



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

**Deficiência de IgA***IgA deficiency***Bethina Sanches Rúpolo<sup>1</sup>, João G. Sprot Mira<sup>2</sup>, Orlei Kantor Junior<sup>3</sup>****Resumo**

**Objetivo:** Estudar a deficiência de imunoglobulina A (IgA) nos aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos.

**Métodos:** Revisão bibliográfica dos últimos dez anos, abordando o tema por meio do sistema Medline e procura direta.

**Resultados e conclusões:** Por ser a imunodeficiência primária mais freqüente, com prevalência média de 1:700, a deficiência de IgA deve ser estudada em seus aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos pelo pediatra e subespecialistas pediátricos. As características clínicas da imunodeficiência total e parcial ou transitória devem ser conhecidas, assim como as complicações e as técnicas laboratoriais, no intuito de se estabelecer diagnóstico e prognóstico corretos.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(6): 433-440: deficiência de IgA, imunoglobulinas, imunodifusão, IgA, IgA secretora.*

**Abstract**

**Objective:** The studies about immunoglobulin A (IgA) deficiency in the clinical, laboratorial and therapeutic aspects.

**Methods:** Bibliographic review of the last ten years about the subject by Medline system and direct research.

**Results and conclusions:** IgA deficiency is the most frequent primary immunodeficiency, with the average prevalence of 1:700 and must be studied in its clinical, laboratorial and therapeutic aspects by pediatrician and other specialists. The clinical characteristics of the total and partial immunodeficiency must be known, so as the complications and laboratory techniques for determine accurate diagnosis and prognostic.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(6): 433-440: IgA deficiency, immunoglobulins, immunodiffusion, IgA, IgA secretory.*

**Introdução**

A deficiência da imunoglobulina A (IgA) é a mais comum dentre as imunodeficiências congênitas conhecidas, e sua prevalência média é de 1: 700 nascidos vivos. Os pacientes podem apresentar-se clinicamente assintomáticos, com quadros de infecções de repetição graves principalmente em vias aéreas superiores e inferiores e, também, aparelho gastrointestinal. O objetivo do nosso estudo é revisar alguns tópicos importantes dessa imunodeficiência.

**Estrutura e função da IgA**

A imunoglobulina A (IgA) foi identificada pela primeira vez em 1959 por Heremans e cols., e está presente no soro e líquidos orgânicos de todos os mamíferos<sup>1</sup>. É um

monômero composto de glicoproteínas produzido por plasmócitos, quando estes são estimulados por linfócitos B. Representa 15 a 20% das imunoglobulinas e é dividida em subclasses, IgA 1 (90%) e IgA 2 (10%). Nas Figuras 1 e 2 apresentamos a representação esquemática da IgA 1 e da IgAS respectivamente.

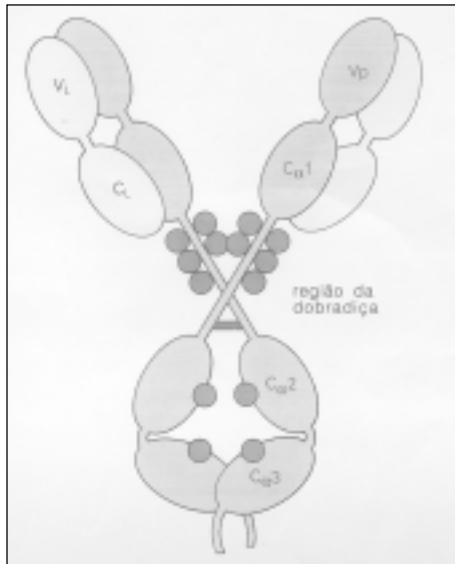
A principal função biológica da IgA é a proteção contra microorganismos invasores como vírus e bactérias nas superfícies das mucosas, inibindo o mecanismo de aderência desses às células epiteliais. A IgA não fixa complemento, por isso pode atuar contra microorganismos sem desencadear a cascata do processo inflamatório que danifica as superfícies epiteliais. Por apresentar um mecanismo de resposta local e meia-vida curta, nem sempre ela protege contra a reinfecção. Além disso, promove diminuição da absorção de uma variedade de antígenos ou alergênicos, inalados ou ingeridos, que podem desencadear respostas imunes. Apresentamos na Tabela 1 algumas características da IgA e a comparamos às outras imunoglobulinas.

---

1. Acadêmica de medicina - H. de Clínicas - UFPR. Curitiba, PR.

2. Professor adjunto - PAG - Pediatria - H. de Clínicas - UFPR, PR.

3. Médico pneumopediatra - PAG - Pediatria - H. de Clínicas - UFPR, PR e Fundação Koutoulas - Ribeiro.



**Figura 1** - Representação esquemática da IgA 1

A imunoglobulina A secretora (IgAS) é a IgA na forma dimérica, ligada a outra proteína denominada peça secretora que é produzida por células epiteliais. Esse componente facilita o transporte e impede a ação proteolítica sobre a IgA, tornando-a um importante mecanismo de defesa em mucosas. Encontra-se predominantemente em secreções seromucosas como saliva, lágrima, colostro, leite, liquor, além de secreções traqueobrônquicas, intestinais e genitourinárias<sup>2-6</sup>.

A maioria dos estudos admite a prevalência de 1:300 a 1:2000 (média: 1:700), o que a torna a imunodeficiência mais comum conhecida<sup>2</sup>.

A incapacidade de produzir a IgA pode ser parcial ou total. Consideramos deficiência de IgA total quando seu nível sérico é menor do que 5 mg/dl, não há produção de IgAS, e os níveis séricos de IgM e IgG são normais. Na deficiência parcial, o nível sérico é maior do que 5 mg/dl, porém, dois desvios-padrões menores do que o valor normal para a idade. Essa última tende a ser transitória,

aumenta seus níveis com a idade e apresenta níveis detectáveis de IgAS.

### Condições clínicas associadas à deficiência de IgA

A deficiência transitória da IgA parece estar associada, também, a fatores ambientais. A exposição às drogas como sulfasalazina, penicilamina, fenitoína, etc. pode diminuir seus níveis, sendo dose e tempo dependentes. As infecções pelo vírus da rubéola em recém-nascidos, Epstein-Barr na criança, esplenectomia e transplante de medula óssea pode, também, provocar a deficiência<sup>3,7-10</sup>.

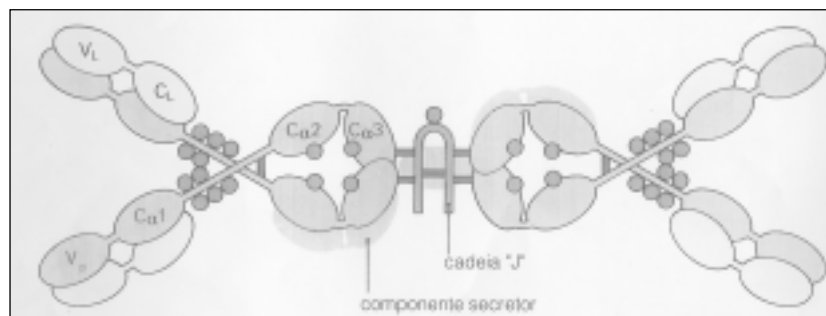
Há relatos de diminuição dos níveis de IgAS com a idade, após exercícios e estados depressivos. Atletas que foram submetidos a exercícios prolongados tiveram diminuição dos níveis de IgAS e maior incidência de infecções nas vias aéreas superiores. Por outro lado, controladores de tráfego aéreo e técnicos de futebol, submetidos frequentemente ao estresse, apresentaram níveis elevados de IgAS durante o período de trabalho<sup>11-15</sup>.

Atualmente, identifica-se a associação de deficiência de IgA com outras imunodeficiências como as subclasses de IgG, principalmente deficiência de IgG2 e IgG4. Espanol e cols. observaram, em três pacientes, o aparecimento de hipogamaglobulinemia comum variável 1 a 12 anos após o diagnóstico da deficiência de IgA<sup>16,17</sup>.

A associação com doenças auto-imunes como lúpus, artrite reumatóide juvenil, hepatite crônica ativa, cirrose biliar primária, sarcoidose, púrpura de Henoch-Schönlein, vitiligo e, ainda, com alguns tipos de neoplasias pode ser encontrada.

A Doença de Berger (glomerulopatia com depósitos de IgA) apresenta infecções graves de vias aéreas, hematúria e deterioração da função renal, porém com níveis geralmente normais de imunoglobulinas, inclusive IgA. É, portanto, apenas uma doença que pode estar associada à deficiência de IgA, e não uma imunodeficiência<sup>18</sup>.

As infecções recorrentes das vias aéreas superiores (amigdalites, otites, sinusites), inferiores (pneumonias) e gastrintestinais (diarréias, parasitoses) ocorrem em pacientes com deficiência de IgA, embora haja pacientes com a deficiência que se apresentem assintomáticos.



**Figura 2** - Representação esquemática da IgAS

**Tabela 1** - Propriedades da IgA e IgAS quando comparadas às outras imunoglobulinas

Imunoglobulinas	IgA	IgAS	IgE	IgG	IgM
PM	160000	385000	188000	146000	970000
Síntese diária (mg/kg/dia)	66	-	0,02	34	8
Meia-vida (dias)	6	-	2	21	10
Transferência placentária	não	não	não	sim	não
Valores normais (mg/dl)	200+/-61	4+/-2,4*	0,003	158+/-305	100+/-27
Porcentagem (%)	15 a 20	-	>1	70 a 75	10

PM: peso molecular; \* nível em saliva

As infecções graves como pneumonias, bronquiectasias e meningites somente são encontradas na deficiência de IgA total. A diarreia crônica associada à hiperplasia nodular linfóide, má absorção intestinal e déficit de crescimento, pode ocorrer e deve ser diferenciada de outras causas de diarreia crônica<sup>2,3,5,31</sup>.

Encontra-se alta frequência de atopia, principalmente rinite e asma, em pacientes com essa imunodeficiência. A explicação não é clara, mas alguns autores aceitam que a falta de IgA poderia facilitar a penetração dos antígenos pelas barreiras naturais (mucosas), permitindo sensibilização precoce aos alérgenos alimentares ou ambientais. Strober e cols. descreveram que 1/3 a 1/2 dos pacientes com deficiência de IgA apresentam doenças atópicas, e outros autores observaram redução da IgAS em pacientes com dermatite atópica<sup>2,3,5,34-36</sup>.

A hipersensibilidade ao glúten e a outros tipos de alimentos é encontrada em indivíduos com deficiência de IgA. Um estudo europeu publicado em 1996 demonstrou que 7,7% dos pacientes com deficiência de IgA apresentavam doença celíaca, resultado aproximadamente 20 vezes maior do que o encontrado na população normal. Nesse estudo, foi utilizada biópsia intestinal, dosagem de anticorpos anti gliadina IgA e IgG no soro e saliva e, ainda, anticorpos antiendomísio, que promoveram sensível melhora na especificidade e na sensibilidade do diagnóstico<sup>38-49</sup>.

### Leite materno e IgA

A concentração de IgA no colostro, predominantemente na forma de IgAS, varia de 20 a 40 mg/ml e cai rapidamente nos primeiros cinco dias de vida.

Costa-Carvalho<sup>19</sup>, em revisão do assunto, descreveu as propriedades das imunoglobulinas presentes no leite materno, principalmente a IgA e seu efetivo papel profilático no aparecimento da atopia, principalmente a diminuição da gravidade e do número de crises em pacientes com rinite e asma. Entretanto, não foi constatado o efeito protetor do leite materno no aparecimento da doença atópica uma vez que o caráter genético é predominante<sup>19</sup>.

Mães de recém-nascidos prematuros ou pequenos para a idade gestacional apresentam concentrações mais elevadas de IgAS no leite, quando comparadas às mães de recém-nascidos a termo. Entretanto, não há diferença significativa nas concentrações dessa imunoglobulina, quando comparados o leite de mães de prematuros com o de mães de pequenos para a idade gestacional. Isso demonstra que não é a idade gestacional que parece influir na secreção de IgAS, mas o peso do feto<sup>20</sup>.

Em um estudo com 40 recém-nascidos a termo, Fitzsimmons e cols. avaliaram, durante os primeiros seis meses de vida, os valores de IgAS na saliva. Constataram um aumento significativo desta em bebês alimentados exclusivamente com leite humano, em relação aos que utilizaram leites artificiais, e sugeriram que esse aumento poderia ser um dos fatores responsáveis por maior proteção contra as infecções<sup>21</sup>. Por outro lado, em um estudo realizado com mães guatemaltecas em amamentação, que apresentavam desnutrição moderada, não foi detectada alteração dos níveis normais de IgAS, mesmo quando parte desse grupo recebeu suplementação na dieta. Com isso, ficou demonstrado, também, que a concentração de IgAS no leite humano independe do grau de nutrição materna<sup>22</sup>.

Anticorpos IgAS contra bactérias, fungos, vírus e parasitas podem ser encontrados no leite humano e oferecem proteção efetiva ao recém-nascido<sup>23-27</sup>. A proteção de lactentes da colonização de nasofaringe pelo *H. influenzae*, que é um dos principais responsáveis pela alta incidência de otite média aguda, é um dos exemplos<sup>28</sup>. Na doença diarreica infantil, em que um dos principais agentes é a *E. coli*, a IgAS possui papel relevante porque impede a aderência, neutraliza a enterotoxina e pode, também, atuar na cápsula, facilitando a lise da bactéria. Nas parasitoses intestinais, como a giardíase, os anticorpos IgAS contra giardia estão associados à prevenção da doença diarreica, mas não contra a infecção<sup>26,29</sup>.

### Genética e deficiência de IgA

Estudos recentes demonstraram que, pelo menos em parte, a deficiência de IgA é uma doença genética e

possivelmente poligênica. Há uma maior prevalência da deficiência de IgA em parentes de doadores de sangue com essa deficiência em relação aos parentes de doadores de sangue normais. Além disso, há um aumento da frequência principalmente do HLA-B8 nos pacientes com deficiência de IgA<sup>3,6</sup>.

A síndrome da ataxia-telangiectasia é uma doença genética que apresenta ataxia cerebelar progressiva e telangiectasias oculocutâneas que podem ou não estar associadas a infecções sinopulmonares. Nesta síndrome, apenas alguns casos estão associados a deficiência de IgA ou de outras imunoglobulinas.

Outras doenças como hipoplasia tímica, deleções cromossômicas como síndrome de Down, síndrome de Turner, deficiência de alfa 1 antitripsina, fibrose cística, doença granulomatosa crônica, etc. mais raramente são observadas associações à deficiência de IgA<sup>2,3,30</sup>.

### Aspectos odontológicos

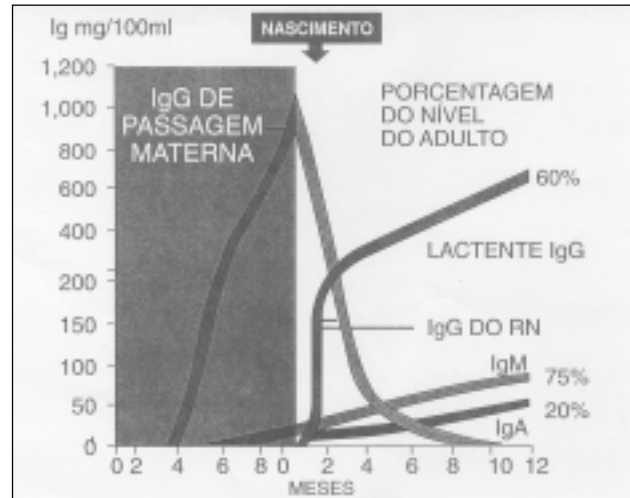
Embora com poucos trabalhos publicados sobre o assunto, encontramos algumas observações interessantes. Rose e cols., estudando um grupo de 20 crianças com sensibilidade às cáries e comparando-as a outro grupo com resistência a elas, encontraram maior quantidade de anticorpos IgAS contra o *S. mutans* no primeiro grupo. Pacientes submetidos à gengivite experimental também apresentavam maior quantidade desses anticorpos nas placas bacterianas, sugerindo que esses anticorpos conferiam maior proteção contra o desenvolvimento de gengivites<sup>51-56</sup>.

### Métodos laboratoriais

Em um indivíduo normal, a produção diária de IgA é maior do que todas as outras imunoglobulinas, ou seja, 66 mg/kg/dia, mas seus níveis séricos correspondem a apenas 1/5 dos níveis da IgG. Este fato se deve a sua meia-vida plasmática curta (3 a 6 dias) em comparação com a da IgG (20 dias)<sup>2,36</sup>. A variação das concentrações das imunoglobulinas, segundo a faixa etária, foi ilustrada na Figura 3. O desenvolvimento de técnicas de purificação da IgA facilitou seu isolamento com pureza superior a 97%<sup>57</sup>.

A dosagem de IgA sérica pode ser realizada por imunodifusão radial, turbidimetria, neflometria, ensaio imunoenzimático ("ELISA"), etc. Os principais equipamentos para a realização desses métodos estão ilustrados na Figura 4. A imunodifusão radial é um método de avaliação sujeito a erros por ser visual a medida dos halos. Atualmente, a avaliação por neflometria, que consiste na medida do ângulo de desvio de um feixe de luz que incide sobre as partículas opacas (complexo antígeno-anticorpo), mostra bons resultados, assim como o método "ELISA".

Os valores normais, estudados em crianças e adultos brasileiros, dependem da idade do paciente e são apresen-



**Figura 3** - Representação da variação das concentrações das imunoglobulinas em diferentes faixas etárias. Fonte: Roitt. *Imunologia*. 1997

tados na Tabela 2. Há pequenas variações dos valores normais entre as Tabelas consultadas, mesmo utilizando-se técnicas diferentes.

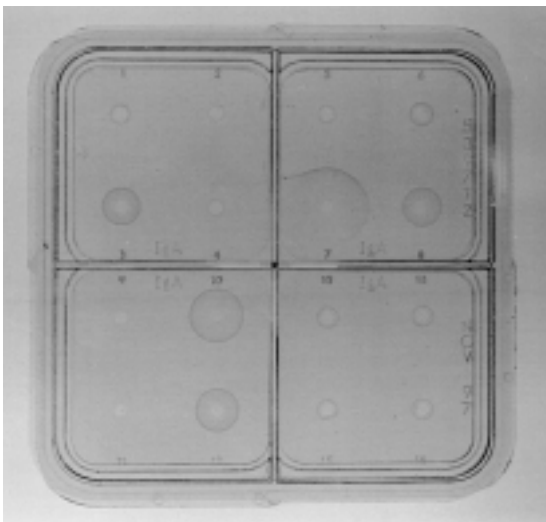
A dosagem de IgAS é geralmente realizada em saliva total por imunodifusão radial, neflometria, imunoeletrforese "foguete", "ELISA", etc.

**Tabela 2** - Valores normais de IgA em crianças e adultos brasileiros

Idade	N	IgA *
0 a 30 dias	30	N.D.
1 a 4 meses	30	15 +/- 11
4 a 7 meses	30	39 +/- 18
7 a 12 meses	40	46 +/- 28
1 a 2 anos	30	69 +/- 45
2 a 3 anos	30	114 +/- 65
3 a 6 anos	30	133 +/- 67
6 a 9 anos	30	223 +/- 112
9 a 13 anos	30	249 +/- 119
Adultos	30	256 +/- 103

N: pacientes avaliados; N.D. não detectável; \* mg/dl.

A imunodifusão radial é o método mais simples. Utiliza placa de baixa dosagem, um anticorpo monoclonal antiIgA, e os valores normais em adultos variam entre 1,7 a 29,2 mg/dl (média 7,7 mg/dl). A neflometria utiliza anticorpo anticadeia alfa da IgA, e os valores normais em adultos variam entre 3,5 a 36,8 mg/dl (média 11,4 mg/dl).



A) Placa de imunodifusão radial



B) Turbidinômetro



C) Neflômetro

**Figura 4** - Principais equipamentos utilizados para a dosagem de IgA

A imunoeletroforese “foguete” e “ELISA” podem utilizar anticorpo monoclonal antiIgA e antipeça secretora, o que pode proporcionar maior fidelidade. São técnicas geralmente utilizadas em laboratórios de pesquisa<sup>58-64</sup>.

Os valores normais da IgAS apresentam uma grande diversidade, dependendo do modo de coleta e da técnica utilizada. Na Tabela 3, apresentamos os valores normais em crianças brasileiras<sup>60</sup>.

**Tabela 3** - Valores normais de IgAS em saliva de crianças e adultos brasileiros

Idade	N	IgAS*
< 1 mês	7	N.D.
1 a 6 meses	50	3,1 +/-2,0
7 a 11 meses	12	2,0 +/-0,9
12 a 23 meses	8	2,3 +/-1,5
24 a 71 meses	16	4,1 +/-2,4
> 72 meses	32	5,5 +/-2,9

N: pacientes avaliados; N.D. não detectável; \* mg/dl

### Tratamento

Os pacientes com deficiência de IgA que apresentam infecções recorrentes devem ser tratados precocemente com antibiótico adequado. Estudos epidemiológicos mostraram a proteção do leite humano, rico em IgA, contra infecções em lactentes<sup>19,21,29</sup>.

A reposição de imunoglobulinas pelas vias endovenosa e intramuscular não está indicada nessa deficiência. Os produtos comerciais contêm baixas concentrações IgA monomérica, que não é transportada para mucosas, e ainda podem desencadear anafilaxia<sup>65-67</sup>. Vyas e cols. preconizam a retirada da IgA destes produtos comerciais contendo imunoglobulinas, devido à formação de anticorpos antiIgA que podem induzir o paciente à reação anafilática<sup>68</sup>.

A utilização de preparados orais de imunoglobulinas, contendo 70% de IgA e 25% de IgG (IgABULIN - Immuno AG, Áustria), melhorou alguns casos de diarreia crônica inespecífica e parecem ter efeito protetor na enterocolite necrotizante em recém-nascidos de baixo peso. A utilização desses preparados pela via inalatória, na proteção contra infecções das vias aéreas, apresentou resultados controversos<sup>73-75</sup>.

Os compostos contendo sangue e derivados devem ser aplicados com cautela pelo mesmo motivo<sup>76,77</sup>.

Embora na literatura haja vasta bibliografia afirmando que pacientes adenoamigdalectomizados apresentam, no pós-operatório, um decréscimo de todas as imunoglobulinas séricas ou maior probabilidade de desenvolver poliomielite e Doença de Hodgkin, continua freqüente a sua indicação<sup>78-80</sup>.

Não encontramos informações suficientes que definam a indicação ou contra-indicação desse procedimento cirúrgico em pacientes com deficiência de IgA em 10 anos de pesquisa bibliográfica pelo MEDLINE. Dada a elevada incidência dessa deficiência (média: 1:700), recomendamos prudência quando o pediatra ou o otorrinolaringologista indicar esse procedimento cirúrgico.

Concluindo, consideramos importante o papel do pediatra no diagnóstico, na terapêutica precoce e correta das infecções recorrentes e na estimulação do aleitamento materno nesses pacientes. Pacientes assintomáticos com deficiência de IgA devem apenas ser observados. Acreditamos, também, que o conhecimento das técnicas laboratoriais para avaliação da IgA dará maior segurança na confirmação diagnóstica dessa imunodeficiência.

### Agradecimentos

Agradecemos a valiosa colaboração do Prof. Dr. Sérgio Surugi de Siqueira (PUC - PR) e da Prof. Dra. Maria Célia Jamur, Ph. D (UFPR).

### Referências bibliográficas

- Heremans J F, Heremans M T, Schultze H E. Isolation and description of a few properties of the A Globulin of human serum. *Clin Chim Acta* 1959; 4:96.
- Schaffer FM, Monteiro RC, Volanaicis JE, Cooper MD. IgA deficiency. In: Rosen FS, Seligmann F. *Immunodeficiencies*. 1ª ed. N. York: Ed. Harwood Academic Publishers; 1993. p.77-98.
- Strober W, Sneller MC. IgA deficiency. *Ann Allergy* 1991; 66:363-75.
- Cecon MEJ, Diniz EMA, Vaz FAC, Ramos JLA. Imunidade do feto e do recém-nascido. *Pediatria São Paulo* 1997; 1:9-23.
- Hayward AR, Johnston RB. Immunodeficiency. In: Kempe CH, Silver HK, O'Brien DO. *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. 7ª ed. N. York: Ed. Lange Medical Publication; 1982. p. 422.
- Turner M. Moléculas que reconhecem antígenos. In: Roitt IM, Brostoff J, Male DK. *Imunologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Manole; 1991. p. 5.1-5.12.
- Kruszewska M, Kowalczyk D, Stopyrowa J, Grzenda ZA, Pituch AN, Przybyszewska K. Clinical manifestations of IgA deficiency. *Rocz-Akad-Med-Bialymst* 1995;40:630-3.
- Zaha MM. Purificação de IgA secretora (IgAS) de colostro humano e padronização de imunodifusão radial para obtenção de valores críticos mínimos de IgAS na saliva de crianças brasileiras de diversos grupos etários. *Rev Bras Anál Clin* 1986;3:67-86.
- Maki Ikola O, Nissila M, Lehtinem K, Leizisalo Repo M, Granfors K. IgA1 and IgA2 subclass antibodies against *Klebsiella pneumoniae* in the sera of patients with peripheral and axial types of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:631-5.
- Kelsall BL, Ravdin JI. Degradation of human IgA by *Entamoeba Histolytica*. *J Infect Dis* 1993;168:1319-22.
- Lindberg K, Berglund B. Effect of treatment with nasal IgA on the incidence of infections disease in world-class canoeists. *Int J Sports Med* 1996;17:235-8.
- Zeir H, Brauchli P, Joller Jemelka HI. Effects of work demands on immunoglobulin A and cortisol in air traffic controllers. *Biol Psychol* 1996;42:413-23.
- Bosch JA, Brand HS, Ligtenberg TJ, Bermond B, Hoogtraten J, Nieww Amerongen AV. Psychological stress as a determinant of protein levels and salivary-induced aggregation of *Streptococcus gordonii* in human whole saliva. *Psychosom Med* 1996;58:374-82.
- Miletic ID, Schiffman SS, Miletic VD, Satelly Miller EA. Salivary IgA secretion rate in young and elderly persons. *Physiol Behav* 1996;60:243-8.
- Kugler J, Reitjes F, Tewes V, Schedlowski M. Competition stress in soccer coaches increases salivary immunoglobulin A and salivary cortisol concentrations. *J Sports Med Phys Fitness* 1996;36:117-20.
- Litzman J, Burianova M, Thon V, Lokay J. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in a 16 year old boy. *Allergol Immunopathol* 1996; 24:174-6.
- Espanol T, Catala M, Hernandez M, Caragol I, Bertran JM. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunophatol* 1996; 80:333-5.
- Lai KN, To WY, Li PK, Leung JC. Increased binding of polymeric lambda-IgA to culture human mesangial cells in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1996;49:839-45.
- Costa Carvalho BT. Imunologia do leite materno. *Rev Bras Alerg Imunol* 1992;15:30-4.
- Grumach AS, Carmona RC, Lazarotti D, Ribeiro MA, Roentraub RB, Racz ML, et al. Immunological factors in milk from Brazilian mothers delivering small-for-date term neonates. *Acta Paediatr* 1993;82:284-90.
- Fitzsimmons SP, Evans MK, Pearce CL, Sheridan M, Wientzen R, Cole ME. Immunoglobulin A subclasses in infants' saliva and milk from their mothers. *J Pediatr* 1994;124:566-73.
- Herias MV, Cruz JR, Gonzalez Cossio T, Nave F, Carlsson B, Hanson LA. The effect of caloric supplementation on selected milk protective factors in undernourished Guatemalan mothers. *Pediatr Res* 1993;34:217-21.
- Thomas JE, Austin S, Dale A, McClean P, Harding M, Coward WA, et al. Protection by human milk IgA against *Helicobacter pylori* infection in infancy {letter}. *Lancet* 1993; 342:121.
- Waiterspiel JN, Morrow AL, Guerrero ML, Ruiz Palacios GM, Pickering LK. Secretory anti-giardia lamblia antibodies in human milk: protective effect against diarrhea. *Pediatrics* 1994; 93:28-31.

25. Torres O, Cruz JR. Protection against *Campylobacter* diarrhea: role of milk IgA antibodies against bacterial surface antigens. *Acta Paediatr* 1993;82:835-8.
26. Costa Carvalho BT, Bertipaglia A, Solé D, Naspitz CK, Scaletsky CA. Detecção de anticorpos IgG e IgA presentes na saliva, colostro, leite materno, soro, líquido amniótico às proteínas e membrana externa de *E. coli* enteropatogênica - Estudo da inibição de adesão bactéria - célula HeLa. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 1993;16:6-9.
27. Cavalcante NFJ, Andrade MEB. Imunologia da amebíase. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 1995;18:65-76.
28. Harabuchi Y, Faden H, Yamanaka N, Duffy L, Wolf J, Kristofik D. Human milk secretory IgA antibody to nontypeable *Haemophilus influenzae*: possible protective effects against nasopharyngeal colonization. *J Pediatr* 1994;124:193-8.
29. Vassilev TL, Veleva KV. Natural polyreactive IgA and IgM autoantibodies in human colostrum. *Scand J Immunol* 1996;44:535-9.
30. Solé D, Costa Carvalho BT, Spinola Castro A, Leser PG, Naspitz CK. Deficiência seletiva de IgA em paciente portador de síndrome de Turner. *Rev Bras Alerg Imunol* 1988;11:65-9.
31. Annane D, Clair B, Mathieu B, Boucly C, Lesieur D, Donetti L, et al. Immunoglobulin A levels in bronchial samples during mechanical ventilation and onset of nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1585-90.
32. Johnson S, Opstad NL, Douglas JM, Tanoff EN. Prolonged and preferential production of polymeric immunoglobulin A in response to *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharides. *Infect Immun* 1996;64:4339-40.
33. Qiu J, Brackee GP, Piaut AG. Analysis of the specificity of bacterial immunoglobulin A (IgA) proteases by a comparative study of ape serum IgAS as substrates. *Infect Immun* 1996;64:933-7.
34. Cortesina G, Carlevato MT, Bussi M, Baldi C, Majore L, Ruffino C. Mucosal immunity in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 1993;113:397-9.
35. Imayama S, Shimozone Y, Hoashi M, Yasumoto S, Ohta S, Yoneyama K, Hori Y. Reduced secretion of IgA to skin surface of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:195-200.
36. Gleeson M, Clancy RL, Hensley MJ, Cripps AW, Henry RL, Wlodarczyk JH, et al. Development of bronchial hyperreactivity following transient absence of salivary IgA. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1785-9.
37. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafa V, Ugazio AG, Piebani A. Prevalence and diagnosis of coeliac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:333-6.
38. Linnquist BL, Rogozinski T, Moi H, Danielsson D, Olcen P. Endomysium and gliadin IgA antibodies in children with coeliac disease. Sensivity, specificity, and comparative evaluation with the traditional kit. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:452-6.
39. Merridew SR, Wilson DV, Williams EJ. Antigliadin antibody measurement by chemiluminescence ELISA in the diagnosis of coeliac disease. *J Clin Pathol* 1995;48:509-12.
40. Carroccio A, Cavataio F, Iacono G, Agate V, Ippolito S, Kazmierska I, et al. IgA antiendomysial antibodies on the umbilical cord in diagnosing coeliac disease. Sensivity, specificity and comparative evaluation with the traditional kit. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:759-63.
41. De Iecea A, Ribes Koninckx C, Polanco I, Calvete JF. Serological screening (antigliadin and antiendomysium antibodies) for non-overt coeliac disease in children of short stature. *Acta Paediatr* 1996;412:54-5.
42. Vazquez H, Cabanne A, Sugai E, Fiorini A, Pedreira S, Maurino E, et al. Serological markers identify histologically latent coeliac disease among first-degree relatives of patients with sprue. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:15-21.
43. Ascher H, Hahn Zoric M, Hanson LA, Kilander AF, Nilsson LA, Tlaskalova H. Value of serologic markers for clinical diagnosis and population studies of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:61-7.
44. Calero P, Ribes Koninckx C, Albiach V, Charles C, Ferrer J. IgA antigliadin antibodies as a screening method for nonovert coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:29-33.
45. Sjoberg K, Alm R, Ivarsson SA, Linstrom C, Eriksson S. Prevalence and clinical significance of gliadin antibodies in healthy children and adults. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:248-54.
46. Bode S, Weile B, Krasilnikoff PA, Gudmawd Hoyer E. The diagnostic value of the gliadin antibody test in celiac disease in children: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:260-4.
47. Vibo O, Vibo R, Kleimola V, Jogi T, Maki M. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2034-7.
48. Vibo O. Childhood celiac disease in Estonia, efficacy of the IgA-class antigliadin antibody test in the search for new cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:53-5.
49. Rujner J, Socha J, Barra E, Gregorek H, Madalinski K, Wozniwicz B, et al. Serum and salivary antigliadin antibodies and serum IgA anti-endomysium antibodies as a screening test for coeliac disease. *Acta Paediatr* 1996; 85:814-7.
50. Rose PT, Gregory RL, Gfell LE, Hughes CV. IgA antibodies to *Streptococcus mutans* in caries-resistant and susceptible children. *Pediatr Dent* 1994;16:272-5.
51. Franco E, Saunders CP, Roberts GJ, Suwanprasit A. Dental disease, caries related microflora and salivary IgA of children with severe congenital cardiac disease: an epidemiological and oral microbial survey. *Pediatr Dent* 1996; 18:228-35.
52. Kugler J, Breitfeld I, Tewes V, Schedlowski M. Excavation of caries lesions induces transient decrease of total salivary immunoglobulin A concentration. *Eur J Oral Sci* 1996; 104:17-20.
53. Brown TA. Immunity at mucosal surfaces. *Adv Dent Res* 1996;10:62-5.
54. Schenck K, Poppelsdorf D, Denis C, Tollefsen T. Levels of salivary IgA antibodies reactive with bacteria from dental plaque are associated with susceptibility to experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1993;20:411-7.

55. Hocini H, Iscaki S, Bouvet JP, Pillot J. Unexpectedly high levels of some presumably protective secretory immunoglobulin A antibodies to dental plaque bacteria in salivas of both caries-resistant and caries-susceptible subjects. *Infect Immun* 1993;61:3597-604.
56. Reinholdt J, Friman V, Kilian M. Similar proportions of immunoglobulin A 1 (IgA 1) protease-producing streptococci in initial dental plaque of selectively IgA deficient and normal individuals. *Infect Immun* 1993;61:3998-4000.
57. Leibl H, Tomasis R, Wolf HM, Eibl MM, Mannhalter JW. Method for the isolation of biologically active monomeric immunoglobulin A from a plasma fraction. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 678:173-80.
58. Reinholdt J. A method for titration of inhibiting antibodies to bacterial immunoglobulin A 1 proteases in human serum and secretions. *J Immunol Methods* 1996;191:39-48.
59. Goodwin CL, Ritzman SE. Quantification of secretory IgA by laser nephelometry. *AJCP* 1978;70:327-8.
60. Solé D, Zaha MM, Leser PG, Naspitz CK. Níveis de IgA na saliva de indivíduos normais e atópicos, determinados por anticorpos antiIgA secretora e antiIgA sérica. *Rev Bras Alerg Immunol* 1987;10:120-5.
61. Tietz MW. *Clinical guide to laboratory tests*. 3ª ed. Philadelphia: Ed. Saunders; 1995.
62. Nagao AT, Costa Carvalho BT, Solé D, Naspitz CK, Pereira AB. Salivary secretory IgA reference values in Brazilian healthy children. {letter}. *J Trop Pediatr* 1996;42:119.
63. Ganstrom M, Holme T, Sjogren AM, Ortqvist A, Kalin M. The role of IgA determination by ELISA in the early serodiagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in relation to IgG and mu-capture IgM methods. *J Med Microbiol* 1994;40:280-92.
64. Naspitz CK, Solé D, Carneiro Sampaio M, Gonzalez CH. Níveis séricos de IgG, IgM, IgA em crianças brasileiras normais. *J ped (Rio J.)* 1982;52:121-6.
65. Cunningham Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S. Long term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1993;13:272-8.
66. Pilz G, Kreuzer E, Kaab S, Appel R, Werdan K. Early sepsis treatment with immunoglobulins after cardiac surgery in score-identified high-risk patients. *Chest* 1994;105:76-82.
67. Koskinen S, Tolo H, Hirvonen M, Koistinen J. Long-term persistence of selective IgA deficiency in healthy adults. *J Clin Immunol* 1994;14:116-9.
68. Vyas GN, Perkins HA, Fudenberg HH. Anphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet* 1968; 312-15.
69. Tjellstrom B, Stenhammar L, Eriksson S, Magnusson KE. Oral immunoglobulin A supplement in treatment of *Clostridium difficile* enteritis. {letter}. *Lancet* 1993;341:701-2.
70. Hammarstrom V, Smith CI, Hammarstrom L. Oral immunoglobulin treatment in *Campylobacter jejuni* enteritis. {letter}. *Lancet* 1993;341:1036.
71. Casswall TH, Hammarstrom L, Veress B, Nord CE, Bogstedt A, Brockstedt V, Dahlstrom KA. Oral IgA-IgG treatment of chronic non-specific diarrhoea in infants and children. *Acta Paediatr* 1996;85:1126-8.
72. Cicalese L, Duerr RH, Nalesnik MA, Heeckt PF, Lee KK, Schraut WH. Decreased mucosal IgA levels in ileum of patients with chronic ulcerative colitis. *Diag Dis Sci* 1995;40:805-11.
73. Hemmingsson P, Hammarstrom L. Nasal administration of immunoglobulin as effective prophylaxis against infections in elite cross-country skiers. *Scand J Infect Dis* 1993, 25:783-5.
74. Lindberg K, Samuelson A, Rynnel-Dagoo B, Smith E, Hammarstrom L. Nasal administration of IgA to individuals with hypogammaglobulinemia. *Scand J Infect Dis* 1993; 25:395-7.
75. Sanchez Avalos JC, Tartas N, Korin J, Barazutti L, Ferro H. Nebulization with human IgA in patients with hypogammaglobulinemia and airway infections secondary to lymphoproliferative diseases. *Medicina B Aires* 1995;55:727-9.
76. Sandier SG, Trimble J, Mallory DM. Coexistent IgG2 and IgA deficiencies in blood donors. *Transfusion* 1996; 36:256-8.
77. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 1996;16:165-70.
78. Zenone T, Souquet PJ, Cunningham Rundles C, Bernard JP. Hodgkin's disease associated with IgA and IgG subclass deficiency. *J Intern Med* 1996;240:99-102.
79. Kato S, Ebina K, Naganuma H, Sato S, Maisawa S, Nakagawa H. Intestinal IgA deposition in Henoch-Schonlein purpura with severe gastro-intestinal manifestations. *Euro J Pediatr* 1996;155:91-5.
80. Zaman S, Carlsson B, Morikawa A, Jeansson S, Narayana I, Thiringer K, et al. Poliovirus antibody titres, relative affinity, and neutralising capacity in maternal milk. *Arc Dis Child* 1993; 68:198-201.

Endereço para correspondência:

Dr. Orlei Kantor Junior  
 Rua da Paz, 393, ap. 152  
 CEP 80060-160 - Curitiba - PR  
 Fone/Fax: (041) 323.3940