

MARILEISE DOS SANTOS OBELAR

**ANEMIA E ESTADO DE FERRO EM CRIANÇAS
PORTADORAS DA SÍNDROME DA
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA**

**Dissertação apresentada à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
obtenção do Grau de Mestre no Curso de
Pós-Graduação em Ciências Médicas**

**FLORIANÓPOLIS - SC
2000**

MARILEISE DOS SANTOS OBELAR

**ANEMIA E ESTADO DE FERRO EM CRIANÇAS
PORTADORAS DA SÍNDROME DA
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA**

**Dissertação apresentada à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
obtenção do Grau de Mestre no Curso de
Pós-Graduação em Ciências Médicas**

**Coordenador do Curso: Prof. Dr. Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho
Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Marlene de Souza Pires
Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Sílvia Modesto Nassar**

**FLORIANÓPOLIS - SC
2000**

"Quando você realmente desejar muito alguma coisa, todo o Universo conspirará a seu favor."

"À minha querida mãe, Maria, espírito de coragem, ternura, generosidade e amor, pelo aconchego de todos os momentos e a alegria de buscar e descobrir todo e qualquer caminho com o coração."

AGRADECIMENTO ESPECIAL

***À Profa. Dra. Maria Marlene de Souza
Pires brilhante mestra e amiga diamante,
por plantar as sementes, acreditar na
busca e cultivar o melhor das pessoas.***

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dra. Maria Marlene de Souza Pires, que honrou-me com a orientação desta dissertação, pela visão holística de educadora.

À Prof.^a Sílvia Modesto Nassar, co-orientadora desta dissertação, pela valiosa atenção, disponibilidade incondicional na avaliação estatística e positivismo científico global.

À meu esposo Clóvis e meu filho Tao pelo apoio e carinho incondicionais, fundamentais para esta fase de conquista.

Á meu pai Varlem, porto seguro de todos os momentos, pela dedicação, amor e crédito ilimitados.

Às crianças que participaram do estudo pela recepção carinhosa e a crença da busca de algo melhor.

À Sr.^a Tânia Regina Tavares Fernandes pelo inesgotável apoio e entusiasmo.

Aos médicos e funcionários do Grupo de Atendimento à AIDS Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão pelo importante apoio na coleta dos dados.

À colega do Serviço de Nutrição e Metabolismo do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Dr.^a Mônica Chang Wahys, pelo incentivo e fundamental suporte.

Aos colegas pediatras do Hospital Universitário pela colaboração e apoio.

Ao Dr. Maurício Laerte Silva e Nilza Perin pelo coleguismo científico.
Ao corpo funcional do Laboratório Ciência pela seriedade na coleta e aferição dos exames laboratoriais.

Ao Prof. Dr. Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho, Coordenador do Curso de Mestrado em Ciências Médicas, cujo espírito inovador e gosto pela Ciência, muito estimularam o meu interesse científico.

Aos professores do mestrado que despertaram o meu interesse pela docência.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	16
3. MÉTODO.....	17
4. RESULTADOS.....	29
5. DISCUSSÃO	45
6. CONCLUSÕES	57
7. REFERÊNCIAS	58
8. NORMAS ADOTADAS	74
APÊNDICES	75

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela I – Distribuição das crianças com AIDS de acordo com a faixa etária.....	30
Tabela II – Relação entre o Escore Z do peso e da altura para a idade das crianças com AIDS e sua distribuição em percentis.....	31
Tabela III – Relação entre o percentil da área gordurosa e o percentil da área muscular do braço das crianças com AIDS e sua distribuição em percentis	32
Tabela IV – Distribuição das crianças com AIDS por sexo e grau de comprometimento imunológico.....	34
Tabela V – Relação entre anemia e estado imunológico nas crianças com AIDS.....	38
Tabela VI – Relação entre anemia e comprometimento importante da massa magra nas crianças com AIDS.....	38
Tabela VII - Distribuição das crianças com AIDS conforme os valores séricos de referência de ferro, saturação de transferrina, capacidade total de ligação do ferro, ferritina e zinco protoporfirina.....	41
Figura 1 – Grau de Comprometimento Imunológico das crianças com AIDS de acordo com o grupo etário	33
Figura 2 – Distribuição dos valores de hemoglobina das crianças com AIDS segundo a faixa etária	34
Figura 3 – Presença ou ausência de anemia nas crianças com AIDS conforme a faixa etária	35
Figura 4 – Correlação das variáveis concentração sérica de hemoglobina, capacidade total de ligação do ferro, ferritina e zinco protoporfirina, percentual de saturação da transferrina, percentual de CD4 ⁺ e área muscular do braço das crianças com AIDS	41
Figura 5 – Agrupamento entre os componentes principais, sob dois fatores, fornecidos pelas variáveis contínuas das crianças com AIDS	42
Figura 6 – Agrupamento entre as categorias das variáveis das crianças com AIDS utilizando análise de correspondência múltipla	44

RESUMO

ANEMIA E ESTADO DE FERRO NAS CRIANÇAS COM SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

Obelar, MS. Mestrado de Ciências Médicas. Universidade Federal de Santa Catarina

Objetivos: Verificar a frequência de anemia e de alterações do estado de ferro em crianças com AIDS adquirida verticalmente; explorar a associação entre anemia, estado imunológico e massa magra; avaliar a influência da deficiência de ferro como causa de anemia.

Desenho: Estudo observacional, transversal e exploratório.

Local: Ambulatório de Atendimento Especializado à AIDS Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, Santa Catarina.

População de estudo: A amostra foi de conveniência, não probabilística, constituída de 97 crianças, portadoras de AIDS, com idades entre 1 ano e 6 meses e 13 anos, avaliadas no período de junho a outubro de 1999.

Método: As crianças foram submetidas à anamnese; exame físico; aferição antropométrica, de peso, altura, prega cutânea tricipital e circunferência do braço; determinação laboratorial das concentrações sanguíneas de ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, zinco protoporfirina, ferritina, percentual de linfócitos CD4+ e saturação de transferrina. A análise estatística consistiu de procedimentos descritivos, estimação dos intervalos de confiança (IC) de 95% e análise fatorial e de correspondência múltipla.

Resultados: Ocorreu anemia em 39,2% das crianças com AIDS (IC de 29-49%) e deficiência de ferro em apenas 6,2% (IC de 1-11%) delas. Houve uma tendência à associação entre a anemia e o comprometimento imunológico grave e também a depleção importante da massa magra.

Conclusões: A anemia compromete cerca de 39,2% das crianças sintomáticas que apresentam AIDS, demonstrando uma tendência à associação com o comprometimento imunológico grave e a depleção importante da massa magra. A deficiência de ferro ocorre em um número muito pequeno de casos.

ABSTRACT

ANEMIA AND IRON STATUS IN CHILDREN WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

Obelar, MS. Mestrado de Ciências Médicas. Universidade Federal de Santa Catarina

Objectives: To verify the frequency of anemia and iron status alterations among children with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), vertically infected, to explore the association of anemia with their immunological status and lean body mass depletion, and to evaluate iron status deficiency as an anemia associated cause.

Design: Observational, cross-sectional and exploratory study.

Setting: Specialized Pediatric AIDS Care Ambulatory, Joana de Gusmão Children's Hospital, Florianópolis, Santa Catarina.

Study population: It was a convenience and not a probabilistic sample, ninety-seven, symptomatic, ambulatory followed AIDS children were enrolled from June to October of 1999, age range from 1 year and 6 months to 13 years.

Method: Children were submitted under anamnesis; physical examination; anthropometrical measurements of weight, height, triceps skinfold thickness and arm circumference; as well as serum hemoglobin level, iron, total iron binding capacity, transferrin saturation, zincprotoporphyrin, ferritin and CD4+ T lymphocytes percentage tests. The statistical analysis consisted of descriptive procedures, 95% confidence intervals (CI) estimation and factorial and multiple correspondence analysis.

Results: The anemia occurred in 39,2% (IC de 29-49%) of the AIDS children, while iron deficiency occurred in only 6,2% (IC de 1-11%) of the studied cases. There was an anemia association trend to the severe immunological status, as well as to the severe lean body mass depletion.

Conclusions: The anemia undertakes 39,2% of clinically stable, symptomatic AIDS children, and tends to be associated with severe immunological status and lean body mass depletion, while the iron deficiency occurs in few cases.

INTRODUÇÃO

O primeiro caso de Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida(AIDS), em Pediatria, foi relatado ao Centro de Controle e Prevenção de Doenças(CDC) dos Estados Unidos, em 1982, e, no Brasil, a primeira criança foi notificada ao Ministério da Saúde em 1984.^{1,2}

Desde então, esta doença vem apresentando-se com uma magnitude caracteristicamente epidêmica. Até 1997, cerca de 30,6 milhões de pessoas haviam sido infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), 1,6 milhões das quais se encontravam na América Latina.³ Estima-se que surgem cerca de 1.600 novas infecções pelo HIV em crianças a cada dia, ou aproximadamente 500.000 tornem-se infectadas a cada ano, em todo o mundo.⁴

No Brasil, até novembro de 1999, aproximadamente 180.000 casos foram notificados, destacando-se Santa Catarina(SC) como o 3º Estado e Florianópolis como a 16ª cidade do país em relação à taxa de incidência, sendo que as crianças corresponderam a 3,4% (6.168) dos indivíduos infectados.⁵

Em todo o mundo, o HIV tem trazido repercussões marcantes à saúde e sobrevivência, especialmente materna e infantil. Até 1998, cerca de 12 milhões de mulheres e 1,1 milhões de crianças encontravam-se infectadas.⁴

Até o início de 1990, não existiam relatos, no Brasil, sobre a taxa de prevalência do HIV em mulheres no período pré-natal, registrando-se em torno de 0,8%, entre 1996 e 1997, na maioria das regiões, enquanto taxas mais elevadas eram verificadas na região Sul, variando de 1,3% a 3,1%.³

A transmissão perinatal é responsável por 90% dos casos pediátricos de AIDS.⁶ Na América Latina, o número de casos pediátricos atribuídos à transmissão perinatal variou de 52%, na Venezuela, a 91%, na Região Andina. Dados disponíveis, no Brasil, indicam que a aquisição perinatal, elevou-se de 10% para 89%, no período de 1996 a 1997.³

A transmissão do HIV de mãe para filho, também denominada vertical, pode ocorrer durante a gestação, durante o parto ou, mais tardiamente, após o parto, em decorrência da amamentação.⁷ A proporção de infecções que ocorrem no útero é de

aproximadamente 25% a 40%, e estima-se em torno de 12% a 14% para a transmissão tardia, via aleitamento materno, ficando os casos restantes como presumidamente infectados durante o parto.^{8,9,10,11}

Muitos estudos epidemiológicos de seguimento, em crianças nascidas de mulheres infectadas pelo HIV, avaliaram o risco de transmissão vertical em diferentes populações. Na ausência do uso de terapia antiretroviral ou outras intervenções, a taxa relatada de transmissão do HIV variou de 16 a 20%, em grandes estudos de coorte na Europa e América do Norte, 25 a 40% na África e 19% a 24% na Tailândia.^{12,13,14}

Com a introdução da zidovudina, a partir de 1994, para prevenção da transmissão vertical, outros estudos documentaram a redução da taxa de transmissão perinatal para 5%.^{15,16,17}

A prevalência crescente da AIDS na população pediátrica transformou-a numa importante causa de morbidade e mortalidade infantil, constituindo-se, assim, um sério problema de saúde pública. Entre as doenças emergentes das últimas duas décadas, e completamente desconhecida até 1981, sem dúvida, a AIDS provocou, de longe, o mais profundo impacto global na saúde, causando, até 1998, cerca de 11,7 milhões de mortes desde o início da epidemia.¹⁸

Uma seqüência complexa de mecanismos imunopatogênicos está envolvida no estabelecimento e progressão da doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Após a infecção primária, ocorre a viremia aguda, com ampla disseminação do HIV. Durante a fase inicial da viremia, o vírus é represado dentro de células foliculares dendríticas, nos centros germinativos do tecido linfóide, que estão envolvidas no início e na propagação da infecção do HIV nas células T CD4⁺. Também nesta fase podem ocorrer maiores expansões de determinados subgrupos das células T CD8⁺, que são manifestações de respostas ao HIV importantes no controle e progressão da infecção. Paralelamente, ocorrem a ativação imune inapropriada e a secreção aumentada de determinadas citocinas pró-inflamatórias, estas exercendo um importante papel na regulação da expressão tecidual do HIV. E, finalmente, a infecção das células progenitoras na medula óssea e no timo contribui para a perda da regeneração das células imunocompetentes. A natureza complexa da doença causada pelo HIV envolve, então, a existência simultânea de várias características, incluindo a persistência da replicação viral, a ativação imune contínua e aberrante, a produção não controlada de citocinas e as deteriorações imunológica e clínica progressivas.^{19,20,21}

O grau variável de infecção dos linfócitos CD4⁺ pelo HIV e a possibilidade de comprometimento dos diversos tipos celulares do organismo são responsáveis pelas manifestações clínicas características da AIDS, uma enfermidade que pode apresentar-se desde um estágio assintomático até a disfunção de múltiplos órgãos.

Os relatos da progressão da doença nas crianças infectadas verticalmente pelo HIV demonstraram seguir dois padrões bem característicos de evolução. Tem sido descrito que aproximadamente 10% a 25% dos menores infectados desenvolveram imunodeficiência grave, freqüentemente associada à falência de crescimento e à encefalopatia, no decorrer dos dois primeiros anos de vida. Estes indivíduos, denominados rapidamente progressores, evoluíram para a mortalidade, em 100% dos casos, ao redor de 4 anos de idade. As demais crianças acometidas experimentaram uma progressão lenta da doença relacionada ao HIV, algumas permanecendo assintomáticas ou levemente sintomáticas até o início da adolescência.^{22,,23,24}

Devido às particularidades de apresentação da AIDS na população pediátrica, um sistema padrão para a classificação desta infecção nas crianças foi criado em 1987, e posteriormente modificado em 1994,⁶ agrupando-as em categorias baseadas em 3 parâmetros: 1)estado infeccioso(exposto, infectado, sorovertido); 2)estado clínico (assintomático, com sinais e sintomas leves, moderados ou graves); e 3)estado imunológico(sem, com moderada ou grave depressão imunológica relacionada à idade), que refletem o grau de comprometimento dos indivíduos. A intensidade do comprometimento clínico e imunológico dos indivíduos infectados pelo HIV tende a refletir a gravidade da infecção e a identificar a progressão da doença.

Entre as manifestações clínicas das crianças infectadas pelo HIV, a anemia é bastante comum, sendo a desordem hematológica mais freqüentemente observada.²⁵ A classificação pediátrica leva à categorização clínica do indivíduo infectado, cuja hemoglobina persista por mais de trinta dias inferior a oito gramas por decilitro (8g/dl), de moderadamente comprometido.⁶

Estudos em adultos têm demonstrado que a prevalência da anemia em indivíduos infectados pelo HIV situou-se entre 65% e 95% dos casos.^{26,27,28,29,30}

A sua incidência em crianças mostrou uma variação entre 16 e 94% dos casos, e encontrava-se relacionada à gravidade da doença, faixa etária e uso de terapia antiretroviral.^{25,31,32,33}

A anemia tende freqüentemente a intensificar-se e a associar-se com a progressão da doença, representando ser uma importante manifestação preditiva negativa da evolução da AIDS. Também foi relatado que crianças que apresentaram um hematócrito menor do que 25% tiveram pior prognóstico.^{23,32}

Embora a patofisiologia da anemia possa estar diretamente relacionada à ação do HIV ou à produção de anticorpos contra a célula mãe,³⁴ sua etiologia é multifatorial. Dados recentes evidenciaram que os fatores de crescimento e as citocinas estão envolvidos na falência da medula óssea, demonstrando que os níveis elevados desses fatores, como o de transformação beta e de necrose tumoral alfa, inibiam a formação das células progenitoras, trazendo alterações à hematopoiese.^{35,36,37,38}

Além das alterações na produção de citocinas, o HIV pode levar à anemia por meio da diminuição na concentração de eritropoetina, infecção por parvovírus B 19 ou mycobacterium avium, administração de drogas como zidovudina, ganciclovir ou sulfametoxazol-trimetropim ou ainda devido a deficiências de vitamina B12 e ferro.³⁹⁻⁴⁴

Sabe-se que a deficiência de ferro apresenta-se, atualmente, como uma das deficiências nutricionais mais comuns em todo o mundo, comprometendo cerca de 500 mil pessoas e causando anemia em aproximadamente 1,8 milhões de indivíduos.¹⁸

O ferro possui propriedades imunoreguladoras e é um componente do sistema enzimático ribonucleotídeo redutase indispensável para a produção de DNA.^{45,46} Além disto, ele é um elemento chave nas funções oxidativas das enzimas da cadeia respiratória (glutathiona redutase e superóxido dismutase) que participam da morte intracelular de determinadas bactérias. Vários estudos mostraram a redução da função linfocitária, particularmente da proliferação das células T, depressão da atividade das células natural killer, diminuição da produção de interferon e uma supressão da resposta de hipersensibilidade tardia em indivíduos com deficiência nutricional de ferro.⁴⁷⁻⁵⁴

Em estudos experimentais e humanos, observou-se que a deficiência deste mineral leva à diminuição da atividade da monoamino oxidase e à existência de alterações no metabolismo das catecolaminas, o que poderia estar relacionado a distúrbios comportamentais tais como desatenção e baixo rendimento escolar na infância.^{55,56}

A deficiência de ferro, nas crianças, mostrou-se ainda associada à falência de crescimento, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e maior susceptibilidade a infecções.⁵⁶⁻⁶²

Na criança infectada pelo HIV, a deficiência de ferro também poderia estar relacionada às deficiências nutricionais, flebotomias de repetição e má absorção ou sangramento intestinal oculto.^{25,43}

Por outro lado, estudos também têm demonstrado que o excesso de ferro prejudica o sistema imunológico, levando a uma diminuição do número de células T4, aumentando sua suscetibilidade a infecções e ao desenvolvimento de lesões neoplásicas.^{53,63,64}

Além disto, o ferro é um elemento essencial à produção de partículas virais e um possível potencializador da ativação dos fatores nucleares que induziriam a produção das interleucinas.

Um achado quase universal nos processos infecciosos e inflamatórios é a alteração da homeostase normal do ferro. A principal característica é a queda do ferro sérico (ligado à transferrina) com o seu conseqüente aumento dentro das células do sistema reticuloendotelial, havendo um rápido seqüestro do ferro sob a forma de reserva tecidual no fígado e no baço.⁵⁴ Este processo mostrou ser uma das alterações características do metabolismo do ferro produzidas pelo HIV.⁶⁵ A diminuição da disponibilidade do ferro poderia contribuir para a limitação do crescimento do HIV e de microorganismos a ele associados. Estudos têm demonstrado a correlação de níveis elevados de ferritina com maior gravidade da AIDS.^{66,67} Se as alterações do metabolismo do ferro persistirem, desenvolve-se a anemia das doenças crônicas, cujo padrão observado consiste na apresentação de diminuição dos níveis de ferro sérico, saturação de transferrina normal ou baixa, capacidade total de ligação do ferro normal (CTLF) ou reduzida, zincoprotoporfirina (ZPP) elevada e ferritina normal ou aumentada.⁶⁸⁻⁸⁰

Na AIDS, pode ser freqüente a apresentação de um quadro clínico misto, anemia das doenças crônicas associada à deficiência de ferro, tornando-se difícil este último diagnóstico, uma vez que o paciente infectado pelo HIV poderá apresentar níveis de ferritina sérica falsamente normais, devido ao estímulo à sua produção como proteína reagente de fase aguda pela doença, visto que os outros indicadores laboratoriais do estado de ferro, à exceção da CTLF, apresentar-se-ão semelhantemente alterados em ambas as condições.

Uma pesquisa em crianças com AIDS evidenciou que a prevalência de deficiência de ferro foi de 48% e encontrava-se relacionada à má-absorção intestinal deste mineral, demonstrando, também, a importante associação desta deficiência com a presença de anemia nestes indivíduos.⁴³

Estudos de avaliação do ferro medular nos pacientes HIV têm sido conduzidos, alguns demonstrando que a sua deficiência foi raramente encontrada, considerando o predomínio de um bloqueio da sua liberação pelo sistema reticuloendotelial, enquanto outros mostram uma prevalência de até 94%.^{32,81,82}

Sabe-se que a incidência e os tipos de infecções que acometem os pacientes infectados pelo HIV seguem princípios bastante individuais e estes não são completamente conhecidos. Não se pode prever por que alguns indivíduos apresentarão deterioração súbita do seu estado imunológico, enquanto outros permanecerão estáveis por longos períodos. O curso da doença mostra-se influenciado por vários fatores que ainda devem ser identificados.

Atualmente, a utilização dos novos antimicrobianos possibilitou o controle das infecções secundárias, e o desenvolvimento das novas drogas antiretrovirais tornou possível o controle da replicação viral. Apesar da inexistência de um tratamento que efetivamente elimine o vírus, o indivíduo infectado, se adequadamente tratado e monitorado, pode permanecer estável durante longos períodos. Assim, desenvolvendo uma série de mecanismos adaptativos para a manutenção da homeostase do seu organismo, o indivíduo infectado pelo HIV deve simultaneamente controlar a replicação viral e preservar as funções dos seus diversos sistemas.

Tendo em vista o possível e substancial comprometimento da nossa população pediátrica, que representa um dos principais grupos de risco para a ocorrência de anemia e deficiência de ferro, acrescido às inúmeras e importantes funções que este mineral apresenta no nosso organismo, podendo trazer repercussões para a atuação das diversas enzimas dependentes de ferro, alterando a resposta imune, e ambos o crescimento e desenvolvimento infantis, além destas alterações poderem ser parâmetros sensíveis da progressão da enfermidade do HIV e, portanto, marcadores indiretos da adequada monitorização e da eficácia do seu tratamento, consideram-se fundamentais os seus adequados diagnósticos e tratamentos, principalmente nas crianças infectadas pelo HIV.

A partir deste conhecimento, tornar-se-á possível o delineamento de estratégias que visem minimizar tais repercussões sobre estas crianças, já bastante comprometidas por sua enfermidade de base, permitindo-lhes, assim, uma melhor sobrevida, até que a cura da AIDS seja possível.

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

- Explorar a associação entre a anemia e o comprometimento imunológico grave, e entre a anemia e a depleção importante da massa magra, nas crianças com AIDS.

Objetivos Específicos:

1. Estimar a frequência de anemia e de deficiência de ferro nas crianças com AIDS;
2. Explorar a influência da deficiência de ferro como causa associada à anemia, nas crianças com AIDS;
3. Explorar a associação entre a presença de níveis elevados de ferritina e a gravidade do comprometimento imunológico, nas crianças com AIDS;

MÉTODO

Esta pesquisa foi um estudo de observação descritivo, transversal e exploratório, realizado no Serviço de Atendimento Especializado à AIDS Pediátrica (SAEAP), um serviço ambulatorial de referência regional de um hospital escola terciário do Estado de Santa Catarina, situado em Florianópolis, o Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG). Este estudo foi projetado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde)⁸³ e aprovado pela Comissão de Ética da Instituição participante (Apêndice I).

A seleção dos participantes foi realizada no dia da consulta de rotina no SAEAP, pela autora, no período de junho a outubro de 1999. Procedia-se a uma breve explanação sobre o estudo aos responsáveis pela criança e, em seguida, realizava-se o convite para a sua participação. Conforme houvesse concordância, era agendado o dia de retorno para a coleta dos dados.

População de estudo

A população de estudo constituía-se de aproximadamente 160 crianças com idades entre 1 ano e 6 meses a 13 anos, com diagnóstico da infecção pelo HIV comprovado por transmissão vertical. Todas eram sintomáticas e recebiam atendimento mensal no ambulatório do SAEAP do HIJG, no período do estudo.

O diagnóstico e a classificação da infecção pelo HIV foram feitos pelos médicos do SAEAP, conforme as últimas determinações do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Estados Unidos da América, de 1994.⁶

Critérios de inclusão

Crianças com idades entre 1 ano e meio e 13 anos , com diagnóstico de infecção pelo HIV comprovado por transmissão vertical.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram infecções até 3 semanas antecedendo o momento da pesquisa,^{84,85} ou aqueles casos em que houve recusa por parte de um dos pais, ou responsável, da participação da criança.

Também foram excluídos os pacientes que apresentaram os valores de linfócitos percentuais CD4+, no prontuário médico, obtidos em intervalos anteriores ou posteriores maiores do que 4 meses, em relação à data da coleta dos dados.

Participantes

Foram eleitas 140 crianças que preenchiam os critérios para a inclusão no estudo, das quais 5 não compareceram à coleta dos dados no dia agendado e 38 apresentaram CD4+ avaliado em intervalo de tempo inadequado.

Para estimar-se o número de pacientes a ser estudado, devido à inexistência de dados precisos sobre a frequência das variáveis que avaliavam a deficiência de ferro em crianças portadoras de AIDS, adotou-se, para cálculo, a condição de máxima entropia, que representa uma frequência de alterações de 50%. Assim, para uma precisão de 5%, o tamanho da amostra calculado seria de 385 crianças, que corrigido para a população em estudo resultaria, em pelo menos, 113 crianças. O cálculo da amostra considerou o procedimento de estimação da proporção com um grau de confiança de 95%.

A amostra foi não probabilística, de conveniência e constituiu-se de 97 crianças em função das perdas.

As crianças estudadas freqüentavam regularmente o ambulatório do SAEAP.

Variáveis de estudo

No desenvolvimento deste estudo, envolvendo crianças sintomáticas infectadas pelo HIV por transmissão vertical, foram avaliadas as seguintes variáveis clínicas e laboratoriais específicas, com a finalidade de definir o grupo estudado e investigar alterações referentes ao estado nutricional, estado de ferro, estado imunológico e hematológico.

Clínicas:

- idade em anos: obtido a partir da data de nascimento e data da coleta;
- sexo;
- peso em Kilogramas;
- estatura em centímetros;
- prega cutânea tricipital em milímetros;
- circunferência do braço em centímetros.

Laboratoriais:

- hemoglobina em gramas por decilitro(g/dl);
- ferro em microgramas por decilitro(ug/dl);
- ferritina em nanogramas por mililitro (ng/ml);
- saturação de transferrina em percentual (%)
- capacidade total de ligação do ferro em ug/dl;
- zincoprotoporfirina em micromol de zincoprotoporfirina por mol de heme (umolZPP/mol heme);
- número de linfócitos T CD4+ absoluto e relativo (%);

Definição, categorização de variáveis e valores de referência

No intuito de caracterizar melhor o grupo e as variáveis estudadas, foram realizadas as seguintes categorizações: da idade, em anos, constituindo-se diferentes grupos etários;

do estado nutricional, avaliando-se o desvio padrão do peso, altura e peso para a altura, conforme a idade, em tabelas referendadas de crescimento,^{86,87,88} além, da composição corporal, utilizando-se a avaliação da massa magra em percentis de referência, de acordo com a idade;^{89,90} do estágio imunológico, para avaliar a gravidade da doença;^{91,92,93} da concentração sérica de hemoglobina, para avaliar a presença ou ausência de anemia⁹⁴ e a sua intensidade.⁹⁵ Ainda dos valores de referência da ferritina,⁹⁶ e da saturação de transferrina,⁹⁷ ZPP e CTLF⁹⁸ associados para avaliar a deficiência de ferro. E, também dos valores de referência da ferritina para tentar relacioná-los à gravidade da doença.^{66,76,99}

A- Grupo etário

As crianças estudadas foram estratificadas de acordo com a faixa etária em relação ao seu desenvolvimento e representatividade dos grupos para o risco de anemia ferropriva.¹⁰⁰

As crianças foram divididas em 4 categorias, segundo a idade, em anos;

- 1- **Lactentes:** com idades de 1 ano e meio a 2 anos incompletos (apenas elegíveis maiores de 1 ano e meio);
- 2- **Pré-escolares:** com idades de 2 anos a 6 anos incompletos;
- 3- **Escolares:** com idades de 6 anos a 10 anos incompletos;
- 4- **Adolescentes:** com idades de 10 anos ou mais (até 14 anos incompletos).

B-Estado Nutricional

Na avaliação do estado nutricional, foram utilizados os escore Z do peso, da estatura/altura e do peso para a estatura/altura de acordo com a idade para definir o perfil nutricional do grupo estudado e a determinação da composição corporal para qualificá-lo.

Assim, a avaliação da composição corporal utilizando-se da massa magra foi considerada o melhor indicador nutricional.

1- Definição do perfil nutricional

Para a avaliação da intensidade do comprometimento nutricional, utilizou-se o desvio padrão (escore Z) do peso, esperado para a idade do indivíduo, de acordo com as curvas de crescimento de referência internacional do National Center for Health and Statistics (NCHS). Enquanto, para a avaliação da duração do comprometimento nutricional avaliou-se o desvio padrão (escore Z) da estatura e do peso para a estatura, conforme a idade, também considerando-se as curvas anteriormente mencionadas.^{86,87,88}

- a) Escore Z do peso ≥ -2 : estado nutricional adequado ou com deficiência leve;
- b) Escore Z do peso < -2 : deficiência moderada à grave do estado nutricional;
- c) Escore Z da estatura ≥ -2 : estatura adequada ou com leve comprometimento;
- d) Escore Z da estatura < -2 : comprometimento moderado a grave da estatura;
- e) Escore Z do peso para a estatura ≥ -2 : estado nutricional adequado ou comprometido a longo prazo;
- f) Escore Z do peso para a estatura < -2 : estado nutricional com deficiência moderada a grave, comprometido a curto prazo;

2- Definição da qualidade de comprometimento do estado nutricional (grau de comprometimento da composição corporal)

A perda de peso e a diminuição da velocidade de crescimento são marcadores simples para diagnosticar a “wasting” síndrome na criança infectada pelo HIV, condição clínica associada à AIDS, porém uma manifestação apenas encontrada mais tardiamente nestes pacientes. Sendo assim, a utilização de uma medida mais acurada para avaliar as repercussões do estado nutricional em uma doença crônica foi necessária. A avaliação da massa celular corporal estimando-se a composição corporal, mais do que as alterações do peso, ou do índice de massa corporal, a massa magra é considerada como o melhor indicador de comprometimento do estado nutricional.¹⁰¹ A sua determinação foi indireta, por meio do cálculo da área muscular do braço, utilizando-se as medidas da circunferência do braço e da prega cutânea tricípital comparando-se aos percentis para a idade.⁹⁰

- a) **Sem depleção importante da massa magra** : percentil da área muscular do braço maior ou igual ao quinto;
- b) **Com depleção importante da massa magra**: percentil da área muscular do braço menor do que o quinto.

C- Gravidade da Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida:

A intensidade do comprometimento do indivíduo infectado pelo HIV foi determinada pela categorização imunológica (CI) a partir da contagem relativa de linfócitos CD4, obtida dos linfócitos CD4 absolutos comparados com a referência para a idade, que avaliou a gravidade da doença nas crianças estudadas.⁹¹

1 - Estado imunológico normal: percentual de linfócitos CD4 > 25%;

2 - Estado imunológico moderadamente comprometido: percentual de linfócitos CD4 entre 15% e 25% ;

3 - Estado imunológico gravemente comprometido: percentual de linfócitos CD4 < 15%

D- Concentração sérica de hemoglobina[Hb(g/l)] de acordo com a faixa etária e sexo-dividida em 4 categorias:

Os valores de referência de anemia foram obtidos das recomendações do CDC, baseados no quinto percentil de hemoglobina, específicos para a idade, a partir da terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANESIII), mostrando diferenças em relação ao sexo somente a partir de 10 anos de idade. A anemia também foi categorizada em relação à intensidade.

1- Sem anemia:

a) para ambos os sexos:

- crianças com idade < 2 anos = Hb >11g/dl
- crianças com idade de 2 a 5 anos incompletos = Hb >11,1g/dl;
- crianças com idade de 5 a 8 anos incompletos = Hb> 11,5g/dl;
- crianças com idade de 8 a 10 anos incompletos = Hb> 11,9g/dl;

b) sexo feminino:

- crianças com idade ≥ 10 anos: Hb>11,8 g/dl;

c) sexo masculino:

- crianças com idade ≥ 10 anos: Hb>12,5g/dl.

2-Com anemia leve:

a) Para ambos os sexos:

- crianças com idade < 2 anos - Hb ≤ 11 e > 10 g/dl;
- crianças com idade de 2 a 5 anos incompletos - Hb $\leq 11,1$ e > 10 g/dl;
- crianças com idade de 5 a 8 anos incompletos - Hb $\leq 11,5$ e > 10 g/dl;
- crianças com idade de 8 a 10 anos incompletos - Hb $\leq 11,9$ e > 10 g/dl;

b) Sexo feminino:

- crianças com idade ≥ 10 anos: Hb $\leq 11,8$ g/l e > 10 g/dl;

c) Sexo masculino:

- crianças com idade ≥ 10 anos: - Hb $\leq 12,5$ e > 10 g/dl.

3-Anemia moderada (para ambos os sexos e todas as faixas etárias):

- Hb ≤ 10 e ≥ 8 g/dl;

4-Anemia grave (para ambos os sexos e todas as faixas etárias):

- Hb < 8 g/dl.

E- Estado de ferro

Para definir a deficiência de ferro, foram utilizados, como parâmetros, os resultados de redução da ferritina, isoladamente^{68,70,99} ou a associação da CTLF aumentada à saturação de transferrina baixa e à ZPP elevada, haja vista, que somente as duas primeiras são capazes de diferenciar a deficiência de ferro das alterações comuns encontradas no metabolismo do ferro das doenças crônicas.^{69,70,75,78}

- Deficiência de ferro:

Foram considerados com deficiência de ferro os indivíduos que apresentaram a ferritina < 10 ng/ml,⁹⁶ isoladamente, considerada como evidência de depleção das reservas

de ferro, ou aqueles que tinham simultaneamente a CTLF > 400ug/dl, a saturação de transferrina < 12% e a ZPP > 80 umol de ZPP/ mol de heme,^{96,97,98,102} considerada como deficiência de ferro para a eritropoese. A apresentação dos níveis de ferritina elevados, maior que 100ng/ml, também foi considerada, posteriormente, para explorar a associação com a gravidade da doença.

Procedimentos

Coleta dos dados

A coleta dos dados durante a pesquisa foi realizada com total desconhecimento do estágio da doença, no período de junho a outubro de 1999. Àqueles pacientes elegidos que compareceram ao SAEAP no dia da coleta dos dados, realizava-se uma nova explanação sobre os objetivos da pesquisa aos seus responsáveis. Posteriormente era aplicado um Consentimento Pós Informado (CPI- Apêndice II) aos mesmos, por um profissional médico independente do estudo. Quando obtidas as respectivas aprovações (assinaturas no CPI), a criança era incluída no estudo e encaminhada à autora, no mesmo setor, que iniciava a coleta dos dados. A obtenção destes compreendia seqüencialmente a entrevista, a antropometria, o exame físico, e logo após, a criança era encaminhada ao laboratório para a coleta de uma amostra sangüínea para análise laboratorial, que era realizada por técnico experiente. Em cada indivíduo estudado realizaram-se anamnese e exame clínico minucioso para detectar a presença de possíveis infecções associadas no momento do estudo.

A partir da inclusão no estudo, cada paciente passou a ser identificado por uma ficha (Apêndice III), contendo seu número de identificação (o mesmo número de registro no Ambulatório do SAEAP) e os dados obtidos foram: nome do paciente, sexo, data de nascimento, endereço, antecedentes de hemotransfusão e/ou uso suplementar de ferro, história de infecção nas duas últimas semanas, peso, estatura, circunferência do braço, prega cutânea tricipital, exame físico, hematócrito, hemoglobina, ferritina, saturação de transferrina, capacidade de ligação do ferro, zincoprotoporfirina e número percentual de linfócitos CD4⁺.

Antropometria

A autora sistematizou e padronizou a execução das variáveis antropométricas, permanecendo alheia às manifestações clínicas e laboratoriais que pudessem influenciá-la.

As aferições de peso, estatura, prega cutânea tricipital e circunferência do braço foram efetuadas utilizando-se técnicas pertinentes por meio dos seguintes instrumentos, respectivamente:

- Duas balanças eletrônicas, uma de mesa e outra de chão, digitais, marca Filizola®, devidamente taradas, onde eram obtidos os pesos, repetidos até que se obtivessem pelo menos duas medidas que não diferissem entre si por mais de 10 gramas, para as crianças até 2 anos e, mais de 100 gramas para as maiores de 2 anos;
- Dois antropômetros, um de comprimento (utilizado até os dois anos de idade): que era verificado na posição supina, utilizando-se um medidor com placa firme para os pés; e outro de altura (para maiores de dois anos de idade): verificada de pé, utilizando-se uma escala fixa na parede. Tanto o comprimento como a altura eram aferidos até que se obtivessem duas medidas que não diferissem mais de 0,5 cm;
- Um Skinfold de Lange: para aferir a prega cutânea tricipital, onde se obtinha a média de três medidas, que não diferissem em mais de um milímetro, obtidas no ponto médio de uma linha imaginária, traçada na região posterior do braço, entre o acrômio clavicular e o olécrano;
- Uma fita métrica de fibra de vidro (não extensível): com a qual se obtinham as medidas da circunferência do braço, repetidas até que não diferissem em mais de 0,1cm.

Todos estes instrumentos eram regularmente aferidos quanto a sua precisão e encontravam-se disponíveis no ambulatório do SAEAP. Todas as medidas antropométricas foram executadas pela própria autora.

Para avaliar o viés de aferição entre observadores 10% das medidas de prega cutânea tricipital e circunferência do braço realizadas pela autora e uma profissional treinada e capacitada para tal foram comparadas entre si, obtendo-se uma diferença que variou de 3 a 5% para os valores encontrados.

A avaliação do estado nutricional para definir o grupo estudado utilizou-se de dados antropométricos de peso, estatura/altura e peso para estatura/altura dos pacientes em

relação às curvas padrão do NCHS, para a idade e sexo⁸⁷, no software EPIINFO 6.04@/Epinutre (Organização Mundial da Saúde, Genebra, Suíça), determinando-se o escore Z do peso destes com a finalidade de definir o grupo estudado.

Também fez-se uso de dados da prega cutânea tricipital (PCT) e circunferência do braço (CB) para cálculo da área muscular do braço (AMB) e da área gordurosa do braço (AGB), comparando-se os dados obtidos com os percentis para as respectivas idades,⁹⁰ utilizando-se as seguintes fórmulas:

$\frac{AMB = [CB \text{ (mm)} - \pi \times PCT \text{ (mm)}]^2}{4\pi}$	$\frac{AB \text{ (mm}^2\text{)} = CB^2}{4\pi}$	$AGB \text{ (mm}^2\text{)} = AB - AMB$
<p>AMB - Área muscular do braço CB - Circunferência do braço</p>	<p>PCT - Prega cutânea tricipital AGB - Área gordurosa do braço</p>	<p>AB - área do braço</p>

Laboratório

Os executores das variáveis laboratoriais não tinham conhecimento das características das crianças, e os exames foram realizados com técnicas adequadas e padronizadas.

Para a análise dos dados laboratoriais, foram obtidas, de cada paciente, amostras de 7 ml de sangue, por meio de venopunção, que foram acondicionadas em frascos a vácuo, 3ml com EDTA, para a determinação da hemoglobina, linfócitos totais e subclasses das células T CD4+, e 4ml sem anticoagulante, para a aferição do ferro sérico, da CTLF, da saturação da transferrina e zincoprotoporfirina.

As determinações da hemoglobina, do ferro sérico, da ferritina, da saturação da transferrina, CTLF e linfócitos totais foram realizadas pelo laboratório conveniado e localizado dentro do HIJG (Laboratório Ciência), de acordo com a rotina do Serviço participante.

A dosagem dos linfócitos T CD4⁺ foi feita pelo Laboratório Central da Secretaria de Estado da Saúde (Lacen). A zincoprotoporfirina foi aferida no Laboratório Santa Luzia (privado).

Para os exames que não foram realizados no laboratório Ciência, após adequado acondicionamento, eram separados 2ml da amostra de sangue com anticoagulante e 2ml da que não continha EDTA, para encaminhar aos laboratórios Lacen e Santa Luzia, respectivamente, no mesmo dia da coleta.

As células CD4+ foram analisadas utilizando-se a técnica de citometria de fluxo.¹⁰³

A determinação da hemoglobina foi feita pelo método de cianometahemoglobina.¹⁰⁴

As aferições do ferro sérico e da capacidade latente de ligação do ferro (CLLF) foram automatizadas, realizadas em espectrofotômetro de absorção atômica, modelo Roche (Estados Unidos da América-EUA), pelo método colorimétrico e de Goodwin modificado, respectivamente.^{105,106,107} A partir da determinação destas duas variáveis, calculou-se:

- A capacidade total de ligação do ferro (CTLF): $CTLF = CLLF + \text{ferro sérico}$
- E também a saturação da transferrina (ST): $ST = \frac{\text{Ferro Sérico(ug/dl)}}{CTLF \text{ (ug/dl)}} \times 100$.

A zincoprotoporfirina foi determinada utilizando-se técnica hematofluorométrica.¹⁰⁸, em hematofluorômetro Protofluor-Z, modelo Santa Helena, EUA.

A ferritina foi aferida pelo método imunoradiométrico, utilizando-se anticorpos monoclonais de ratos.¹⁰⁹

Análise Estatística

Na estruturação das variáveis, empregou-se uma base de dados, montada a partir do lançamento dos dados coletados no programa Excel 7.0[®] (Microsoft[®]), enquanto para a sua análise estatística, utilizou-se o programa Statistica 5.0[®] (StatSoft[®]).

Os procedimentos estatísticos utilizados foram: as medidas descritivas, as tabelas de frequência, a estimação de parâmetros através da estimação de intervalos de confiança de 95%, a análise fatorial com o procedimento de componentes principais e a análise de correspondência múltipla (ACM). Os procedimentos de ACM foram utilizados para avaliar o grau de associação entre as variáveis.

As variáveis do estudo consideradas foram: para analisar o estado de ferro, o ferro sérico, a ferritina, a CTLF, a saturação de transferrina e a ZPP; para avaliar a massa magra,

a área muscular do braço ; para analisar anemia, a concentração sérica de hemoglobina; e para avaliar a gravidade da doença, o grau de comprometimento imunológico por meio do percentual de CD4. A variável de confusão, para a avaliação do estado de ferro, limitou-se ao uso do ferro ou recebimento de hemotransfusão antecedentes ao estudo.

Objetivando-se obter subsídios para a interpretação e extrapolação dos resultados foi efetuada, inicialmente, a estimativa de parâmetros das variáveis analisadas pela estimação de intervalos de confiança de 95%.

Prosseguiu-se realizando a análise exploratória para identificar agrupamentos de variáveis, para o que, a princípio, utilizou-se a análise fatorial^{110,111} de componentes principais, avaliando-se, assim, o grau de associação entre as variáveis contínuas. Então, finalmente, utilizou-se a análise de correspondência múltipla,^{112,113} técnica descritiva/exploratória que possibilita analisar variáveis categóricas dispostas em tabelas de contingência, permitindo a verificação de possíveis padrões de associações de variáveis. Este método consiste na produção de uma representação simplificada, em uma ampla tabela de frequências, Tabela de Burt, não existindo testes de significância estatística aplicáveis.

RESULTADOS

5.1 Caracterização dos pacientes

O grupo estudado constitui-se de 97 crianças, das quais 42 (43,3%) pertenciam ao sexo feminino, enquanto 55 (56,7%) eram do sexo masculino. A idade média foi de 70,8 meses, com variação de 20 a 167 meses, desvio padrão (DP) de 32,8 e mediana de 65 meses.

Em relação ao sexo, a idade média foi de 72,6 no sexo feminino, com DP de 28,1 e mediana de 67 meses. O sexo masculino apresentou a média da idade de 69,4 meses, DP de 36,1 e mediana de 62 meses.

A análise das crianças, de acordo com a faixa etária e conforme o sexo pode ser verificada na tabela I.

Tabela I - Distribuição das crianças com AIDS segundo a faixa etária e sexo. SAEAP-HIJG. Florianópolis - SC, junho a outubro de 1999.

Grupo etário	Sexo	Número	Porcentagem
	F/M	N	%
Lactentes	3/2	5	5,1
Pré-escolares	20/34	54	55,7
Escolares	14/12	26	26,8
Adolescentes	5/7	12	12,4
Total		97	100,0

5.2- Caracterização do Estado Nutricional

Conforme os dados antropométricos obtidos dos pacientes estudados, na tabela II, a avaliação do estado nutricional pelo escore Z do peso para a idade ($Z_{P/I}$) mostrou que 85 (87,6 %) crianças tinham o $Z_{P/I} \geq -2$ e apenas 12 (12,4%) delas apresentaram $Z_{P/I} < -2$. Já em relação à avaliação pelo escore Z da estatura para a idade ($Z_{E/I}$), verificou-se que 73 (75,3%) das crianças do estudo apresentaram $Z_{E/I} \geq -2$ e 24 (24,7%) dos indivíduos mostraram $Z_{E/I} < -2$. Ao avaliarmos a apresentação do escore Z do grupo estudado < -2 , tanto para o peso quanto para a estatura, segundo a idade, verificamos que isto ocorreu somente em 10 (10,3%) dos indivíduos, enquanto 71 (73,2%) apresentaram-se normal para ambos (Tabela II). Na avaliação do escore Z do peso para a estatura ($Z_{P/E}$), das 87 crianças analisadas (10 crianças não foram avaliadas porque tinham idade acima de 10 anos), apenas 3 (3,1%) apresentaram $Z_{P/E} < -2$.

Tabela II – Distribuição das crianças com AIDS segundo o Escore Z do peso e da estatura para a idade, relacionados entre si. SAEAP -HIJG. Florianópolis- SC, junho a outubro de 1999.

Escore Z	$Z_{P/I} \geq -2$		$Z_{P/I} < -2$		Total	
	N	%	N	%	N	%
$Z_{E/I} \geq -2$	71		2		73	L 75,3
	C	83,5		16,7		
	L	97,3		2,7		
$Z_{E/I} < -2$	14		10		24	L 24,7
	C	16,5		83,3		
	L	58,3		41,7		
Total	85	C 87,6	12	C 12,4	97	100

L -linha C -coluna % - Percentual $Z_{P/I}$ - Escore Z do peso para a idade
 $Z_{E/I}$ - Escore Z da estatura para a idade

Entre as 12 crianças que tinham o $Z_{P/I} < -2$, o sexo masculino mostrou o maior número de casos, 66,7% em relação ao sexo feminino que correspondeu a 33,3% (Apêndice IV). Enquanto nas crianças que apresentaram o $Z_{E/I} < -2$, encontrou-se o mesmo número de casos em ambos os sexos (Apêndice V).

Na avaliação da composição corporal, utilizando-se o cálculo da área gordurosa e área muscular do braço a partir da prega cutânea tricípital e circunferência do braço, verificou-se que 25,8% das crianças apresentaram área muscular do braço menor que o quinto percentil ($< P_5$), enquanto 8,3 % das mesmas mostraram percentil da área gordurosa do braço $< P_5$. Apenas 4,1% dos casos estudados tinham ambos os percentis $< P_5$. A distribuição dos percentis de AMB e AGB dos indivíduos estudados encontram-se relacionados na Tabela III.

Tabela III - Relação entre os percentis da área gordurosa e da área muscular do braço das crianças com AIDS. SAEAP-HIJG. Florianópolis-SC, junho a outubro de 1999.

	PAMB		PAGB		Total	
	N	%	n	%	N	%
	P \geq P₅		P $<$ P₅			
P \geq P₅	68		4		72	
C		76,4		50,0		
L		94,4		5,6		
Total		69,8		4,2		74,0
P $<$ P₅	21		4		25	
C		23,6		50,0		
L		84,0		16,0		
Total		21,9		4,2		26,1
Total	n	89	n	8	N	97
	%		%	91,7	%	8,3
						100

PAGB- Percentil da área gordurosa do braço PAMB- Percentil da área muscular do braço
P – Percentil n – número de pacientes %-Percentual C- coluna L- linha

Em relação ao sexo, não houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças que tinham $AMB < P5$ ($p= 0,07$). A depleção importante da massa magra, conforme o grupo etário, ocorreu em 60% (3/5) dos lactentes, 42,3% (11/26) dos escolares, 33,3% (4/12) dos adolescentes e em apenas 14,8% (8/54) dos pré-escolares. Não foi possível a comparação da frequência entre os grupos porque em algumas faixas etárias o n foi muito pequeno.

5.3 Caracterização do estado imunológico

Os resultados da classificação imunológica demonstraram que cerca de 52,6% das crianças não tinham comprometimento imunológico (CI 1), 28,9% apresentaram comprometimento imunológico moderado (CI 2) e apenas 18,5% mostraram comprometimento imunológico grave (CI 3). Entre os indivíduos que apresentaram CI 2, 72,2% eram do sexo masculino e somente 27,8% eram do sexo feminino (Tabela IV), mostrando que houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos, valor de p obtido pelo teste de proporções igual a 0,01($p=0,01$).

Tabela IV. Distribuição das crianças com AIDS, de acordo com a classificação imunológica, segundo o sexo. SAEAP-HIJG. Florianópolis, junho a outubro de 1999.

Estado Imunológico	Feminino		Sexo masculino		Total
	n	%	n	%	
CI 1	22	L 43,1	29	L 56,9	52,6
CI 2	15	L 53,6	13	L 46,4	28,9
CI 3	5	L 27,8	13	L 72,2	18,5
Total n	42	C 43,3	55	C 56,7	97 100

CI 1-Sem comprometimento imunológico CI-Comprometimento imunológico moderado
 CI 3-Grave comprometimento imunológico n- número de pacientes L-linha C-coluna

De acordo com o grupo etário, o CI 2 não ocorreu em nenhum lactente, e foi verificado em 11,1% (6/54) dos pré-escolares, 26,9% (7/26) dos escolares e 41,7% (5/12) dos adolescentes. A distribuição do grau de comprometimento imunológico, segundo a faixa etária, pode ser avaliada na figura 1.

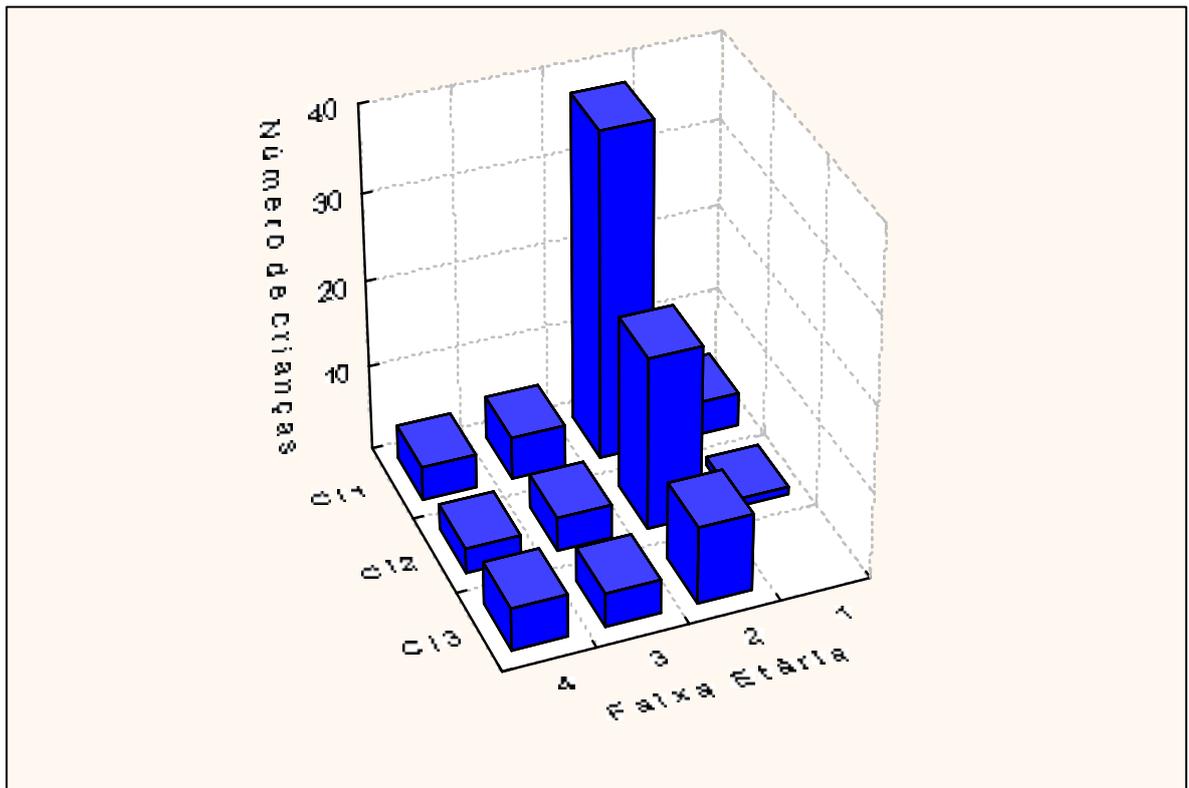


Figura 1. Grau de Comprometimento Imunológico das crianças com AIDS de acordo com o grupo etário. SAEAP-HIJG. Florianópolis-SC, junho a outubro de 1999.

1 – Lactentes 2- Pré-escolares 3-Escolares 4- Adolescentes

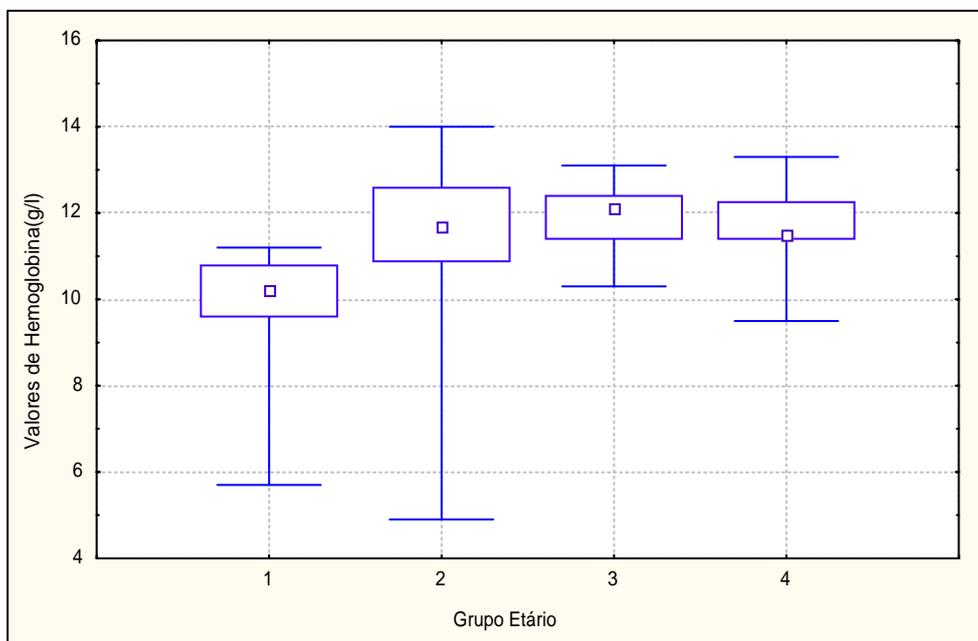
CI 1 - Sem Comprometimento Imunológico

CI 2- Comprometimento Imunológico Moderado

CI 3- Comprometimento Imunológico Grave

5.4 Caracterização das variáveis relacionadas à anemia e estado de ferro

Na aferição da hemoglobina os valores médios encontrados, de acordo com o grupo etário, foram: nos lactentes de 9,5 g/l com desvio padrão de 2,2, nos pré-escolares de 11,5 g/l e desvio padrão de 1,4, nos escolares de 11,9 g/l e o desvio padrão de 1, enquanto nos adolescentes a média foi de 11,6g/l e o desvio padrão de 1,4. Dos pacientes estudados, 39,2%(38) apresentaram anemia e 60,8%(59) tinham valores normais de hemoglobina. A presença de anemia em cada grupo etário correspondeu a 80% dos lactentes (4/5), 29,6% dos pré-escolares (16/54), 34,6% dos escolares (9/26) e 75% dos adolescentes (9/12). A distribuição dos valores de hemoglobina, de acordo com a faixa etária e a presença ou ausência de anemia nos diferentes grupos etários, pode ser observada nas figuras 2 e 3 respectivamente. Em relação à intensidade, verificou-se que em 71% dos casos houve anemia leve, em 23,7% deles foi moderada, e grave em apenas 5,3% dos mesmos. Comparando-se o percentual de anemia em relação ao sexo, constatou-se que 60,5% das crianças que tinham anemia pertenciam ao sexo masculino, enquanto 39,5% pertenciam ao sexo feminino, concluindo-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,07$).



1 – Lactentes 2- Pré-escolares 3-Escolares 4- Adolescentes

Figura 2. Distribuição dos valores de hemoglobina das crianças com AIDS, segundo a faixa etária. SAEAP-HIJG. Florianópolis, junho a outubro de 1999.

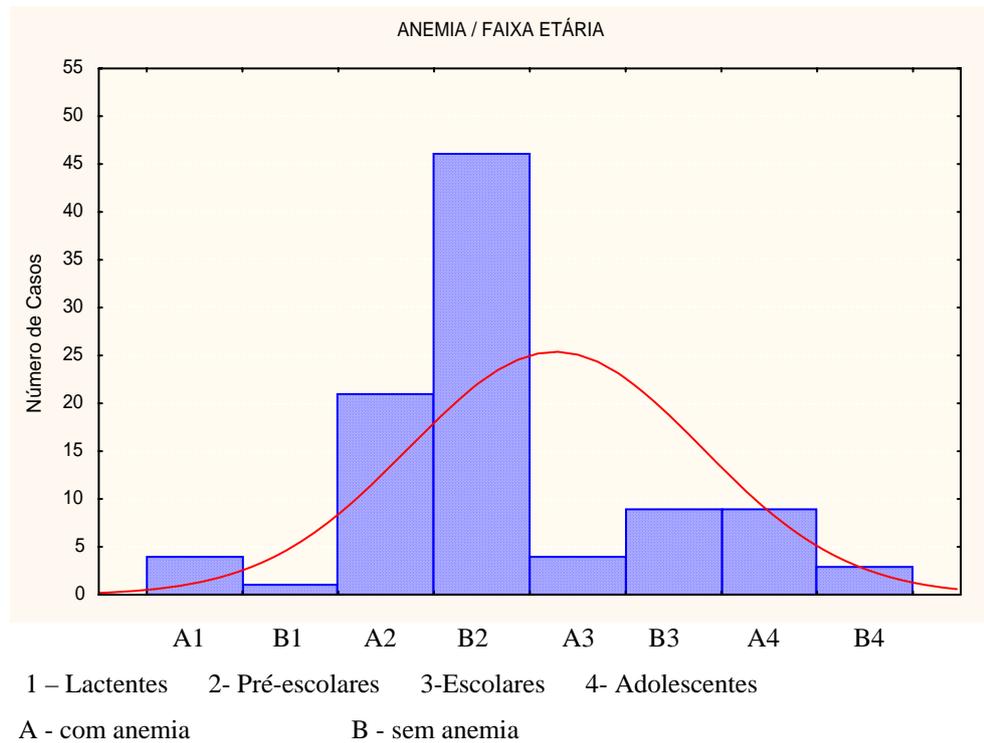


Figura 3. Presença ou ausência de anemia nas crianças com AIDS, segundo a faixa etária. SAEAP-HIJG. Florianópolis, junho a outubro de 1999.

Naquelas crianças que tinham anemia o comprometimento imunológico grave ocorreu em 26,3% dos casos, correspondendo à 10,3% dos pacientes estudados, enquanto naqueles sem anemia o mesmo verificou-se em apenas 13,5% dos casos (Tabela V). Já a ocorrência de anemia e depleção importante da massa magra foi de 34,2% dos pacientes, representando 13,4% dos indivíduos avaliados, enquanto nos casos sem anemia o mesmo correspondeu a 22% das crianças analisadas (Tabela VI).

Tabela V. Presença de anemia em relação ao estado imunológico. SAEAP-HIJG. Florianópolis, junho a outubro de 1999.

Estado Imunológico	Anemia					
	presente		ausente		Total %	
	n	%	n	%	n	%
CI 1	17	44,7	34	57,6	51	52,6
CI 2	11	28,9	17	28,8	28	28,9
CI 3	10	26,3	8	13,5	18	18,5
Total	38		59		97	100,0

CI 1 - Sem Comprometimento Imunológico

CI 2- Comprometimento Imunológico Moderado

CI 3- Comprometimento Imunológico Grave

n- número de casos %- percentual

Tabela VI. Presença de anemia em relação ao comprometimento da massa magra. SAEAP-HIJG. Florianópolis, junho a outubro de 1999.

Massa magra	Anemia					
	presente		ausente		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sem comprometimento	25	65,8	46	78,0	71	73,2
Comprometimento importante	13	34,2	13	22,0	26	26,8
Total	38	39,2	59	60,8	97	100

Entre as crianças estudadas, 55,7% (54) haviam usado ferro, 3,1% (3) haviam recebido hemotransfusão e 15,5% (15) delas realizado ambos, correspondendo à 74,2% do total dos casos, que ocorreu 1 mês a 5 anos antes do estudo. Somente 25,8% (25) dos indivíduos estudados não tinham sido submetidos a nenhuma das intervenções (Apêndice VI).

Na análise dos exames laboratoriais que avaliaram o ferro, o valor médio encontrado do ferro sérico foi de 122ug/dl, com mediana de 110ug/dl e desvio padrão de 55,1ug/dl. Os resultados mostraram que 93,8% (91) das crianças apresentaram valores de ferro ≥ 50 ug/dl e apenas 6,2% (6) tinham valores < 50 ug/dl. Apenas 2,8% (2/72) das crianças que receberam ferro e/ou hemotransfusão tiveram valores de ferro sérico baixo, enquanto o mesmo ocorreu em 12% (3/25) dos indivíduos que não haviam recebido (Apêndice VI). Analisando pelo teste do Qui-quadrado, não houve diferença significativa ($p=0,20$) para os valores anormais do ferro sérico entre os grupos.

Os resultados encontrados para a capacidade total de ligação do ferro mostraram que 52,6% (51) das crianças tinham CTLF > 400 ug/dl e 47,4% (46) apresentaram CTLF ≤ 400 ug/dl.

No grupo que recebeu ferro, 56,9% (41) tinha CTLF aumentada, enquanto 40% (10) do grupo que não recebeu ferro apresentou aumento da CTLF (Apêndice VII). O teste do Qui-quadrado não mostrou haver diferença significativa ($p= 0,14$), para os valores de CTLF encontrados, entre os grupos.

A saturação de transferrina apresentou valor médio de 36,2% e desvio padrão de 25%, verificando-se que cerca de 10,3% (10) das crianças da amostra apresentaram saturação menor que 12%. Das crianças submetidas ao uso de ferro e/ou hemoderivados, 11,1% (8) apresentaram saturação de transferrina $< 12\%$, enquanto 8% (2) das que não os havia utilizado evidenciaram esta alteração (Apêndice VIII). Também não foi verificada diferença estatisticamente significativa ($p=0,95$) entre elas.

A zincoprotoporfirina mostrou um valor médio de 49,1 umol de ZPP/mol de heme, com um desvio padrão de 23,2 e uma mediana de 43 umol de ZPP/mol de heme. Dos indivíduos analisados, 7,2% tinham ZPP > 80 umol de ZPP/mol de heme. Do grupo A, 8,3% apresentaram ZPP > 80 umol de ZPP/mol de heme, enquanto em somente 4% do grupo B foi encontrado este resultado (Apêndice IX). Mais uma vez não houve diferença estatística significativa ($p=0,78$) entre o grupo A e B.

Apenas 2,1% das crianças apresentaram o valor da CTLF > 400ug/dl associado à ZPP > 80 umol de ZPP/mol de heme e à saturação de transferrina <12%, que correspondendo a 1 lactente e 1 pré-escolar.

Em relação à ferritina, o estudo demonstrou que o valor médio foi de 40,9 ug/l com um desvio padrão de 43 ug/l. Das crianças estudadas, 91,8% mostraram valores normais de ferritina, 4,1% (4) apresentaram ferritina < 10 ng/ml, que de acordo com a faixa etária distribuíram-se em 3 (75%) pré-escolares e 1 (25%) escolar. No grupo A, 5,5% apresentaram ferritina baixa, enquanto no grupo B nenhuma criança mostrou ferritina <10ng/ml (Apêndice X). Não foi possível a aplicação do teste estatístico devido à baixa frequência desta alteração nas crianças estudadas.

A deficiência de ferro foi constatada em 6,2% dos casos estudados.

Entre as criança que tinham anemia apenas 10,5% (4/38) apresentaram deficiência de ferro.

Os resultados dos indicadores laboratoriais do ferro podem ser melhor analisados na tabela abaixo (Tabela VII).

Tabela VII - Valores dos indicadores laboratoriais de ferro das crianças com AIDS. SAEAP-HIJG. Florianópolis-SC, junho a outubro de 1999.

Variáveis laboratoriais	Valores de Referência	N^o casos	%
Ferro –Fe (ug/dl)	Fe < 50 ⁽⁸⁹⁾	6	6,2
	Fe ≥ 50	91	93,8
Capacidade total de ligação do ferro – CTLF (ug/dl)	CTLF ≤ 400	46	47,4
	CTLF > 400	51	52,6
Saturação da Transferrina –ST (%)	ST <12	10	10,3
	ST ≥ 12	87	89,7
Zincoprotoporfirina –ZPP (umol ZPP/mol heme)	ZPP ≤ 80	90	92,8
	ZPP > 80	7	7,2
Ferritina- Ft (ng/ml)	Ft <10	4	4,1
	10 ≤ Ft ≤ 100	89	91,7
	Ft >100	4	4,1

Para a estimação dos parâmetros, à um nível de confiança de 95%, utilizou-se o procedimento de estimação por intervalo de confiança (IC de 95%) para as variáveis categóricas em estudo. Os intervalos de confiança foram, para a frequência de anemia, de 29-49%; para a massa magra, de 17-35%; para o comprometimento imunológico grave, de 10 a 26%; e para a deficiência de ferro, de 1 a 11%.

Ao avaliar-se o diagrama de dispersão das variáveis principais contínuas, concentração sérica de hemoglobina, capacidade total de ligação do ferro, ferritina e zinco protoporfirina; percentual de células CD4⁺ e de saturação da transferrina; e área muscular do braço, observou-se que a melhor correlação existente foi negativa, entre a hemoglobina e a ZPP. Ainda, demonstrando correlações muito fracamente negativas, a hemoglobina e a CTLF; e muito fracamente positiva da hemoglobina e da área muscular do braço, bem como com o percentual de CD4, e muito fracamente positiva da hemoglobina com a saturação de transferrina. Não ocorreu correlação entre a hemoglobina e a ferritina. A ferritina também não demonstrou correlação com as demais variáveis, exceto por uma fraca correlação negativa com a ZPP e muito fracamente negativa com a CTLF. Quanto a ZPP, também apresentou uma correlação fracamente negativa com a saturação de transferrina, muito fracamente negativa com a área muscular do braço e percentual de CD4 e muito fracamente positiva com a CTLF (Figura 4).

Na análise fatorial, utilizou-se o procedimento dos componentes principais, com o objetivo de identificar conjuntamente a associação de variáveis contínuas. Considerando-se os fatores 1 e 2 com variância explicada de 29% e 19%, respectivamente, verificou-se a formação de três grupos de variáveis associadas : número percentual de células CD4, hemoglobina e saturação de transferrina; ZPP e CTLF; e área muscular do braço e ferritina. Para esta análise foram excluídas 4 crianças com valores discrepantes em relação à ferritina e à saturação de transferrina (Figura 5).

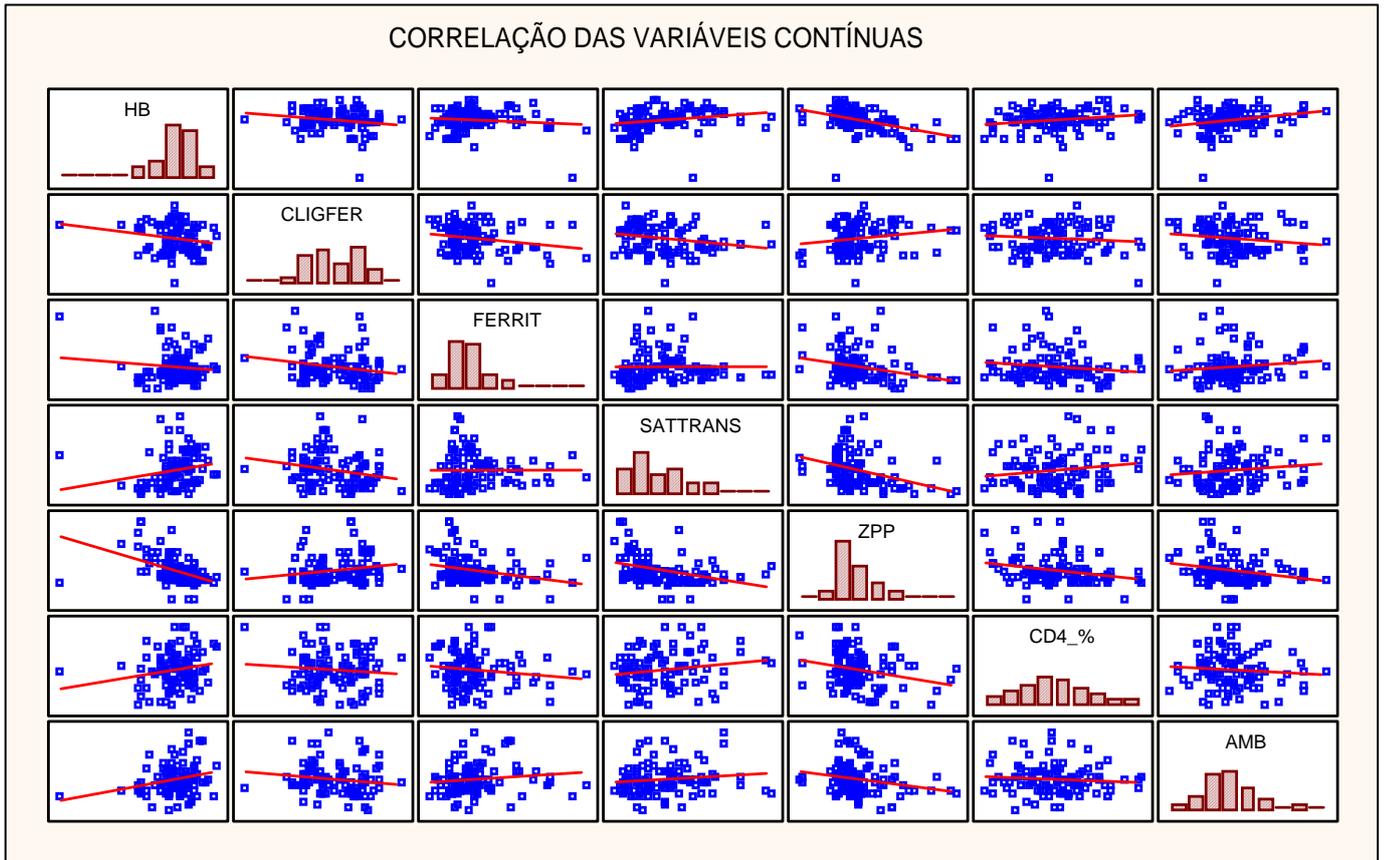


Figura 4 . Correlação dos valores contínuos das variáveis concentração sérica de hemoglobina, capacidade total de ligação do ferro, ferritina e zincoprotoporfirina, percentual de saturação da transferrina, percentual de CD4⁺ e área muscular do braço, das crianças com AIDS.

Legenda

HB - Hemoglobina
CLIGFER - Capacidade total de ligação do ferro
FERRIT - Ferritina
SATTRANS - Saturação da transferrina
ZPP - Zincoprotoporfirina
CD4 % - Percentual de CD4⁺
AMB - Área muscular do braço

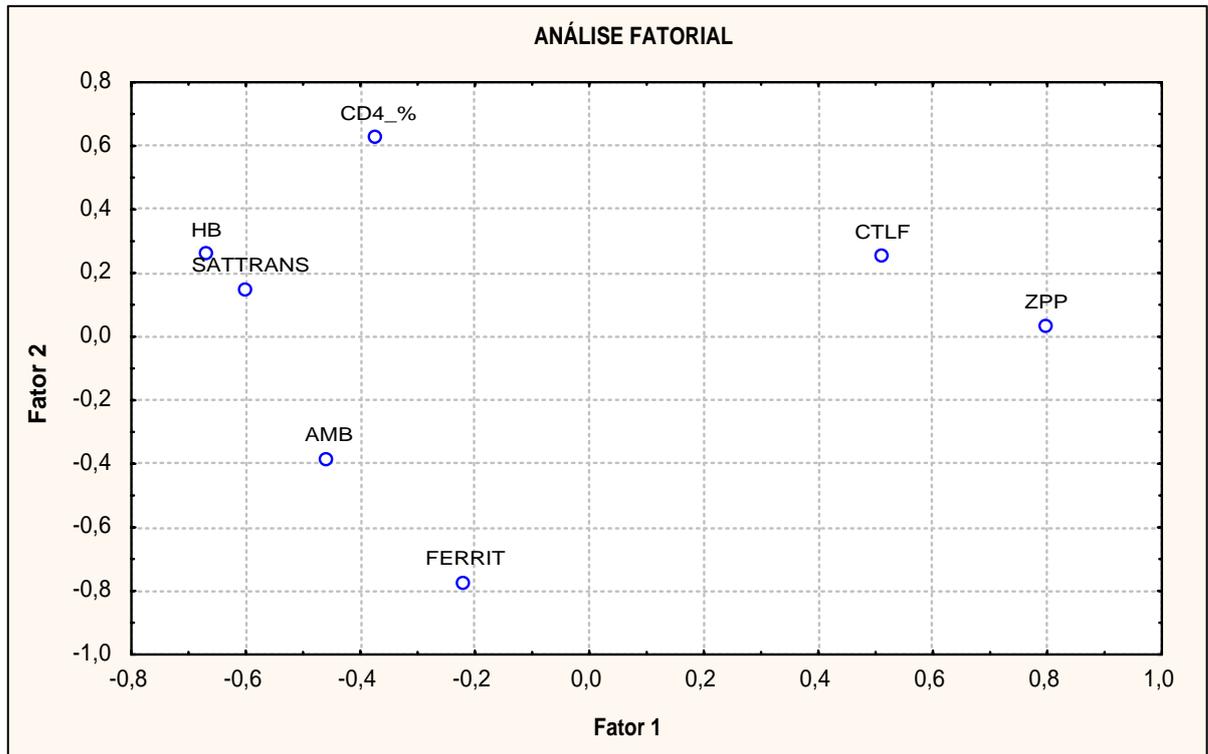


Figura 5. Agrupamento entre os componentes principais, sob dois fatores, fornecidos pelas variáveis contínuas das crianças do SAEAP-HIJC, Florianópolis, junho a outubro de 1999.

Legenda

- HB - Hemoglobina**
- CTLF - Capacidade total de ligação do ferro**
- FERRIT - Ferritina**
- SATTRANS - Saturação da transferrina**
- ZPP - Zinco protoporfirina**
- CD4 % - Percentual de CD4⁺**
- AMB - Área muscular do braço**

Para investigar a associação entre as variáveis anemia, estado imunológico, massa magra, escore Z do peso e escore Z da altura, consideradas conforme suas categorias, estas 5 variáveis independentes resultaram em 11 categorias, às quais foi aplicada a análise de correspondência múltipla (ACM), com o objetivo de verificar a associação entre as mesmas, segundo as suas características.

Os resultados da ACM, para todas as dimensões possíveis, demonstraram que, da primeira dimensão, extraiu-se a maior parte da informação, isto é, obteve-se o maior percentual de inércia, correspondendo a 40% da inércia total. Quando associado à segunda dimensão, o percentual de inércia aumentou para 61%.

As figuras geradas dos valores de origem e inércia, para todas as dimensões das 11 variáveis independentes, sob as duas primeiras dimensões, auxiliaram a evidenciar o comportamento das suas categorias.

Na análise da tabela de frequências, ou tabela de Burt (Apêndice XI), verificou-se sua estrutura claramente definida, com uma tabulação cruzada de todas as categorias das variáveis em estudo.

Entretanto, os dados gerados pela ACM demonstraram um comportamento de associação em relação às variáveis principais HB1 (com anemia) e HB0 (sem anemia) e as demais variáveis. Houve uma associação entre a anemia e o comprometimento imunológico grave, a depleção importante da massa magra e o comprometimento importante estatural. Também existiu uma tendência à associação entre a anemia e o comprometimento ponderal importante. Mas houve, principalmente, uma forte associação entre a ausência de anemia e o não comprometimento importante tanto ponderal quanto estatural, a ausência de depleção importante de massa magra e a ausência de comprometimento imunológico. Já o comprometimento imunológico moderado pareceu comportar-se igualmente tanto para a presença quanto para a ausência de anemia, mostrando ser uma variável independente, sem nenhuma associação com as demais variáveis (figura 6).

As variáveis que indicavam o estado de ferro, que eram a ferritina ou a combinação da saturação de transferrina, zincoprotoporfirina e CTF, não foram analisadas na associação categórica devido à baixa representatividade das categorias que demonstraram alteração, não sendo possível a aplicação da ACM.

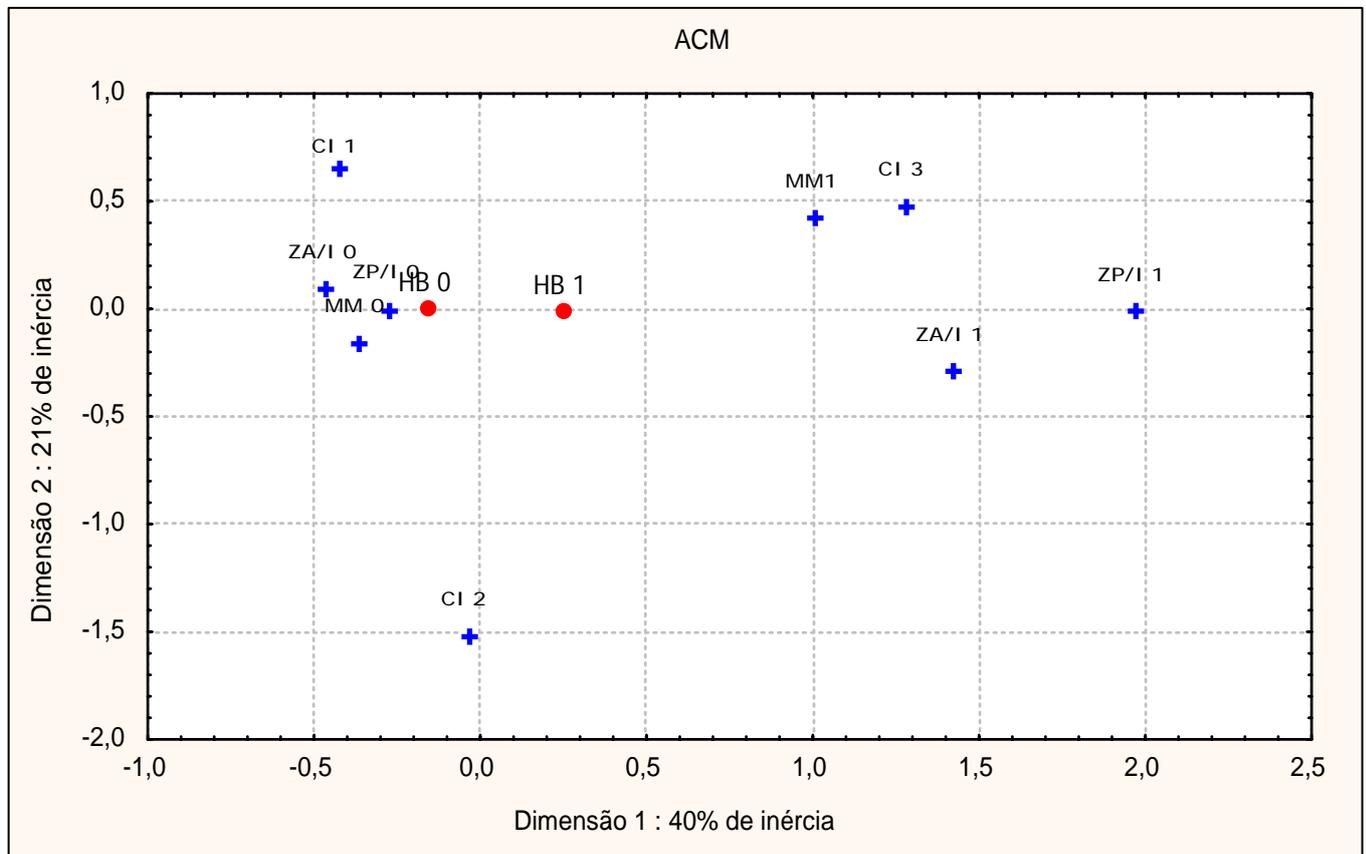


Figura 6. Agrupamento entre as categorias das variáveis, fornecido pelos valores de origem e de inércia, sob duas dimensões. Crianças do SAEAP-HIJG, Florianópolis, junho a outubro de 1999.

Legenda

- CI 1 - Sem comprometimento imunológico
- CI 2 - Moderado comprometimento imunológico
- CI 3 - Grave comprometimento imunológico
- HB 0 - Sem anemia
- HB 1 - Com anemia
- MM 0 - Sem depleção importante da massa magra
- MM 1 - Com depleção importante da massa magra
- ZPI 0 - Escore Z do peso para a idade ≥ -2
- ZPI 1 - Escore Z do peso para a idade < -2
- ZAI 0 - Escore Z da altura para a idade ≥ -2
- ZAI 1 - Escore Z da altura para a idade < -2

DISCUSSÃO

As crianças infectadas pelo HIV apresentam uma deterioração imunológica de intensidade variável, tornando-se mais suscetíveis às infecções oportunistas, o que, associado à disseminação celular do vírus para os diversos tecidos, reflete o amplo espectro de manifestações e a progressiva evolução clínica característica da AIDS, que se traduz pelo desenvolvimento de múltiplas disfunções orgânicas e complicações, culminando no óbito.

O tempo de evolução, durante o desenvolvimento dos diversos estágios da doença, é bastante variável. Estudos mostraram que as crianças infectadas verticalmente pelo HIV, desde que adequadamente tratadas e controladas, apresentaram uma média de sobrevida de 8 a 9,4 anos e demonstraram que havia 50% de chance de sobrevida maior de 5 anos após o diagnóstico.^{23,114}

A idade média encontrada nas crianças deste estudo mostrou-se um pouco menor da encontrada na literatura, foi de 70,8 meses(5,9 anos) com mediana de 65 meses e desvio padrão de 32,8 meses, com discreto predomínio do sexo masculino, 56,7%, sobre o feminino, 43,3 %. Uma vez que os casos adquiriram a infecção no período perinatal, e que 61,8 % eram maiores de 5 anos, a determinação indireta da chance de sobrevida demonstrou ser semelhante à esperada.

Quanto à distribuição segundo a faixa etária, mostrou-se semelhante em ambos os sexos e foi verificado que houve predominância de 55,7% das crianças no grupo de pré-escolares. Isto provavelmente se deve aos consideráveis avanços que ocorreram em relação a esta infecção nos últimos anos, desde a melhor compreensão da sua patogênese, possibilidade de diagnóstico e tratamento mais precoces tendo em vista a disponibilidade de melhores recursos e monitorização mais efetiva destas crianças e, finalmente, devido ao desenvolvimento da terapia antiretroviral altamente eficaz.^{2,115} O pequeno número de lactentes observado, cerca de 5,1% dos casos, pode ter sido consequência, além da idade limite inferior de 18 meses para a inclusão no estudo, das recomendações de uso da zidovudina (AZT) no período perinatal, que foram melhor estabelecidas a partir de 1995, reduzindo-se, assim, o número de crianças infectadas verticalmente.¹¹⁵ A efetividade destas

medidas de prevenção, como relatado em estudos observacionais, contribuiu para a redução da taxa de transmissão perinatal do HIV de 38% para 5%.^{15,16,17, 116}

Estudos demonstraram que a maioria das crianças com AIDS mostravam algum grau de comprometimento do seu estado nutricional durante o curso da doença.¹¹⁷ Um estudo multicêntrico, realizado nos Estados Unidos, avaliando os efeitos da zidovudina em crianças com AIDS, encontrou que 80 % destas apresentaram o peso abaixo do vigésimo quinto percentil.¹¹⁸

Outro estudo demonstrou que a terapia antiretroviral combinada alterou consideravelmente o curso da infecção pelo HIV, reduzindo inclusive a incidência dos distúrbios nutricionais a ela relacionados.¹¹⁹

No presente estudo, apenas 12,4% dos indivíduos estudados apresentaram desnutrição moderada à grave, com importante comprometimento do seu estado nutricional.

A menor frequência de comprometimento nutricional importante encontrada neste estudo novamente demonstrou tratar-se de um grupo seletivo de pacientes que apresentava-se clinicamente controlado, como foi verificado em outros estudos. Isto refletiu a estabilidade da doença, visto que as alterações do peso determinariam um comprometimento mais agudo do estado nutricional, possivelmente conseqüente a infecções oportunistas intercorrentes e/ou progressão da enfermidade.

Os importantes avanços que ocorreram na última década, tanto relacionados à detecção precoce da infecção, quanto ao desenvolvimento de novas e potentes drogas antiretrovirais, possibilitaram à AIDS transformar-se numa doença controlável, pois minimizaram a intensidade de comprometimento dos indivíduos afetados e reduziram a sua morbidade e mortalidade, permitindo, assim, uma relativa estabilidade da doença. Em vista disto, atualmente, a AIDS apresenta-se como uma doença crônica.

O escore Z da altura para a idade menor do que -2 desvio padrão foi encontrado em 24,7% das crianças do presente estudo, e apenas 3% de todas elas tiveram um importante comprometimento do peso para a altura, demonstrando a repercussão nutricional a longo prazo com o predomínio do déficit estatural em relação ao ponderal, caracterizando o esperado para uma doença de padrão crônico.

Sabe-se que a caquexia se refere à perda inapropriada e preferencial da massa magra em relação à massa gorda, com ou sem concomitante perda de peso, e estaria relacionada à ação de mediadores químicos como o fator de necrose tumoral e a

interleucina-1. Estas citocinas exercem efeitos catabólicos nas enfermidades inflamatórias, infecciosas e consumptivas.¹²⁰ Níveis elevados destas têm sido relatados em pacientes com AIDS.¹²¹

Estudos em adultos mostraram que as alterações da composição corporal são melhores indicadores da depleção da massa celular e evidenciam mudanças mais precoces no paciente que apresenta AIDS, correlacionando-se com a sobrevida encontrada nestes.^{101,122}

Um trabalho de avaliação da composição corporal que utilizou as medidas da prega cutânea tricípital e circunferência do braço, em crianças nascidas de mulheres infectadas pelo HIV, constatou que a massa magra era significativamente menor no grupo infectado do que naquele que tinha sorovertido.¹²³

Um grupo de estudo utilizando técnicas mais avançadas, como a densitometria óssea e a determinação do potássio corporal total marcado (K^{40}), analisou a composição corporal de crianças pré-púberes, que apresentavam falência de crescimento associada ao HIV, e também verificou que ocorreu a diminuição da massa magra com preservação da massa gordurosa.¹²⁴

No presente estudo, observou-se que 25,8% das crianças apresentaram depleção importante da massa magra, trazendo repercussões à composição corporal de um quarto dos indivíduos estudados, o que aproximou-se do encontrado na avaliação estatural, mostrando evidências de uma correlação entre a qualidade e a duração do comprometimento do estado nutricional. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos, $p=0,07$. Em relação à faixa etária, a avaliação da frequência de indivíduos comprometidos, individualizada em cada grupo, mostrou um maior acometimento do grupo de lactentes. Apenas 8,2% dos casos estudados tinham depleção da massa gorda, o que correspondeu aos poucos estudos realizados em crianças, disponibilizados na literatura.

A classificação da doença no grupo pediátrico seguindo as últimas recomendações do CDC, utilizando os diversos parâmetros para agrupar os indivíduos nas distintas categorias, não refletiu o seu estágio clínico e imunológico durante o período de estudo, pois, segundo as atuais determinações, a reclassificação da criança para uma categoria de menor gravidade não pode ocorrer, mesmo que os seus estados clínico e imunológico melhorem. A contagem dos linfócitos CD4 tem sido o foco central do controle clínico desde as primeiras descrições da infecção pediátrica pelo HIV, baseada no reconhecimento

dos valores de linfócitos CD4 específicos para a idade, em crianças não infectadas pelo HIV¹²⁵ e, posteriormente, na determinação dos valores de referência associados à deterioração imune e à progressão clínica da doença.^{92,93, 126} Muitos autores recomendam o uso isolado ou associado do percentual dos linfócitos CD4, pois eles são valores ajustados para a idade, possuindo menor variabilidade a ela relacionada.¹²⁷ A contagem de células CD4 permanece sendo um bom marcador de valor prognóstico nas crianças que apresentam AIDS, demonstrando ser uma variável significativa e independente, semelhante à quantificação plasmática de RNA,¹²⁸ e foi utilizada na atual pesquisa para a avaliação de gravidade da doença no grupo estudado.

A média de CD4⁺ encontrada situou-se dentro da normalidade e foi de 25,4%. Não ocorreu comprometimento imunológico em 52,6% dos casos, 28,9% tinham comprometimento imunológico moderado. Somente 18,5% das crianças apresentaram comprometimento imunológico grave, com predomínio estatisticamente significativo do sexo masculino ($p= 0,01$), que correspondeu a 72% dos casos. Também evidenciou-se que o comprometimento imunológico grave demonstrou uma relação direta com a faixa etária, mostrando uma maior intensidade com a progressão da faixa etária dos indivíduos estudados.

O pequeno número de casos que ocorreu com comprometimento imunológico grave deu-se, provavelmente, ao fato de que as crianças deste estudo encontravam-se estáveis, em boas condições clínicas, submetidas a um padrão de atendimento qualificado, através de monitorização contínua e tratamento global efetivo, instituídos desde estabelecido o risco ou o diagnóstico. Isto mostrou, como referenciado em outros estudos, ser um fator essencial para a estabilização e controle da enfermidade, responsável pela diminuição do número de complicações e internações relacionadas ao HIV, com repercussões favoráveis ao custo social e econômico.^{129,130}

Dentro do diversificado espectro de complicações imunológicas, infecciosas e neoplásicas que acometem o indivíduo infectado pelo HIV, apesar das infecções oportunistas serem a principal preocupação durante o desenvolvimento desta afecção, a anemia tem sido observada precocemente como uma outra condição clínica associada à AIDS.^{131,132,133}

Embora a anemia raramente seja uma complicação relacionada à morte, ela demonstrou aumentar significativamente a morbidade na população que se apresentou infectada pelo vírus da imunodeficiência humana. Ela desenvolve-se, na maioria dos

indivíduos, durante o curso da enfermidade, inclusive no seu estágio inicial, e a sua intensidade geralmente reflete a gravidade da doença.^{26,29,81,133,134}

A incidência de anemia relatada em adultos variou de 10%, nos indivíduos assintomáticos, como verificado num estudo onde 92% dos pacientes apresentaram valores normais de hemoglobina, até 70 a 95% nos casos com doença mais grave.^{26,27,28,29,30} Os estágios mais avançados desta enfermidade apresentaram-se associados à diminuição dos níveis de hemoglobina, que pareceram significativamente relacionados à rápida progressão da AIDS.^{134,135} Por outro lado, a incidência de anemia verificada em crianças, na literatura, variou de 16% a 94%.^{25,31,32} Vários autores têm relacionado a intensidade da anemia como fator prognóstico da AIDS.^{134, 136}

Um estudo de coorte, que avaliou 6.725 adultos portadores do HIV na Europa, evidenciou que 40,4% tinham níveis normais de hemoglobina, 58,2% anemia leve e 1,4% dos casos anemia grave (<8g/dl). Após 12 meses de seguimento, 40,8% dos pacientes que tinham anemia grave evoluíram para o óbito, enquanto o mesmo ocorreu em apenas 15,9% dos que apresentaram anemia leve e em 3,1% daqueles que não tinham anemia.¹³⁷

Um projeto epidemiológico delineado nos Estados Unidos que avaliou 32.867 adultos e adolescentes infectados pelo HIV, demonstrou que a incidência de anemia, no período de um ano, foi de 36,9% para as pessoas que apresentavam uma ou mais doenças oportunistas que definem a AIDS, 12,1% para os pacientes com comprometimento imunológico grave, mas clinicamente sem AIDS, e de 3,2% para aqueles sem AIDS clínica ou imunológica. O risco de morte era 148% maior para aqueles que desenvolveram anemia e tinham supressão imunológica grave, no início da análise de sobrevivência, enquanto para aqueles que não tinham comprometimento imunológico ou o mesmo era moderado, este risco reduzia-se para 56% , e foi 170% maior para aqueles indivíduos que não conseguiram recuperar-se da anemia em relação aos que conseguiram.¹³⁸

Na população pediátrica existem poucos estudos. Uma pesquisa italiana, de seguimento de 1.887 crianças nascidas de mães HIV positivas, verificou que 81,8% das 529 crianças infectadas desenvolveram sinais associados ao HIV num período de cinco meses, e estes apareceram mais precocemente em 19,2% das crianças que morreram de doenças relacionadas ao HIV do que naquelas que ainda viviam. Na análise multivariada, a anemia demonstrou ter sido um fator significativo, independente e preditivo negativo de sobrevivência.²³

Um estudo longitudinal avaliou o perfil hematológico de 100 crianças sintomáticas infectadas pelo HIV, considerando como anemia o hematócrito menor do que 33% para a faixa etária estudada, idades entre 2 meses a 8 anos, e relatou a sua ocorrência em 94% dos casos. Eles observaram que 21% dos pacientes apresentaram anemia grave, hematócrito menor que 25%, o que mostrou associação com um curso rapidamente fatal da doença, pois 91% destas crianças evoluíram para o óbito num período de 7 meses. Entretanto, todos estes pacientes tinham infecções oportunistas.³²

Um outro estudo, retrospectivo, verificou que 64% das crianças infectadas pelo HIV apresentaram anemia, sendo grave em 16,6% dos casos.³³

No presente estudo, constatou-se que a frequência de anemia foi menor. A maioria das crianças, equivalente a 60,8% (59), apresentaram valores de hemoglobina normais, enquanto 39,2% (38) dos casos tinham anemia, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os sexos, $p=0,07$. Quando avaliamos a faixa etária verificamos que houve predomínio de anemia no grupo de pré-escolares, correspondendo a 42,1% dos casos, sendo que este foi o grupo que apresentou o maior número absoluto de crianças no estudo (54/97), porém, ao explorar-se individualmente cada grupo, observou-se que a maior proporção de pacientes anêmicos situou-se no grupo de lactentes e adolescentes, o que vai ao encontro do descrito na literatura para indivíduos normais, já que estas faixas de idade representam os períodos de maior risco para a ocorrência de anemia carencial, devido às maiores necessidade de nutrientes para a manutenção adequada da eritropoese, conseqüentes à maior velocidade de crescimento.

Em relação à intensidade, 71% (27) dos pacientes demonstraram anemia leve, 23,7% (9) anemia moderada e apenas 5,3% (2) deles apresentaram anemia grave ($Hb < 8g/dl$), esta última correspondendo à 1/3 do encontrado por Mueller²⁵.

O comprometimento imunológico grave ocorreu em 26,3% dos indivíduos com anemia, o dobro comparado à literatura. No entanto, o mesmo não demonstrou relacionar-se à intensidade da anemia, haja vista que apenas 33,3% dos pacientes que tinham anemia moderada e nenhum daqueles que apresentaram anemia grave mostraram supressão imunológica grave. Das crianças que apresentaram anemia grave, uma pertencia ao grupo de lactentes e a outra ao de pré-escolares, e ambas tinham depleção importante da massa magra.

Deve-se considerar que a baixa incidência de anemia verificada no presente estudo, e a sua ocorrência em menor intensidade na grande maioria dos casos, relacionou-se

parcialmente ao fato deste grupo ter sido selecionado livre de infecção associada, no momento da pesquisa, além de apresentar-se com a doença de base controlada.

Nos últimos anos, foram realizadas várias tentativas de avaliação do impacto negativo da anemia nos indivíduos HIV positivos. Um destes estudos, realizado em crianças, mostrou que os pacientes infectados pelo HIV tinham risco significativamente maior de menor sobrevida.¹³⁹ Entretanto, a coexistência de anemia e outros fatores complicadores associados à AIDS avançada poderiam estar relacionados, nos estudos que demonstraram a coincidência de anemia e pior prognóstico, a um viés de seleção.

Apesar da etiologia da anemia ser multifatorial, nas pessoas infectadas pelo HIV, estudos têm tentado demonstrar que desordens tratáveis da produção dos eritrócitos, como a deficiência de ferro, tiveram alguma influência na sua ocorrência, alguns verificando, ainda, a associação com a má absorção intestinal deste micronutriente.

Existem evidências da ocorrência de má absorção intestinal de ferro em crianças portadoras de AIDS.¹⁴⁰

Um grupo de autores relatou que a má absorção de ferro nas crianças sintomáticas infectadas pelo HIV, com idades entre 3 e 156 meses, ocorreu em 62% (44/71) dos casos, mostrando maior prevalência do que os outros nutrientes avaliados (gordura, proteína e carboidratos), demonstrando estar significativamente associada à deficiência de ferro, que foi avaliada por meio da aferição dos níveis de ferro sérico, e verificada em 77% dos casos que tinham má absorção. Além disto, a maioria dos que apresentaram deficiência de ferro, 70% dos pacientes, também tinham anemia, porém não houve associação significativa entre estes dois últimos.⁴³

Embora os estudos de avaliação do estado de ferro nos pacientes portadores de AIDS mostrem-se bastante limitados na literatura, principalmente em crianças, a deficiência de ferro tem sido descrita em pacientes infectados pelo HIV.^{30,132,141}

Um estudo comparando 59 adultos infectados pelo HIV e 29 controles analisou os níveis séricos de vários micronutrientes, inclusive o ferro. Foi constatado que 78% dos pacientes infectados que foram avaliados apresentaram níveis de ferro baixos e também houve diferença significativa entre os menores valores de ferro encontrados nos indivíduos infectados pelo HIV e os controles.¹⁴²

Este estudo demonstrou que, na avaliação dos níveis de ferro sérico, apenas 6,2% das crianças apresentaram valores anormalmente baixos (<50ug/dl) e 93,8% tinham valores normais, não havendo diferença significativa entre o grupo que utilizou e o que não

utilizou ferro ou hemoderivados, $p=0,20$. A frequência encontrada nesta pesquisa diferiu da relatada na literatura, pois tratava-se de um grupo de crianças que se mantinha em rigoroso controle clínico, seguindo as recomendações terapêuticas indicadas, e a maioria apresentou melhora do seu estado clínico e/ ou imunológico após iniciado o tratamento, como relatado em muitos estudos.^{119,143,144}

Num trabalho recente, que avaliou crianças com AIDS e comprometimento clínico moderado a grave e/ou imunológico grave, constatou-se que o comprometimento da função intestinal estava diretamente relacionado à deficiência de ferro, que ocorreu em 70% dos casos. Todos estes indivíduos apresentaram completa normalização da sua função intestinal e a recuperação da deficiência deste micronutriente, associadas ao aumento do número de suas células CD4, após 6 meses do uso da terapia combinada com ritonavir.¹⁴⁴

Entretanto, o diagnóstico de deficiência de ferro, utilizando apenas o ferro sérico como indicador laboratorial do estado de ferro, pode ser um fator de confusão, uma vez que a própria doença, pelo bloqueio de ferro no sistema reticuloendotelial (SRE), determina níveis séricos anormalmente baixos deste mineral, que poderiam se normalizar devido à sua liberação, após o início da terapia antiretroviral efetiva e controle da doença.

Desde as primeiras investigações e apesar dos avanços ocorridos para melhorar a avaliação do estado de ferro, não existe ainda um parâmetro único que possa ser considerado isoladamente como apropriado para avaliar a deficiência de ferro, mesmo em crianças saudáveis.^{145,146} Isto torna-se especialmente importante na AIDS, uma doença crônica onde ocorrem alterações no metabolismo do ferro que determinam mudanças em alguns dos seus indicadores laboratoriais comuns ao encontrado na sua deficiência. Foi demonstrado que os macrófagos têm um importante papel nestes processos, respondendo ao estímulo inflamatório com a retenção do ferro derivado do catabolismo dos eritrócitos.⁵⁴ As citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) alfa e a interleucina 1(IL-1), mostraram contribuir para este efeito, pois elas podem reduzir a liberação de ferro dos macrófagos, provavelmente como resultado do aumento da transcrição da ferritina.⁷⁸

Além disto, cada um dos testes representa a informação de determinada etapa do metabolismo do ferro. O ferro sérico, a CTF e a saturação de transferrina fornecem a avaliação do suprimento corrente de ferro aos tecidos. E a zincoprotoporfirina é o indicador do fornecimento de ferro para o eritrócito, e abrange a avaliação numa etapa posterior à ferritina ou ao ferro sérico, uma vez que é a combinação do zinco com a protoporfirina IX, na ausência do ferro, na fase final da síntese do heme.^{145,147,148}

Os estudos sobre o ferro no paciente HIV com anemia geralmente mostraram o padrão de anemia das doenças crônicas, apresentando ferro sérico e saturação de transferrina baixos e zinco protoporfirina elevada, semelhantemente ao encontrado na deficiência de ferro. A capacidade total de ligação do ferro, ao contrário, encontrou-se reduzida. Já a ferritina pode apresentar-se normal ou elevada.^{29,141,149}

Não foram encontrados na literatura estudos específicos de avaliação do estado de ferro, utilizando todos os seus indicadores séricos, no paciente com AIDS. A maioria dos trabalhos existentes, nos indivíduos infectados pelo HIV, sobre as alterações do metabolismo do ferro, são estudos de avaliação medular, às vezes, comparando os achados com alguns indicadores séricos do estado do ferro.

O mais freqüentemente descrito foi o bloqueio da liberação do ferro pelo SRE, relatado em 50 a 65% dos pacientes, que se relacionou a estágios mais avançados da enfermidade ou infecções oportunistas.^{28,149,150,151,152}

Por outro lado, outros estudos retrospectivos, também avaliando os depósitos de ferro medular, verificaram que a variação da freqüência de depleção medular do ferro mostrou-se bastante ampla em pacientes com AIDS, variando de 0,33% a 50% dos achados em adultos.^{82,151,152,153}

Uma pesquisa semelhante realizada em crianças constatou que a deficiência de ferro medular ocorreu em 44% dos casos, mostrando-se usualmente relacionada a níveis normais baixos ou diminuídos de ferro e saturação de transferrina.³³

Porém, a utilização da biópsia medular, apesar de ser considerada padrão ouro de referência para a avaliação das reservas de ferro, é um exame altamente invasivo e de elevado custo, portanto, método não aplicável para utilização como exame de rotina, devendo ficar reservada às indicações específicas.

Nesta pesquisa, o estado de ferro foi analisado utilizando-se somente os indicadores laboratoriais do sangue periférico, considerando-se a ferritina baixa como depleção das reservas de ferro e a associação da diminuição da saturação de transferrina à CTLF e ZPP elevadas, como deficiência de ferro para a eritropoese.

Quanto à avaliação da disponibilidade de ferro para a eritropoese nas crianças do presente estudo, verificou-se que apesar de 52,6% apresentarem a CTLF elevada, 10,3% mostrarem a redução da saturação de transferrina e 7,2% dos casos evidenciarem a ZPP elevada, quando se associou a presença destas três alterações, buscando uma melhor especificidade, constatou-se que apenas 2,1% destes pacientes tinham ferro deficiente para

a eritropoese. Ainda , em relação às alterações destes indicadores e o uso prévio ou não de ferro ou hemoderivados, nenhum deles mostrou diferença estatística significativa, $p=0,14$, $p=0,95$ e $p= 0,78$, respectivamente.

Enquanto, na avaliação do indicador do estado do ferro que demonstra a depleção das suas reservas, somente 4,1% das crianças com AIDS apresentaram a ferritina baixa.

Portanto, 6,2% das crianças infectadas pelo HIV demonstraram deficiência de ferro, com predomínio do grupo de pré-escolares, 66,6%, provavelmente pelo fato destes terem sido a faixa etária predominante nas crianças estudadas. A relação entre a deficiência de ferro como causa da anemia não pôde ser considerada, uma vez que apenas 10,5% das crianças que tinham anemia também tinham deficiência de ferro. Entretanto, sabendo-se que a anemia é multifatorial, considerando-se que neste estudo 66,6% dos crianças que tinham deficiência de ferro apresentavam anemia e 33,4% dos casos restantes, que não a tinham, mostraram apenas a ferritina sérica diminuída, deve-se considerar a possibilidade do comprometimento apenas inicial do estado de ferro, com depleção das suas reservas, sem refletir-se ainda na eritropoese, demonstrando, assim, a necessidade da realização de estudos específicos para melhor avaliar melhor esta correlação.

Convém ressaltar que quando houver a coexistência de deficiência de ferro e de alterações do metabolismo de ferro das doenças crônicas, as alterações da ferritina sérica poderão ocorrer, mas poderão encontrar-se dentro dos limites mais baixos da normalidade, pelo fato da mesma atuar como um reagente de fase aguda, desta forma os seus níveis aumentarão progressivamente, não alcançando os valores para o diagnóstico de deficiência de ferro, sendo, então, subdiagnosticada a depleção das reservas de ferro. Na maioria das vezes, os níveis elevados da ferritina, quando encontrados, são mediados pelas citocinas produzidas a partir das células do sistema reticuloendotelial. A interleucina 1 alfa e o fator de necrose tumoral são capazes de induzir a produção de ferritina pelas células musculares humanas.⁷⁸

Assim como em outros processos inflamatórios, estudos referentes a marcadores de progressão da AIDS têm sido publicados, mostrando que os níveis séricos da ferritina encontravam-se comumente aumentados, estando diretamente relacionados à evolução da doença, que era verificado em estágios mais avançados da infecção pelo HIV.¹⁵⁴ Um estudo relatou que a fração sérica contendo ferritina, isolada de pacientes infectados, suprimia a fagocitose pelos granulócitos polimorfonucleares.¹⁵⁵

A avaliação da ferritina num estudo conduzido em 168 pacientes infectados pelo HIV verificou que os níveis de ferritina sérica (FS) estavam elevados em 26 % dos casos, os de FS e de ferritina eritrocitária (FE) em 19,6% dos mesmos, e somente o aumento da FE ocorreu em 12,5% deles. Entre as pessoas que tinham a FS aumentada, 54% apresentaram-na mais que duas vezes o limite fisiológico superior, enquanto naquelas com a elevação da FE, isto ocorreu em 68% delas. A elevada prevalência dos níveis aumentados de FS relacionou-se à progressão da doença e à diminuição dos linfócitos CD4+, sendo maior no grupo de pacientes com AIDS e complicações agudas. Por outro lado, aqueles indivíduos que demonstraram a maior prevalência de FE aumentada eram assintomáticos.¹⁵⁶

A ferritina e o excesso de ferro têm sido relacionados a uma variedade de efeitos imunossupressores na imunidade mediada por células, *in vitro*. Trabalhos recentes também têm demonstrado a preocupação com o excesso de ferro no paciente HIV, já que o vírus inclusive o utiliza para a replicação viral, e estudos experimentais mostraram que o excesso de ferro altera a resposta da célula T helper à *candida albicans* e favorece o crescimento do patógeno *mycobacterium avium*.^{157,158}

Outros estudos de avaliação do ferro medular também encontraram, muito raramente, o aumento de ferro nos eritroblastos e sideroblastos em anel demonstrando um excesso de ferro.^{24,138} Neste tipo de pesquisa, quando realizada em crianças, foi constatado o excesso de ferro em 26% dos casos.³³

Um estudo realizado em crianças com AIDS demonstrou que 48% delas apresentaram ferritina > 100 ng/ml e, destas, 93% evoluíram com progressão da doença ou óbito.⁶⁶

Os níveis de ferritina encontrados, na presente pesquisa, >100ng/ml, foram de apenas 4,1% e não demonstraram correlação com a gravidade da doença, haja vista que somente 25% tinham comprometimento imunológico grave.

Várias pesquisas foram conduzidas em muitas doenças crônicas, comparando-se as reservas medulares de ferro e os níveis séricos de ferritina, para avaliar melhor as adequadas reservas de ferro, demonstrando que um ajuste no ponto de corte, considerado como referência do limite inferior da normalidade para a ferritina, 30 e 100ng/ml, melhoraram a sua sensibilidade e especificidade para diagnosticar a deficiência de ferro nestes casos.^{74,159,160}

Convém, então, destacar que melhores estudos precisam ser conduzidos, tanto para avaliar o excesso, quanto à deficiência de ferro, nos indivíduos que se apresentam infectados pelo HIV, comparando-se o padrão ouro de avaliação, o ferro medular, aos achados de ferritina sérica, buscando estabelecer valores de referência para diagnosticar adequadamente a deficiência de ferro, no intuito de melhorar a sensibilidade e especificidade, como já verificado nos estudos de avaliação de deficiência de ferro em doenças crônicas acima citados.

A associação entre a anemia e o estágio imunológico grave verificou-se em 26,3% dos casos, representando 10,3% dos pacientes estudados e o dobro do encontrado nos indivíduos sem anemia, que foi 13,5%. Enquanto a associação entre a anemia e a depleção importante da massa magra apresentou-se em 34,2% dos pacientes, representando 13,4% da amostra, igual ao encontrado nos casos sem anemia, porém este último correspondeu a 22% das crianças analisadas.

Para averiguar-se o comportamento das variáveis contínuas, entre si, utilizou-se a análise fatorial e obteve-se o diagrama de dispersão, no qual se pôde observar a fraca correlação existente entre a maioria das variáveis, destacando-se dois fatores como melhores e inversamente correlacionados, a ZPP com a hemoglobina e a ZPP com a saturação de transferrina, porém a correlação entre as mesmas foi fraca, não permitindo a consideração de qualquer conclusão a esse respeito.

Ainda, com o objetivo de também avaliar associações entre as variáveis categóricas estudadas, constituídas de 5 variáveis independentes, obteve-se 11 categorias, às quais se aplicou a Análise de Correspondência Múltipla. Este procedimento averiguou que para as crianças que não tinham anemia, o estado imunológico apresentou-se normal, o mesmo tendendo a ocorrer com o estado nutricional e a avaliação da massa magra. Enquanto que para àquelas que tinham anemia houve uma tendência à associação com o comprometimento imunológico grave e a depleção importante da massa magra.

CONCLUSÕES

Ocorre anemia em 39,2% das crianças sintomáticas que apresentam AIDS por transmissão vertical, no SAEAP-HIJG, estimando-se com um nível de confiança de 95% que a frequência de anemia está entre 29 e 49 %.

A deficiência de ferro verifica-se em apenas 6,2% dos casos estudados, com um nível de confiança de 95% estimado entre 1 e 11%.

Entre os pacientes que apresentam anemia, apenas 10,5% têm deficiência de ferro. Não é possível demonstrar que a deficiência de ferro tenha qualquer influência como fator causal de anemia, pois o número de pacientes que apresenta tal deficiência é muito pequeno e não permite tal exploração.

A ocorrência de níveis elevados de ferritina é de apenas 4,1% dos casos, entretanto a sua relação com maior gravidade da doença não pode ser verificada, pois, além de apresentar-se numa incidência muito pequena, um único caso, equivalente à 25%, apresenta comprometimento imunológico grave.

Há uma tendência à associação entre a ocorrência de anemia e o comprometimento imunológico grave, o que também é verificado com a depleção importante da massa magra.

REFERÊNCIAS

1. Succi RCM. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHTR, Succi RCM. Infectologia Pediátrica. 1ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1993. p.409-24.
2. Lindegren ML, Steinberg S, Byers Jr RH . Epidemiology of HIV/AIDS in children. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(1):1-20.
3. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de DST e AIDS. HIV transmission from mothers to infants in Latin America and the Caribbean. 1997. [capturado 2000 ago 26]. Disponível em: www.aids.gov.br.
4. Folwler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. *Pediatr Clin Nort Am* 2000; 47:21-38.
5. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS .Semana Epidemiológica de 35 a 47. *Boletim Epidemiológico de AIDS* 1999; ANO XII (4):22-25;42;45-46. Setembro a novembro de 1999.
6. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease and Control Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43(RR-12):1-10.
7. Report of a Consensus Workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992. Maternal factors involved in mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5(10):1019-29.

8. Chouquet C, Burgard M, Richardson S, Rouzioux C, Costagliola D. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission and diagnosis of infection based on polymerase chain reaction in the neonatal period by a non-parametric method. *AIDS* 1997;11(9):1183-4.
9. Miotti PG, Taha TE, Kumwenda NI, Broadhead R, Mtima-valye LA, Van der Hoeven L, et al . HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA* 1999;282(8):744-9.
10. Bertolli J, St. Louis ME, Simonds RJ, Nieburg P, Kamenga M, Brown C, et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1996;174(4):722-6.
11. Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, Siriwasin W, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *AIDS* 1999;13(3):407-14.
12. Dabis F, Msellati P, Dunn D, Lepage P, Newel ML, Peckham C, et al. Estimating the rate of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS* 1993; 8(11):39-40.
13. Newell M-L, Ades AE, Dunn DT, Peckham CS, Guarantino C. The European Collaborative Study Group. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10(5): 1675-82.
14. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(1243): 773-80.
15. Cooper ER, Nugent RP, Diaz C, Pitt J, Hanson C, Kalish LA, et al. After AIDS clinical trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and the subsequent reduction in the vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. Women and Infants Transmission Study Group. *J Infect Dis* 1996;174(6):1207-11.

16. Simonds RJ, Steketee R, Nesheim S, Matheson P, Palumbo P, Alger L, et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies. *AIDS* 1998;12(3):301-8.
17. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999;341(6):385-93.
18. World Health Organization Director General. Life in the 21st century. A vision for all. Geneva: World Health Organization; 1998.p.39-60.
19. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The role of lymphoid organs in the pathogenesis of HIV infection. *Semin Immunol* 1993;5(3):157-63.
20. Pantaleo G, Fauci, AS. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Immunol* 1995;13(2)487-512.
21. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;124(7):654-63.
22. Blanche S, Tardieu M, Duliege A, Rouzioux C, Le Deist F, Fukunaga K, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child* 1990;144(11):1210-5.
23. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Cappello N, D'Elia R, Loy A, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. The Italian Register for HIV Infections in Children. *Lancet* 1992;339(8804):1249-53.
24. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Cappello N, D'Elia R, Loy A, et al. Italian Register of HIV Infection in Children. Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than five years. *Lancet* 1994;343:(8891)191-5.
25. Mueller B. Hematologic Problems. In: Pizzo PA, Wilfert CM. *Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents.* 3rd ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins A Waverly Company; 1998.pg 427-42.

26. Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus. *Br J Haematol* 1987;66(2):251-6.
27. Zon LI, Groopman JE. Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus. *Semin Hematol* 1988;25(3):208-18.
28. Mir N, Costello C, Luckit J, Lindley R. HIV-disease and bone marrow changes: a study of 60 cases. *Eur J Haematol* 1989;42(4):339-43.
29. Doukas MA. Human immunodeficiency virus associated anemia. *Med Clin North Am* 1992;76(3):699-709.
30. Fuchs D, Zangerle R, Artner-Dworzak E, Weiss G, Fritsch P, Tilz GP, et al. Association between immune activation, changes of iron metabolism and the anaemia in patients with HIV infection. *Eur J Haematol* 1993;50(11):90-94.
31. Scott GB, Buck BE, Leterman JG, Bloom FL, Parks WP. Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *N Engl J Med* 1984;310(2):76-81.
32. Ellaurie M, Burns ER, Rubinstein A. Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: severe anemia as a prognostic factor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12(4):449-53.
33. Mueller BU, Tannenbaum S, Pizzo PA. Bone marrow aspirates and biopsies in children with human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(3):266-71.
34. McGinniss MH, Macher AMM, Rook AH, Alter HJ. Red cell autoantibodies in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Transfusion* 1986;26(5):405-9.
35. Geissler RG, Ottmann OG, Eder M, Kojouharoff, G Hoelzer D, Ganser A. Effect of recombinant human transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha on bone marrow progenitor cells of HIV-infected persons. *Ann Hematol* 1991;62(5):151-5.
36. Zauli G, Davis BR. Role of HIV infection in the hematologic manifestations of HIV seropositive subjects. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;15(3):271-83.

37. Davis BR, Zauli G. Effect of human immunodeficiency virus infection on haematopoiesis. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8(1):113-30.
38. Geissler RG, Rossol R, Mentzel U, Ottmann OG, Klein AS, Gute P, et al. Gamma delta-T cell-receptor-positive lymphocytes inhibit human hematopoietic progenitor cell growth in HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996;12(7):577-84.
39. Spivak JL, Barnes DC, Fuchs E, Quinn TC. Serum immunoreactive erythropoietin in HIV-infected patients. *JAMA* 1989;261(21):3104-7.
40. Camacho J, Poveda F, Zamorano AF, Valencia ME, Vazquez JJ, Arnalich F. Serum erythropoietin levels in anaemic patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Br J Haematol* 1992;82(3):608-14.
41. Griffin TC, Squires JE, Timmons CF, Buchanan GR. Chronic human parvovirus B19-induced erythroid hypoplasia as the initial manifestation of human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1991;118(6):899-901.
42. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317(4):192-7.
43. Castaldo A, Tarallo L, Palomba E, Albano F, Russo S, Zuin G. Iron deficiency and intestinal malabsorption in HIV disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22(4):359-63.
44. Burkes RL, Cohen H, Krailo M, Sinow RM, Carmel R. Low serum cobalamin levels occur frequently in the acquired immune deficiency syndrome and related disorders. *Eur J Haematol* 1987;38(2):141-7.
45. Bryan CF, Leech SH, Bozelka B. The immunoregulatory nature of iron. II. Lymphocyte surface marker expression. *J Leukoc Biol* 1986;40(5):589-600.
46. Beck HP, Felger I, Vounatsou P, Hirt R, Tanner M, Alonso P, et al. Effect of iron supplementation and malaria prophylaxis in infants on *Plasmodium falciparum*

- genotypes and multiplicity of infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93(Suppl 1):41-5.
47. Jarvis JH, Jacobs A. Morphological abnormalities in lymphocyte mitochondria associated with iron-deficiency anaemia. *J Clin Pathol* 1974;27(12):973-9.
48. Fletcher J, Mather J, Lewis MJ, Whiting G. Mouth lesions in iron-deficient anemia: relationship to candida albicans in saliva and to impairment of lymphocyte transformation. *J Infect Dis* 1975;131(1):44-50.
49. Chandra RK. Iron and immunocompetence. *Nutr Rev* 1976;34(5):129-32.
50. Beisel WR. Single nutrients and immunity. *Am J Clin Nutr* 1982;35(2 Suppl):417-68.
51. Thibault H, Galan P, Selz F, Preziosi P, Olivier C, Badoual J, Hercberg S. The immune response in iron-deficient young children: effect of iron supplementation on cell-mediated immunity. *Eur J Pediatr* 1993;152(2):120-4.
52. Scrimshaw NS, San Giovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):464S-477S.
53. Van Gossum A, Neve J. Trace element deficiency and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1(6):499-507.
54. Brock JH. Benefits and dangers of iron during infection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2(6):507-10.
55. Webb TE, Oski FA. Iron deficiency anemia and scholastic achievement in young adolescents. *J Pediatr* 1973;82(5):827-30.
56. Oski FA, Honig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *J Pediatr* 1978; 92(1): 21-5.
57. Chwang LC, Soemantri AG, Pollitt, E. Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 1988;47(3):496-501.
58. Briend A, Hoque BA, Aziz KM. Iron in tubewell water and linear growth in rural Bangladesh. *Arch Dis Child* 1990; 65(2):224-5.

59. Aukett MA, Parks YA, Scott PH, Wharton BA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1986; 61(10): 849-53.
60. Latham MC, Stephenson LS, Kinoti SN, Zaman MS, Kurz KM. Improvements in growth following iron supplementation in young Kenyan school children. *Nutrition* 1990;6(2):159-65.
61. Morais MB, Ferrari AA, Fisberg M. Effect of oral iron therapy on physical growth. *Rev Paul Med* 1993; 111(6): 439-44.
62. Andraca I, Castillo M, Walter, T. Psychomotor development and behavior in iron-deficient anemic infants. *Nutrition Review* 1997;55(4):125-32.
63. Good MF, Chapman DE, Powell LW, Halliday JW. The effect of experimental iron-overload on splenic T cell function: analysis using cloning techniques. *Clin Exp Immunol* 1987;68(2):375-83.
64. Hrabinski D, Hertz JL, Tantillo C, Berger V, Sherman AR. Iron repletion attenuates the protective effects of iron deficiency in DMBA-induced mammary tumors in rats. *Nutr Cancer* 1995;24(2):133-42.
65. Boelaert JR. Iron and infection [editorial]. *Acta Clin Belg* 1996;51(4):213-21.
66. Ellaurie M, Rubinstein A. Ferritin levels in pediatric HIV-1 infection. *Acta Paediatr* 1994;83(10):1035-7.
67. Remaley AT, Goodeman DB. Markedly increased concentrations of ferritin in an AIDS patient with disseminated histoplasmosis. *Clin Chem* 1990; 36(11):1992-3.
68. Nimeh N, Bishop RC. Disorders of iron metabolism. *Med Clin North Am* 1980;64(4):631-45.
69. Baynes R, Bezwoda W, Bothwell T, Khan Q, Mansoor N. The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46(7):695-704.

70. Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum tests for iron deficiency in hospitalized patients. *Am J Pathol* 1990;93(2):240-5.
71. Schilling RF. Anemia of chronic disease: a misnomer. *Ann Intern Med* 1991;115(7):572-3.
72. Pollack S. Iron and the anemia of chronic disease [comment]. *Blood* 1992;80(12):3252.
73. Massey AC. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 1992;76(3):549-66.
74. Balaban EP, Sheehan RG, Demian SE, Cox JV, Frenkel EP. Evaluation of bone marrow iron stores in anemia associated with chronic disease: a comparative study of serum and red cell ferritin. *Am J Hematol* 1993;42(2):177-81.
75. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Strauch M, Hehlmann R. Zinc protoporphyrin in anemia of chronic disorders. *Blood* 1993;81(5):1200-4.
76. Lee MH, Means RT Jr. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995;98(6):566-71.
77. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996;54(10):295-317.
78. Worwood M. Influence of disease on iron status. *Proc Nutr Soc* 1997;56(1B):409-19.
79. Andrews N, Bridges KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH. *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. 5th ed. W.B. Saunders Company 1998;1(chapter 11):423-62.
80. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341(26):1986-95.
81. Treacy M, Lai L, Costello C, Clark A. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in patients with HIV related disease. *Br J Haematol* 1987;65(3):289-94.

82. Harris CE, Biggs JC, Concannon, AJ, Dodds AJ. Peripheral blood and bone marrow findings in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Pathology* 1990;22(4):206-11.
83. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução nº 196 de 10/10/96. DOU 1996 out 16; nº: 201, seção 1:21082-85.
84. Reeves JD, Yip R, Kiley VA, Dallman PR. Iron deficiency in infants: the influence of mild antecedent infection. *J Pediatr* 1984;105(6):874-9.
85. Olivares M, Walter SL, Llaguno S, Velozo L, Osório PC, Chadud LV. Modificaciones del hemograma y de los parámetros de laboratorio indicadores del metabolismo de hierro en infecciones virales leves. *Sangre* 1993;38(3):211-16.
86. Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for campanha the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ* 1977; 55(4): 489-98.
87. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed R, Roche AF, Moore WM. Physical growth: national center for health statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32(3): 607-29.
88. Mora JO. A new method for estimating a standardized prevalence of child malnutrition from anthropometric indicators. *Bull World Health Organ* 1989;67(2):133-42.
89. Frisancho AR, Garn, SM. Skin-fold thickness and muscle size: implications for developmental status and nutritional evaluation of children from Honduras. *Am J Clin Nutr* 1971;24(5):541-6.
90. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34(11):2540-5.
91. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. 1997 revised guidelines for performing CD4+ T-cell determinations in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:1-29.

92. de Martino M, Tovo PA, Galli L, Gabiano C, Cozzani S, Gotta C, et al. Prognostic significance of immunologic changes in 675 infants perinatally exposed to human immunodeficiency virus. The Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. *J Pediatr* 1991;119(5):702-9.
93. Bamji M, Thea DM, Weedon J, Krasinski K, Matheson PB, Thomas P, et al. Prospective study of human immunodeficiency virus 1-related disease among 512 infants born to infected women in New York City. The New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(10):891-8.
94. U. S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and Control Iron Deficiency in the United States. April 3, 1998, Atlanta, Georgia. *MMWR* 1998;47(RR-3):1-29.
95. Hilgartner M. Guidelines for the care of children and adolescents with HIV infection. Hematologic manifestations in HIV-infected children. *J Pediatr* 1991;119(1 Pt 2):S47-9.
96. Looker AC, Dallman PR, Carrol MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277(12): 973-6.
97. Nicklas TA, Kuvibidila, S, Gatewood LC, Metzinger AB, Frempong KO. Prevalence of anaemia and iron deficiency in urban Haitian children two to five years of age. *J Trop Pediatr* 1998;44(3):133-8.
98. Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr* 1984;39(3):437-45.
99. Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. *N Engl J Med* 1975;292(18):951- 6.

100. Vaughan VC, Litt IR. Growth and development. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jemson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 16^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.p.32-77.
101. Kotler DP. Body composition studies in HIV-infected individuals. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:546-52.
102. Jacobs D. Zincprotoporphyrin. In: Demoll WR, Gray HJ, Horrat RT, Huestis DW, Kasten Jr BL. Laboratory test handbook. 4th ed. New York: Lexy Comp. Inc. 1996.p.196-7.
103. Afar B, Merrill J, Clark EA. Detection of lymphocyte subsets using three-color/single-laser flow cytometry and the fluorescent. *J Clin Immunol* 1991;11(5):254-61.
104. Hainlane A. Hemoglobin. Standard methods of clinical chemistry. New York, Academic Press 1978; 2:52.
105. Goodwin J, Murphy B, Guilhermette M. Direct measurement of serum iron and iron binding capacity. *Clin Chem* 1966;12(2):47-57.
106. Cook JD. An evaluation of adsorption methods for measurement of plasma iron-binding capacity. *J Lab Clin Med* 1970;76(3):497-506.
107. International committee for standardization in hematology. Proposed recommendations for measurement of serum iron in human blood. *Br J Haematol* 1971;20(4):451-3.
108. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Strauch M, Hehlmann R. Washing erythrocytes to remove interferents in measurements of zincprotoporphyrin by front-face hematofluorometry. *Clin Chem* 1992;38(11):2184-9.
109. Miles LEM, Lipschitz DA, Bieber CP, Cook JD. Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. *Anal Biochem* 1974;61(7):209-24.
110. Hasktian AR, Roges WD, Castell RB. The behavior of numbers of factors rules with simulated data. *Multiv Behav Res* 1982; 17(3):193-219.
111. Bartolomew D. The foundations of factor analysis. *Biometrika* 1984; 71(6):221-32.

112. Carrol JD, Grenn PE, Schaffer CM. Interpoint distance comparisons in correspondence analysis. *J Marketing Res* 1986; 23(1):271-80
113. Greenacre MJHT. The geometric interpretation of correspondence analysis. *J Am Stat Assoc* 1987;82(4):437-47.
114. Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L, Ortiz I, Hsu HW et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 1996;97(5):710-6.
115. Lindegren ML, Byers Jr RH, Thomas P, Davis SF, Caldwell B, Rogers M, et al. Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *JAMA* 1999;282(6):531-8.
116. Fiscus SA, Adimora AA, Schoenbach VJ, Lim W, McKinney R, Rupar D, et al. Perinatal HIV infection and the effect of zidovudine therapy on transmission in rural and urban counties. *JAMA* 1996;275(19):1483-8.
117. Miller TL. Nutritional Aspects of Pediatric HIV Infection. In: Walker WA, Watkins JB. *Nutrition in Pediatrics. Basic Science and Clinical Applications*. 2nd ed. London: B.C. Decker Inc. Publisher; 1996.p.534-50.
118. McKinney RE Jr, Maha MA, Connor EM, Feinberg J, Scott GB, Wulfsohn M, et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1991;324(15):1018-25.
119. Sherer R. Current antiretroviral therapy and its impact on human immunodeficiency virus related wasting. *Semin Oncol* 1998; 25(2 Suppl 6): 92-7.
120. Flores EA, Bistrrian BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 1989;83(5):1614-22.
121. Lahdevirta JM, Maury CP, Teppo AM, Repo H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;85(3):289-91.

122. Ott M, Lembcke B, Fischer H, Jager R, Polat H, Geier H, et al. Early changes of body composition in human immunodeficiency virus-infected patients: tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1993;57(1):15-9.
123. Miller TL, Evans SJ, Orav EJ, Morris V, McIntosh K, Winter H.S. Growth and body composition in children infected with the human immunodeficiency virus-1. *Am J Clin Nutr* 1993;57(4):588-92.
124. Arpadi SM, Horlick MN, Wang J, Cuff P, Bamji M, Kotler DP. Body composition in prepubertal children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(7):688-93.
125. Wade AM, Ades AE, Dunn DT, Newell M-L, Peckham CS, De Maria A. The European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus infected women. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(12):1018-26.
126. Butler KM, Husson RN, Lewis LL, Mueller BU, Venzon D, Pizzo P.A. CD4 status and P24 antigenemia. Are they useful predictors of survival in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy? *Am J Dis Child* 1992;146(8):932-6.
127. Waecker NJ Jr, Asher DP, Robb ML, Moriarty R, Krober M, Rickman WJ, et al. Age-adjusted CD4+ lymphocyte parameters in healthy children at risk for infection with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993;17(1):123-5.
128. Pena MJM, Ortega MJS, Arrieta JV, Lopez MG, Jurado MLP, Casal GB, et al. Human immunodeficiency virus infection in children. Clinical and immunological markers of disease progression. *An Esp Pediatr* 1997;47(4):363-8.
129. Canani RB, Spagnuolo MI, Cirillo P, Guarino A. Decreased needs for hospital care and antibiotics in children with advanced HIV-1 disease after protease inhibitor-containing combination therapy. *AIDS* 1999;13(8):1005-6.

- 130.Essajee SM, Kim M, Gonzales C, Rigaud M, Kaul A, Chandwani S, et al. Immunologic and virologic responses to HAART in severely immunocompromised HIV-1 infected children. *AIDS* 1999;13(18):2523-32.
- 131.Spivak JL, Bender BS, Quinn TC. Hematologic abnormalities in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1984;77(2):224-8.
- 132.Kreuzer KA, Rockstroh JK. Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. *Ann Hematol* 1997;75(5-6):179-187.
- 133.Spada C, Treitinger A, Hoshikawa-Fujimura AY. HIV influence on hematopoiesis at the initial stage of infection. *Eur J Haematol* 1998;61(4):255-60.
- 134.Frontiera M, Myers AM. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *West J Med* 1987;147(2):157-60.
- 135.Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraksa S, Kaslow R, Visscher B, et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987;316(2):61-6.
- 136.Gascon P, Sathé SS, Rameshwar P. Impaired erythropoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome with disseminated mycobacterium avium complex. *Am J Med* 1993;94(1):41-8.
- 137.Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS* 1999;13(8):943-50.
- 138.Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus(HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998;91(1):301-8.
- 139.Forsyth BW, Andiman WA, O'Connor T. Development of a prognosis-based clinical staging system for infants infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996;129(5):648-55.

140. Guarino A, Taralo L, Guandalini S, Troncone R, Albano F, Rubino A. Impaired intestinal function in symptomatic HIV infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(4):453-8.
141. Percocha LA, Rodgers GM. Hematologic aspects of human immunodeficiency virus infection: laboratory and clinical considerations. *Am J Hematol* 1988;29(2):94-105.
142. Beck KW, Schramel P, Hedl A, Jaeger H, Kaboth W. Serum trace element levels in HIV-infected subjects. *Biol Trace Elem Res* 1990;25(2):89-96.
143. Cook J, Dasbach E, Coplan P, Markson L, Yin D, Meibohm A, et al. Modeling the long-term outcomes and costs of HIV antiretroviral therapy using HIV RNA levels: application to a clinical trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15(6):499-508.
144. Canani RB, Spagnuolo MI, Cirillo P, Guarino A. Ritonavir combination therapy restores intestinal function in children with advanced HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21(4):307-12.
145. Worwood M. The laboratory assessment of iron status-an update. *Clin Chim Acta* 1997;259(1-2):3-23.
146. Romslo I. A laboratory approach to patients with iron deficiency in general practice. *Scand J Clin Lab Invest-Supplement* 1990;50(200):55-66.
147. Labbe RF. Clinical utility of zinc protoporphyrin. *Clin Chem* 1992;38(11):2167-8.
148. Hastka J, Lassere JJ, Schwazbeck A, Reiter A, Hehlmann R. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense? *Clin Chem* 1996;42(5):718-24.
149. Costello C, Rule S, Shanson D, Mir N. Bone Marrow diagnosis of opportunistic infections in HIV disease. *AIDS* 1992;6(12):1559-60.
150. Treacy M, Lai L, Costello C, Clark A. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in patients with HIV related disease. *Br J Haematol* 1987;65(3):289-94.
151. Karcher DS, Frost AR. The bone marrow in human immunodeficiency virus (HIV)-related disease. Morphology and clinical correlation. *Am J Clin Pathol* 1991;95(1):63-71.

152. Garcia MM. La medula ósea(MO) en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana(VIH): Alteraciones morfológicas de la MO en la infección por el VIH. *Sangre* 1996;41(3):231-239.
153. Osborne BM, Guarda LA, Butler JJ. Bone marrow biopsies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1984;15(11):1048-53.
154. Boelaert JR, Weinberg GA, Weinberg ED. Altered iron metabolism in HIV infection: mechanisms, possible consequences, and proposals for management. *Infect Agents Dis* 1996;5(1):36-46.
155. Cantinieaux B, Janssens A, Boelaert JR, Lejeune M, Vermynen C, Kerrels V, et al. Ferritin associated iron induces neutrophil dysfunction in hemosiderosis. *J Lab Clin Med* 1999;133(4):353-61.
156. Riera A, Gimferrer E, Cadafalch J, Remarcha A, Silvester M. Prevalence of high serum and red cell ferritin levels in HIV-infected patients. *Haematologica* 1994;79(1):165-7.
157. Georgiou NA, van der Bruggen T, Oudshoorn M, Nottet HS, Marx JJ, van Asbeck, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in human mononuclear blood cells by the iron chelators deferoxamine, deferiprone, and bleomycin. *J Infect Dis* 2000 ;181(2):484-90.
158. Boelaert JR.. International Conference on HIV and Iron. *BioMetals* 1997;10(3):227-236.
159. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992;80(7):1639-47.
160. Baumann SK, Seifert B, Michel B, Ruegg R, Fehr J. Prediction of iron deficiency in chronic inflammatory rheumatic disease anaemia. *Br J Haematol* 1995;91(4):820-6.

NORMAS ADOTADAS

Ficha catalográfica (descritores)

BIREME- Centro Latino Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde.
DeCs- Descritores em ciências da saúde: lista alfabética 2.ed.ver.amp. São Paulo:BIREME,1992.111p.

Relatório:

Normas para elaboração de Dissertação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Mestrado em Ciências Médicas. Florianópolis-SC,1999.

Referências: normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (Vancouver)

Internacional Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47

APÊNDICES

APÊNDICE I

Consentimento Informado

A anemia e o estado de ferro em crianças portadoras do vírus da imunodeficiência humana.

Encontra-se em andamento um levantamento para avaliação da existência de anemia e de alterações do estado de ferro, e sua relação com o estado nutricional, através de avaliação do crescimento e da realização de exames laboratoriais, em crianças portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV). O objetivo de investigar tais possíveis alterações, nestas crianças, deve-se ao fato, de que elas já são frequentemente encontradas, nesta faixa etária, em indivíduos saudáveis, no nosso país, devido à carência nutricional, que pode ser corrigida. Além de poderem trazer repercussões ao crescimento e desenvolvimento dessas crianças, prejudicando a qualidade de vida destes indivíduos.

Os exames serão realizados no dia programado, coincidindo com a coleta dos exames normalmente realizados para o controle habitual da doença, sem riscos de dano biológico às crianças. Os resultados dos exames serão informados a você e ao médico assistente do Ambulatório do SAE (Serviço de Assistência Especializada) para crianças portadoras do vírus da imunodeficiência humana, o qual será anexado ao prontuário médico.

A realização desta avaliação foi aprovada pelo Grupo de Atendimento a AIDS Pediátrica e pela Comissão de Ética do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Eu, _____

Mãe(),Pai(),Responsável()do paciente

_____,

autorizo a sua participação no estudo em questão.

Nº. Registro do paciente _____

Assinatura: _____

Florianópolis, _____/_____/_____

APÊNDICE II

Ficha de coleta de dados N° ____

Data da coleta: ____/____/____
 N° do Registro: _____ Data: ____/____/____
 Nome do paciente: _____
 Data de nascimento ____/____/____ Sexo: _____
 Endereço: Rua: _____ N° _____
 Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____
 Nome dos pais ou responsável : _____
 Telefone(s): _____ Pessoa para contato: _____

ANAMNESE:

1. História de hemotransusão?
 sim, período e intervalo de uso: _____ não
2. História de uso suplementar de ferro via oral?
 sim, período e intervalo de : _____ não
3. História de infecção nas últimas duas semanas?
 sim não

Antropometria:

1. Peso: _____ kg 2. Estatura: _____ cm 3. CB _____ cm 4. PCT1 _____, 2 _____, 3 _____

Exame físico:

EXAMES LABORATORIAIS:

Hb (g/dl)	Ferro sérico (ug/dl)	Ferritina (ug/dl)	Saturação da transferrina(%)	Capacidade total de ligação do ferro (ug/dl)	Zincoprotoporfirina (umol ZPP/molheme)

N° linfócitos CD4+	
Total	Percentual

APÊNDICE III

Distribuição das crianças, de acordo com o sexo, segundo o Escore Z do peso para a idade. SAEAP -HIJG. Florianópolis- SC, junho a outubro de 1999.

Sexo	Escore Z do Peso				Total	
	Z P/I \geq -2		Z P/I $<$ -2		n	%
	n	%	n	%		
Feminino	38	39,2	4	4,1	42	43,3
Masculino	47	48,4	8	8,3	55	56,7
Total	85	87,6	12	12,4	97	100

APÊNDICE IV

Distribuição das crianças, de acordo com o sexo, segundo o Escore Z da altura para a idade. SAEAP -HIJG. Florianópolis- SC, junho a outubro de 1999.

Sexo	Escore Z do Peso				Total	
	Z P/I \geq-2		Z P/I $<$-2			
	n	%	n	%	n	%
Feminino	30	30,9	12	12,4	42	43,3
Masculino	43	44,3	12	12,4	55	56,7
Total	73	75,2	24	24,8	97	100

APÊNDICE V

Relação entre os valores encontrados do ferro sérico e o uso ou não de ferro ou hemoderivados, nas crianças infectadas pelo HIV. SAEAP, Florianópolis-SC, junho a outubro de 1999.

Uso de ferro ou hemoderivados	Ferro Sérico				Total	
	< 50 ug/dl		≥ 50 ug/dl		n	%
	n	%	n	%		
Não	3	3,1	22	22,7	25	25,8
Sim	2	2,1	70	72,1	72	74,2
Total	5	5,2	92	94,8	97	100

APÊNDICE VI

Relação entre os valores encontrados da CTLF e o uso ou não de ferro ou hemoderivados, nas crianças infectadas pelo HIV. SAEAP, Florianópolis-SC, junho a outubro de 1999.

Uso de ferro ou hemoderivados	CTLF				Total	
	≤ 400 ug/dl		> 400 ug/dl		n	%
	n	%	n	%		
Não	15	15,5	10	10,3	25	25,8
Sim	31	32,0	41	42,3	72	74,2
Total	46	47,4	51	52,6	97	100

APÊNDICE VII

Relação entre os valores encontrados da saturação de transferrina e o uso ou não de ferro ou hemoderivados, nas crianças infectadas pelo HIV. SAEAP, Florianópolis-SC, junho a outubro de 1999.

Uso de ferro ou hemoderivados	Saturação de Transferrina				Total	
	< 12 %		≥ 12 %		n	%
	n	%	n	%		
Não	2	2,1	23	23,7	25	25,8
Sim	8	8,2	64	66,0	72	74,2
	10	10,3	87	89,7	97	100
Total						

APÊNDICE VIII

Relação entre os valores encontrados da ZPP e o uso ou não de ferro ou hemoderivados, nas crianças infectadas pelo HIV. SAEAP, Florianópolis-SC, junho a outubro de 1999.

Uso de ferro ou hemoderivados	ZPP				Total	
	≤ 80 umol ZPP/mol heme		> 80 umol ZPP/mol heme			
	n	%	n	%	n	%
Não	24	24,8	1	1,0	25	25,8
Sim	65	67,0	7	7,2	72	74,2
Total	89	91,8	8	8,2	97	100

APÊNDICE IX

Relação entre os valores encontrados da ferritina e o uso ou não de ferro ou hemoderivados, nas crianças infectadas pelo HIV. SAEAP, Florianópolis-SC, junho a outubro de 1999.

Uso de ferro ou hemoderivados	Ferritina				Total	
	≥ 10 ng/ml		< 10 ng/ml			
	n	%	n	%	n	%
Não	25	25,8	0	00,0	25	25,8
Sim	68	70,1	4	4,1	72	74,2
Total	93	95,9	4	4,1	97	100

APÊNDICE X

Tabela de Burt: resultado das frequências e suas respectivas categorias após a análise de correspondência múltipla

Categorias	CI 0	CI 1	CI2	ZAI 0	ZAI 1	ZPI 0	ZPI 1	MM 0	MM 1	HB 0	HB 1	TOTAL
CI 0	51	0	0	45	6	47	4	40	11	34	17	255
CI 1	0	28	0	20	8	25	3	22	6	17	11	140
CI 2	0	0	18	8	10	13	5	9	9	8	10	90
ZAI 0	45	20	8	73	0	71	2	59	14	48	25	365
ZAI 1	6	8	10	0	24	14	10	12	12	11	13	120
ZPI 0	47	25	13	71	14	85	0	66	19	53	32	425
ZPI 1	4	3	5	2	10	0	12	5	7	6	6	60
MM 0	40	22	9	59	12	66	5	71	0	46	25	355
MM 1	11	6	9	14	12	19	7	0	26	13	13	130
HB 0	34	17	8	48	11	53	6	46	13	59	0	295
HB 1	17	11	10	25	13	32	6	25	13	0	38	190
TOTAL	255	140	90	365	120	425	60	355	130	295	190	2425

Legenda

CI 1 - Sem comprometimento imunológico

CI 2 - Moderado comprometimento imunológico

CI 3 - Grave comprometimento imunológico

ZAI 0 - Escore Z da altura para a idade ≥ -2

ZAI 1 - Escore Z da altura para a idade < -2

ZPI 0 - Escore Z do peso para a idade ≥ -2

ZPI 1 - Escore Z do peso para a idade < -2

MM 0 - Sem depleção importante da massa magra

MM 1 - Com depleção importante da massa magra

HB 0 - Sem anemia

HB 1 - Com anemia

Obelar, Marileise dos Santos.

Anemia e estado de ferro em crianças portadoras da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida./ Marileise dos Santos Obelar. – Florianópolis, 2000. 88 p.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Marlene de Souza Pires

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Sílvia Modesto Nassar

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina

Curso de Mestrado em Ciências Médicas

1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 2. Anemia. 3. Estado de ferro

