínica constituiu-se de:

- a) dados demográficos (idade, sexo, procedência, tutela), tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV, forma de aquisição da doença, tempo de tratamento, terapia anti-retroviral utilizada. Estes dados foram obtidos do prontuário médico de cada paciente;
- b) anamnese direcionada a sinais e sintomas de atopia: prurido ou congestão nasal crônicos ou recorrentes, prurido e ou hiperemia ocular, sibilância, eczema atópico;
- c) exame físico geral, determinação do fototipo e avaliação do estado nutricional.

3.3.2 Determinação do Estado Nutricional

A avaliação nutricional foi conduzida com a mensuração de peso e estatura e utilizando as curvas do NCHS (*National Center for Health Statistics, 1997*), conforme recomendação da Organização Mundial de Saúde. As relações entre as medidas e a faixa etária foram expressas como escore Z.

Em termos práticos, o escore Z, que varia de -6 a +6, significa quantos desvios padrão (DP) o dado obtido está afastado de sua mediana de referência. São consideradas desnutridas as crianças cujas relações P/I (peso/idade), E/I (estatura/idade), P/E (peso/estatura) estiverem abaixo de -2 desvios padrão do percentil 50, considerando-se desnutridas graves as classificadas abaixo de -3 desvios padrão (Quadro 1). São consideradas obesas as crianças que estiverem mais de 2 desvios padrão (DP) acima do índice de peso/estatura.

Cálculo do escore Z:

$$\text{Escore Z} = \frac{\text{Medida (criança)} - \text{média de referência}}{\text{DP (para idade e sexo)}}$$

QUADRO 1 -CLASSIFICAÇÃO DA OMS PARA AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE ACORDO COM PESO/IDADE E ESTATURA/IDADE

Parâmetro	DEP		
	Leve	Moderado	Grave
Peso/estatura	-2 ≤ escore Z < -1	-3 ≤ escore Z < -2	escore Z < -3
Estatura/idade	BAIXA ESTATURA		
	Leve	Moderada	Grave
Estatura/idade	-2 ≤ escore Z < -1	-3 ≤ escore Z < -2	escore Z < -3

NOTA: DEP = desnutrição energético-protéica.

O peso foi mensurado utilizando balança Filizola®; até a idade de dois anos a estatura foi avaliada com antropômetro horizontal de madeira, e após essa idade, com antropômetro vertical.

Os cálculos de avaliação nutricional foram realizados com auxílio do Programa SICRES – Análise de Dados Antropométricos desenvolvido pelo CIPED – Centro de Investigações em Pediatria da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

3.3.3 Avaliação Laboratorial

Os seguintes exames laboratoriais foram coletados duas a quatro semanas antes ou após as avaliações clínicas e a realização do *Prick* teste:

- determinação do número de Linfócitos T CD4+ e CD8+, pela técnica de imunofluorescência por citometria de fluxo;
- determinação do número de cópias virais do HIV (Carga viral) pela técnica de RT-PCR;
- dosagem sérica de IgA, IgM e IgG pela técnica de nefelometria;
- dosagem sérica de Imunoglobulina E total pela técnica de imunometria;
- contagem absoluta e percentual de eosinófilos.

Para a avaliação da dosagem de IgE total, utilizou-se como referência a tabela publicada por Adkinson et al. (2003), considerando-se como elevados valores acima de 2 DP (Desvios Padrão) positivos para a faixa etária correspondente.

Para as imunoglobulinas G, M e A, foram utilizados os valores de referência da tabela publicada por Adelman, Casale e Corren (2002), considerando-se como elevados valores acima de 2 DP (Desvios Padrão) em relação à média para a faixa etária, e baixos, valores inferiores a 2 DP (Desvios Padrão) em relação à média para a faixa etária correspondente.

Considerando-se percentual elevado de eosinófilos contagens superiores a 7% (MABRY, 1990, p.1487-1510), os pacientes foram classificados como tendo eosinófilos normais ou elevados.

Todos os exames complementares laboratoriais foram realizados pelo Serviço de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

3.3.4 Teste de Puntura ou *Prick* Teste

Os pacientes foram instruídos a não utilizarem anti-histamínicos sete dias antes da realização do exame. O exame foi realizado no mesmo dia da avaliação clínica ambulatorial, sempre pelo mesmo avaliador. As técnicas utilizadas foram baseadas em dados de literatura (MELLO e SILVA, 2001, p.23-34).

O teste de puntura ou *Prick* teste para alérgenos ambientais – poeira doméstica, gramíneas, ácaros, fungos, gato e barata, foi realizado por meio da aplicação dos antígenos na face volar do antebraço ou na porção superior do dorso, com objetivo de avaliar a resposta imediata desencadeada por IgE.

Os seguintes extratos foram utilizados para realização do *Prick* teste: Barata mix 5.000 PNU/ml, *Felix domesticus* (gato) 94500 UBE/ml, Fungos III (Af + Pn + Aa + Ch) 10.000 PNU/ml, Ácaro mix (Dp + Df) 39337 UBE/ml, Gramíneas II (Dg + Fp + Lp + Pp + Pp) 10.150 UBE/ml, Poeira domiciliar 10.000 PNU/ml. O controle positivo foi Histamina 10mg/mL. Todos os extratos e o controle positivo foram obtidos da IPI ASAC BRASIL[®]. O controle negativo foi realizado com solução salina a 0,9%.

3.3.4.1 Técnica de realização do exame

- a) antissepsia da face volar do antebraço (ou da porção superior do dorso) com álcool etílico a 70% e posterior secagem da área;
- b) aplicação de uma gota de cada extrato alergênico, uma de histamina como controle positivo e uma de diluente do extrato (solução salina a 0,9%) como controle negativo;
- c) espaço de 2cm entre cada gota, de 3cm da fossa antecubital e de 5cm do pulso;
- d) passagem de instrumento pontiagudo – agulha de insulina - pela gota e epiderme num ângulo de 45° a 60°;
- e) leitura após 20 minutos, com medida do diâmetro ortogonal médio da pápula em milímetros.

Leitura dos Testes: foram considerados testes positivos pápulas com diâmetro médio igual ou maior a 3 milímetros em relação ao controle negativo, ou de acordo com as especificações do fabricante do extrato utilizado.

3.3.4.2 Caracterização de grupos

De acordo com o resultado do *Prick* teste, os pacientes foram classificados em:

- atópicos: pacientes com *Prick* teste positivo para um ou mais alérgenos ambientais testados;
- não-atópicos: pacientes com *Prick* teste negativo.

3.4 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICO-IMUNOLÓGICA DOS PACIENTES

Todos os pacientes foram classificados clínica e imunologicamente de acordo com a Classificação do CDC de 1994 (Anexo 1) nas duas avaliações.

A classificação clínica baseia-se na presença ou ausência de sinais e sintomas, que são divididos em: categoria N (sintomas ausentes), categoria A (sintomas leves), categoria B (sintomas moderados) e categoria C (sintomas graves).

A classificação imunológica do CDC baseia-se na contagem absoluta ou percentual de linfócitos T CD4+, de acordo com a faixa etária da criança, considerando sempre a pior contagem histórica do paciente. Os pacientes são classificados com números de 1 a 3 de acordo com o grau de imunossupressão: categoria 1 (imunossupressão ausente), categoria 2 (imunossupressão moderada), categoria 3 (imunossupressão grave).

Além disso, os pacientes foram também reclassificados imunologicamente de acordo com a contagem de Linfócitos T CD4 da avaliação em questão, utilizando-se os mesmos critérios de classificação do CDC.

3.5 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS

Os dados obtidos foram armazenados em planilha eletrônica (Microsoft Excel[®]) e transportados para o *software* JMP 5.1 para as análises estatísticas.

Os resultados de dados contínuos foram expressos com média \pm desvio padrão ou mediana para os dois momentos do estudo e apresentados por meio de tabelas e gráficos.

Os dados dicotômicos foram expressos em porcentagem do total. Testes t de Student, testes não paramétricos (Mann-Whitney, Wilcoxon e Kruskal-Wallis) foram usados para comparação de variáveis contínuas entre os grupos; teste de qui-quadrado e Teste Exato de Fisher para comparar duas ou mais variáveis nominais.

Teste de regressão logística (com procedimento *stepwise, forward*) foi realizado para identificar as variáveis associadas à atopias. Foram analisados: história pessoal de doenças alérgicas, contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+, carga viral, dosagens de IgE, IgG, IgM e IgA, bem como a classificação dessas em normal ou elevada para a faixa etária e contagem absoluta e percentual de eosinófilos, bem como a classificação desses como normal ou elevado.

O nível de significância (ou probabilidade de significância) mínimo adotado foi de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 PERÍODO DE ESTUDO E AMOSTRA

De primeiro de junho de 2004 a 31 de agosto de 2005, durante o período de estudo, 68 crianças infectadas pelo HIV foram incluídas e submetidas à primeira avaliação da pesquisa.

4.1.1 Tamanho da Amostra do Estudo

Um total de 68 pacientes foi inicialmente incluído para a realização da pesquisa. Todos foram submetidos à avaliação clínica, exames laboratoriais complementares e *Prick* teste, e dados demográficos e históricos foram coletados de seus prontuários médicos em um formulário (Apêndice 1). Dos 68 pacientes que participaram da primeira avaliação, 57 foram submetidos a uma segunda avaliação. Esta segunda avaliação foi realizada utilizando-se o mesmo protocolo da primeira. Portanto, um total de 11 pacientes não realizou a segunda avaliação. As razões para esta falta foram as seguintes:

- a) em 10 casos o não comparecimento na consulta ambulatorial de rotina na data agendada ou a não coleta dos exames laboratoriais;
- b) em um caso, a realização do segundo *Prick* teste não foi autorizada pelos pais.

Todos os dados referentes aos 68 pacientes submetidos à primeira avaliação e aos 57 pacientes submetidos à segunda avaliação encontram-se no Apêndice 2.

4.1.2 Comparativo entre a População Inicial e a População Estudada

Embora, como mencionado anteriormente, o processo de exclusão de membros da amostra do grupo inicial tenha se dado ao acaso, ou seja, pela ausência

de uma segunda análise, procedeu-se a um comparativo da população inicial (pacientes que fizeram apenas uma avaliação, num total de 68) e a população estudada (composta pelos 57 pacientes que realizaram as duas avaliações) para se investigar se houve a presença de viés de seleção. Por exemplo, os indivíduos com atopia por rinite poderiam ter maior número de falta às consultas, aumentando a proporção de não atópicos na amostra estudada.

Considerando o objetivo principal do estudo, a presença ou ausência de diagnóstico de atopia, determinou-se a comparação por critério de análise de contingência.

Assim, decidiu-se observar a distribuição de atopia entre o grupo inicial (68 pacientes) e o grupo efetivamente estudado (57 pacientes). Verificou-se que, entre os 68 pacientes iniciais, 15 (22,06%) eram atópicos e 53 (77,94%) eram não-atópicos. Já entre a população final (57 pacientes), 12 (21,05%) eram atópicos e 45 (78,95%) apresentavam *Prick* teste negativo para alérgenos na primeira avaliação. Tal resultado permitiu concluir que a amostra de estudo não apresentava viés de seleção (χ^2 , $p = 0,8916$) (Tabela 1).

TABELA 1 - COMPARAÇÃO ENTRE A POPULAÇÃO INICIAL E A POPULAÇÃO FINAL DO ESTUDO POR MEIO DE ANÁLISE DE CONTINGÊNCIA

CLASSIFICAÇÃO	POPULAÇÃO INICIAL (n = 68)		POPULAÇÃO FINAL (n = 57)	
	Abs.	%	Abs.	%
Atópicos	15	22,06	12	21,05
Não Atópicos	53	77,94	45	78,95

NOTA: $p = 0,8916$.

Dos 11 pacientes que não realizaram a segunda avaliação, oito pacientes (72,72%) apresentaram o primeiro *Prick* teste negativo (não-atópicos) e três pacientes (27,28%) tiveram o primeiro *Prick* teste positivo (atópicos). Desta maneira, o grupo de estudo passou a contar com 57 pacientes que realizaram duas avaliações clínicas, laboratoriais e *Prick* teste em momentos diferentes. As descrições e análises que serão apresentadas a seguir referem-se a esses 57 pacientes.

4.2 ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

4.2.1 Características Demográficas dos Pacientes

Os 57 pacientes estudados tinham idade variando entre 1,30 e 13,34 anos, com média de $7,36 \pm 3,33$ anos. O sexo feminino predominou, com 63,16% dos pacientes (36 casos), sendo os demais do sexo masculino (21 casos), com uma proporção de 1,7:1.

As crianças do sexo feminino eram mais jovens, com mediana de faixa etária de 6,02 anos em relação às do sexo masculino, que apresentavam mediana de idade de 8,53 anos (teste t, $p = 0,0117$).

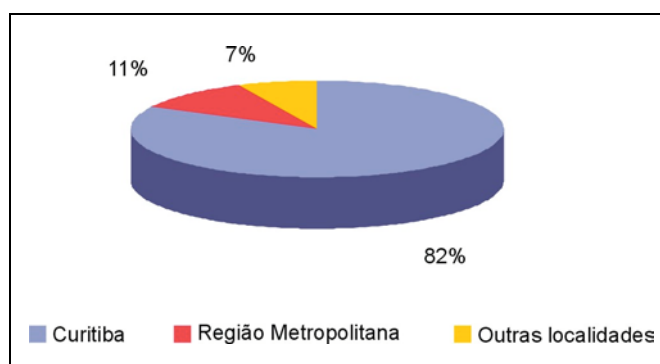
A mediana de tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV nos pacientes estudados foi de 4,27 anos, variando de 0,49 a 11,32 anos.

A mediana de tempo de acompanhamento no ambulatório de infectologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR desses pacientes foi de 3,58 anos, variando de 0,09 a 11,37 anos. Alguns pacientes iniciaram seu acompanhamento no hospital ainda sem a confirmação do diagnóstico da infecção pelo HIV.

4.2.1.1 Procedência dos pacientes

O Gráfico 1 ilustra a procedência das 57 crianças. A maior parte (82%) era proveniente de Curitiba, seguida por cidades da Região Metropolitana de Curitiba (Campo Largo, Colombo, Pinhais e São José dos Pinhais) e outras cidades do interior do Estado do Paraná (Guaíra, Adrianópolis e Contenda).

GRÁFICO 1 - PROCEDÊNCIA DOS 57 PACIENTES AVALIADOS



4.2.1.2 Guarda ou tutela

No momento das avaliações, 40,35% dos pacientes estavam sob a tutela dos pais biológicos; 45,61% eram institucionalizados; 10,52% moravam com familiares e 3,50% viviam com pais adotivos.

4.2.1.3 Forma de aquisição do HIV

Todos os 57 pacientes submetidos às duas avaliações da pesquisa adquiriram o HIV por transmissão vertical (perinatal).

4.2.1.4 Fototipo

Os pacientes foram classificados de acordo com suas características fenotípicas em fototipos, segundo Fitzpatrick et al. (1998). Observou-se um predomínio dos fototipos III e IV, correspondendo a 26 e 23 crianças, respectivamente. Cinco crianças eram do fototipo V, duas do fototipo II e apenas uma criança enquadrava-se no fototipo I.

4.2.2 Características Clínicas dos 57 Pacientes na Primeira Avaliação

4.2.2.1 Avaliação nutricional

Utilizou-se o escore Z como parâmetro de avaliação nutricional dos pacientes envolvidos no estudo. Calculou-se o escore Z dos parâmetros P/I (peso/idade) e E/I (estatura/idade).

Com relação ao parâmetro peso, foram encontrados 27 (47,37%) pacientes com algum grau de desnutrição (déficit energético protéico); quanto ao parâmetro estatura, 33 (57,89%) das 57 crianças avaliadas apresentavam algum grau de baixa estatura.

Nos 27 pacientes classificados com desnutridos, desnutrição leve foi observada em 20 casos (74,07%), desnutrição moderada em seis (22,22%) e apenas uma criança (3,71%) apresentou desnutrição grave. Em relação ao parâmetro estatura, dos 33 pacientes com baixa estatura, 16 (48,49%) apresentavam baixa estatura leve, 12 (36,36%) baixa estatura moderada e cinco crianças (15,15%) baixa estatura grave.

4.2.2.2 Avaliação clínica (exame físico)

Uma ou mais alterações clínicas foram observadas em 84,20% dos pacientes no exame físico da primeira avaliação. A alteração predominante foi a presença de linfadenopatia (linfonodos com diâmetro maior que 0,5cm, atingindo mais de duas cadeias ganglionares), encontrada em 48 dos 57 casos avaliados. Hepatomegalia foi observada em duas crianças; esplenomegalia também em duas e uma criança apresentava os dois achados concomitantes. Três crianças apresentavam alterações cárdio-pulmonares: em um caso estertoração crepitante compatível com broncoinfecção e em dois casos alteração da ausculta cardíaca (correspondendo a pacientes com diagnóstico de miocardiopatia dilatada). Outras alterações observadas foram: lesões de mucosa oral em dois casos e hipertrofia de parótidas em três casos.

4.2.2.3 História pessoal de doenças alérgicas

Nove dos 57 pacientes (15,79%) mencionaram sintomas clínicos de alergia na primeira avaliação, predominando os sintomas de rinite alérgica referidos por sete pacientes. Dois pacientes com rinite relatavam também sibilância recorrente. Em dois pacientes os sintomas eram de eczema atópico e conjuntivite alérgica.

4.2.3 Características Laboratoriais dos Pacientes na Primeira Avaliação

4.2.3.1 Dosagem de imunoglobulinas

Os pacientes foram avaliados quanto à dosagem sérica de imunoglobulinas. Os valores medianos encontrados foram de 91,20 UI/ml para IgE (variando de 1,10 a 3377,00 UI/ml), 1640,00 mg/dL de IgG (variando de 702,00 a 4040,00 mg/dL), 134,50 mg/dL de IgM (variando de 34,80 a 761,00 mg/dL) e 178,00 mg/dL de IgA (variando de 23,50 a 1190 mg/dL).

As dosagens das quatro imunoglobulinas foram comparadas com valores de referência padronizados por faixa etária, e os pacientes foram classificados como tendo cada imunoglobulina normal, elevada ou baixa. De acordo com essa classificação, as concentrações de IgE, IgG, IgM e IgA estavam elevadas em 24 (42,10%), 17 (30,35%), 37 (66,07%) e 20 (35,71%) pacientes, respectivamente. Nenhum paciente apresentou valor considerado baixo nas classes de imunoglobulinas testadas nesta avaliação.

4.2.3.2 Contagem de eosinófilos

Foram avaliados os percentuais de eosinófilos encontrados no hemograma, bem como sua contagem absoluta. O percentual de eosinófilos dos 57 pacientes variou de zero a 28, com mediana de três; este percentual foi classificado como elevado em sete (12,28%) pacientes e como normal nos 50 (87,72%) pacientes restantes.

A contagem absoluta de eosinófilos variou de zero a 3.486, com mediana de 201,4 cel/mm³.

4.2.3.3 Dosagem de linfócitos T CD4+/CD8+

A contagem mediana de linfócitos T CD4+ dos pacientes na primeira avaliação foi 768 cel/ μ l, variando de 106 a 3254 cel/ μ l. A contagem de linfócitos T CD8+ variou de 551 a 3690 cel/ μ l, com mediana de 1251 cel/ μ l.

4.2.3.4 Dosagem de carga viral

Os valores de carga viral observados na primeira avaliação variaram desde cargas virais abaixo do limite de detecção, que foram então considerados para fins de análise como igual a zero, até um valor máximo de 475.000 cópias/mm³ (equivalente a 5,67 logs), com média de 37.249,28 cópias/mm³ (2,92 logs).

Carga viral indetectável foi encontrada em 16 (28,07%) pacientes e valores inferiores a 10.000 cópias/mm³ em 21 (36, 84%) pacientes. Cargas virais entre 10.000 e 100.000 cópias/mm³ e acima de 100.000 cópias/mm³ ocorreram em 15 (26,32%) e 5 (8,77%) pacientes, respectivamente.

4.2.4 Classificação Clínico-Imunológica

4.2.4.1 Classificação clínica

Os 57 pacientes foram avaliados segundo sua classificação clínica e imunológica de acordo com os critérios do CDC de 1994.

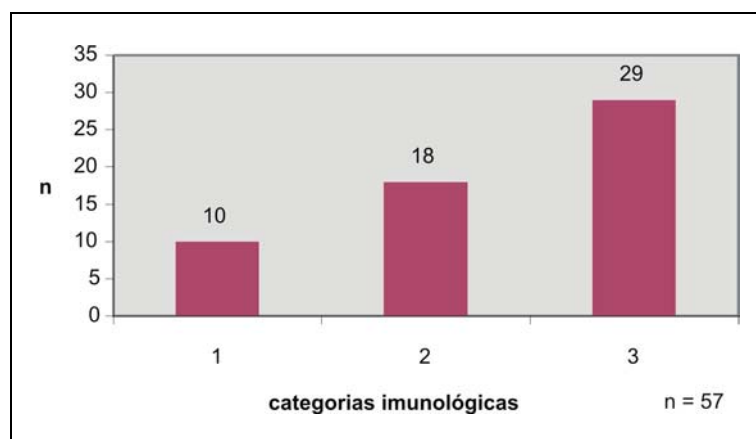
Verificou-se que 3 (5,26%), 7 (12,28%), 30 (52,63%) e 17 (29,82%) pacientes encontravam-se, respectivamente, nas categorias N, A, B e C dessa classificação.

4.2.4.2 Classificação imunológica

A classificação imunológica do CDC baseia-se na contagem absoluta ou percentual de linfócitos T CD4+, de acordo com a faixa etária da criança (Anexo 1).

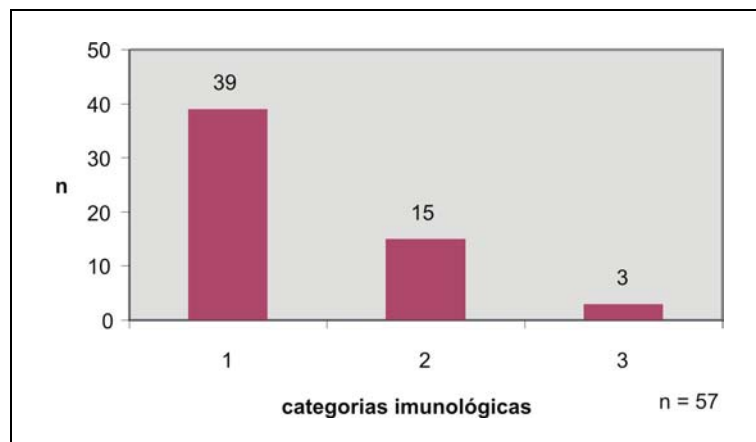
Na primeira avaliação do estudo observou-se que, de acordo com a classificação do CDC, que considera a menor contagem de linfócitos T CD4+ do paciente (em todo seu histórico), uma maior proporção de pacientes classificava-se como imunossupressão grave (50,88%), seguido por imunossupressão moderada em 18 casos (31,58%) e ausente em 10 casos (17,54%) (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 - CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DOS PACIENTES DE ACORDO COM O CDC



Entretanto, tomando em consideração o fato que o sistema imunológico pode apresentar reconstituição após a introdução de terapia anti-retroviral, é possível esperar modificações nos padrões de resposta imune dependendo da quantidade de linfócitos T CD4+ na circulação. Quando se reclassificou estes pacientes utilizando não mais a sua pior contagem histórica de linfócitos T CD4+, mas sim a contagem de linfócitos T CD4+ observada na primeira avaliação do estudo, utilizando os mesmos critérios do CDC (imunossupressão ausente, moderada e grave), notou-se uma inversão das proporções. De acordo com a última contagem de linfócitos T CD4+, 39 (68,42%) dos 57 pacientes encontravam-se com ausência de imunossupressão, 15 (26,32%) com imunossupressão moderada e apenas 3 (5,26%) com imunossupressão grave (Gráfico 3).

GRÁFICO 3 - CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DOS PACIENTES DE ACORDO COM A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO



Comparando-se os dados obtidos pela classificação imunológica do CDC, com o pior valor de linfócitos T CD4+ atingido pelo paciente, com os dados obtidos com a contagem de linfócitos T CD4+ no momento da avaliação, observou-se que tais classificações não eram congruentes (χ^2 , $p = 0,0166$).

Alguns estudos têm sugerido que pacientes HIV positivos apresentam uma produção aumentada de IgE e IgA, relacionada à diminuição de linfócitos T CD4+ ou progressão para estágios mais avançados doença (GRIECO, 1989, p.1-4; ISRAEL-BIET et al., 1992, p.68-75; VIGANO et al., 1995b, p.368-374). Outros autores, entretanto, não observaram associação entre aumento da produção dessas imunoglobulinas e alteração nos marcadores linfocitários (MAZZA et al., 1995, p.411-414; BACOT et al., 1997, p.707-711; LYAMUYA et al., 1999, p.370-375; COROMINAS et al., 2000, p.607-611). Procurou-se, então, avaliar a associação entre os níveis de imunoglobulinas e o estadiamento imunológico na casuística deste estudo.

Na Tabela 2 encontram-se os valores medianos das imunoglobulinas de acordo com a classificação imunológica do CDC. Pode-se verificar que a maior mediana de IgE encontrava-se na categoria referente aos pacientes sem imunossupressão (Kruskal-Wallis, $p = 0,0551$). As dosagens de IgG, IgA e IgM foram semelhantes entre as três categorias.

TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DO CDC E AS DOSAGENS DE IGE, IGG, IGM E IGA

IMUNOGLOBULINA ⁽²⁾	CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DO CDC						<i>p</i> ⁽¹⁾
	1 (n = 10)		2 (n = 18)		3 (n = 29)		
	Mediana		Mediana		Mediana		
IgE	188,50		65,50		109		<i>p</i> = 0,0551
IgG	1465		1720		2180		<i>p</i> = 0,8996
IgM	107		138		139		<i>p</i> = 0,6844
IgA	117		174		186		<i>p</i> = 0,1881

NOTA: As dosagens de IgG, IgM e IgA referem-se a 56 pacientes.

(1) Kruskal-Wallis.

(2) Valores de IgE expressos em UI/ml; IgG, IgM e IgA em mg/dL.

Considerando o percentual de crianças com imunoglobulinas elevadas para a faixa etária, observou-se que não houve diferença significativa entre essas proporções e as categorias imunológicas do CDC (Tabela 3).

TABELA 3 - COMPARAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DO CDC E A PROPORÇÃO DE PACIENTES COM IMUNOGLOBULINAS ELEVADAS

IMUNOGLOBULINA	CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DO CDC						<i>p</i> ⁽¹⁾
	1 (n = 10)		2 (n = 18)		3 (n = 29)		
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
IgE	7	70,00	5	27,78	12	41,38	<i>p</i> = 0,0922
IgG	6	60,00	13	76,47	20	68,97	<i>p</i> = 0,6643
IgM	5	50,00	14	82,35	18	62,07	<i>p</i> = 0,1704
IgA	1	10,00	8	47,06	11	37,93	<i>p</i> = 0,1059

NOTA: As dosagens de IgG, IgM e IgA referem-se a 56 pacientes.

(1) χ^2

A Tabela 4 ilustra a mesma análise, utilizando agora a contagem de linfócitos T CD4+ da primeira avaliação do estudo. Observa-se que os níveis medianos de IgE não diferiram entre os grupos sem imunossupressão, com imunossupressão moderada ou grave (Kruskal-Wallis, *p* = 0,9043), diferentemente dos níveis de IgA que foram maiores nas crianças com imunossupressão grave (Kruskal-Wallis, *p* = 0,0488). A proporção de crianças com IgA elevada para a idade também foi maior nesse grupo (Tabela 5).

TABELA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DE ACORDO COM A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO E AS DOSAGENS DE IMUNOGLOBULINAS

IMUNOGLOBULINA ⁽²⁾	CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA					
	1 (n = 39)		2 (n = 15)		3 (n = 3)	<i>p</i> ⁽¹⁾
	Mediana		Mediana			
IgE	88,30	109	95,20	<i>p</i> = 0,9043		
IgG	1630	1890	2470	<i>p</i> = 0,3826		
IgM	129	141	104	<i>p</i> = 0,8335		
IgA	175	160	287	<i>p</i> = 0,0488		

NOTA: As dosagens de IgG, IgM e IgA referem-se a 56 pacientes.

(1) Kruskal-Wallis.

(2) Valores de IgE expressos em UI/ml; IgG, IgM e IgA em mg/dL .

TABELA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DE ACORDO COM A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO E A PROPORÇÃO DE PACIENTES COM IMUNOGLOBULINAS ELEVADAS

IMUNOGLOBULINA	CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA						<i>p</i> ⁽¹⁾
	1 (n = 38)		2 (n = 15)		3 (n = 3)		
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
IgE	16	41,03	7	46,67	1	33,33	<i>p</i> = 0,8863
IgG	27	71,05	10	66,67	2	66,67	<i>p</i> = 0,9464
IgM	23	60,53	11	73,33	3	100,00	<i>p</i> = 0,1861
IgA	12	31,58	5	33,33	3	100,00	<i>p</i> = 0,0387

NOTA: As dosagens de IgG, IgM e IgA referem-se a 56 pacientes.

(1) χ^2

4.2.5 Terapia Anti-Retroviral Utilizada na Primeira Avaliação

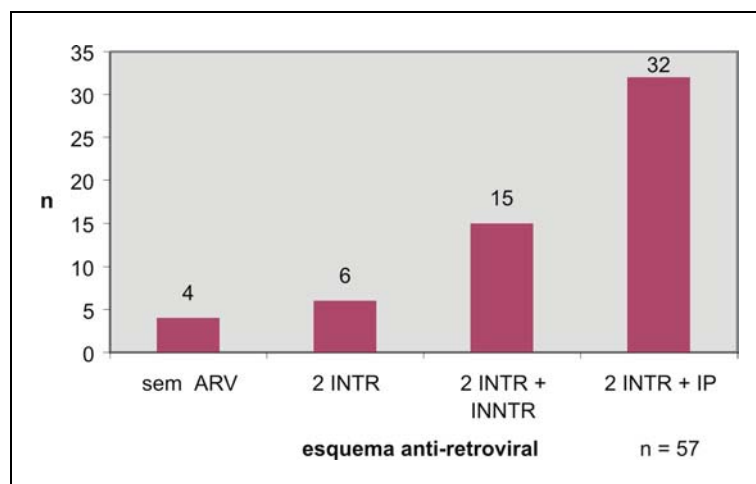
Apenas quatro (7,02%) dos 57 pacientes avaliados não faziam uso de terapia anti-retroviral no momento da primeira avaliação.

Dentre os que usavam medicamentos, o período médio de terapia era de $4,5 \pm 2,63$ anos, variando de 0,43 a 11,30 anos, com mediana de 4,25 anos.

Com relação à terapia anti-retroviral utilizada por esses pacientes, a maior parte (47/57) fazia uso de três medicamentos, consistindo na associação de dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (INTR) com um Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo (INNTR) ou a um

Inibidor de Protease (IP). Seis pacientes utilizavam terapia dupla, com dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (Gráfico 4).

GRÁFICO 4 - ESQUEMA TERAPÊUTICO ANTI-RETROVIRAL DOS PACIENTES NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO



NOTA: ARV: Anti-retroviral; INTR: Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa; INNTR: Inibidor Não-Nucleosídeo da Transcriptase Reversa; IP: Inibidor de Protease.

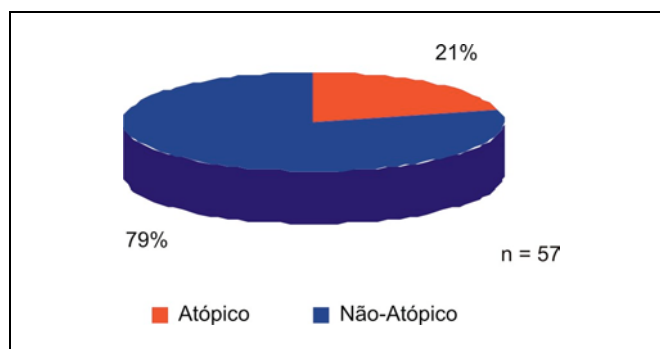
4.2.6 Teste de Puntura ou *Prick* Teste

O teste alérgico de puntura avalia a presença de respostas mediada por IgE contra antígenos ambientais. A reatividade a alérgenos ambientais define a presença de atopia laboratorial. Assim, de acordo com o resultado do *Prick* teste, os pacientes foram classificados em dois grupos:

- a) **grupo atópico:** *Prick* teste positivo para um ou mais alérgenos testados;
- b) **grupo não-atópico:** *Prick* teste negativo para todos os alérgenos testados.

O Gráfico 5 ilustra a frequência de atopia na população estudada, de acordo com o resultado do *Prick* teste. Doze (21,05%) dos 57 pacientes foram classificados como atópicos.

GRÁFICO 5 - RESULTADO DO PRICK TESTE DOS 57 PACIENTES SUBMETIDOS À PRIMEIRA AVALIAÇÃO



Dos 12 pacientes que apresentaram teste de punção positivo, sete reagiram a apenas um extrato, dois pacientes a dois extratos, um paciente a três extratos, um paciente a quatro extratos e um paciente reagiu a cinco dos seis alérgenos testados.

A hipersensibilidade imediata ocorreu principalmente para os extratos de açúcar mix (9/12) e poeira domiciliar (6/12), seguidos por *Felix domesticus* (3/12), barata mix (2/12), gramíneas II (2/12) e fungos III (1/12).

4.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS

4.3.1 Características Demográficas dos Pacientes Atópicos e Não-Atópicos

4.3.1.1 Idade, sexo, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e tempo de acompanhamento ambulatorial

A faixa etária era similar entre os dois grupos, com idade média de $6,45 \pm 3,14$ anos entre os atópicos, e $7,6 \pm 3,37$ anos entre os não-atópicos (Mann-Whitney, $p = 0,2995$).

Sete (58,33%) das 12 crianças do grupo atópico e 29 (64,44%) das 45 do grupo não-atópico eram do sexo feminino (Teste Exato de Fisher, $p = 0,7439$).

O tempo médio de diagnóstico da infecção pelo HIV entre os pacientes atópicos foi de $3,79 \pm 1,57$ anos com mediana de 3,49 anos, comparado com $5,21 \pm 3,07$ anos e mediana de 5,19 entre os pacientes não-atópicos (Mann-Whitney, $p = 0,1368$).

O tempo médio de acompanhamento no ambulatório de infectologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR foi de $3,54 \pm 1,88$ anos (mediana de 3,45 anos) e $4,36 \pm 2,95$ anos (mediana de 3,64 anos) para os grupos atópico e não-atópico, respectivamente (Mann-Whitney, $p = 0,5057$).

4.3.1.2 Quanto à guarda ou tutela

A Tabela 6 apresenta a distribuição de pacientes atópicos e não-atópicos em relação à tutela. A maior parte das crianças atópicas morava com os pais biológicos, enquanto no grupo não-atópico, a maioria estava em instituição.

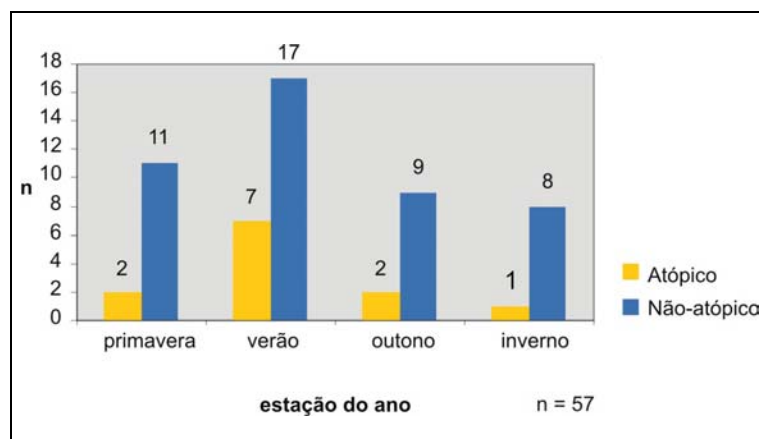
TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS CRIANÇAS ATÓPICAS E NÃO-ATÓPICAS EM RELAÇÃO À TUTELA

TUTELA	ATÓPICOS n = 12		NÃO-ATÓPICOS n = 45	
	Abs.	%	Abs.	%
Pais	7	58,33	16	35,56
Familiares	1	8,33	5	11,11
Instituição	3	25	23	51,11
Adotivos	1	8,33	1	2,22

4.3.1.3 Estação de nascimento

Segundo alguns autores (KARACHALIOU et al., 1995, p.216-219; NILSSON e KJELLMAN, 1996, p.138-139; DODIG e RAOS, 1999, p.333-338), parece existir uma associação entre a estação de nascimento e a presença de atopia. Na casuística deste estudo pôde-se observar (Gráfico 6) que houve uma distribuição semelhante da época de nascimento entre os atópicos e não-atópicos nas quatro estações do ano.

GRÁFICO 6 - ESTAÇÃO DE NASCIMENTO DOS PACIENTES DOS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO



4.3.1.4 Fototipo

A distribuição de acordo com o fototipo foi semelhante entre os dois grupos, com predomínio de crianças dos fototipos III e IV em ambos (Tabela 7):

TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE OS FOTOTIPOS DOS PACIENTES DOS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO

FOTOTÍPO	ATÓPICO (n = 12)		NÃO-ATÓPICO (n = 45)	
	Abs.	%	Abs.	%
I	0	0	1	2,22
II	0	0	2	4,44
III	8	66,67	18	40
IV	4	33,33	19	44,22
V	0	0	5	11,11

4.3.2 Características Clínicas dos Pacientes Atópicos e Não-Atópicos

4.3.2.1 Avaliação nutricional

Quanto à avaliação do estado nutricional por meio do escore Z, considerando-se o parâmetro peso, observou-se que oito das 12 crianças (66,67%) do grupo atópico e 19 das 45 (42,22%) do grupo não-atópico foram classificadas como

tendo algum grau de desnutrição (Teste Exato de Fisher, $p = 0,1950$). Predominaram em ambos os grupos casos de desnutrição leve.

Considerando-se o parâmetro estatura, observou-se que sete (58,33%) das 12 crianças do grupo atópico e 26 (57,78%) das 45 do grupo não-atópico foram classificadas como tendo algum grau de baixa estatura (Teste Exato de Fisher, $p = 1$). A distribuição quanto à intensidade da baixa estatura foi similar entre os dois grupos, com predomínio de crianças com baixa estatura leve e moderada (Tabela 8).

TABELA 8 - COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DOS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL	ATÓPICO n = 12		NÃO-ATÓPICO n = 45	
	Abs.	%	Abs.	%
Quanto ao peso ⁽¹⁾				
Eutrofia	4	33,33	26	57,78
Desnutrição	8	66,67	19	42,22
Graus de desnutrição				
Leve	7	58,33	13	28,89
Moderada	1	8,33	5	11,11
Grave	0	0	1	2,2
Quanto à estatura ⁽²⁾				
Eutrofia	5	41,67	19	42,22
Baixa Estatura	7	58,33	26	57,78
Graus de baixa estatura				
Leve	3	25	13	28,89
Moderada	3	25	9	20
Grave	1	8,33	4	8,89

NOTA: Teste Exato de Fisher

(1) $p = 0,1950$

(2) $p = 1$

4.3.2.2 Avaliação clínica (exame físico)

As principais alterações no exame físico foram observadas em um número semelhante de pacientes tanto no grupo atópico como no grupo não-atópico, com predominância de linfadenopatia (Tabela 9):

TABELA 9 - COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS EM RELAÇÃO ÀS ALTERAÇÕES DE EXAME FÍSICO NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

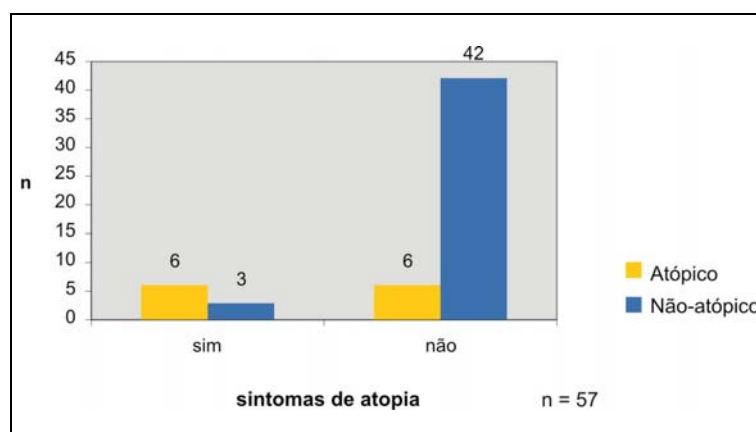
ALTERAÇÃO CLÍNICA	ATÓPICO n = 12		NÃO-ATÓPICO n = 45		$p^{(1)}$
	Abs.	%	Abs.	%	
Linfadenopatia	11	91,67	37	82,22	$p = 0,6671$
Lesões orais	0	0	2	4,44	$p = 1$
Hepatomegalia	2	16,67	1	2,22	$p = 0,1090$
Esplenomegalia	0	0	3	6,67	$p = 1$
Hipertrofia de Parótidas	0	0	3	6,67	$p = 1$
Alteração cárdio-pulmonar	0	0	3	6,67	$p = 1$

(1) Teste Exato de Fisher

4.3.2.3 História pessoal de doenças alérgicas

Quanto à presença de história pessoal de doenças alérgicas, seis (50%) das 12 crianças pertencentes ao grupo atópico e três (6,67%) das 45 crianças não-atópicas relatavam algum sintoma de atopia. Entre as crianças sem atopia, 42 (93,33%) negavam sintomas clínicos (Teste Exato de Fisher, $p = 0,0015$) (Gráfico 7).

GRÁFICO 7 - COMPARAÇÃO DA HISTÓRIA PESSOAL DE DOENÇAS ALÉRGICAS ENTRE OS PACIENTES ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS



NOTA: Teste Exato de Fisher

4.3.3 Características Laboratoriais dos Pacientes Atópicos e Não-atópicos

4.3.3.1 Dosagens de imunoglobulinas

Observa-se na Tabela 10 que os pacientes atópicos apresentavam dosagem de IgE maior do que os não-atópicos (Mann-Whitney, $p = 0,0328$). As dosagens de IgA, IgM e IgG foram semelhantes entre os dois grupos.

TABELA 10 - COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS EM RELAÇÃO À DOSAGEM DE IMUNOGLOBULINAS

IMUNOGLOBULINA ⁽²⁾	ATÓPICO n = 12		NÃO-ATÓPICO n = 45 ⁽¹⁾		$p^{(3)}$
	Mediana		Mediana		
IgE	237,50		78,20		$p = 0,0328$
IgG	1465		1660		$p = 0,3327$
IgM	123,50		138,50		$p = 0,2550$
IgA	191		173,50		$p = 0,8967$

(1) As dosagens de IgG, IgM e IgA do grupo não-atópico referem-se a 44 pacientes.

(2) Valores de IgE expressos em UI/ml; IgG, IgM e IgA em mg/dL .

(3) Mann-Whitney.

Ao comparar os dois grupos de pacientes quanto à presença de elevação dos níveis de imunoglobulinas em relação aos parâmetros de normalidade para a faixa etária, observou-se que 75% dos pacientes atópicos apresentavam níveis de IgE considerados elevados, comparados com 33,33% do grupo não-atópico (Teste Exato de Fisher, $p = 0,0187$). A proporção de pacientes com IgG, IgM e IgA elevadas foi semelhante entre os dois grupos (Tabela 11).

TABELA 11 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE PACIENTES COM IMUNOGLOBULINAS ELEVADAS PARA A FAIXA ETÁRIA

IMUNOGLOBULINA ELEVADA	ATÓPICO n = 12		NÃO-ATÓPICO n = 45 ⁽¹⁾		$p^{(2)}$
	Abs.	%	Abs.	%	
IgE	9	75	15	33,33	$p = 0,0187$
IgG	6	50	33	75	$p = 0,1544$
IgM	7	58,33	30	68,18	$p = 0,5161$
IgA	4	33,33	16	36,36	$p = 1$

(1) As dosagens de IgG, IgM e IgA do grupo não-atópico referem-se a 44 pacientes.

(2) Teste Exato de Fisher

4.3.3.2 Contagem de eosinófilos

A contagem absoluta e percentual de eosinófilos foi similar entre os dois grupos, com mediana de 138,30 cel/ μ L e 1,5% entre os atópicos, e 204 cel/ μ L e 3% entre os não-atópicos (Mann-Whitney, $p = 0,4448$ e $p = 0,4470$, respectivamente). Houve também uma proporção semelhante de pacientes com contagem percentual de eosinófilos considerados elevados (acima de 7%) entre os atópicos e não-atópicos, 2 (16,67%) e 5 (11,11%), respectivamente (Teste Exato de Fisher, $p = 0,6303$).

4.3.3.3 Dosagens de linfócitos T CD4+, CD8+ e carga viral

A mediana de linfócitos T CD4+ de 991 cel/ μ L no grupo de crianças atópicas foi semelhante à mediana de 750 cel/ μ L do grupo de pacientes não-atópicos (Mann-Whitney, $p = 0,6526$). Não houve diferença também entre os grupos com relação à contagem mediana de linfócitos T CD8+ (Mann-Whitney, $p = 0,1128$). As mediana da carga viral e do logaritmo da carga viral dos pacientes do grupo atópico eram menores do que do grupo não-atópico, porém sem significância estatística (Tabela 12).

TABELA 12 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO EM RELAÇÃO À CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+, CD8+ E CARGA VIRAL

CONTAGEM	MEDIANA		$p^{(1)}$
	Atópico	Não-Atópico	
CD4+ (Cel/ μ L)	991	750	$p = 0,6526$
CD8+ (Cel/ μ L)	1063	1286	$p = 0,1128$
Carga Viral (cópias/ml)	1430	6340	$p = 0,1202$
Carga Viral (Log)	3,15	3,80	$p = 0,1202$

(1) Mann-Whitney.

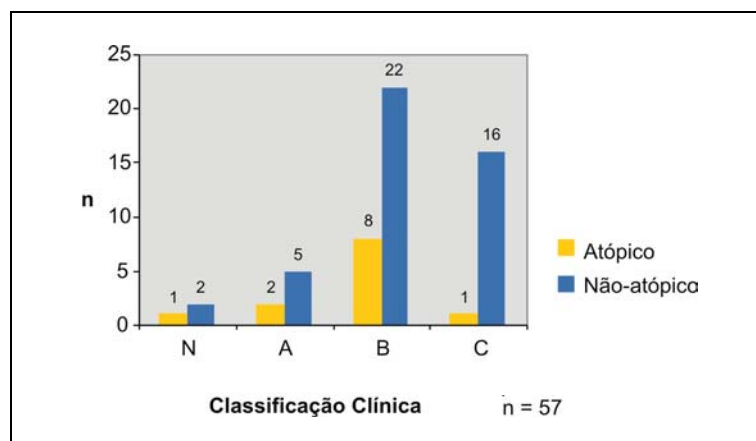
Ao comparar a freqüência de carga viral abaixo do limite de detecção entre os dois grupos, verificou-se que quatro (33,33%) dos 12 pacientes do grupo atópico, e 12 (26,67%) dos 57 pacientes do grupo não-atópico (Teste Exato de Fisher, $p = 0,7226$) apresentavam esse dado.

4.3.4 Classificação Clínico-Imunológica

4.3.4.1 Classificação clínica

O gráfico 8 ilustra a distribuição dos pacientes atópicos e não-atópicos de acordo com o estadiamento clínico do CDC. Observa-se que 11 dos 12 pacientes do grupo atópico encontravam-se clinicamente situados nas categorias N, A e B. Já em relação ao grupo não-atópico, houve uma concentração maior de casos nas categorias B e C.

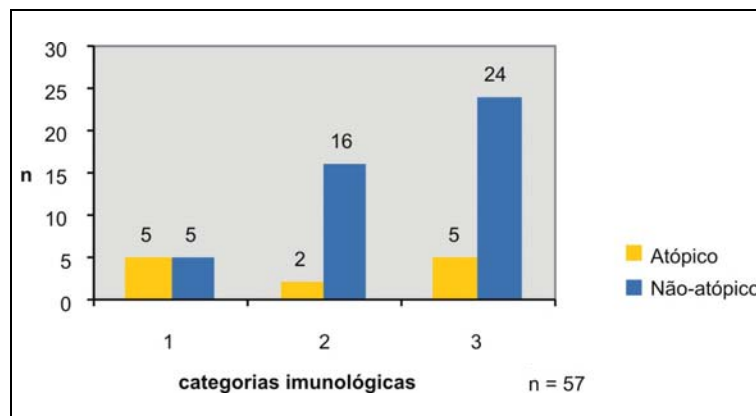
GRÁFICO 8 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO QUANTO À CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DO CDC



4.3.4.2 Classificação imunológica

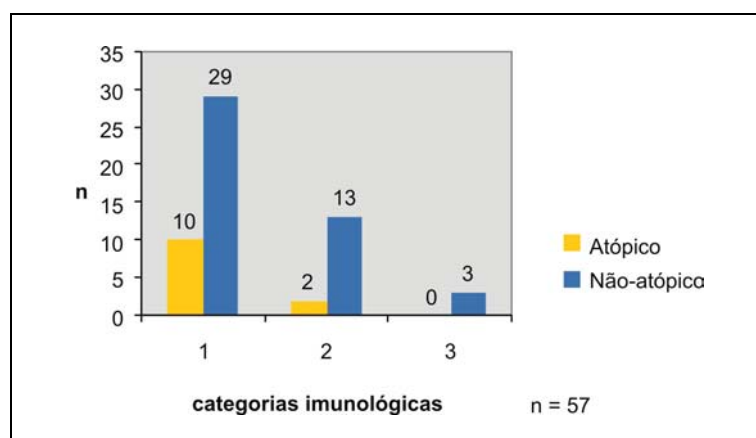
Utilizando a Classificação Imunológica do CDC, que considera a pior contagem histórica de linfócitos T CD4+ do paciente, observa-se, de acordo com o Gráfico 9, que os pacientes considerados atópicos se distribuíram homoganeamente entre as três categorias de imunossupressão. No grupo não-atópico houve uma concentração maior de casos com imunossupressão moderada (35,55%) e grave (53,33%).

GRÁFICO 9 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO QUANTO À CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DO CDC



Quando se adotou o mesmo sistema de classificação imunológica, mas utilizando a contagem de linfócitos T CD4+ obtida na primeira avaliação do estudo, pôde se observar (Gráfico 10) que todos os pacientes do grupo atópico encontravam-se nas categorias 1 e 2, sendo que 10 dos 12 pacientes apresentavam-se sem imunossupressão.

GRÁFICO 10 - CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DOS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO DE ACORDO COM A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO



4.3.5 Terapia Anti-Retroviral Utilizada na Primeira Avaliação

Os esquemas anti-retrovirais utilizados entre os pacientes dos grupos atópico e não-atópico foram semelhantes, com proporções análogas de crianças usando esquemas com duas ou três medicações e também crianças sem terapia anti-retroviral (Tabela 13).

TABELA 13 - TERAPIA ANTI-RETROVIRAL UTILIZADA PELOS PACIENTES DOS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO

	Sem ARV		2 INTR		2 INTR + 1 INNTR		2 INTR + 1 IP	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Atópico (n = 12)	1	8,33	2	16,67	2	16,67	7	58,33
Não-atópico (n = 45)	3	6,67	4	8,89	13	28,89	25	55,56

NOTA: ARV: anti-retroviral; INTR: Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa; INNTR: Inibidor Não-Nucleosídeo da Transcriptase Reversa; IP: Inibidor de Protease.

4.3.6 Análise Multivariada da Primeira Avaliação

Procedeu-se à análise de regressão logística com o objetivo de verificar a presença de fatores (variáveis) associados com o diagnóstico de atopia na população estudada. Como observado anteriormente nas análises univariadas, os fatores associados com o diagnóstico de atopia identificados pela análise de regressão logística foram: história pessoal de doenças alérgicas ($p = 0,0003$) e proporção de pacientes com IgE elevado para a faixa etária ($p = 0,0111$). Além do mais, níveis séricos de IgE também estavam associados com o diagnóstico de atopia, porém sem significância estatística ($p = 0,0570$). Todas as demais variáveis analisadas não apresentavam associação importante com a determinação diagnóstica de atopia.

4.4 SEGUNDA AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Considerando a hipótese principal de que as modificações imunológicas impostas pela infecção pelo HIV poderiam interferir no diagnóstico de atopia, procurou-se comprovar esta possibilidade realizando um segundo *Prick* teste. Dos 68 pacientes que participaram da primeira avaliação, 57 foram submetidos a uma segunda avaliação num período médio aproximado de 10 meses. Esta segunda avaliação foi realizada utilizando o mesmo protocolo da primeira avaliação.

4.4.1 Teste de Puntura ou *Prick* Teste da Segunda Avaliação

Prick teste positivo foi observado em 17 (29,82%) dos 57 pacientes nesta segunda avaliação. Este número foi maior que o percentual de 21,05% observado na primeira avaliação. A partir destes dados, buscou-se identificar o que havia mudado nesta segunda avaliação. Os dados comparativos entre os pacientes atópicos e não-atópicos na segunda avaliação encontram-se no Apêndice 3.

4.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES ATÓPICOS E NÃO-ATÓPICOS (SEGUNDA AVALIAÇÃO)

4.5.1 História Pessoal de Doenças Alérgicas

História pessoal de doenças alérgicas foi obtida de sete (41,18%) das 17 crianças pertencentes ao grupo atópico e de duas (5%) das 40 crianças não-atópicas. Entre as crianças sem atopia, 38 (95%) negavam sintomas clínicos (Teste Exato de Fisher, $p = 0,0018$). Estes dados não mostraram diferença significativa em relação à avaliação anterior, na qual foi observado que seis (50%) das 12 crianças pertencentes ao grupo atópico e três (6,67%) das 45 crianças não-atópicas relatavam algum sintoma de atopia (Teste Exato de Fisher, $p = 0,7163$).

4.5.2 Características Laboratoriais

4.5.2.1 Dosagem de imunoglobulinas

Assim como verificado na primeira avaliação, nesta segunda análise, os pacientes atópicos apresentaram valor de IgE maior do que os não-atópicos (Mann-Whitney, $p = 0,0328$). Não houve diferença entre as dosagens de IgA, IgM e IgG entre os dois grupos (Tabela 14).

TABELA 14 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO EM RELAÇÃO ÀS DOSAGENS DE IMUNOGLOBULINAS NA SEGUNDA AVALIAÇÃO

IMUNOGLOBULINA ⁽²⁾	MEDIANA		$p^{(3)}$
	Atópico n = 17 ⁽¹⁾	Não-Atópico n = 40 ⁽¹⁾	
IgE	410	59,05	$p = 0,0002$
IgG	1775	1630	$p = 0,7953$
IgM	124,50	130	$p = 0,5974$
IgA	180,50	160	$p = 0,4418$

(1) As dosagens de IgG, IgM e IgA referem-se a 16 pacientes do grupo atópico e 39 pacientes do grupo não-atópico.

(2) Valores de IgE expressos em UI/ml; IgG, IgM e IgA em mg/dL .

(3) Mann-Whitney.

Quanto à presença de elevação dos níveis de imunoglobulinas em relação aos parâmetros de normalidade para a faixa etária, observou-se que 14 (82,35%) dos pacientes atópicos apresentavam níveis de IgE considerados elevados, comparados com nove (22,5%) do grupo não-atópico (Teste Exato de Fisher, $p < 0,0001$). A proporção de pacientes com IgG, IgM e IgA elevadas foi semelhante entre os dois grupos (Tabela 15). No grupo não-atópico, um paciente apresentou dosagem de IgG abaixo de 2 desvios padrão da normalidade.

TABELA 15 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE IMUNOGLOBULINAS ELEVADAS PARA A FAIXA ETÁRIA NA SEGUNDA AVALIAÇÃO

IMUNOGLOBULINA ELEVADA	ATÓPICO n = 17 ⁽¹⁾		NÃO-ATÓPICO n = 40 ⁽¹⁾		p ⁽²⁾
	Abs.	%	Abs.	%	
IgE	14	82,35	9	22,50	p < 0,0001
IgG	12	75	30	76,92	p = 0,6720
IgM	8	50	24	61,54	p = 0,5499
IgA	6	37,5	15	38,18	p = 1

(1) As dosagens de IgG, IgM e IgA referem-se a 16 pacientes do grupo atópico e 39 pacientes do grupo não-atópico.

(2) Teste Exato de Fisher

4.5.2.2 Contagem de eosinófilos

Diferentemente do que foi observada na primeira avaliação, nesta segunda a contagem percentual e absoluta de eosinófilos foi maior entre os atópicos que apresentaram medianas de 5,50% e 517 cel/ μ L comparadas com 3% e 215,40 cel/ μ L dos não-atópicos, respectivamente (Mann-Whitney, $p = 0,0278$ e $p = 0,0037$, respectivamente).

Houve, entretanto, uma proporção semelhante de pacientes com contagem percentual de eosinófilos considerada elevada (acima de 7%) entre os atópicos e não-atópicos, correspondendo a quatro (25%) e seis (15%) pacientes, respectivamente (Teste Exato de Fisher, $p = 0,4476$).

4.5.3 Análise Multivariada da Segunda Avaliação

Os fatores associados com o diagnóstico de atopia identificados na segunda avaliação pela análise de regressão logística foram: história pessoal de doenças alérgicas ($p = 0,0034$), níveis séricos de IgE ($p = 0,0436$) e proporção de pacientes com IgE elevado para a faixa etária ($p = 0,0085$). Estes achados foram semelhantes aos da primeira avaliação, exceto o que se refere ao nível sérico de IgE. Todas as demais variáveis analisadas não apresentaram associação importante com a determinação diagnóstica de atopia.

4.6 COMPARAÇÃO DA PRIMEIRA COM A SEGUNDA AVALIAÇÃO

Dos 45 pacientes não-atópicos na primeira avaliação, seis tiveram resultado do *Prick* teste positivo na segunda avaliação, passando então a serem considerados atópicos. Nos demais pacientes, entre a primeira e segunda avaliação, 11 mantiveram sua condição de atópicos e 39 mantiveram-se como não-atópicos. Dos 12 pacientes diagnosticados como atópicos na primeira avaliação, um paciente apresentou o segundo teste de puntura negativo, passando então a ser considerado não-atópico.

Na Tabela 16 está descrito o resultado do *Prick* teste de todos os pacientes que apresentaram resultado positivo em alguma das avaliações, de acordo com o diâmetro ortogonal médio da pápula, para cada alérgeno testado.

TABELA 16 - RESULTADO DO *PRICK* TESTE DOS 18 PACIENTES QUE APRESENTARAM POSITIVIDADE EM ALGUMA DAS AVALIAÇÕES

NÚMERO DO PACIENTE	BARATA MIX		<i>FELIX DOMESTICUS</i>		GRAMÍNEAS II		FUNGOS III		ÁCARO MIX		POEIRA DOMICILIAR	
	1. ^a av.	2. ^a av.	1. ^a av.	2. ^a av.	1. ^a av.	2. ^a av.	1. ^a av.	2. ^a av.	1. ^a av.	2. ^a av.	1. ^a av.	2. ^a av.
3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	6.5	6	4.5
12	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.5	2	3
16	3.5	2	4	1	3	0	0	0	9	4.5	3.5	3
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
19	0	0	0	0	0	0	4	0	8	5	2.5	4
20	0	1	0	0	0	0	0	0	3.5	3	2.5	0
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.7	2.75	3
27	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3.5
29	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5	3.5	2	3.5
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3.5
37	3.5	0	0	0	0	0	0	0	4.5	7.5	4.25	3.5
38	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3.5	0	0
58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5	3	2.5
59	0	0	5.5	4	4	2.5	0	0	8.5	6	5	5.5
62	0	0	0	0	0	0	0	0	6	3.5	0	2.5
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2.5	2
67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	3

NOTA: Em preto estão representados os pacientes que tiveram o teste positivo nas duas avaliações; em vermelho, os pacientes que tiveram mudança do resultado do teste de negativo para positivo entre as avaliações e em azul, o paciente que mudou o resultado do seu teste de positivo para negativo entre as avaliações.

Os valores correspondem ao diâmetro ortogonal médio das pápulas em milímetros.

Procedeu-se à comparação dos resultados do *Prick* teste dos 57 pacientes da primeira e da segunda avaliação, em relação diâmetro ortogonal médio das

pápulas observadas. Verificou-se que não houve diferença entre esses resultados quantitativos entre as duas avaliações para todos os alérgenos testados e histamina (Wilcoxon, $p > 0,1$) (Apêndice 4).

Agruparam-se então os 11 pacientes que mantiveram a positividade do teste nas duas avaliações, os 39 pacientes que mantiveram sua condição de não-atópicos nas duas avaliações e os seis pacientes que mudaram sua condição de não-atópicos para atópicos. Os resultados quantitativos dos *Prick* teste nesses três grupos foram comparados entre as duas avaliações. Observou-se que não houve diferença significativa entre os dois primeiros grupos, ou seja, o resultado foi semelhante entre os pacientes que mantiveram sua positividade e entre os pacientes que mantiveram a negatividade do teste para todos os alérgenos testados e histamina (Wilcoxon, $p > 0,1$). Entretanto, houve diferença entre o diâmetro ortogonal médio das pápulas nos pacientes que mudaram de negativo para positivo entre a primeira e a segunda avaliação, em relação aos extratos de açúcar mix e poeira doméstica (Wilcoxon, $p = 0,049$ e $p = 0,006$, respectivamente) (Apêndice 5).

A Tabela 17 revela a evolução dos 18 pacientes que apresentaram *Prick* teste positivo em alguma das avaliações da pesquisa, de acordo com a classificação clínico-imunológica do CDC, estadiamento imunológico segundo a contagem de linfócitos T CD4+ da primeira e da segunda avaliação.

Pôde-se observar que todos os pacientes, com exceção do n.º 67, mantiveram-se sem imunossupressão ou melhoraram seus níveis de CD4 em relação à classificação do CDC e as duas avaliações da pesquisa. O único paciente que piorou imunologicamente entre a 1.^a e a 2.^a avaliação foi o que mudou o seu perfil de atópico para não-atópico.

TABELA 17 - CLASSIFICAÇÃO DOS 18 PACIENTES COM ALGUM *PRICK* TESTE POSITIVO SEGUNDO O CDC, A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ NA 1.^a E NA 2.^a AVALIAÇÃO

NÚMERO DO PACIENTE	CLASSIFICAÇÃO CLÍNICO-IMUNOLÓGICA DO CDC	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO CD4+ DA 1. ^a AVALIAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO CD4+ DA 2. ^a AVALIAÇÃO
3	B3	1	1
12	A3	1	1
16	B3	1	1
17	A3	1	1
19	B1	1	1
20	N1	1	1
22	B2	1	1
27	C3	1	1
29	B3	2	2
31	B2	1	1
37	B1	1	1
38	B3	1	1
58	A1	1	1
59	A1	1	1
62	B3	2	2
64	C3	1	1
67	C2	1	2
68	B3	2	2

NOTAS: 1: ausência de imunossupressão; 2: imunossupressão moderada; 3: imunossupressão grave.

Em preto estão representados os pacientes que tiveram o teste positivo nas duas avaliações; em vermelho, os pacientes que tiveram mudança do resultado do teste de negativo para positivo entre as avaliações e em azul, o paciente que mudou o resultado do seu teste de positivo para negativo entre as avaliações.

De um modo geral, na segunda avaliação, os 57 pacientes apresentaram características clínicas e laboratoriais semelhantes às encontradas na primeira avaliação da pesquisa. As variáveis comparadas e avaliação estatística estão apresentadas no Apêndice 6.

4.7 ESTUDO DE FATORES DE MODIFICAÇÃO DO *PRICK* TESTE EM CRIANÇAS HIV POSITIVAS

Os pacientes que mudaram seu diagnóstico de atopia entre as duas avaliações do estudo foram analisados separadamente, com o objetivo de identificar alterações de parâmetros clínicos ou laboratoriais que justificassem essa mudança.

Seis pacientes apresentaram o *Prick* teste negativo na primeira avaliação e positivo na segunda. Um paciente apresentou o teste positivo na primeira avaliação e negativo na segunda. A seguir, serão apresentadas as análises desses casos.

4.7.1 Caracterização dos Seis Pacientes que Apresentaram Alteração no Resultado do *Prick* Teste entre as Duas Avaliações (de Negativo para Positivo)

Este subgrupo de pacientes, composto por quatro meninos e duas meninas, não sofreu modificações clínicas ou imunológicas importantes e manteve-se nas mesmas categorias da classificação clínica do CDC e nas mesmas categorias imunológicas anteriores, ou seja, cinco das seis crianças mantiveram-se sem imunossupressão e uma continuou com imunossupressão moderada (considerando a contagem de linfócitos T CD4+ das avaliações) (Tabela 18). Cinco dessas seis crianças já haviam apresentado imunossupressão grave, de acordo com o CDC (pior contagem de linfócitos T CD4+) (Tabela 17).

As seis crianças apresentaram carga viral detectável nas duas avaliações, e uma delas teve um aumento acima de 1 log entre a primeira e a segunda avaliação.

Quatro das seis crianças apresentavam níveis de IgE elevados na primeira avaliação, e em três esses níveis mantiveram-se aumentados na segunda. Um paciente apresentava dosagem de IgE normal na primeira e essa dosagem sofreu elevação na segunda avaliação.

O percentual de eosinófilos obtido no hemograma era normal (menor ou igual a 7%) em cinco das seis crianças na primeira avaliação. Na segunda avaliação, um paciente que previamente tinha esta contagem normal apresentou elevação.

As características avaliadas entre a primeira e segunda avaliação desses seis pacientes estão listadas na Tabela 18.

TABELA 18 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS SEIS PACIENTES QUE MUDARAM O RESULTADO DO *PRICK* TESTE DE NEGATIVO PARA POSITIVO ENTRE AS DUAS AVALIAÇÕES

AVA-LIAÇÃO	N.º	IDADE	SEXO	CD4	CD8	Class C/I	CV	% EOSINO	IgE	IgG	IgM	IgA
1	12	11	m	924	1602	A1	1900	3	2000 (E)	1680 (E)	219 (E)	665 (E)
2		12		955	1729	A1	7570	2	2000 (E)	1270 (E)	190 (E)	329 (E)
1	17	9,9	m	628	1730	A1	7400	1	25,6 (N)	1640 (E)	85 (N)	186 (N)
2		10,8		500	1736	A1	1010	2	14,4 (N)	1700 (E)	102 (N)	166 (N)
1	27	6,4	m	1572	1638	C1	17300	7	535 (E)	1560 (E)	153 (E)	107 (N)
2		7,1		1226	1174	C1	29900	7	254 (E)	1510 (E)	111 (N)	98 (N)
1	31	7,1	m	810	1458	B1	25100	2	88,7 (N)	1620 (E)	171 (E)	236 (E)
2		7,7		1716	2774	B1	256000	4	410 (E)	1800 (E)	200 (E)	365 (E)
1	64	4,4	f	1254	2594	C1	94800	11	1497 (E)	4040 (E)	81,7 (N)	173 (E)
2		5,2		1204	2884	C1	143000	6	2000 (E)	3570 (E)	99,2 (E)	287 (E)
1	68	5,4	f	658	996	B2	10000	7	199 (E)	1350 (N)	34,8 (N)	50 (N)
2		5,9		610	846	B2	12000	10	88,7 (N)	1080 (N)	31,6 (N)	134 (N)

NOTA: Idade em anos; class. C/I: classificação clínico-imunológica de acordo com o CD4+ de cada avaliação; CV: carga viral; eosino: eosinófilos; E: elevado; N: normal.

Estes seis pacientes foram agrupados em um subgrupo denominado **G6**, sendo que a denominação G6-A refere-se às características do subgrupo na primeira avaliação e G6-B às características da segunda avaliação, e foram comparados com:

- os 11 pacientes que apresentaram o primeiro *Prick* teste positivo. Na primeira avaliação, 12 pacientes tiveram o teste positivo, mas um deles mudou este resultado na segunda avaliação passando a apresentar *Prick* teste negativo. Este paciente foi excluído desta análise. Este subgrupo foi denominado **G11-A**, sendo a letra A referente à primeira avaliação;
- os demais 39 pacientes que apresentaram o *Prick* teste negativo na primeira avaliação. Na primeira avaliação, 45 pacientes tiveram este teste negativo, e seis deles compõem o subgrupo que mudou na segunda avaliação, que foi chamado de G6-A. Este subgrupo foi denominado **G39-A**;
- os 11 pacientes que apresentaram *Prick* teste positivo na segunda avaliação. Nesta avaliação, 17 pacientes tiveram o *Prick* teste positivo,

sendo que seis deles compõem o subgrupo G6-B. Este subgrupo foi denominado **G11-B** (a letra B refere-se à segunda avaliação);

- d) os 39 pacientes que apresentaram *Prick* teste negativo na segunda avaliação. Na segunda avaliação, 40 pacientes apresentaram *Prick* teste negativo; um desses pacientes foi o que mudou o resultado do teste em relação à primeira avaliação e foi excluído desta análise. Este subgrupo foi denominado **G39-B**.

As variáveis analisadas foram: avaliação nutricional, história pessoal de doenças alérgicas, classificação clínica do CDC, classificação imunológica baseada na contagem de linfócitos T CD4 da avaliação, dosagens de imunoglobulinas (E, G, M e A) e também a proporção de pacientes com imunoglobulinas aumentadas para a faixa etária, número percentual e absoluto de eosinófilos, proporção de pacientes com eosinófilos aumentados, contagem de linfócitos T CD4+/CD8+ e carga viral.

4.7.1.1 Comparação dos subgrupos G6-A e G11-A

G6-A e G11-A eram semelhantes em todos os parâmetros analisados (Apêndice 7), exceto na contagem de linfócitos T CD8+, em que G6-A apresentava uma mediana maior de 1620 cel/ μ L que G11-A de 994 cel/ μ L (Mann-Whitney, $p = 0,0444$); e carga viral, onde G6-A também tinha uma mediana maior, de 13.650 cópias/ml (4,11 logs), comparado com G11-A que era de 1.420 cópias/ml (3,15 logs) (Mann-Whitney, $p = 0,0200$).

4.7.1.2 Comparação dos subgrupos G6-A e G39-A

G6-A e G39-A eram semelhantes em todas as variáveis analisadas (Apêndice 8). Entretanto, alguns parâmetros se destacaram: o subgrupo G6-A apresentava níveis de IgE mais elevados em relação a G39-A, sendo as medianas de 322 UI/ml e 69 UI/ml, respectivamente (Mann-Whitney, $p = 0,0886$); observou-se também que

quatro (66,67%) dos pacientes do subgrupo G6-A apresentavam níveis de IgE considerados elevados para a faixa etária, comparados com 11 (28,21%) do subgrupo G39-A (Teste Exato de Fisher, $p = 0,1575$).

4.7.1.3 Comparação dos subgrupos G6-B e G11-B

Os subgrupos G6-B e G11-B foram semelhantes em todas as variáveis analisadas (Apêndice 9).

4.7.1.4 Comparação dos subgrupos G6-B e G39-B

O subgrupo G6-B apresentava níveis de IgE mais elevados em relação a G39-B, sendo as medianas de 322 UI/ml e 60,1 UI/ml, respectivamente (Mann-Whitney, $p = 0,0615$).

Observou-se também que quatro (66,67%) dos pacientes do G6-B apresentavam níveis de IgE considerados elevados para a faixa etária, comparados com nove (23,08%) do subgrupo G39-B (Teste Exato de Fisher, $p = 0,0488$).

Embora os percentuais de eosinófilos, bem como a proporção de pacientes com eosinófilos elevados, tenham sido equivalentes entre os dois subgrupos, a contagem absoluta de eosinófilos foi maior no subgrupo G6-B, com uma mediana de 612,30 cel/ μ L comparada com 215,10 cel/ μ L do subgrupo G39-B (Mann-Whitney, $p = 0,0451$).

As demais análises referentes à comparação destes dois subgrupos encontram-se no Apêndice 10.

4.7.2 Caracterização do Paciente que Apresentou Mudança no Resultado do *Prick* Teste entre as Duas Avaliações (de Positivo para Negativo)

Um paciente destacou-se no estudo por apresentar um *Prick* teste positivo na primeira avaliação e na segunda avaliação passou a ter o teste negativo. Tratava-se

de uma menina que se enquadrava na categoria clínica C (sinais e sintomas graves) do CDC.

Imunologicamente apresentava dosagem de linfócitos T CD4+ normal para a faixa etária na primeira avaliação (imunossupressão ausente) e houve queda de 26% dessa dosagem na segunda avaliação e passou a apresentar imunossupressão moderada.

As dosagens de IgE eram normais nas duas avaliações e as demais imunoglobulinas encontravam-se aumentadas para a idade.

Não houve alteração significativa da sua carga viral entre os dois momentos da pesquisa.

5 DISCUSSÃO

Desde o surgimento dos primeiros casos de Aids no início da década de 1980, os conhecimentos sobre as alterações imunológicas decorrentes da infecção pelo HIV vêm sofrendo aprimoramentos constantes. O compreender da imunopatogênese da infecção pelo HIV é um pré-requisito fundamental para o aprimoramento de estratégias terapêuticas e profiláticas.

A fisiopatologia da infecção tem sido foco de centenas de pesquisas no mundo inteiro, entretanto, todas as suas interfaces não foram ainda elucidadas. Por exemplo, demonstrou-se claramente que o curso da infecção na criança é diferente daquele observado na população adulta, mas os mecanismos responsáveis pela gama de alterações imunológicas complexas que ocorrem na infância ainda não foram completamente esclarecidos.

Nesse sentido, este estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar se as alterações imunológicas e suas mudanças evolutivas que ocorrem durante o curso da infecção pelo HIV na criança influenciam o desenvolvimento e a prevalência de doenças atópicas. Estas doenças estabelecem-se principalmente na faixa etária pediátrica nos indivíduos HIV negativos e resultam de alterações imunológicas dependentes do linfócito T. Desta forma, há uma necessidade importante de avaliar os aspectos imunológicos envolvidos no desenvolvimento da hipersensibilidade do tipo I em crianças infectadas pelo HIV.

Diversos estudos, realizados com procedimentos metodológicos diferentes, têm sugerido uma prevalência elevada de atopia em pacientes infectados pelo HIV. Alguns consideraram como diagnóstico de atopia a história pessoal de doenças alérgicas (WRIGHT et al., 1990, p.445-452; ELLAURIE, RUBINSTEIN e ROSENSTREICH, 1995, p.332-336; LIN e LAZARUS, 1995, p.510-515; SECORD et al., 1996, p.979-984), enquanto outros utilizaram técnicas laboratoriais como *Prick* teste ou pesquisa de IgE específica para alérgenos ambientais (RAST); a maioria dessas pesquisas analisou

principalmente indivíduos adultos, envolvendo apenas um teste diagnóstico em uma única avaliação (NISSEN et al., 1999, p.153-159; COROMINAS et al., 2000, p.607-611).

A frequência de atopia diagnosticada pelo *Prick* teste na população estudada foi de 21% na primeira avaliação e de aproximadamente 30% na segunda avaliação. Assim, este estudo de avaliação prospectiva de crianças infectadas pelo HIV demonstra a possibilidade de que a reatividade alérgica contra antígenos ambientais pode sofrer mudanças. Ao acompanhar esta população, pôde-se constatar a positividade de testes anteriormente negativos em seis pacientes e em um caso, a perda dessa positividade.

Esta frequência foi maior do que a observada por Corominas et al. (2000), que encontraram 18%, e semelhante à pesquisa de Bacot et al. (1997), que foi de 28%.

Considerando crianças hígdas, o estudo Internacional de Asma e Alergias em Crianças (ISAAC, 1998) demonstrou que existe uma grande variação na prevalência global de doenças atópicas. Esta variação não ocorre somente entre países, mas também regionalmente dentro dos países, com maiores prevalências em países industrializados e ocidentalizados. No Brasil, a prevalência obtida por inquéritos epidemiológicos de asma, rinite alérgica e eczema atópico, é em média de 21%, 39% e 8%, respectivamente (STRACHAN et al., 1997, p.161-176; WILLIAMS et al., 1999, p.125-138; SOLE et al., 2001, p.123-128).

A frequência de positividade do teste cutâneo foi maior para os extratos de *ácaro mix* e poeira doméstica. Estes dados correspondem ao observado por Corominas et al. (2000) entre adultos infectados pelo HIV e também a outros estudos realizados em diversas regiões do Brasil entre adultos e crianças não infectadas (BERND, BAGGIO D'BECKER e AMBROZIO, 1994, p.23-33; TRIPPPIA, ROSÁRIO FILHO e FERRARI, 1998, p.75-82; ESTEVES et al., 1999, p.156-160; SARINHO et al., 2000, p.105-110).

Os resultados obtidos no presente estudo indicam que a avaliação do teste de hipersensibilidade do tipo I pelo *Prick* teste, e conseqüentemente o diagnóstico de atopia em crianças infectadas pelo HIV, não é estável. Os dados indicam uma nova interpretação dos achados observados em outros estudos.

O presente estudo verificou que existem características especiais nesta população que correlacionam o desenvolvimento deste tipo de hipersensibilidade e reconstituição imunológica. A ação prospectiva adotada nesta pesquisa permitiu associar as variações da presença de atopia com as alterações imunológicas do paciente HIV positivo. Uma explicação aceitável para os achados é a possibilidade de recuperação clonal imunológica na criança, como sugerida em outros trabalhos abordando outros aspectos do sistema imune.

Verificou-se que, entre os pacientes avaliados, a maioria dos atópicos encontrava-se com níveis de CD4+ normais para a faixa etária. Carvalho (2005) demonstrou uma associação de dermatoses mediadas por hipersensibilidade do tipo I em crianças HIV positivas com melhor avaliação imunológica. Lin et al. (1994) correlacionaram a presença de asma em adultos HIV positivos com menor grau de imunossupressão. Corominas et al. (2000) observaram uma prevalência maior de atopia em pacientes com estágios mais precoces da infecção pelo HIV em relação a pacientes com doença avançada. Da mesma maneira, Goetz et al. (1997) relataram que a presença de IgE específica para aeroalérgenos tornou-se menos prevalente com a progressão da doença.

Todos os pacientes que mudaram o perfil de resposta ao *Prick* teste para positivo mostraram indicação de melhora ou manutenção do seu estado imunológico em relação aos níveis de CD4+ atingidos anteriormente (observada pela classificação do CDC). Uma visão do oposto ocorreu em um paciente que piorou imunologicamente entre as duas avaliações e seu *Prick* teste se tornou negativo. Estes achados sugerem que a mudança de perfil imune talvez seja a principal razão de positividade ou negatividade do teste cutâneo.

É possível que as alterações imunológicas que ocorrem em estágios precoces da infecção pelo HIV ou durante a reconstituição imunológica poderiam induzir, em pacientes com predisposição genética a atopia, um aumento da prevalência de doenças alérgicas. Mas esta prevalência poderia diminuir com a progressão da

infecção, uma vez que se faz necessária capacidade imunológica para responder a alérgenos e desencadear reação alérgica, que é perdida nas fases finais da doença.

Essas alterações imunes podem ser relacionada às mudanças de TREGs (linfócitos T reguladores), que podem ser menos efetivos nessa população em determinadas fases da doença (KINTER et al., 2004, p.331-343; EGGENA et al., 2005, p.4407-4414).

Este é o primeiro estudo até o momento que realizou avaliação prospectiva do *Prick* teste e, portanto, foi capaz de detectar a mudança da resposta desse teste com o passar do tempo em crianças infectadas pelo HIV. Estudos prévios não acentuam esses achados por não terem sido prospectivos.

Um aspecto que chama atenção para o quanto os dados observados são reais é o fato que este estudo incluiu aproximadamente 60% de todos os pacientes acompanhados nos ambulatórios de Infectologia Pediátrica do HC da UFPR. Portanto, os dados podem ser ampliados para o restante da população destes ambulatórios. Entretanto, considerando que estes pacientes são acompanhados por meio de critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde, é possível considerar que estes dados se apliquem a outras situações em que a melhora imunológica seja evidente após a introdução da terapia anti-retroviral.

No presente estudo, utilizou-se o *Prick* teste para realização do diagnóstico de atopia. As vantagens deste teste são a possibilidade de testar diversos antígenos envolvidos na sensibilização de pacientes atópicos e menor risco de reações. Além disso, é seguro, de fácil execução, mais econômico que os testes *in vitro*, e é considerado o teste de escolha para avaliação de atópicos, quando executado e interpretado corretamente (SMITH, 1992, p.293-301; ADKINSON et al., 2003; HOLGATE e LACK, 2005, p.826-831).

Durante a realização da pesquisa, não foram observadas complicações inerente à realização do teste cutâneo nos pacientes envolvidos.

Uma série de questões deve ser ponderada quando se analisam os resultados obtidos neste estudo.

Um problema que poderia ocorrer estaria associado a alterações de interpretação dos dados com relação ao valor de p . Neste estudo os valores de p só foram considerados quando a importância clínica da assertiva era evidente (BROWNER, 1999, p. 58-61).

Uma possibilidade que poderia ser considerada como explicativa para os dados seria o fato de poder existir uma variabilidade na coleta dos dados do *Prick* teste. Assim, resultados fracamente reatores, mas próximos do *cut-off* de 3mm médios de diâmetro ortogonal das pápulas, passariam a ser positivos na segunda avaliação. Entretanto, avaliações estatísticas não evidenciaram diferenças entre os valores, no diâmetro ortogonal médio das pápulas quando os extratos alergênicos utilizados e a histamina foram comparados entre si entre a primeira e a segunda avaliação.

Outra questão a ser considerada seria: a mudança do resultado do *Prick* teste pode ter ocorrido apenas em crianças em fase de mudança de sua resposta de hipersensibilidade? Para responder tal questão, os pacientes foram estratificados em grupos positivos em ambas as avaliações, negativos em ambas as avaliações e indivíduos que passaram de não atópicos para atópicos. Observou-se mudança significativa nos diâmetros ortogonais médios das pápulas somente neste último grupo nos extratos alergênicos de *ácaro mix* e poeira doméstica.

Assim, de acordo com as considerações anteriores, fica afastada a possibilidade de que os resultados obtidos neste estudo se devam a erro de coleta ou da variabilidade do tamanho da pápula de cada extrato alergênico.

Outro fator que reduz a possibilidade de erro e acentua a qualidade da coleta dos dados refere-se ao fato de que todos os *Prick* testes foram realizados pelo mesmo investigador, excluindo a possibilidade de viés de interpretação de resultados.

Um outro viés possível para explicação dos dados seria uma maior probabilidade de analisar indivíduos com maior tendência de mudança no padrão de não-atópico para atópico. Isto explicaria o maior número de indivíduos que se tornaram atópicos na segunda avaliação, um total de seis, do que indivíduos que se tornaram não-atópicos, correspondendo a um paciente.

Esta possibilidade fica descartada pelas seguintes razões:

- a) os indivíduos atópicos tendem a apresentar melhor perfil imunológico do que os não-atópicos (LIN e LAZARUS, 1995, p.510-515; GOETZ et al., 1997, p.301-306; COROMINAS et al., 2000, p.607-611); portanto, teriam maior probabilidade de não comparecer a uma segunda avaliação devido ao seu melhor estado geral;
- b) ainda na mesma linha de raciocínio, era de se esperar maior número de indivíduos retornando ao ambulatório com piora clínica-imunológica e, portanto, considerando as afirmativas anteriores, maior probabilidade de perda de seu perfil atópico. Este último aspecto só foi visualizado em um caso no período de estudo;
- c) não houve nenhum critério prévio de avaliação laboratorial ou clínico utilizado no processo de seleção que permitisse uma previsão da mudança do perfil de atopia. Mesmo em indivíduos hígidos, somente as características genéticas e familiares seriam indicadoras dessa transformação, que ocorre em período de tempo maior do que o do estudo e depende de fatores ambientais (GOLD e KEMP, 2005, p.298-304; HOLGATE e LACK, 2005, p.826-831).

Uma outra possível explicação para os resultados seria o próprio acompanhamento dos pacientes durante o período do estudo. O estudo prospectivo pode ter sido o responsável pela detecção dos indivíduos que passaram de não-atópicos para atópicos?

Poder-se-ia especular que a repetição do *Prick* teste em um período médio de 10 meses levaria a um aumento de mais de 41% (de 12 para 17) na prevalência de atopia. Entretanto, vários fatores levam a excluir tal possibilidade:

- a) a primeira explicação seria de que a observação de apenas 10 meses entre as duas avaliações não é longa o suficiente, mesmo em populações não infectadas pelo HIV, para tal aumento da prevalência de

atopia. Aumentos expressivos de positividade do *Prick* teste acontecem em indivíduos na faixa etária de dois a cinco anos (GOLD e KEMP, 2005, p.298-304; HOLGATE e LACK, 2005, p.826-831). A população estudada e principalmente a subpopulação que apresentou mudança do perfil de não-atópico para atópico é uma população mais velha que a mencionada anteriormente;

- b) considerando a principal hipótese do estudo de que a melhora imunológica é responsável pelo aumento dessa positividade, deve-se mencionar, neste ponto, que não houve nenhuma modificação no protocolo de tratamento ou atendimento dos pacientes envolvidos no estudo. Portanto, mais uma vez, esta hipótese fica descartada;
- c) todos os pacientes com história de atopia ou teste cutâneo positivo foram orientados sobre medidas preventivas de contato com aeroalérgenos. Porém, sabe-se que tais medidas interferem apenas na redução dos sintomas clínicos de alergia e não na alteração do perfil de sensibilização, e esta, se acontecesse, seria para negatificação do teste e não para positividade.

Outros fatores que podem modificar os resultados e conseqüentemente a sua interpretação são conhecidos como 'confundidores'. Neste caso especificamente, não há evidências na literatura de fatores que determinem uma maior probabilidade de uma criança ser ao mesmo tempo HIV positiva e atópica ou a atópica ser mais HIV positiva.

Há, de fato, relatos na literatura, como observado neste estudo, que a presença de infecção pelo HIV poderia aumentar a prevalência de atopia em decorrência de alterações imunológicas em um indivíduo geneticamente predisposto.

O dado que chamou atenção nesta pesquisa foi o fato de que no período observado houve mudança da resposta ao *Prick* teste em alguns pacientes. Por que

a reatividade aos antígenos ambientais observada no *Prick* teste não foi estável na população estudada, como ocorre na população não infectada?

É possível que os fenômenos de reconstituição imunológica associados a uma menor velocidade de recuperação dos linfócitos T reguladores (TREGs) nestes pacientes expliquem estes achados. Essa possibilidade torna-se evidente pela observação de que todos os pacientes que mudaram seu perfil para atópico passaram de uma fase anterior de piora imunológica (observada pela classificação do CDC) para uma fase de menor gravidade no seu perfil imunológico.

Entre indivíduos não infectados, a sensibilização aos alérgenos ambientais é mantida pela impossibilidade de evitar esta exposição de maneira efetiva (ROBERTS et al., 2005, p.933-940). Ou seja, os clones de linfócitos Th2 que reagem aos antígenos ambientais estão constantemente ativados devido à exposição permanente.

No paciente infectado pelo HIV o desaparecimento desta sensibilização parece acontecer na progressão da doença (GOETZ et al., 1997, p.301-306), com destruição dos clones de memória que ocorre com a perda progressiva de linfócitos T CD4+, a exemplo da perda de antígenos vacinais (DOUEK et al., 2000, p.1479-1482; FEENEY et al., 2003, p.6968-6975; DE MILITO et al., 2004, p.2180-2186; ROSENBLATT et al., 2005, p.445-455).

Na ausência de estimulação dos linfócitos B pelos linfócitos CD4+ Th2, aqueles passam a não produzir IgE, uma vez que esta produção é linfócito T dependente. Como a meia-vida da IgE em tecido é no máximo de 14 dias (HAMILTON, 2001), ocorre o progressivo desaparecimento da resposta ao *Prick* teste nestes pacientes.

A recuperação clonal após a introdução da terapia anti-retroviral permite que novos clones celulares surjam do timo (DOUEK et al., 2000, p.1479-1482; JOHNSTON et al., 2001, p.941-946; RESINO et al., 2003, p.417-420; TOULOUMI et al., 2004, p.47-54; YE, KIRSCHNER e KOURTIS, 2004, p.177-183) e sejam rapidamente estimulados pelos alérgenos ambientais, recuperando as citocinas do tipo IL-4 indutoras de IgE nos linfócitos B alérgeno específicos. Quando isto acontece, a positividade do *Prick* teste em indivíduos geneticamente predispostos pode ser restabelecida. Como

especificado pelos resultados iniciais do grupo de Sakakura, é possível que estes fenômenos resultem da redução seletiva de células T reguladoras, mas deixando as células responsivas intactas (NISHIZUKA e SAKAKURA, 1969, p.753-755). Desta forma, os TREGs, que deveriam assumir um papel restritivo na ação destes linfócitos Th2, encontram-se reduzidos devido a uma maior ação do vírus HIV sobre essa população de linfócitos reguladores (KINTER et al., 2004, p.331-343; EGGENA et al., 2005, p.4407-4414). É possível que os TREGs apareçam mais tardiamente durante a reconstituição imunológica.

Porém, deve ser ressaltado que tal fenômeno é influenciado pela tendência genética do indivíduo (HALAPI e HAKONARSON, 2004, p.22-30). Apenas os indivíduos com essa predisposição genética apresentariam reações de hipersensibilidade ou doenças alérgicas. Ou seja, a infecção do HIV não altera o padrão genético esperado. Assim, não há indução de hipersensibilidade tipo I nas crianças que não apresentem genes de predisposição para atopia.

Quando os seis pacientes que mudaram seu perfil do *Prick* teste de negativo para positivo foram analisados, observou-se que esses pacientes em quase todas as variáveis registraram semelhança aos pacientes classificados como atópicos nas duas avaliações, e diferentes dos pacientes não-atópicos. Por exemplo, eles apresentavam níveis de IgE aumentados e um número maior deles acusou IgE elevada para a faixa etária nas duas avaliações da pesquisa. Outro aspecto foi observado somente na segunda avaliação. Neste caso verificou-se um incremento da contagem absoluta de eosinófilos, quando comparados com os não-atópicos. Assim, pode-se dizer que estes seis pacientes já apresentavam alterações laboratoriais comuns aos atópicos e talvez estivessem justamente em fase de restauração imune, tanto quantitativa como funcional, com aumento da expressão de clones Th2.

Os mesmos seis pacientes demonstraram níveis mais elevados de linfócitos T CD8+ em relação aos pacientes atópicos na primeira avaliação. Alguns estudos têm demonstrado que com a expansão de linfócitos T CD8+ que ocorre em algumas fases da infecção pelo HIV, existe uma mudança no seu perfil de produção

de citocinas para um perfil Th2, com produção de IL-4, IL-5 e IL-6 e perda de habilidade de produção de interferon-gama. Essa mudança pode ser responsável por eosinofilia e aumento de IgE (MANETTI et al., 1994, p.2407-2411; MAGGI et al., 1995, p.78-81; PAGANELLI et al., 1995, p.423-428).

Nas duas avaliações do estudo foi detectado aumento nos níveis médios de IgE e na proporção de pacientes com IgE elevada para a faixa etária, nos pacientes que apresentaram *Prick* teste positivo. Na segunda avaliação, os pacientes atópicos apresentaram ainda aumento na contagem de eosinófilos. Pela análise multivariada, as variáveis laboratoriais associadas ao diagnóstico de atopia foram, na primeira avaliação, IgE elevada para a faixa etária, e na segunda avaliação, além dessa variável, níveis séricos de IgE.

No estudo de Corominas et al. (2000), assim como no presente estudo, o aumento nos níveis de IgE foi um dos fatores associados à atopia identificados pela análise multivariada.

Pesquisa realizada em Porto Alegre, avaliando IgE total entre crianças hígdas atópicas e não-atópicas, encontrou níveis significativamente maiores entre as atópicas (SPALDING, WALD e BERND, 2000, p.93-97).

Embora os níveis séricos de IgE total e eosinófilos possam estar aumentados em diversas situações clínicas e doenças infecciosas, aumentam a probabilidade de um indivíduo estar sensibilizado a alérgenos (HOLGATE e LACK, 2005, p.826-831).

A possibilidade de associação de eosinofilia e aumento dos níveis de IgE com parasitoses intestinais poderia ser considerada neste estudo. Entretanto, vale notar que os pacientes com e sem atopia apresentavam o mesmo perfil socioeconômico, de usuários do Sistema Único de Saúde, e estes achados laboratoriais foram significativamente maiores no grupo atópico. Além disso, todos os pacientes acompanhados nos ambulatórios de Infectologia Pediátrica recebem periodicamente antiparasitários. Desta maneira, permite-se concluir que a associação de hipergama-globulinemia E, eosinofilia e atopia não influenciada pela parasitose intestinal pode ser aceita.

Outro fato observado neste estudo foi a forte correlação entre história pessoal de doenças alérgicas e o diagnóstico de atopia, corroborando os achados de Corominas et al. (2000). O valor da história clínica em identificar alergia tem sido fortemente considerado. Em um estudo, testes laboratoriais de avaliação de atopia foram positivos em 64% dos pacientes com história clínica sugestiva. Entre os pacientes com diagnóstico negativo de atopia pela história clínica, os testes laboratoriais resultaram negativo em 77% dos casos (ERIKSSON, 1977, p.441-449).

Sabe-se que as doenças atópicas apresentam um forte componente hereditário; se ambos os pais são afetados, ou um dos pais e um irmão, 40% dos descendentes serão afetados (GOLD e KEMP, 2005, p.298-304). Entretanto, a informação sobre história familiar de doenças alérgicas não pode ser coletada de maneira completa, considerando que aproximadamente 50% das crianças avaliadas encontravam-se institucionalizadas ou com pais adotivos.

Os níveis de IgE estiveram elevados em aproximadamente 40% do total de crianças estudadas, sem relação com a categoria imunológica do CDC, ou com a contagem de CD4+ da avaliação, independente de seu perfil atópico. Estes dados são similares aos encontrados em outros estudos, que identificaram IgE elevada em 30 a 40% das crianças avaliadas, sem correlação com alteração de imunidade (BACOT et al., 1997, p.707-711).

Outros autores, entretanto, observaram um aumento da produção de IgE em pacientes HIV positivos e associaram esse aumento com progressão para doença avançada, porém sem correlação com atopia (ISRAEL-BIET et al., 1992, p.68-75; VIGANO et al., 1995a, p.627-632).

Este estudo também verificou o aumento das outras classes de imunoglobulinas, que ocorreu em aproximadamente 30% a 65% dos pacientes avaliados, dependendo da imunoglobulina analisada. Pesquisas demonstram que o aumento de imunoglobulinas ocorre precocemente nas crianças infectadas pelo HIV (SILVA et al., 2001, p.209-218), secundário à ativação e disfunção de células B. Além do aumento global de imunoglobulinas, este estudo identificou aumento dos níveis de IgA e da proporção

de pacientes com IgA elevada para a faixa etária correlacionando-se com imunossupressão grave, considerando a contagem de CD4+ da avaliação. Alguns autores sugerem que, além da elevação da IgE, aumento dos níveis de IgA também pode estar associado à progressão da doença e que esse aumento ocorreria por estimulação de IL-5 sobre os linfócitos B (FLING et al., 1988, p.965-970; GRIECO, 1989, p.1-4; ISRAEL-BIET et al., 1992, p.68-75; CHIAPPINI et al., 2005, p.320-324).

Esses dados não foram confirmados por outros pesquisadores, que identificaram proporções maiores de crianças com imunoglobulinas elevadas do que as observadas no presente estudo, inclusive de IgA, sem correlação com piora imunológica (LYAMUYA et al., 1999, p.370-375; COROMINAS et al., 2000, p.607-611).

Sabe-se hoje que com terapia anti-retroviral ocorre uma diminuição progressiva dos níveis de imunoglobulinas, mas, ainda assim, os níveis encontrados nas crianças infectadas são maiores do que na população não infectada (NOTERMANS et al., 2001, p.1003-1008; DE MILITO et al., 2004, p.2180-2186; REDGRAVE et al., 2005, p.307-312). Este dado sugere uma recuperação progressiva da homeostase imune após a introdução da terapia anti-retroviral.

Outra observação deste estudo é de que quando se empregou a classificação imunológica do CDC, utilizando a pior contagem histórica de CD4 dos pacientes, verificou-se que mais de 50% deles já haviam apresentado imunossupressão grave. Segundo o CDC, esta classificação deve ser sempre progressiva, apesar da melhora do paciente, não considerando a possibilidade de reconstituição imune pós-terapia anti-retroviral.

Entretanto, quando os pacientes foram classificados de acordo com a contagem de linfócitos T CD4+ da avaliação, praticamente 70% deles apresentavam-se com ausência de imunossupressão. Isto pode ser atribuído à reconstituição imunológica que esses pacientes alcançam com a terapia anti-retroviral.

É importante considerar que as estratégias futuras a serem traçadas para os pacientes dependem da condição imunológica do momento, como, por exemplo, a suspensão de profilaxias para doenças oportunistas (GREEN et al., 2004, p.278-283;

WILLEMOT e KLEIN, 2004, p.521-532), e o fato de que a esta condição imunológica pode ser correlacionada com algumas situações clínicas que eles venham a apresentar, como, por exemplo, doenças de hipersensibilidade.

Assim, os dados descritos neste estudo sugerem que quando se avalia uma criança infectada pelo HIV, a cinética dos níveis de linfócitos T CD4+ é tão importante quanto a classificação do CDC. Vale lembrar que a classificação do CDC foi desenhada para definição de fatores prognósticos. Entretanto, naquele período pouco se considerava sobre reconstituição imunológica nesses pacientes, pois não havia terapêutica efetiva disponível. Portanto, acentua-se o fato que mudar a classificação imunológica desses pacientes conforme o nível de CD4 também pode ser útil como marcador de prognóstico.

Uma limitação deste estudo que deve ser considerada, refere-se à ausência de um grupo controle, que seria importante para que pudesse ser estabelecida a constância da sensibilidade ao *Prick* teste em uma população comparativa. Porém, não foi possível obter esse grupo, que deveria ser constituído de crianças comprovadamente soronegativas para o HIV e pareadas em idade e sexo com o grupo de estudo. Esses critérios determinaram resistência na população-alvo, apesar da liberação do Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos da Instituição (Anexo 12), principalmente quanto à realização de sorologia para o HIV em crianças sem epidemiologia ou outra razão para tal. Porém, há quantidade expressiva de dados epidemiológicos sobre a prevalência de atopia em população infantil saudável e foram usados como comparativos nesta população.

Dessa forma, este estudo demonstrou uma elevada prevalência de atopia em crianças infectadas pelo HIV e que há mudança no padrão de sensibilização atópica nesta população, provavelmente em decorrência das alterações imunológicas experimentadas por esses pacientes durante o curso da doença.

6 CONCLUSÕES

A frequência de atopia diagnosticada pelo *Prick* teste em crianças infectadas pelo HIV foi de 20,05% na primeira avaliação e de 29,82% na segunda avaliação da pesquisa, demonstrando que a positividade aos alérgenos testados não é estável nesta população.

Os fatores associados ao diagnóstico de atopia nas duas avaliações foram história pessoal de doenças alérgicas e IgE elevada para a faixa etária. Na segunda avaliação uma variável adicional associada a este diagnóstico foi nível sérico de IgE.

Os pacientes atópicos apresentaram níveis semelhantes de IgG, IgM e IgA, carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ aos não-atópicos.

Atopia foi diagnosticada exclusivamente em pacientes sem imunossupressão ou com imunossupressão moderada.

Os pacientes que apresentaram mudança do resultado do *Prick* teste de negativo para positivo já acusavam alterações laboratoriais sugestivas para o diagnóstico de atopia, como elevação dos níveis de IgE.

A perda de perfil atópico ocorreu em apenas um paciente, que apresentou piora do seu padrão imunológico.

Os dados sugerem que o desenvolvimento de atopia em crianças infectadas pelo HIV seria modulado, além de fatores genéticos e ambientais, pela condição imunológica.

REFERÊNCIAS

- ADELMAN, D.C.; CASALE, T.B.; CORREN, J. **Manual of Allergy and Immunology**. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. Doenças de hipersensibilidade: distúrbios causados pelas respostas imunes. In: _____. **Imunologia básica**. Rio de Janeiro: Revinter, 2003a. p.197-212.
- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. Imunodeficiências congênita e adquirida: doenças causadas pelas respostas imunes defeituosas. In: _____. **Imunologia básica**. Rio de Janeiro: Revinter, 2003b. p.213-228.
- ADKINSON, N.F.; YUNGINGER, J.W.; BUSSE, W.W.; BOCHNER, B.S.; HOLGATE, S.H.; SIMONS, F.E.R. **Middleton's Allergy: Principles and Practice**. 6.ed. Philadelphia: Mosby, 2003.
- AHERN, D. J.; ROBINSON, D. S. Regulatory T cells as a target for induction of immune tolerance in allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.5, p.531-536, 2005.
- AMADORI, A.; CHIECO-BIANCHI, L. B-cell activation and HIV-1 infection: deeds and misdeeds. **Immunol Today**, v.11, n.10, p.374-379, 1990.
- BACOT, B.K.; PAUL, M.E.; NAVARRO, M.; ABRAMSON, S.L.; KLINE, M.W.; HANSON, I.C.; ROSENBLATT, H.M.; SHEARER, W.T. Objective measures of allergic disease in children with human immunodeficiency virus infection. **J Allergy Clin Immunol**, v.100, n.5, p.707-711, 1997.
- BECKER, Y. The changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance during HIV-1 infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers--a review and hypothesis. **Virus Genes**, v.28, n.1, p.5-18, 2004.
- BELKAID, Y.; ROUSE, B.T. Natural Regulatory T cells in infectious disease. **Nature Immunol**, v.6, n.4, p.353-360, 2005.
- BERND, L.A.G.; BAGGIO D'BECKER, A.B.; AMBROZIO, L.C. Identificação e estudo sensibilizante de ácaros domésticos em Porto Alegre. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v.17, p.23-33, 1994.
- BORKOW, G.; BENTWICH, Z. Chronic immune activation associated with chronic helminthic and human immunodeficiency virus infections: role of hyporesponsiveness and anergy. **Clin Microbiol Rev**, v.17, n.4, p.1012-1030, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. **Série Manuais**, n.18, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e Aids. **Boletim Epidemiológico**, Ano I, n.1, 2005.

BRITO; A.M.; CASTILHO, E.A.; SZWARCOWALD, C.L. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. **Braz J Infect Dis**, v.9, n.1, p.9-19, 2005.

BROWNER, W.S. **Publishing and presenting clinical research**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p.58-61.

CARVALHO, V.O. **Diferença na prevalência de dermatoses alérgicas e infecciosas conforme a alteração imunológica do paciente pediátrico infectado pelo HIV**. Curitiba, 2005. Tese a ser apresentada (Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

CARVALHO, V.O.; LUZILMA, T.F.M.; TANIGUCHI, K.; MARINONI, L. P.; GIRALDI, S.; BERTOGNA J. Alterações dermatológicas em crianças com AIDS e sua relação com categorias clínico-imunológicas e carga viral. **An Bras Dermatol**, v.78, n.6, p.679-692, 2003.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. **MMWR**, v.43 (RR-12), p.1-19, 1994.

CENTEVILLE, M.; MORCILLO, A.M.; BARROS FILHO, A.A.; SILVA, M.T.N.; TORO, A.A.D.C.; VILELA, M.M.S.V. Lack of association between nutritional status and change in clinical category among HIV-infected children in Brazil. **São Paulo Med J**, v.123, n.2, p.62-66, 2005.

CHIAPPINI, E.; GALLI, L.; TOVO, P.A.; GABIANO, C.; DE MARTINO, M.; The Italian Register for HIV Infection in Children. Persistently high IgA serum levels are a marker of immunological or virological failure of combined antiretroviral therapy in children with perinatal HIV-1 infection. **Clin Exp Immunol**, v.140, n.2, p.320-324, 2005.

CLERICI, M.; FUSI, M. L.; RUZZANTE, S.; PICONI, S.; BIASIN, M.; ARIENTI, D.; TRABATTONI, D. VILLA, M. L. Type 1 and type 2 cytokines in HIV infection -- a possible role in apoptosis and disease progression. **Ann Med**, v.29, n.3, p.185-188, 1997.

CLERICI, M.; SHEARER, G. M. A TH1-->TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. **Immunol Today**, v.14, n.3, p.107-111, 1993.

COCHRANE, A.; IMLACH, S.; LEEN, C.; SCOTT, G.; KENNEDY, D. SIMMONDS, P. High levels of human immunodeficiency virus infection of CD8 lymphocytes expressing CD4 in vivo. **J Virol**, v.78, n.18, p.9862-9871, 2004.

COOVADIA, H.M.; HADINGHAM, J. HIV/AIDS: global trends, global funds and delivery bottlenecks. **Global Health**, v.1, p.13, 2005.

COROMINAS, M.; GARCIA, J.F.; MESTRE, M.; FERNANDEZ-VILADRICH, P. BUENDIA, E. Predictors of atopy in HIV-infected patients. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.84, n.6, p.607-611, 2000.

CRIADO, R.F.J.C.; WANDALSEN, N.F. Fatores ambientais em alergia. In: GRUMACH, A.S. **Alergia e imunologia na infância e na adolescência**. São Paulo: Ateneu, 2001. p.13-22.

CVE-SMS - CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA, 2005.

DE MARTINO, M.; ROSSI, M.E.; AZZARI, C.; GELLI, M.G.; GALLI, L.; VIERUCCI, A. Different meaning of CD38 molecule expression on CD4+ and CD8+ cells of children perinatally infected with human immunodeficiency virus type 1 infection surviving longer than five years. **Pediatr Res**, v.43, n.6, p.752-758, 1998.

DE MILITO, A.; NILSSON, A.; TITANJI, K.; THORSTENSSON, R.; REIZENSTEIN, E.; NARITA, M.; GRUTZMEIER, S.; SONNERBORG, A. CHIODI, F. Mechanisms of hypergammaglobulinemia and impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection. **Blood**, v.103, n.6, p.2180-2186, 2004.

DEMOLY, P.; BOUSQUET, J.; GODARD, P. MICHEL, F. B. [Update on drug allergies induced by antibiotics and anti-retroviral agents]. **Bull Acad Natl Med**, v.184, n.4, p.761-774, 2000.

DESIMONE, J.A.; POMERANTZ, R.J.; BABINCHAK, T.J. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. **Ann Intern Med**, v.133, n.6, p.447-454, 2000.

DODIG, S.; RAOS, M. [Relation between month of birth and the manifestation of atopic diseases in children and adolescents]. **Lijec Vjesn**, v.121, n.11-12, p.333-338, 1999.

DOMACHOWSKE, J.B. Pediatric human immunodeficiency virus infection. **Clin Microbiol Rev**, v.9, n.4, p.448-468, 1996.

DOUEK, D.C.; KOUP, R.A.; MCFARLAND, R.D.; SULLIVAN, J.L. LUZURIAGA, K. Effect of HIV on thymic function before and after antiretroviral therapy in children. **J Infect Dis**, v.181, n.4, p.1479-1482, 2000.

EGGENA, M.P.; BARUGAHARE, B.; JONES, N.; OKELLO, M.; MUTALYA, S.; KITYO, C.; MUGYENYI, P. CAO, H. Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation. **J Immunol**, v.174, n.7, p.4407-4414, 2005.

ELLAURIE, M.; RUBINSTEIN, A.; ROSENSTREICH, D.L. IgE levels in pediatric HIV-1 infection. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.75, n.4, p.332-336, 1995.

ERIKSSON, N. E. Diagnosis of reaginic allergy with house dust, animal dander and pollen allergens in adult patients. III. Case histories and combinations of case histories, skin tests and the radioallergosorbent test, RAST, compared with provocation tests. **Int Arch Allergy Appl Immunol**, v.53, n.5, p.441-449, 1977.

ESTEVEZ, P.C.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; TRIPPIA, S.G.; CALEFFE, L.G. Sensibilização atópica em escolares e adultos de Curitiba, Paraná. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v.22, n.5, p.156-160, 1999.

FARIAS, N.; CESAR, C.L.G. Tendências da morbi-mortalidade por Aids e condições socioeconômicas no Município de São Paulo, 1994 a 2001. **Rev Bras Epidemiol**, v.7, n.4, p.489-502, 2004.

FAUCI, A.S.; LANE, H.C. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and related Disorders. In: KASPER, D.L.; FAUCI, A.S.; LONGO, D.L.; BRAUNWALD, E.; HAUSER, S.L.; JAMESON, J.L.; HARRISON, T.R.; RESNICK, W.R.; WINTROBE, M.M.; THORN, G.W.; ADAMS, R.D.; BEESON, P.B.; BENNETT, I.L.; BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K.J.; PETERSDORF, R.G.; WILSON, J.D.; MARTIN, J.B.; ROOT, R.; JAMESON, J.L. **Harisson's Principles of Internal Medicine**. 16.ed., USA: McGraw-Hill, 2005.

FEENEY, M.E.; DRAENERT, R.; ROOSEVELT, K.A.; PELTON, S.I.; MCINTOSH, K.; BURCHETT, S. K.; MAO, C.; WALKER, B. D. GOULDER, P. J. Reconstitution of virus-specific CD4 proliferative responses in pediatric HIV-1 infection. **J Immunol**, v.171, n.12, p.6968-6975, 2003.

FITZPATRICK, T.B.; JOHSON, R.A.; WOLF, K.; POLANO, M.K.; SUURMOND, D. **Dermatologia atlas e texto**. 3.ed., Chile: McGraw-Hill, 1998.

FLING, J.A.; FISCHER JR, J.R.; BOSWELL, R.N.; REID, M.J. The relationship of serum IgA concentration to human immunodeficiency virus (HIV) infection: a cross-sectional study of HIV-seropositive individuals detected by screening in the United States Air Force. **J Allergy Clin Immunol**, v.82, n.6, p.965-970, 1988.

FRANCO, J.M.; LEON-LEAL, J.A.; LEAL, M.; CANO-RODRIGUEZ, A.; PINEDA, J.A.; MACIAS, J.; RUBIO, A.; REY, C.; SANCHEZ, B.; LISSEN, E. CD4+ and CD8+ T lymphocyte regeneration after anti-retroviral therapy in HIV-1-infected children and adult patients. **Clin Exp Immunol**, v.119, n.3, p.493-498, 2000.

FRENCH, M.A.; LEWIN, S.R.; DYKSTRA, C.; KRUEGER, R.; PRICE, P. LEEDMAN, P.J. Graves' disease during immune reconstitution after highly active antiretroviral therapy for HIV infection: evidence of thymic dysfunction. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v.20, n.2, p.157-162, 2004.

FRENCH, M.A.; PRICE, P.; STONE, S. F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. **Aids**, v.18, n.12, p.1615-1627, 2004.

FRESARD, A.; VINDIMIAN, M; GENIN, C; LE PETIT, J.C.; POZZETO, B.; LUCHT, F. Immunoglobines E et infection par le virus de l' immunodeficiency humaine. **Pathol Biol (Paris)**, v.42, n.8, p.750-3, 1994.

FROEBEL, K.S.; RAAB, G.M.; D'ALESSANDRO, C.; ARMITAGE, M.P.; MACKENZIE, K.M.; STRUTHERS, M.; WHITELAW, J.M. YANG, S. A single measurement of CD38CD8 cells in HIV+, long-term surviving injecting drug users distinguishes those who will progress to AIDS from those who will remain stable. **Clin Exp Immunol**, v.122, n.1, p.72-78, 2000.

GALLO, R.C.; SALAHUDDIN, S.Z.; POPOVIC, M. Frequent detection and isolation of cytopathogenic retrovirus HTLV-III from patients with AIDS and risk for AIDS. **Science**, v.224, p.500-503, 1984.

GAYLE, H.D.; HILL, G.L. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. **Clin Microbiol Rev**, v.14, n.2, p.327-335, 2001.

GHAFFARI, G.; PASSALACQUA, D.J.; CAICEDO, J.L.; GOODENOW, M.M.; SLEASMAN, J.W. Two-year clinical and immune outcomes in human immunodeficiency virus-infected children who reconstitute CD4 T cells without control of viral replication after combination antiretroviral therapy. **Pediatrics**, v.114, n.5, p.e604-611, 2004.

GIORGI, J.V.; HULTIN, L.E.; MCKEATING, J.A.; JOHNSON, T.D.; OWENS, B.; JACOBSON, L.P.; SHIH, R.; LEWIS, J.; WILEY, D.J.; PHAIR, J.P.; WOLINSKY, S.M. DETELS, R. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. **J Infect Dis**, v.179, n.4, p.859-870, 1999.

- GIORGI, J.V.; LYLES, R.H.; MATUD, J.L.; YAMASHITA, T.E.; MELLORS, J.W.; HULTIN, L.E.; JAMIESON, B.D.; MARGOLICK, J.B.; RINALDO JR, C.R.; PHAIR, J.P.; DETELS, R. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.29, n.4, p.346-355, 2002.
- GOETZ, D.W.; WEBB JR, E.L.; WHISMAN, B.A.; FREEMAN, T.M. Aeroallergen-specific IgE changes in individuals with rapid human immunodeficiency virus disease progression. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.78, n.3, p.301-306, 1997.
- GOLD, M.S.; KEMP, A.S. Atopic disease in childhood. **Med J Aust**, v.182 n.6, p.298-304, 2005.
- GREEN, H.; HAY, P.; DUNN, D.T.; MCCORMACK, S. A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis for opportunistic infections after effective antiretroviral therapy. **HIV Med**, v.5, n.4, p.278-283, 2004.
- GRIECO, M.H. Immunoglobulins and hypersensitivity in human immunodeficiency virus (HIV) infection. **J Allergy Clin Immunol**, v.84, n.1, p.1-4, 1989.
- GRINDEBACKE, H.; WING, K.; ANDERSSON, A. C.; SURI-PAYER, E.; RAK, S.; RUDIN, A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in birch allergies during birch pollen season. **Clin Exp Allergy**, v.34, p.1364-1372, 2004.
- HACKER, M.A.; PETERSEN, M.L.; ENRIQUEZ, M. BASTOS, F.I. Highly active antiretroviral therapy in Brazil: the challenge of universal access in a context of social inequality. **Rev Panam Salud Publica**, v.16, n.2, p.78-83, 2004.
- HAINAUT, M.; DUCARME, M.; SCHANDENE, L.; PELTIER, C.A.; MARISSENS, D.; ZISSIS, G.; MASCART, F. LEVY, J. Age-related immune reconstitution during highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children. **Pediatr Infect Dis J**, v.22, n.1, p.62-69, 2003.
- HALAPI, E.; HAKONARSON, H. Recent development in genomic and proteomic research for asthma. **Curr Opin Pulm Med**, v.10, n.1, p.22-30, 2004.
- HAMILTON, M.E. Immunology and pathophysiology of allergic disease. In: NAGUWA, S.M.; GERSHWIN, M.E. **Allergy and Immunology Secrets**. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2001, p.13-31.
- HAZRA, R.; MACKALL, C. Thymic function in HIV infection. **Curr HIV/AIDS Rep**, v.2, n.1, p.24-28, 2005.
- HOLGATE, S.T.; LACK, G. Improving the management of atopic disease. **Arch Dis Child**, v.90, n.8, p.826-831, 2005.
- ISAAC. THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA ALLERGIES CHILDHOOD. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. **Lancet**, v.351, n.9911, p.1225-1232, 1998.
- ISRAEL-BIET, D.; LABROUSSE, F.; TOURANI, J. M.; SORS, H.; ANDRIEU, J. M. EVEN, P. Elevation of IgE in HIV-infected subjects: a marker of poor prognosis. **J Allergy Clin Immunol**. v. 89 n.(1 Pt 1) p: 68-75, 1992.

ITALIAN REGISTER FOR HIV INFECTION IN CHILDREN. Combined antiretroviral therapy reduces hyperimmunoglobulinemia in HIV-1 infected children. **AIDS**, v.18 n.10, p.1423-1428, 2004.

JOHNSTON, A.M.; VALENTINE, M.E.; OTTINGER, J.; BAYDO, R.; GRYSZOWKA, V.; VAVRO, C.; WEINHOLD, K.; ST CLAIR, M. MCKINNEY, R.E. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy: a cohort study. **Pediatr Infect Dis J**, v.20 n.10, p.941-946, 2001.

KARACHALIOU, F.H.; PANAGIOTOPOULOU, K.; MANOUSAKIS, M.; SINANIOTIS, K. PAPAGEORGIOU, F. Month of birth, atopic disease, and sensitization to common aeroallergens in Greece. **Pediatr Allergy Immunol**, v.6, n.4, p.216-219, 1995.

KINTER, A.L.; HENNESSEY, M.; BELL, A.; KERN, S.; LIN, Y.; DAUCHER, M.; PLANTA, M.; MCGLAUGHLIN, M.; JACKSON, R.; ZIEGLER, S.F. FAUCI, A.S. CD25(+)CD4(+) regulatory T cells from the peripheral blood of asymptomatic HIV-infected individuals regulate CD4(+) and CD8(+) HIV-specific T cell immune responses in vitro and are associated with favorable clinical markers of disease status. **J Exp Med**. v.200, n.3, p.331-343, 2004.

KIRSCHNER, D.E.; MEHR, R.; PERELSON, A.S. Role of the thymus in pediatric HIV-1 infection. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, v.18, n.2, p.95-109, 1998.

KOUTSONIKOLIS, A.; NELSON JR, R.P.; FERNANDEZ-CALDAS, E.; BRIGINO, E.N.; SELEZNICK, M.; GOOD, R.A. LOCKEY, R.F. Serum total and specific IgE levels in children infected with human immunodeficiency virus. **J Allergy Clin Immunol**, v.97, n.2, p.692-697, 1996.

KOVACS, A.; MONTEPIEDRA, G.; CAREY, V.; PAHWA, S.; WEINBERG, A.; FRENKEL, L.; CAPPARELLI, E.; MOFENSON, L.; SMITH, E.; MCINTOSH, K.; BURCHETT, S.K. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. **J Infect Dis**, v.192, n.2, p.296-302, 2005.

LEANDRO-MERHI, V.A.; VILELA, M.M.; SILVA, M.N.; LOPEZ, F.A.; BARROS FILHO, A. Evolution of nutritional status of infants infected with the human immunodeficiency virus. **São Paulo Med J**, v.118, n.5, p.148-153, 2000.

LEVY, J.A. Human immunodeficiency viruses and the pathogenesis of AIDS. **Jama**, v.261, n.20, p.2997-3006, 1989.

LEVY, J.A.; HOFFMAN, A.D.; KRAMER, S.M.; LANDIS, J.A.; SHIMABUKURO, J.M.; OSHIRO, L.S. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. **Science**, v.225, n.4664, p.840-842, 1984.

LIN, R. Y. LAZARUS, T. S. Asthma and related atopic disorders in outpatients attending an urban HIV clinic. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.74, n.6, p.510-515, 1995.

LIU, Z.; CUMBERLAND, W.G.; HULTIN, L.E.; PRINCE, H.E.; DETELS, R. GIORGI, J.V. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, v.16, n.2, p.83-92, 1997.

LUZURIAGA, K. SULLIVAN, J. L. Pediatric HIV-1 infection: advances and remaining challenges. **AIDS Rev**, v.4, n.1, p.21-26, 2002.

LYAMUYA, E.F.; MATEE, M.I.; KASUBI, M.; SCHEUTZ, F. Immunoglobulin profile in HIV-1 infected children in Dar es Salaam. **East Afr Med J**, v.76, n.7, p.370-375, 1999.

MABRY, C.C. Valores de referência para testes laboratoriais. In: BEHRMAN R.E.; VAUGHAN V.C. **Nelson tratado de pediatria**. 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. v.2. p.1502.

MAGGI, E.; MANETTI, R.; ANNUNZIATO, F.; ROMAGNANI, S. CD8+ T lymphocytes producing Th2-type cytokines (Tc2) in HIV-infected individuals. **J Biol Regul Homeost Agents**, v.9, n.3, p.78-81, 1995.

MAGNAN, A.; VERVLOET, D. [AIDS: a model for the study of atopy?]. **Rev Mal Respir**, v.12, n.2, p.177-183, 1995.

MANETTI, R.; ANNUNZIATO, F.; BIAGIOTTI, R.; GIUDIZI, M.G.; PICCINNI, M.P.; GIANNARINI, L.; SAMPOGNARO, S.; PARRONCHI, P.; VINANTE, F.; PIZZOLO, G.; MAGGI, E. ROMAGNANI, S. CD30 expression by CD8+ T cells producing type 2 helper cytokines. Evidence for large numbers of CD8+CD30+ T cell clones in human immunodeficiency virus infection. **J Exp Med**, v.180, n.6, p.2407-2411, 1994.

MARQUES, H.H.S; SAKANE, P.T; DELLA NEGRA, M. AIDS na Criança. In: GRUMACH, A.S. **Alergia e imunologia na infância e na adolescência**. São Paulo: Ateneu, p: 587-606, 2001.

MARSHALL JR, G.D. AIDS, HIV-positive patients, and allergies. **Allergy Asthma Proc**, v.20, n.5, p.301-304, 1999.

MAZZA, D.S.; GRIECO, M.H.; REDDY, M.M.; MERINEY, D. Serum IgE in patients with human immunodeficiency virus infection. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.74, n.5, p.411-414, 1995.

MELLO, J.F.; SILVA, B.G. Exames complementares para o diagnóstico das doenças alérgicas. In: GRUMACH, A.S. **Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência**. São Paulo: Ateneu, 2001. p.23-34.

MILLER, T.L.; EVANS, S.J.; ORAV, E.J.; MORRIS, V.; MCINTOSH, K. WINTER, H.S. Growth and body composition in children infected with the human immunodeficiency virus-1. **Am J Clin Nutr**, v.57, n.4, p.588-592, 1993.

MILLER, T.L.; MAWN, B. E.; ORAV, E.J.; WILK, D.; WEINBERG, G.A.; NICCHITTA, J.; FURUTA, L.; CUTRONI, R.; MCINTOSH, K.; BURCHETT, S.K.; GORBACH, S.L. The effect of protease inhibitor therapy on growth and body composition in human immunodeficiency virus type 1-infected children. **Pediatrics**, v.107 n.5, p.E77, 2001.

NATIONAL CENTER OF HEALTH STATISTICS. Growth curves for children birth 18 years United States. Washington, DC: VS Printing Office. In: **Vital and Health Statistics**, Series 11, n.165, DHW Pub, p.78-1650, 1997.

NILSSON, L.; KJELLMAN, N. I. Atopy and season of birth. **Allergy**, v.51, n.2, p.138-139, 1996.

NISHIZUKA, Y.; SAKAKURA, T. Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice. **Science**, v.166, n.906, p.753-755, 1969.

NISSEN, D.; NOLTE, H.; PERMIN, H.; HEINIG, J.; SKOV, P.S.; NORN, S. Evaluation of IgE-sensitization to fungi in HIV-positive patients with eczematous skin reactions. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.83, n.2, p.153-159, 1999.

NOTERMANS, D.W.; DE JONG, J.J.; GOUDSMIT, J.; BAKKER, M.; ROOS, M.T.; NIJHOLT, L.; CREMERS, J.; HELLINGS, J.A.; DANNER, S.A.; DE RONDE, A. Potent antiretroviral therapy initiates normalization of hypergammaglobulinemia and a decline in HIV type 1-specific antibody responses. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v.17, n.11, p.1003-1008, 2001.

PAGANELLI, R.; SCALA, E.; ANSOTEGUI, I.J.; AUSIELLO, C.M.; HALAPI, E.; FANALES-BELASIO, E.; D'OFFIZI, G.; MEZZAROMA, I.; PANDOLFI, F.; FIORILLI, M.; CASSONE, A. AIUTI, F. CD8+ T lymphocytes provide helper activity for IgE synthesis in human immunodeficiency virus-infected patients with hyper-IgE. **J Exp Med**, v.181, n.1, p.423-428, 1995.

PALELLA JR, F.J.; DELANEY, K.M.; MOORMAN, A.C.; LOVELESS, M.O.; FUHRER, J.; SATTEN, G.A.; ASCHMAN, D.J.; HOLMBERG, S.D. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. **N Engl J Med**, v.338, n.13, p.853-860, 1998.

PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; FAUCI, S. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, London, v.328, n.5, p.1-18, 1993.

REDGRAVE, B.E.; STONE, S.F.; FRENCH, M.A.; KRUEGER, R.; JAMES, I.R.; PRICE, P. The effect of combination antiretroviral therapy on CD5 B- cells, B-cell activation and hypergammaglobulinaemia in HIV-1-infected patients. **HIV Med**, v.6, n.5, p.307-312, 2005.

RESINO, S.; CORREA, R.; BELLON, J.M.; SANCHEZ-RAMON, S.; MUNOZ-FERNANDEZ, M.A. Characterizing immune reconstitution after long-term highly active antiretroviral therapy in pediatric AIDS. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v.18, n.18, p.1395-1406, 2002.

RESINO, S.; GALAN, I.; PEREZ, A.; LEON, J.A.; SEOANE, E.; GURBINDO, D.; MUNOZ-FERNANDEZ, M.A. HIV-infected children with moderate/severe immune-suppression: changes in the immune system after highly active antiretroviral therapy. **Clin Exp Immunol**, v.137, n.3, p.570-577, 2004.

RESINO, S.; SANCHEZ-RAMON, S.; CORREA, R.; NAVARRO, M.L.; BELLON, J.M.; MUNOZ-FERNANDEZ, M.A. Reconstitucion clinica e inmunologica completa tras el tratamiento antirretroviral de gran actividad en un nino infectado verticalmente por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 con enfermedad avanzada. **Med Clin (Barc)**, v.120, n.11, p.417-420, 2003.

ROBERTS, G.; PECKITT, C.; NORTHSTONE, K.; STRACHAN, D.; LACK, G.; HENDERSON, J.; GOLDING, J. Relationship between aeroallergen and food allergen sensitization in childhood. **Clin Exp Allergy**, v.35, n.7, p.933-940, 2005.

ROMAGNANI, S. Th1/Th2 cells. **Inflamm Bowel Dis**, v.5, n.4, p.285-294, 1999.

ROMAGNANI, S.; MAGGI, E. Th1 versus Th2 responses in AIDS. **Curr Opin Immunol**, v.6, n.4, p.616-622, 1994.

ROSENBLATT, H.M.; STANLEY, K.E.; SONG, L.Y.; JOHNSON, G.M.; WIZNIA, A.A.; NACHMAN, S.A.; KROGSTAD, P.A. Immunological response to highly active antiretroviral therapy in children with clinically stable HIV-1 infection. **J Infect Dis**, v.192, n.3, p.445-455, 2005.

RUBBERT, A.; OSTROWSKI, M. Pathogenesis of HIV-1 Infection. In: HOFFMAN, C.; ROCKSTROH, J.K.; KAMPS, B.S. **HIV Medicine 2005**. Flying Publisher. 2005. p.59-81. Disponível em: <<http://www.hivmedicine.com>>. Acesso em: 12 set. 2005.

SAMPLE, S.; CHERNOFF, D.N.; LENAHAN, G.A.; SERWONSKA, M.H.; RANGI, S.; SHERMAN, J.W.; SOOY, C.D.; HOLLANDER, H. GOETZL, E.J. Elevated serum concentrations of IgE antibodies to environmental antigens in HIV-seropositive male homosexuals. **J Allergy Clin Immunol**, v.86, n.6 Pt 1, p.876-880, 1990.

SARINHO, E.; RIZZO, M.C.; JUST, E.; FERNANDEZ-CALDAS, E.; SOLÉ, D. Sensibilização aos ácaros domésticos em crianças atópicas e não atópicas de Recife, PE, Brasil. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v.23, n.3, p.105-110, 2000.

SCHWARTZ, S.A.; NAIR, M.P. Current concepts in human immunodeficiency virus infection and AIDS. **Clin Diagn Lab Immunol**, v.6, n.3, p.295-305, 1999.

SECORD, E.A.; KLEINER, G.I.; AUCCI, D.L.; SMITH-NOROWITZ, T.; CHICE, S.; FINKIELSTEIN, A.; NOWAKOWSKI, M.; FIKRIG, S. DURKIN, H.G. IgE against HIV proteins in clinically healthy children with HIV disease. **J Allergy Clin Immunol**, v.98, n.5 Pt 1, p.979-984, 1996.

SHARP, M.J.; MALLON, D.F. Regional Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis after initiating antiretroviral therapy in an infant with human immunodeficiency virus type 1 infection. **Pediatr Infect Dis J**, v.17, n.7, p.660-662, 1998.

SHI, H. Z.; QIN, X. J. CD4CD25 regulatory T lymphocytes in allergy and asthma. **Allergy**, v.60, n.8, p.986-995, 2005.

SILVA, M.T.; CENTEVILLE, M.; TANI, S.M.; TORO, A.A.; ROSSI, C. VILELA, M.M. Imunoglobulinas sericas em crianças com exposicao perinatal ao virus da imunodeficiencia humana. **J Pediatr (Rio J)**, v.77, n.3, p.209-218, 2001.

SMALL, C.B.; KAUFMAN, A.; ARMENAKA, M. ROSENSTREICH, D.L. Sinusitis and atopy in human immunodeficiency virus infection. **J Infect Dis**, v.167, n.2, p.283-290, 1993.

SMITH, T.F. Allergy testing in clinical practice. **Ann Allergy**, v.68, n.4, p.293-301, 1992.

SOLE, D.; YAMADA, E.; VANA, A.T.; WERNECK, G.; SOLANO DE FREITAS, L.; SOLOGUREN, M.J.; BRITO, M.; ROSARIO FILHO, N.A.; STEIN, R.T. MALLOL, J. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v.11, n.2, p.123-128, 2001.

SPALDING, S.M.; WALD, V. BERND, L.A. IgE serica total em atopicos e nao-atopicos na cidade de Porto Alegre. **Rev Assoc Med Bras**, v.46, n.2, p.93-97, 2000.

STARR, S.E. Immunopathogenesis of Pediatric HIV Infection. In: SHEARER, W.T., HANSON, I.C. **Medical Management of AIDS in Children**. Philadelphia: Saunders, 2003. p.53-68.

STEINBROOK, R. The AIDS epidemic in 2004. **N Engl J Med**, v.351, n.2, p.115-117, 2004.

STONE, S.F.; PRICE, P. FRENCH, M.A. Immune restoration disease: a consequence of dysregulated immune responses after HAART. **Curr HIV Res**, v.2, n.3, p.235-242, 2004.

STRACHAN, D.; SIBBALD, B.; WEILAND, S.; AIT-KHALED, N.; ANABWANI, G.; ANDERSON, H.R.; ASHER, M.I.; BEASLEY, R.; BJORKSTEN, B.; BURR, M.; CLAYTON, T.; CRANE, J.; ELLWOOD, P.; KEIL, U.; LAI, C.; MALLOL, J.; MARTINEZ, F.; MITCHELL, E.; MONTEFORT, S.; PEARCE, N.; ROBERTSON, C.; SHAH, J.; STEWART, A.; VON MUTIUS, E.; WILLIAMS, H. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Pediatr Allergy Immunol**, v.8, n.4, p.161-176, 1997.

TAHAN, T.T. **Análise das crianças infectadas pelo HIV acompanhadas pelo serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR, com ênfase no neurodesenvolvimento**. 2003. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

TANAKA, M.; HIRABAYASHI, Y.; GATANAGA, H.; AIZAWA, S.; HACHIYA, A.; TAKAHASHI, Y.; TASHIRO, E.; KOHSAKA, T.; OYAMADA, M.; IDA, S.; OKA, S. Reduction in interleukin-2-producing cells but not Th1 to Th2 shift in moderate and advanced stages of human immunodeficiency virus type-1-infection: direct analysis of intracellular cytokine concentrations in CD4+ CD8- T cells. **Scand J Immunol**, v.50, n.5, p.550-554, 1999.

TANGSINMANKONG, N.; KAMCHASATIAN, W.; LUJAN-ZILBERMANN, J.; BROWN, C.L.; SLEASMAN, J.W.; EMMANUEL, P.J. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. **J Allergy Clin Immunol**, v.113, n.4, p.742-746, 2004.

TEIXEIRA, P.R.; VITORIA, M.A.; BARCAROLO, J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. **Aids**, v.18, Suppl 3, p.S5-7, 2004.

TIEDJE, L.B. Thirty years of maternal - child health policies in the community. **MCN Am J Matern Child Nurs**, v.30, n.6, p.373-379, 2005.

TOULOUMI, G.; PANTAZIS, N.; KARAFOLIDOU, A.; MANDALAKI, T.; GOEDERT, J.J.; KOSTRIKIS, L.G.; HATZAKIS, A. Changes in T cell receptor excision DNA circle (TREC) levels in HIV type 1-infected subjects pre- and post-highly active antiretroviral therapy. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v.20, n.1, p.47-54, 2004.

TRIPPIA, S.M.G.; ROSÁRIO FILHO, N.; FERRARI, F.P. Aspectos clínicos da asma na criança: análise de 1009 pacientes de ambulatório de Especialidade. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v.21, n.3, p.75-82, 1998.

UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: december, 2004.

VERWEEL, G.; VAN ROSSUM, A.M.; HARTWIG, N.G.; WOLFS, T.F.; SCHERPBIER, H.J.; DE GROOT, R. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. **Pediatrics**, v.109, n.2, p.E25, 2002.

VIGANO, A.; BALOTTA, C.; TRABATTONI, D.; BRICALLI, D.; CRUPI, L.; PALOMBA, E.; GALLI, L.; SALVAGGIO, A.; FUSI, M. L.; RUZZANTE, S.; MASSIRONI, E.; COLOMBO, M. C.; PRINCIPI, N.; GALLI, M.; CLERICI, M. Long-term resistance to HIV infection in vertical HIV infection: cytokine production, HIV isolation, and HIV phenotype define long-term resistant hosts. **Pathobiology**, v.65, n.4, p.169-176, 1997.

VIGANO, A.; BALOTTA, C.; TRABATTONI, D.; SALVAGGIO, A.; RIVA, C.; BRICALLI, D.; CRUPI, L.; COLOMBO, M. C.; PRINCIPI, N.; GALLI, M.; CLERICI, M. Virologic and immunologic markers of disease progression in pediatric HIV infection. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v.12, n.13, p.1255-1262, 1996.

VIGANO, A.; PRINCIPI, N.; CRUPI, L.; ONORATO, J.; VINCENZO, Z.G.; SALVAGGIO, A. Elevation of IgE in HIV-infected children and its correlation with the progression of disease. **J Allergy Clin Immunol**, v.95, n.2, p.627-632, 1995a.

VIGANO, A.; PRINCIPI, N.; VILLA, M.L.; RIVA, C.; CRUPI, L.; TRABATTONI, D.; SHEARER, G.M. CLERICI, M. Immunologic characterization of children vertically infected with human immunodeficiency virus, with slow or rapid disease progression. **J Pediatr**, v.126, n.3, p.368-374, 1995b.

VIGANO, A.; VELLA, S.; PRINCIPI, N.; BRICALLI, D.; SALA, N.; SALVAGGIO, A.; SARESELLA, M.; VANZULLI, A. CLERICI, M. Thymus volume correlates with the progression of vertical HIV infection. **Aids**, v.13, n.5, p.29-34, 1999.

VIGANO, A.; VELLA, S.; SARESELLA, M.; VANZULLI, A.; BRICALLI, D.; DI FABIO, S.; FERRANTE, P.; ANDREOTTI, M.; PIRILLO, M.; DALLY, L.G.; CLERICI, M.; PRINCIPI, N. Early immune reconstitution after potent antiretroviral therapy in HIV-infected children correlates with the increase in thymus volume. **Aids**, v.14, n.3, p.251-261, 2000.

WALKER, A.R.; WALKER, B.F.; WADEE, A.A. A catastrophe in the 21st century: the public health situation in South Africa following HIV/AIDS. **J R Soc Health**, v.125, n.4, p.168-171, 2005.

WEINBERG, A.; PAHWA, S.; OYOMOPITO, R.; CAREY, V.J.; ZIMMER, B.; MOFENSON, L.; KOVACS, A.; BURCHETT, S.K. Antimicrobial-specific cell-mediated immune reconstitution in children with advanced human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**, v.39, n.1, p.107-114, 2004.

WILFERT, C.M.; WILSON, C.; LUZURIAGA, K. EPSTEIN, L. Pathogenesis of pediatric human immunodeficiency virus type 1 infection. **J Infect Dis**, v.170, n.2, p.286-292, 1994.

WILLEMOT, P.; KLEIN, M.B. Prevention of HIV-associated opportunistic infections and diseases in the age of highly active antiretroviral therapy. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v.2, n.4, p.521-532, 2004.

WILLIAMS, H.; ROBERTSON, C.; STEWART, A.; AIT-KHALED, N.; ANABWANI, G.; ANDERSON, R.; ASHER, I.; BEASLEY, R.; BJORKSTEN, B.; BURR, M.; CLAYTON, T.; CRANE, J.; ELLWOOD, P.; KEIL, U.; LAI, C.; MALLOL, J.; MARTINEZ, F.; MITCHELL, E.; MONTEFORT, S.; PEARCE, N.; SHAH, J.; SIBBALD, B.; STRACHAN, D.; VON MUTIUS, E.; WEILAND, S. K. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. **J Allergy Clin Immunol**, v.103, n.1 Pt 1, p.125-138, 1999.

WRIGHT, D.N.; NELSON JR, R.P.; LEDFORD, D.K.; FERNANDEZ-CALDAS, E.; TRUDEAU, W.L.; LOCKEY, R.F. Serum IgE and human immunodeficiency virus (HIV) infection. **J Allergy Clin Immunol**, v.85, n.2, p.445-452, 1990.

YANG, L. P.; RILEY, J.L.; CARROLL, R.G.; JUNE, C.H.; HOXIE, J.; PATTERSON, B.K.; OHSHIMA, Y.; HODES, R.J.; DELESPESE, G. Productive infection of neonatal CD8+ T lymphocytes by HIV-1. **J Exp Med**, v.187, n.7, p.1139-1144, 1998.

YE, P.; KIRSCHNER, D.E.; KOURTIS, A.P. The thymus during HIV disease: role in pathogenesis and in immune recovery. **Curr HIV Res**, v.2, n.2, p.177-183, 2004.

APÊNDICES

1	PROTOCOLO HIV/ATOPIA	111
2	DADOS DOS PACIENTES SUBMETIDOS ÀS AVALIAÇÕES	114
3	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO E NÃO-ATÓPICO NA SEGUNDA AVALIAÇÃO	132
4	COMPARAÇÃO DOS DIÂMETROS ORTOGONAIS MÉDIOS DAS PÁPULAS DO <i>PRICK</i> TESTE ENTRE A PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÃO	133
5	COMPARAÇÃO ENTRE OS DIÂMETROS ORTOGONAIS MÉDIOS DAS PÁPULAS DO <i>PRICK</i> TESTE ENTRE AS AVALIAÇÕES.....	134
6	COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS 57 PACIENTES ENTRE A PRIMEIRA E A SEGUNDA AVALIAÇÃO.....	135
7	COMPARAÇÃO ENTRE SUBGRUPO G6-A E G11-A.....	136
8	COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS G6-A E G39-A.....	137
9	COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS G6-B E G11-B.....	138
10	COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS G6-B E G39-B.....	139

APÊNDICE 1
PROTOCOLO HIV/ATOPIA

() 1.^a Avaliação () 2.^a Avaliação

Data: ___/___/___ Número: _____ Rg-HC: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Sexo: () feminino () masculino DN: ___/___/___ Fototipo: _____

Guarda: pais () familiares () instituição () adotivo ()

Data diagnóstico HIV: ___/___/___ Data da primeira consulta HC: ___/___/___

Transmissão: () vertical () parenteral () outra _____

Categoria clínico imunológica no diagnóstico: ___ na primeira avaliação HC _____

CD4 _____(%) CD8: _____(%) relação CD4/CD8: _____ (data: ___/___/___)

Carga viral: _____ cópias/ml _____ log (data: ___/___/___)

Data início TARV: ___/___/___ medicação instituída: _____

Classificação clínico-imunológica atual: _____

Medicações utilizadas atualmente:

TARV: _____

Outros: _____

Avaliação clínica

peso: _____g Estatura _____cm

Linfonomegalia: () não () sim _____

Hepatomegalia: () não () sim _____

Esplenomegalia: () não () sim _____

Aumento parótidas: () não () sim

Lesões orais: () não () sim

CPP: _____

PC: _____

Outros: _____

Tabela de exames complementares

Número: _____

Nome: _____ Rg: _____

Exame	Data:	Data:
Classificação		
Re-classificação		
Hemograma		
Hemoglobina		
VG		
VCM		
Leucócitos		
Plaquetas		
Eosinófilos		
Basófilos		
Linfócitos/n° absol.		
Linfócitos at.		
Bastões		
Segmentados		
Monócitos		
Matamielócitos		
Outros		
CD4/CD8		
CD4 (%)		
CD8 (%)		
Rel. CD4/CD8		
Carga Viral		
Cópias/ml		
logarítmico		
Imunoglobulinas		
IgE		
IgG		
IgM		
IgA		

Prick Teste

Número: _____

Nome: _____ Rg: _____

Data:		
Controle Negativo		
Barata mix		
<i>Felix domesticus</i>		
Gramíneas II		
Fungos III		
Ácaro mix		
Poeira domiciliar		
Controle Positivo		

APÊNDICE 2
DADOS DOS PACIENTES SUBMETIDOS ÀS AVALIAÇÕES

DADOS DOS 68 PACIENTES SUBMETIDOS À PRIMEIRA AVALIAÇÃO

Ácido mix pápula (+/-)	Ácido mix E	Poeira P	Poeira pápula (+/-)	Poeira E	Histamina P	Histamina pápula (+/-)	Histamina E	Atópicos 1	CDC CLÍNICA	CDC IMUNO
-	0	0	-	0	5	+	11,5	neg	B	3
-	0	0	-	0	5,5	+	23	neg	B	2
-	0	6	+	13,5	5,5	+	15	pos	B	3
-	0	0	-	0	5	+	25	neg	C	3
-	0	0	-	0	5	+	25	neg	B	3
-	0	0	-	0	5	+	25	neg	B	3
-	0	0	-	0	5	+	20	neg	C	3
-	0	5	+	20	6	+	30	pos	C	3
-	0	0	-	0	6	+	25	neg	C	2
-	0	0	-	0	5,5	+	32,5	neg	B	3
-	0	0	-	0	5,5	+	25	neg	B	2
-	0	0	-	25	5	+	30	neg	A	3
-	0	0	-	0	3	+	11,5	neg	C	3
-	0	0	-	0	5,5	+	9	neg	A	1
-	0	1	-	0	3	+	3,5	neg	A	3
+	26	3,5	+	15	6	+	24,5	pos	B	3
-	0	0	-	0	6	+	19	neg	A	3
-	0	0	-	0	6,5	+	21,5	neg	B	2
+	18	2,5	-	8,5	3	+	8	pos	B	1
+	21,5	2,5	-	20,5	3	+	26,5	pos	N	1
-	0	0	-	0	6,5	+	22	neg	B	3
+	20	2,75	-	10	3,5	+	13,5	pos	B	2
-	0	0	-	0	3,5	+	12	neg	B	3
-	0	0	-	0	7	+	20	neg	B	1
-	0	0	-	0	5	+	7	neg	B	3
-	0	0	-	0	9	+	4	neg	N	1
-	0	0	-	0	7	+	20	neg	C	3
-	0	0	-	0	9,5	+	27	neg	B	2
-	0	2	-	0	4,5	+	11	neg	B	3
+	15	1,5	-	0	6	+	10,5	neg	A	2
-	0	0	-	0	6,5	+	10,5	neg	B	2
-	0	0	-	0	6	+	20,5	neg	C	1
-	0	0	-	5	5	+	21	neg	C	3
-	0	0	-	0	5	+	27	neg	B	2
-	0	0	-	0	6	+	26	neg	C	2
-	0	0	-	0	8	+	28	neg	B	2
+	23	4,25	+	12,5	6,5	+	16	pos	B	1
+	0	0	-	0	5	+	17	pos	B	3
-	9	0	-	0	3	+	21,5	neg	C	2
-	0	0	-	0	5	+	30	neg	B	2
-	0	0	-	0	3	+	12,5	neg	C	3
-	0	0	-	0	0	+	0	neg	C	0
+	15,5	2,5	-	0	6,5	+	26	pos	A	1
-	0	0	-	0	6,5	+	16,5	neg	A	1
-	0	0	-	0	3	+	16,5	neg	B	2
-	0	1	-	13,5	5	+	23	neg	C	2
-	0	0	-	0	3	+	25	neg	B	3
-	0	0	-	0	6,5	+	17,5	neg	B	3
-	0	0	-	0	5	+	25,5	neg	N	2
+	29	0	-	12,5	6,5	+	23,5	pos	C	2
-	0	0	-	0	6,5	+	23,5	neg	C	3
-	0	0	-	0	6,5	+	22	neg	B	2
-	0	0	-	0	5,5	+	13	neg	C	3
-	0	0	-	0	6,5	+	25,5	neg	B	3
-	0	0	-	0	5,5	+	31,5	neg	B	3
-	0	2,5	-	8,5	5,5	+	19,5	neg	C	3
-	0	0	-	0	5,5	+	24	neg	B	2
-	0	3	+	16	6,5	+	22,5	pos	A	1
+	29	5	+	20,5	7	+	23,5	pos	A	1
-	0	0	-	0	7,5	+	25	neg	B	2
-	0	0	-	0	5,5	+	7	neg	B	2
+	20,5	0	-	0	7	+	21,5	pos	B	3
-	0	0	-	13	4	+	20,5	neg	C	1
-	0	0	-	0	7	+	39,5	neg	A	3
-	0	0	-	0	6	+	30	neg	B	3
-	0	5	+	13	4,5	+	17,5	pos	C	2
-	0	0	-	0	6	+	17,5	neg	B	3

DADOS DOS 57 PACIENTES SUBMETIDOS À SEGUNDA AVALIAÇÃO

HDL (2 aval)	LDL (2 aval)	Glicemia (2 aval)	Albumina (2 aval)	Globulina (2 aval)	Prick Controle P (2 aval)	Controle E (2 aval)	Barata P (2 aval)	Barata pápula (+/-) (2 aval)	Barata E (2 aval)	Gato P (2 aval)	Gato pápula (+/-) (2 aval)	Gato E (2 aval)	Gramineas P (2 aval)	Gramineas pápula (+/-) (2 aval)	Gramineas E (2 aval)
40	95	91	4,1	3,4	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
59	170	102	4,5	2,5	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
59	117	84	4,6	3	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
41	71	86	4,3	2,9	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
24	59	78	4,2	3,9	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
35	119	86	4,3	2,8	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
45	92	85	4,1	2,8	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
36	123	90	4,6	3,4	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
34	88	90	4,5	3,2	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
38	133	82	4,5	3,2	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
34	72	142	4,2	3,2	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
32	90	89	4,3	3,6	0	0	0	-	0	1	-	14,5	0	-	0
36	137	79	4,3	4,2	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
36	61	93	4,1	3,8	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
32	70	90	4,5	3,3	0	8,5	1	-	2,5	0	-	2	0	-	0
45	130	93	4,5	2,9	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
35	158	72	4,7	2,4	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
63	97	87	4,2	2,7	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
47	112	85	4,9	2,6	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
31	82	91	4,3	3,7	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
43	138	89	4,3	3	0	0	0	-	0	0	-	0	3	-	0
34	76	92	4,1	3	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
44	102	86	4,4	3,8	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
36	74	85	4,2	3,3	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
46	170	82	4,3	4,1	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
52	56	97	4,1	2,8	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
50	110	102	4,1	3,6	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
47	98	87	4,5	2,5	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
66	87	101	3,9	3,1	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
27	39	86	3,9	3,2	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
36	102	96	4,4	3,4	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
30	89	78	4,1	2,8	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
29	95	84	4,5	4,2	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
49	154	90	5	3,5	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
36	131	95	4,4	3,3	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
36	107	95	4,3	4,5	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
41	80	77	4,4	2,8	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
33	68	85	4	4,6	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
48	74	92	4,2	3,4	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
35	76	86	4,2	3,6	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
67	106	86	4,4	3,1	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
30	55	81	3,5	6	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
17	69	67	4,2	3,3	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
29	49	94	4,2	3,7	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
23	50	97	4,5	3,5	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
29	66	82	4,3	3	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
46	95	87	4	3,9	0	0	0	-	0	4	-	21,5	2,5	-	10,5
45	100	86	4,3	3,9	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
31	68	93	4,3	4,3	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
23	68	69	4,2	4,7	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
35,1	46	69	4,1	4,9	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
108	108	93	4,1	3,2	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
20	89	89	4,1	4,7	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
35	111	82	3,9	4,4	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0
61	90	90	4	2,8	0	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0

Fungos III P (2 aval)	Fungos III pápula (+/-) (2 aval)	Fungos III E (2 aval)	Ácario mix P (2 aval)	Ácario mix pápula (+/-) (2 aval)	Ácario mix E (2 aval)	Poeira P (2 aval)	Poeira pápula (+/-) (2 aval)	Poeira E (2 aval)	Histamina P (2 aval)	Histamina pápula (+/-) (2 aval)	Histamina E (2 aval)	Atópicos 1	Atópicos 2	Tempo entre as consultas (meses)
0	-	0	0	-	0	0	-	0	6	+	20,5	neg	neg	10,96666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	5	+	17	neg	neg	9,8
0	-	0	6,5	+	17,5	4,5	+	15	7,5	+	13,5	pos	pos	11,43333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	3,5	+	7	neg	neg	10,7
0	-	0	0	-	0	0	-	0	5	+	18,5	neg	neg	10
0	-	0	0	-	0	0	-	0	5	+	8	neg	neg	9,06666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	6	+	13	neg	neg	10,23333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	7,5	+	19,5	neg	neg	10,5
0	-	0	4,5	+	27,5	3	+	0	3,5	+	27	pos	pos	12,13333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	5	+	15	neg	neg	9,8
0	-	0	2	-	5	0	-	0	4,5	+	5,5	neg	neg	10,73333333
0	-	0	4,5	+	19	3	+	0	5,5	+	16	pos	pos	13,06666667
0	-	0	0	-	0	6	+	21,5	6,5	+	32,5	neg	pos	11,43333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	4	+	24	neg	neg	11,2
0	-	0	5	+	12,5	4	+	6	6,5	+	11	pos	pos	10,03333333
0	-	0	3	+	18	0	-	12,5	4,5	+	40	pos	pos	10,96666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	6,5	+	32	neg	neg	10,26666667
0	-	0	4,7	+	28,5	3	+	14,5	5	+	24,5	pos	pos	10,96666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	6	+	27	neg	neg	11,2
0	-	0	0	-	0	0	-	0	7	+	15	neg	neg	9,96666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	+	13,5	neg	neg	9,1
0	-	0	0	-	0	3,5	+	10	3	+	9,5	pos	pos	9,33333333
0	-	0	2,25	+	17,5	1	-	10	3	+	17,5	neg	neg	12,86666667
0	-	0	3,5	+	9,5	3,5	+	9,5	6	+	20	pos	pos	8,86666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	7	+	31	neg	neg	10,96666667
0	-	0	3	+	6,5	3,5	+	7	4	+	15	neg	pos	5,83333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	3	+	0	neg	neg	9,1
0	-	0	0	-	0	0	-	0	3,5	+	9,5	neg	neg	8,86666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	3	+	16,5	neg	neg	9,33333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	4	+	11,5	neg	neg	8,86666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	3,5	+	15,5	neg	neg	8,86666667
0	-	0	7,5	+	22	3,5	+	7,5	4,5	+	14	pos	pos	9,1
0	-	0	3,5	+	6	0	-	0	6	+	13	pos	pos	9,1
0	-	0	0	-	0	0	-	0	3,5	+	22,5	neg	neg	11,43333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	7	+	20,5	neg	neg	11,9
0	-	0	0	-	0	0	-	0	5	+	25	neg	neg	7,93333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	5,5	+	24,5	neg	neg	11,86666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	3	+	6	neg	neg	7,93333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	+	22,5	neg	neg	10,96666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	6	+	21,5	neg	neg	10,03333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	+	22,5	neg	neg	10,5
0	-	0	0	-	0	0	-	0	6,5	+	29	neg	neg	8,9
0	-	0	0	-	0	0	-	0	6,5	+	10,5	neg	neg	10,76666667
0	-	0	0	-	0	1	-	0	5,5	+	14,5	neg	neg	10,3
0	-	0	0	-	0	0	-	0	3,5	+	13,5	neg	neg	7,03333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	5,5	+	29	neg	neg	8,66666667
0	-	0	2	-	0	0	-	0	4,5	+	14,5	neg	neg	10
0	-	0	3,5	+	16,5	2,5	-	20,5	6,5	+	27,5	pos	pos	9,76666667
0	-	0	6	+	19	5,5	+	18,5	4,5	+	19	pos	pos	8,6
0	-	0	0	-	0	0	-	0	6	+	19	neg	neg	11,4
0	-	0	3,5	+	21	2,5	-	12,5	5,5	+	25,5	pos	pos	8,16666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	6	+	9,5	neg	neg	5,83333333
0	-	0	3	+	13	2	+	11	7	+	19	neg	pos	9,33333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	6	+	24	neg	neg	6,76666667
0	-	0	0	-	0	0	-	0	4	+	23,5	neg	neg	10,03333333
0	-	0	0	-	0	0	-	0	4	+	22,5	pos	neg	5,83333333
0	-	0	5	+	10,5	3	+	12	5	+	15	neg	pos	5,6

APÊNDICE 3
COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATÓPICO
E NÃO-ATÓPICO NA SEGUNDA AVALIAÇÃO

VARIÁVEL ANALISADA	TESTE APLICADO	PROBABILIDADE	SIGNIFICÂNCIA
Linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, hipertrofia de parótidas, lesões orais, alteração cárdio-pulmonar	Teste Exato de Fisher	$p > 0,1$	NS ⁽¹⁾
Avaliação nutricional (peso)	Teste Exato de Fisher	$p = 0,3809$	NS
Avaliação nutricional (estatura)	Teste Exato de Fisher	$p = 0,1317$	NS
Dosagem de IgE	Mann-Whitney	$p = 0,0002$	S ⁽²⁾
Dosagem de IgG	Mann-Whitney	$p = 0,7953$	NS
Dosagem de IgM	Mann-Whitney	$p = 0,5974$	NS
Dosagem de IgA	Mann-Whitney	$p = 0,4418$	NS
% pacientes com IgE elevada	Teste Exato de Fisher	$p < 0,0001$	S
% pacientes com IgG elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,6720$	NS
% pacientes com IgM elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,5499$	NS
% pacientes com IgA elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 1$	NS
Percentual médio de eosinófilos	Mann-Whitney	$p = 0,0278$	S
Contagem absoluta de eosinófilos	Mann-Whitney	$p = 0,0037$	S
% pacientes com eosinófilos elevados	Teste Exato de Fisher	$p = 0,4476$	NS
Contagem linfócitos T CD4+	Mann-Whitney	$p = 0,2188$	NS
Contagem linfócitos T CD8+	Mann-Whitney	$p = 0,7272$	NS
Carga Viral (e Log)	Mann-Whitney	$p = 0,4732$	NS
% pacientes com carga Viral Indetectável	Teste Exato de Fisher	$p = 0,1090$	NS

(1) NS: Não significativo.

(2) S: Significado.

APÊNDICE 4

COMPARAÇÃO DOS DIÂMETROS ORTOGONAIS MÉDIOS DAS PÁPULAS
DO PRICK TESTE ENTRE A PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÃO

EXTRATO (1. ^a avaliação X 2. ^a avaliação)	TESTE APLICADO	PROBABILIDADE	SIGNIFICÂNCIA
Barata mix	Wilcoxon	$p = 0,620$	NS ⁽¹⁾
<i>Felix domesticus</i>	Wilcoxon	$p = 0,391$	NS
Gramínea II	Wilcoxon	$p = 0,978$	NS
Fungos III	Wilcoxon	$p = 0,317$	NS
Ácaro mix	Wilcoxon	$p = 0,224$	NS
Poeira doméstica	Wilcoxon	$p = 0,691$	NS
Histamina	Wilcoxon	$p = 0,197$	NS

(1) NS: Não significativo.

APÊNDICE 5

COMPARAÇÃO ENTRE OS DIÂMETROS ORTOGONAIS MÉDIOS
DAS PÁPULAS DO PRICK TESTE ENTRE AS AVALIAÇÕES

COMPARAÇÃO ENTRE OS DIÂMETROS ORTOGONAIS MÉDIOS DAS PÁPULAS DO PRICK TESTE DOS PACIENTES COM RESULTADOS NEGATIVOS NAS DUAS AVALIAÇÕES

EXTRATO (1.ª avaliação X 2.ª avaliação)	TESTE APLICADO	PROBABILIDADE	SIGNIFICÂNCIA
Barata mix	Wilcoxon	$p = 0,317$	NS
<i>Felix domesticus</i>	Wilcoxon	$p = 0,317$	NS
Gramínea II	Wilcoxon	$p = 1$	NS
Fungos III	Wilcoxon	$p = 1$	NS
Ácaro mix	Wilcoxon	$p = 0,663$	NS
Poeira doméstica	Wilcoxon	$p = 0,375$	NS
Histamina	Wilcoxon	$p = 0,204$	NS

(1) NS: Não significativo.

COMPARAÇÃO ENTRE OS DIÂMETROS ORTOGONAIS MÉDIOS DAS PÁPULAS DO PRICK TESTE DOS PACIENTES COM RESULTADOS POSITIVOS NAS DUAS AVALIAÇÕES

EXTRATO (1.ª avaliação X 2.ª avaliação)	TESTE APLICADO	PROBABILIDADE	SIGNIFICÂNCIA
Barata mix	Wilcoxon	$p = 0,845$	NS
<i>Felix domesticus</i>	Wilcoxon	$p = 0,531$	NS
Gramínea II	Wilcoxon	$p = 0,474$	NS
Fungos III	Wilcoxon	$p = 0,317$	NS
Ácaro mix	Wilcoxon	$p = 0,789$	NS
Poeira doméstica	Wilcoxon	$p = 0,765$	NS
Histamina	Wilcoxon	$p = 0,715$	NS

(1) NS: Não significativo.

COMPARAÇÃO ENTRE OS DIÂMETROS ORTOGONAIS MÉDIOS DAS PÁPULAS DO PRICK TESTE ENTRE OS PACIENTES COM RESULTADO NEGATIVO NA 1.ª AVALIAÇÃO E POSITIVO NA 2.ª AVALIAÇÃO

EXTRATO (1.ª avaliação X 2.ª avaliação)	TESTE APLICADO	PROBABILIDADE	SIGNIFICÂNCIA
Barata mix	Wilcoxon	$p = 1$	NS
<i>Felix domesticus</i>	Wilcoxon	$p = 1$	NS
Gramínea II	Wilcoxon	$p = 0,317$	NS
Fungos III	Wilcoxon	$p = 1$	NS
Ácaro mix	Wilcoxon	$p = 0,049$	S
Poeira doméstica	Wilcoxon	$p = 0,006$	S
Histamina	Wilcoxon	$p = 0,3324$	NS

(1) NS: Não significativo.

APÊNDICE 6

COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

DOS 57 PACIENTES ENTRE A PRIMEIRA E A SEGUNDA AVALIAÇÃO

VARIÁVEL ANALISADA	TESTE APLICADO	PROBABILIDADE	SIGNIFICÂNCIA
Linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, hipertrofia de parótidas, lesões orais, alteração cárdio-pulmonar	Qui-Quadrado	$p > 0,1$	NS ⁽¹⁾
História Pessoal de Doenças Alérgicas	Qui-Quadrado	$p = 1$	NS
Avaliação nutricional (peso)	Qui-Quadrado	$p = 0,5719$	NS
Avaliação nutricional (estatura)	Qui-Quadrado	$p = 0,4413$	NS
Dosagem de IgE	Wilcoxon	$p = 0,9977$	NS
Dosagem de IgG	Wilcoxon	$p = 0,9506$	NS
Dosagem de IgM	Wilcoxon	$p = 0,9929$	NS
Dosagem de IgA	Wilcoxon	$p = 0,6862$	NS
% pacientes com IgE elevada	Qui-Quadrado	$p = 0,8491$	NS
% pacientes com IgG elevada	Qui-Quadrado	$p = 0,3081$	NS
% pacientes com IgM elevada	Qui-Quadrado	$p = 0,3912$	NS
% pacientes com IgA elevada	Qui-Quadrado	$p = 0,7877$	NS
Percentual médio de eosinófilos	Wilcoxon	$p = 0,0999$	NS
Contagem absoluta de eosinófilos	Wilcoxon	$p = 0,1083$	NS
% pacientes com eosinófilos elevados	Qui-Quadrado	$p = 0,4061$	NS
Contagem linfócitos T CD4+	Wilcoxon	$p = 0,7856$	NS
Contagem linfócitos T CD8+	Wilcoxon	$p = 0,8762$	NS
Carga Viral (e Log)	Wilcoxon	$p = 0,7010$	NS
% pacientes com carga Viral Indetectável	Qui-Quadrado	$p = 1$	NS
Teste de Puntura ou <i>Prick</i> teste	Qui-Quadrado	$p = 0,2813$	NS

(1) NS: Não significativo.

APÊNDICE 7
COMPARAÇÃO ENTRE SUBGRUPO G6-A E G11-A

VARIÁVEL ANALISADA	TESTE APLICADO	PROBABILIDADE	SIGNIFICÂNCIA
Avaliação nutricional (peso)	Teste Exato de Fisher	$p = 0,6000$	NS ⁽¹⁾
Avaliação nutricional (estatura)	Teste Exato de Fisher	$p = 0,6000$	NS
História pessoal de doenças alérgicas	Teste Exato de Fisher	$p = 0,3043$	NS
Contagem linfócitos T CD4+	Mann-Whitney	$p = 0,6877$	NS
Contagem linfócitos T CD8+	Mann-Whitney	$p = 0,0444$	NS
Carga viral (e log)	Mann-Whitney	$p = 0,0200$	NS
Dosagem de IgE	Mann-Whitney	$p = 0,5802$	NS
Dosagem de IgG	Mann-Whitney	$p = 0,3657$	NS
Dosagem de IgM	Mann-Whitney	$p = 0,8406$	NS
Dosagem de IgA	Mann-Whitney	$p = 0,8407$	NS
% pacientes com IgE elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,5840$	NS
% pacientes com IgG elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,3043$	NS
% pacientes com IgM elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 1$	NS
% pacientes com IgA elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,6000$	NS
Percentual médio de eosinófilos	Mann-Whitney	$p = 0,2871$	NS
Contagem absoluta de eosinófilos	Mann-Whitney	$p = 0,2686$	NS
% pacientes com eosinófilos elevados	Teste Exato de Fisher	$p = 1$	NS

(1) NS: Não significativo.

APÊNDICE 8
COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS G6-A E G39-A

VARIÁVEL ANALISADA	TESTE APLICADO	PROBABILIDADE	SIGNIFICÂNCIA
Avaliação nutricional (peso)	Teste Exato de Fisher	$p = 0,6861$	NS ⁽¹⁾
Avaliação nutricional (estatura)	Teste Exato de Fisher	$p = 0,2222$	NS
História pessoal de doenças alérgicas	Teste Exato de Fisher	$p = 0,3560$	NS
Contagem linfócitos T CD4+	Mann-Whitney	$p = 0,2853$	NS
Contagem linfócitos T CD8+	Mann-Whitney	$p = 0,3673$	NS
Carga viral (e log)	Mann-Whitney	$p = 0,2588$	NS
Dosagem de IgE	Mann-Whitney	$p = 0,0886$	NS
Dosagem de IgG	Mann-Whitney	$p = 0,9318$	NS
Dosagem de IgM	Mann-Whitney	$p = 0,3558$	NS
Dosagem de IgA	Mann-Whitney	$p = 0,9864$	NS
% pacientes com IgE elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,1575$	NS
% pacientes com IgG elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 1$	NS
% pacientes com IgM elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,3641$	NS
% pacientes com IgA elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,6519$	NS
Percentual médio de eosinófilos	Mann-Whitney	$p = 0,2882$	NS
Contagem absoluta de eosinófilos	Mann-Whitney	$p = 0,2291$	NS
% pacientes com eosinófilos elevados	Teste Exato de Fisher	$p = 0,5287$	NS

(1) NS: Não significativo.

APÊNDICE 9
COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS G6-B E G11-B

VARIÁVEL ANALISADA	TESTE APLICADO	PROBABILIDADE	SIGNIFICÂNCIA
Avaliação nutricional (peso)	Teste Exato de Fisher	$p = 0,3348$	NS ⁽¹⁾
Avaliação nutricional (estatura)	Teste Exato de Fisher	$p = 0,5147$	NS
História pessoal de doenças alérgicas	Teste Exato de Fisher	$p = 0,3334$	NS
Contagem linfócitos T CD4+	Mann-Whitney	$p = 0,5468$	NS
Contagem linfócitos T CD8+	Mann-Whitney	$p = 0,0875$	NS
Carga viral (e log)	Mann-Whitney	$p = 0,1314$	NS
Dosagem de IgE	Mann-Whitney	$p = 0,8406$	NS
Dosagem de IgG	Mann-Whitney	$p = 0,5152$	NS
Dosagem de IgM	Mann-Whitney	$p = 0,6644$	NS
Dosagem de IgA	Mann-Whitney	$p = 0,6644$	NS
% pacientes com IgE elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,5147$	NS
% pacientes com IgG elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,5426$	NS
% pacientes com IgM elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 1$	NS
% pacientes com IgA elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,6066$	NS
Percentual médio de eosinófilos	Mann-Whitney	$p = 0,5111$	NS
Contagem absoluta de eosinófilos	Mann-Whitney	$p = 0,8283$	NS
% pacientes com eosinófilos elevados	Teste Exato de Fisher	$p = 1$	NS

(1) NS: Não significativo.

APÊNDICE 10
COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS G6-B E G39-B

VARIÁVEL ANALISADA	TESTE APLICADO	PROBABILIDADE	SIGNIFICÂNCIA
Avaliação nutricional (peso)	Teste Exato de Fisher	$p = 1$	NS ⁽¹⁾
Avaliação nutricional (estatura)	Teste Exato de Fisher	$p = 0,2739$	NS
História pessoal de doenças alérgicas	Teste Exato de Fisher	$p = 0,3560$	NS
Contagem linfócitos T CD4+	Mann-Whitney	$p = 0,1559$	NS
Contagem linfócitos T CD8+	Mann-Whitney	$p = 0,1929$	NS
Carga viral (e log)	Mann-Whitney	$p = 0,1229$	NS
Dosagem de IgE	Mann-Whitney	$p = 0,0615$	NS
Dosagem de IgG	Mann-Whitney	$p = 0,8241$	NS
Dosagem de IgM	Mann-Whitney	$p = 0,4315$	NS
Dosagem de IgA	Mann-Whitney	$p = 0,4517$	NS
% pacientes com IgE elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,0488$	S ⁽²⁾
% pacientes com IgG elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,8282$	NS
% pacientes com IgM elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,6760$	NS
% pacientes com IgA elevada	Teste Exato de Fisher	$p = 0,6619$	NS
Percentual médio de eosinófilos	Mann-Whitney	$p = 0,3047$	NS
Contagem absoluta de eosinófilos	Mann-Whitney	$p = 0,0451$	S
% pacientes com eosinófilos elevados	Teste Exato de Fisher	$p = 1$	NS

(1) NS: Não significativo.

(2) S: Significativo.

ANEXOS

ANEXO 1 - CLASSIFICAÇÃO DO CDC	141
ANEXO 2 - TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	144

ANEXO 1

CLASSIFICAÇÃO DO CDC

A - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA AIDS EM MENORES DE 13 ANOS DE IDADE

Categoria E

- Exposto perinatal, são crianças nascidas de mães infectadas, com menos de 18 meses de idade, cuja infecção ainda não foi definida.

Categoria N

- Crianças assintomáticas ou com apenas um sintoma da categoria A.

Categoria A

- **Crianças com infecção levemente sintomática**
 - linfonodomegalia (maior que meio cm de diâmetro e localizada em mais de dois locais)
 - hepatoesplenomegalia
 - dermatite
 - parotidite
 - infecções recorrentes ou persistentes das vias aéreas superiores
 - sinusite
 - otite média

Categoria B

- **Infecção moderadamente sintomática**
 - anemia (Hb menor que 8 g/dl)
 - neutropenia (concentração de leucócitos menor que 1000/ml)
 - trombocitopenia (concentração de plaquetas menor que 100.000/mm³)
 - meningite bacteriana
 - pneumonia
 - sepsis
 - candidíase orofaríngea com duração de mais de dois meses em crianças com idade inferior a seis meses
 - diarreia crônica e recorrente
 - hepatite
 - estomatite herpética

- herpes simples
- herpes zoster em pelo menos dois episódios diferentes ou em mais de um dermatomo
- bronquite
- pneumonite intersticial linfóide
- varicela disseminada
- febre persistente por mais de 1 mês
- toxoplasmose com início anterior ao primeiro mês de vida
- nocardiose
- nefropatia
- infecção pelo citomegalovírus, com início anterior ao primeiro mês de vida
- miocardiopatia

Categoria C

- Infecção gravemente sintomática

- infecções bacterianas múltiplas e recorrentes
- candidíase de esôfago e pulmão
- coccidioidomicose disseminada
- citomegalovirose iniciando antes de 1 mês de idade
- encefalopatia persistente
- infecção que inicia após o primeiro mês entre elas citomegalovírus
- herpes simples que persiste por mais de 1 mês, com úlcera mucocutânea
- bronquite
- histoplasmose disseminada
- Sarcoma de *Kaposi*
- pneumonia por *pneumocisti carinii*
- septicemia recorrente por salmonela
- criptococose extra-pulmonar
- síndrome da perda de peso
- linfoma de Sistema Nervoso Central, primário
- leucoencefalopatia multifocal progressiva
- toxoplasmose de Sistema Nervoso Central com início após o primeiro mês de vida

Categoria SR

- O sororrevertido é a criança nascida de mãe HIV, que não mostra sinais ou sintomas clínicos ou evidências laboratoriais de infecção e que apresenta dois ou mais testes de anticorpos negativos

**B - TABELA DE CLASSIFICAÇÃO DAS CATEGORIAS CLÍNICO-IMUNOLÓGICAS DE
PACIENTES MENORES DE 13 ANOS COM AIDS**

Categorias Clínicas e Imunológicas (CDC)

CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS	CATEGORIAS CLÍNICAS			
	N assintomático	A leve	B moderado	C grave
Sem supressão	N1	A1	B1	C1
Supressão moderada	N2	A2	B2	C2
Supressão grave	N3	A3	B3	C3

Idade da Criança

CATEGORIA IMUNOLÓGICA	MENOR QUE 12 m	1- 5 ANOS	6 - 12
1. Sem Supressão	CD4 > 1500	> 1000	> 500
2. Supressão Moderada	CD4 750 – 1499	500 – 900	200 - 499
3. Supressão Grave	CD4 < 750	< 500	< 200

Sistema de classificação da infecção pelo HIV, em crianças menores de 13 anos de idade, revisado em 1994 MMWR43 RR-12: 1 -10, 1994 (CDC, 1994, p.1-19)

ANEXO 2

TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



Curitiba, 15 de Março de 2004.

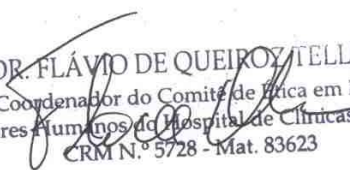
Ilmo (a) Sr. (a)
Dra. Cristina Rodrigues da Cruz
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o **Adendo**, referente ao Projeto de Pesquisa “AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DA HIPERSENSIBILIDADE A PICADA DE INSETOS NAS CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV ACOMPANHADAS NA INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR E COMPARAÇÃO COM CRIANÇAS NÃO INFECTADAS”, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 02 de março de 2004. O mesmo atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Protocolo CEP/HC 629.048/2003-04

Atenciosamente,


PROF. DR. FLÁVIO DE QUEIROZ TELLES FILHO
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas / UFPR
CRM N.º 5728 - Mat. 83623

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em
Serres Humanos do Hospital de Clínicas – UFPR

2ª via



Curitiba, 09 de maio de 2.003.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dr. Vânia Oliveira de Carvalho
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DA HIPERSENSIBILIDADE A PICADA DE INSETOS NAS CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV ACOMPANHADAS NA INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR E COMPARAÇÃO COM CRIANÇAS NÃO INFECTADAS", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 29 de abril de 2.003, o referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Protocolo CEP-HC N° 629.048/2003-04

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que a cada ano seja apresentado a este CEP um relatório sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Atenciosamente,

PROF. DR. FLÁVIO DE QUEIROZ TELLES FILHO
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas / UFPR
CRM N.º 5728 - Mat. 83623

Renato Tambara Filho

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em
Seres Humanos do Hospital de Clínicas – UFPR

2ª via