



ARTIGO ORIGINAL

Evolução de parâmetros hematológicos em um grupo de crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo HIV 1

Evolution of hematological parameters in a group of children with human immunodeficiency virus infection - HIV 1

Eliane B. Silva¹, Marcos T. Nolasco da Silva², Maria Marluce S. Vilela³

Resumo

Objetivo: Analisar evolutivamente aspectos clínicos e hematológicos das crianças infectadas pelo HIV 1.

Métodos: Foram selecionadas 37 crianças com diagnóstico de AIDS, em seguimento no ambulatório de imunodeficiência do HC da UNICAMP, pelos critérios do CDC, 1994. O estudo é descritivo longitudinal. Foram realizados hemogramas, dosagens de ferritina, ferro sérico, TIBC e Coombs direto.

Resultados: A categoria clínica predominante foi B (45,94%) e os demais pacientes foram igualmente distribuídos nas categorias A e C (27,03%). Todos estavam em uso de medicação anti-retroviral. Anemia microcítica e hipocrômica ocorreram em 100% dos pacientes até 12 meses de idade. Houve associação entre anemia e progressão da doença, tanto clínica ($p=0,031$) quanto imunológica ($p=0,0027$), e com a linfopenia ($p=0,033$). Plaquetopenia ocorreu em 10 a 25% dos pacientes. Ferritina sérica baixa foi observada em 2,7% dos casos e ferro sérico baixo, em 11,1%. Todos os 15 pacientes testados apresentaram Coombs negativo. Houve comprometimento pondo-estatural em percentual significativo das crianças (23,5 a 45%), e 70,3% tiveram manifestações clínicas até os 9 meses de idade. Evoluíram para óbito 13,2% dos pacientes.

Conclusões: Houve associação entre anemia e linfopenia com a progressão da doença. Quanto à etiologia da anemia, cerca de 10% puderam ser considerados anemias resultantes de doenças crônicas. Provavelmente as alterações hematológicas observadas no sangue periférico revelam a grave desregulação dos mecanismos de morte celular e de hematopoiese nos indivíduos infectados pelo HIV 1.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(6): 442-448: síndrome da imunodeficiência adquirida, anemia, linfopenia.

Introdução

O aumento da taxa de infecção pelo HIV 1 (*Human immunodeficiency virus type 1*) em mulheres tem se

Abstract

Objective: To analyze the evolution of clinical and hematological aspects of the children infected with HIV 1.

Methods: Using the CDC criteria, 1994, 37 children with HIV infection were selected, followed up at the Immunodeficiency Clinic at UNICAMP. The study is longitudinal descriptive. Complete blood count, ferritin, serum iron, TIBC and direct Coombs were carried out.

Results: The clinical category that predominated was B (45.94%) and categories A and C were equal (27.03%). All of them were having antiretroviral therapy. Hypochromic and microcytic anemia were seen in 100% of patients up to 12 months of age. There was association between anemia and the progression of the disease, both clinical ($p=0.031$) and immunological ($p=0.0027$) and with lymphopenia too ($p=0.033$). Thrombocytopenia occurred in 10 to 25% of the patients. Low serical ferritin was seen in 2.7% of the cases and low serum iron in 11.1%. All the 15 patients analyzed had negative Coombs test. There was weight and height reduction in 23.5 to 45% of the children and 70.3% had clinical manifestations up to 9 months of age. During the follow up 13.2% of the patients died.

Conclusions: There was association between anemia and lymphopenia with the progression of the disease. In relation to the aetiology of the anemia, about 10% can be considered anemia of chronic disease. Probably the hematological abnormalities seen in peripheral blood are the consequences of loss of control of cellular death mechanism and hematopoiesis in individuals infected by HIV 1.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(6): 442-448: acquired immunodeficiency syndrome, anemia, lymphopenia.

refletido na elevação da taxa de transmissão vertical¹⁻³. Entre 1996 e 1997, 90,1% dos casos de AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) pediátrica foram de aquisição perinatal e apenas 1,7%, por transfusão sanguínea ou hemoderivados⁴. Em 1985, o maior número de casos notificados era de homossexuais, seguidos pelos bissexu-

1. Mestre em medicina, área de Pediatria, UNICAMP.

2. Professor doutor do Departamento de Pediatria da UNICAMP.

3. Professora livre-docente do Departamento de Pediatria da UNICAMP.

Fonte financiadora: FAPESP.

ais, pelos usuários de drogas endovenosas e, por último, pelos heterossexuais; já em 1997, a maioria foi de heterossexuais, seguidos por homossexuais e usuários de drogas⁴.

A infecção pelo HIV 1 em crianças pode comprometer todos os sistemas, e, desde os casos iniciais, são descritas alterações hematológicas⁵, com etiologia multifatorial^{6,7}, sendo mais graves e freqüentes nos estágios mais avançados da doença^{6,8,9}. Anemia é a manifestação mais comum⁹⁻¹¹, seguida por linfopenia, leucopenia, hipossegmentação dos neutrófilos, plaquetopenia, atipias e vacuolização dos monócitos e mielodisplasia^{5,7,9}.

A freqüência de anemia entre as crianças infectadas pelo HIV varia de 16 a 94%^{9,12,13}, havendo predominância do tipo microcítica (56%) e hipocrômica (40%), enquanto nos adultos é, mais comumente, normocítica e normocrômica^{6,9,10}. A macrocitose, freqüentemente, decorre do uso do AZT (*Azidothymidine*)^{6,10}.

A leucopenia é descrita entre 43 a 47% das crianças infectadas, e, destas, a maioria apresenta também neutropenia^{9,13}. As variações nas freqüências da linfopenia em crianças infectadas são atribuídas aos diferentes estágios de evolução da doença nos grupos analisados. Isso foi referido em 50% dos pacientes no trabalho de Sandhaus & Scudder¹⁴, em 36% na pesquisa de Ellaurie *et al.*⁹ e em 78% segundo Suarez *et al.*¹³.

Em crianças, a trombocitopenia pode ser uma manifestação inicial da infecção pelo HIV¹⁵. Há relatos de sua ocorrência em 8%¹⁶ a 33%⁹ dos casos.

Neste trabalho, o objetivo foi analisar evolutivamente os aspectos clínicos e hematológicos das crianças infectadas pelo HIV 1.

Casuística e Métodos

O estudo foi do tipo descritivo longitudinal, e para isso foram selecionadas 37 crianças, de ambos os sexos, com o diagnóstico de AIDS, do ambulatório de Imunodeficiência do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Foram incluídas nesta avaliação apenas as crianças com boa aderência à terapia anti-retroviral e que compareciam regularmente às consultas, durante o seguimento ambulatorial de 17 meses, no período de março de 1996 a julho de 1997.

Os dados clínicos e laboratoriais de cada paciente foram coletados inicialmente em intervalos de 3 meses até os 18 meses de idade, visando a um seguimento mais detalhado nesta faixa etária e, posteriormente, em intervalos de 6 meses. Nenhuma das mães desse grupo de crianças fez uso de AZT na gestação e tampouco seus respectivos recém-nascidos.

Utilizamos os critérios do CDC (*Centers for Disease Control*)¹⁷, para definição e classificação da infecção pelo HIV em crianças, e da "Revisão da definição nacional de casos de AIDS em crianças", do Ministério da Saúde, 1994¹⁸.

O protocolo da investigação foi submetido à Comissão de ética médica do Hospital das Clínicas da UNICAMP e aprovado sem restrições. Os pacientes e seus responsáveis foram informados sobre a pesquisa e seus consentimentos obtidos por escrito.

Os dados de peso e estatura foram aferidos na primeira consulta. A análise foi feita através do escore Z (dois desvios padrões abaixo da média), utilizando-se o "Siscores W- Sistema para análise de dados antropométricos", versão 1.0, desenvolvidos por Morcillo *et al.*¹⁹, que utiliza como parâmetros de referência dados do NCHS (*National Center for Health Statistics*).

Técnicas utilizadas na avaliação laboratorial e valores de referência:

Hemograma: contagem de células global e diferencial foi realizada no aparelho Cobas-Argos 5 Diff, Roche Diagnostics. A confirmação e a caracterização das anormalidades celulares foram realizadas em esfregaços de sangue corados com May Grünwald, e a contagem, em microscópio Zeiss. Os valores normais de referência para ambas as séries, vermelha e branca, foram os citados por Dallman²⁰ e, para as plaquetas, os publicados por Williams, Morris, Nelson²¹. Foi considerada anemia uma diminuição na massa de células vermelhas ou na concentração de hemoglobina, abaixo de dois desvios padrões da média para a população normal²².

Ferritina sérica: ensaio imunoenzimático fluorimétrico, Baxter Diagnostics Inc. *Stratus ferritin fluorometric enzyme immunoassay* e aparelho Stratus I-EIA-Fluorimétrico. Dosagem de ferro sérico: determinação colorimétrica com a Ferrozina® / ácido ascórbico, kit Unimate 5 Iron, Roche Diagnostics. Capacidade total de fixação do ferro (TIBC): determinação direta com a Ferrozina®, kit Unimate 7 UIBC, Roche Diagnostics. Os valores normais para ferritina, ferro e TIBC, que variaram por sexo e por faixa etária, foram os referidos pelos fornecedores dos respectivos kits empregados para as dosagens²³⁻²⁶.

Teste de Coombs direto: técnica de hemaglutinação, com soros poliespecíficos e monoespecíficos, Diamed®.

Contagem de CD3 / CD4 e CD8: técnica de citometria de fluxo, Ortho Diagnostic Systems Inc., Raritan, NJ, USA. Equipamento: Ortho Cytoron Absolute - Ortho Diagnostic Systems Inc.

Pesquisa de HIV: Elisa para HIV: kit Cobas® Core Anti HIV 1/ HIV 2 EIA DAGS, Roche Diagnostics. Western-Blot: kit Qualicode HIV1/2 da Immunetics®, Cambridge, USA. PCR para HIV: PCR (Gibco-BRL), Life Technologies/ Tech-line, USA.

Para análise dos resultados o banco de dados foi implantado utilizando-se o software Epi-info 6.04-b. A análise estatística foi realizada com o SAS (*Statistical Analyses System*). Para verificar a associação entre a evolução da doença e as alterações laboratoriais, foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Quando o Qui-quadrado não se aplicava, utilizou-se o teste exato de Fisher. Para

rejeição da hipótese nula utilizou-se o nível de significância de $a < 0,05$.

Resultados

Entre as 37 crianças estudadas, observamos 17 do sexo feminino (45,95%) e 20 do sexo masculino (54,05%). A faixa etária das crianças no início do seguimento variou de três meses e meio a nove anos e a final foi de um ano e dois meses até nove anos e seis meses. A média de idade dessas crianças foi de quatro anos e cinco meses, e a mediana foi de três anos e sete meses.

A transmissão vertical ocorreu em 35 pacientes (94,6%), e a transfusional, em dois (5,4%). Dentre as 35, cuja transmissão foi vertical, 21 (60%) haviam recebido aleitamento materno.

A distribuição quanto à categoria clínica-imunológica dessa população foi predominante no grupo B (45,94%) e similar nos grupos A e C (27,03%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação clínica e imunológica dos pacientes com infecção pelo HIV 1

Classificação	n	(%)
A1	2	
A2	6	10 (27,03)
A3	2	
B1	3	
B2	2	17 (45,94)
B3	11	
NR	1	
C1	2	
C2	1	10 (27,03)
C3	5	
NR	2	
Total	37	(100)

n= número de pacientes ()= percentual NR= não realizado

Vinte e sete (73%) nasceram a termo, um paciente foi prematuro, com peso de nascimento de 2610 gramas, e, para seis crianças (16,2%), essa informação não pôde ser obtida. Todas as crianças fizeram uso de medicação anti-retroviral; 24 crianças inicialmente em monoterapia (17 em uso de AZT e sete em uso de DDI). A associação de dois anti-retrovirais foi introduzida na evolução, sendo AZT e DDI para 25 pacientes e outras associações nos demais, como AZT+3Tc, AZT+DDC, DDI+DDC. Apenas nove pacientes foram mantidos em monoterapia.

O Tabela 2 mostra a boa aderência dos pacientes à profilaxia para *P. carinii*, com o SMX-TMP (sulfametoxazol-trimetoprim) e também ao uso dos anti-retrovirais, de sulfato ferroso e antibióticos.

Tabela 2 - Medicamentos utilizados pelas crianças com infecção pelo HIV 1

Medicamentos	n	(%)
AZT	34	(91,9)
DDI	33	(89,2)
3TC	3	(8,1)
DDC	4	(10,8)
SMX-TMP	32	(86,5)
Sulfato Ferroso	28	(75,7)
Antibióticos	14	(37,8)
Total	37	(100)

n= número total de pacientes ()= percentual

Na faixa etária de cinco anos a cinco anos e seis meses, o número de hemogramas foi insuficiente para análise estatística dos resultados.

A frequência de anemia na população analisada pode ser vista nas Figuras 1 e 2, em percentuais, nas diversas faixas etárias, bem como a evolução da microcitose, da hipocromia e da macrocitose.

Houve associação entre anemia e a progressão da doença, avaliada pela classificação, tanto na categoria clínica ($p=0,031$) quanto na imunológica ($p=0,0027$).

Figura 1 - Distribuição por faixa etária de crianças infectadas pelo HIV-1, de três a 48 meses, em percentuais, em relação à evolução de anemia, microcitose, hipocromia e macrocitose

aos nove meses apresentou plaquetose. Essa alteração passa a ser observada em 10 a 20% das crianças entre dois anos e seis meses e três anos e seis meses; em 50% aos seis anos e 6 meses; e em 33% aos sete anos e seis meses. A plaquetopenia ocorreu em 10% das crianças aos três anos, 25% aos 7 anos e 14% após os 8 anos.

As dosagens de ferritina sérica em 37 pacientes demonstraram que apenas 2,7% das crianças apresentavam valores reduzidos, 22 (59,5%) estavam com níveis considerados normais para a idade e 14 (37,8%) apresentavam valores elevados.

O nível sérico de ferro obtido em 18 crianças estava abaixo dos valores normais em 11,1%, e em 16 pacientes (88,9%), estava dentro da normalidade. O TIBC foi baixo em 6,3% de 16 crianças testadas, normal em 68,7% e elevado em 25% delas.

O teste de Coombs direto foi negativo em todos os 15 pacientes.

Figura 2 - Distribuição por faixa etária de crianças infectadas pelo HIV-1, de 48 a >96 meses, em percentuais, em relação à evolução da anemia, microcitose, hipocromia e macrocitose

Observamos 11 pacientes com infecções bacterianas agudas (pneumonia, otite média aguda e outras), e oito destes tinham contagem leucocitária normal, sendo dois com presença de células imaturas no sangue periférico, dois com leucopenia e apenas um com leucocitose, na faixa etária de nove a 12 meses. A leucopenia, só foi observada após os dois anos de idade, estando associada ao uso de anti-retrovirais, e sua persistência (mais de três hemogramas com leucopenia mantida) ocorreu em cinco pacientes, todos com comprometimento imunológico acentuado, sendo quatro na categoria clínica-imunológica B3 e um na C3. A leucopenia, a neutropenia, a linfopenia e a atipia linfocitária ocorreram nas freqüências apresentadas nas Figuras 3 e 4, expressas em percentuais, nas diversas faixas etárias.

Houve associação entre a linfopenia e a progressão da doença ($p=0,033$).

A monocitose, foi observada entre 3-6 meses e entre 9-12 meses em 100% dos pacientes e entre 15-18 meses, em 50% deles. Entre dois anos e seis meses e três anos, 20% das crianças apresentaram essa alteração. Na faixa de três a cinco anos a monocitose ocorreu em 40 a 50% dos casos. Foi observada aos sete anos e após os oito anos em 25 a 29% dos pacientes, respectivamente, e também houve alterações, como vacuolização e atipias celulares.

A eosinofilia se manifestou, entre dois anos e seis meses e três anos e seis meses, em 10% a 20% das crianças. Tal alteração foi observada em 29% dos casos aos três anos e seis meses, em 75% aos quatro anos e seis meses e, após os oito anos, em 14% dos pacientes.

Plaquetose e plaquetopenia não foram demonstradas até os dois anos e seis meses, exceto em uma criança que

Avaliação antropométrica e clínica

No grupo de crianças de sexo feminino, entre 0 e nove anos, observamos que o peso para idade foi abaixo do segundo escore Z, para quatro crianças (23,5%); para o sexo masculino cinco pacientes (25%), entre 0 e nove anos, estavam abaixo dessa referência. Quanto à estatura para a idade, observamos seis crianças do sexo feminino (35,3%) e nove do sexo masculino (45%) abaixo do segundo escore Z. As Figuras 5 e 6 mostram, respectivamente, a distribuição de peso e estatura para ambos os sexos.

Figura 3 - Distribuição por faixa etária de crianças infectadas pelo HIV-1, de 3 a 48 meses, em percentuais, em relação à evolução da leucopenia, neutropenia, linfopenia e atipia linfocitária

- anemia ferropriva, otite média crônica, pneumonias e tuberculose, foram observadas em dois pacientes;

- outras patologias encontradas com menor frequência foram criptococose pulmonar, hipertrofia de parótidas, infecções bacterianas de repetição, monilíase oral, neurotoxoplasmose, otite média aguda, otite média serosa, furunculose, infecção urinária, plaquetopenia, síndrome anêmica, síndrome asmátiforme, estomatite, giardíase, diarreia aguda por criptosporídeo, refluxo vésico-ureteral, broncopneumonia, *Herpes zoster*, pneumonia intersticial linfóide (LIP), retardo de desenvolvimento e acidente vascular cerebral.

Durante o seguimento, cinco pacientes evoluíram para óbito (13,2%).

Figura 4 - Distribuição por faixa etária de crianças infectadas pelo HIV-1, de 48 a >96 meses, em percentuais, em relação à evolução da leucopenia, neutropenia, linfopenia e atipia linfocitária

Para 70,3% das crianças analisadas, os primeiros sinais e sintomas da doença ocorreram até os nove meses de idade e aos 24 meses; 81,1% destes pacientes já os haviam apresentado. As manifestações clínicas iniciais mais frequentes foram as seguintes:

- síndrome linfo-proliferativa em 10 crianças;
- pneumopatia crônica em nove casos;
- desnutrição protéico-calórica em quatro casos, sendo dois de 3º grau;

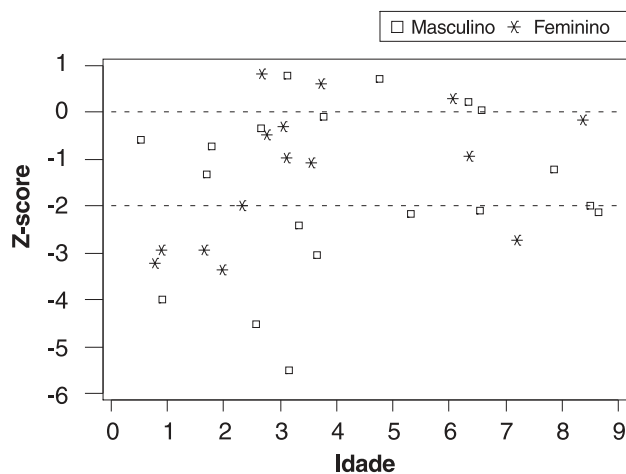


Figura 5 - Representação gráfica do Z-escore de peso de crianças com infecção pelo HIV-1, dos sexos feminino e masculino

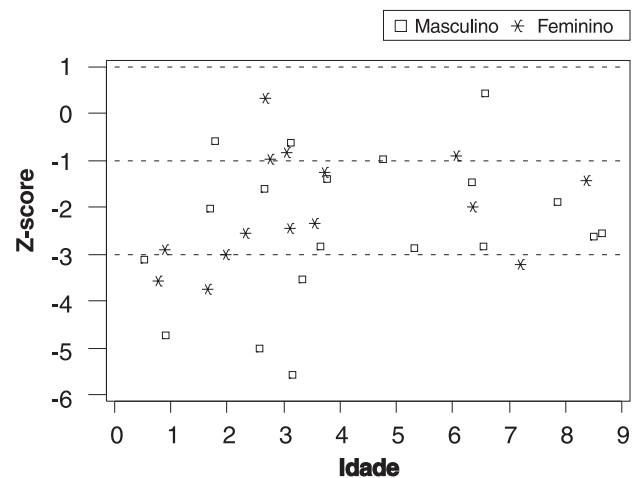


Figura 6 - Representação gráfica do Z-escore de estatura de crianças com infecção pelo HIV-1, dos sexos feminino e masculino

Discussão

Relatos anteriores confirmam o comprometimento pômbero-estatural na AIDS^{27,28}. A avaliação antropométrica dessas crianças demonstrou maior comprometimento de estatura, indicando a cronicidade da doença.

Ao contrário da microcitose, observada em 100% dos pacientes até os 18 meses de idade, a macrocitose só foi detectada a partir dos nove meses, ocasião de início da terapia anti-retroviral, podendo estar relacionada ao uso do AZT^{6,10} e de SMX-TMP²⁹.

A associação observada entre anemia e classificação da infecção pelo HIV 1 reforça os resultados obtidos por Ellaurie *et al.*⁹. Isso confirma que a anemia é, de fato, um importante indicador de progressão da doença.

Observamos em 11,1% das crianças nível sérico de ferro diminuído, enquanto a ferritina sérica estava elevada

em 37,8% e normal em 59,5%; contudo, nesse grupo de pacientes havia 75,7% em uso de sulfato ferroso. Para evitar interpretação equivocada da etiologia da anemia na AIDS deveria ser avaliado o estoque de ferro medular⁶, já que, no caso de doenças que cursam com inflamação, a concentração de ferritina é elevada em um grau desproporcional aos estoques de ferro^{30,31}. O conceito de anemia das doenças crônicas pode ser considerado de forma indubitável em cerca de 10% dos pacientes, uma vez que na sua fisiopatologia, a ferritina sérica está normal ou elevada e o ferro sérico diminuído³⁰; como a AIDS cursa frequentemente com inflamação e a maioria dos pacientes (75,7%) estava em uso de sulfato ferroso, concluímos que tal diagnóstico está subestimado em nossa casuística.

O teste de Coombs negativo nos 15 exames realizados confirma os resultados obtidos por Suarez *et al.*¹³, porém contraria os de Ellaurie *et al.*⁹, que encontrou 37% de positividade. Em adultos, segundo alguns relatos, esse exame foi positivo em 43 a 100% dos casos^{7,32}, por outro lado, Van Der Lelie *et al.*³³ referem resultados negativos em todos os 23 pacientes testados.

A atipia linfocitária foi a anormalidade mais freqüente, antes de um ano de idade, na série branca. Infecções pelo citomegalovírus ou Epstein-Barr vírus, freqüentes nas crianças com AIDS, além do próprio HIV, podem contribuir para o surgimento dessa alteração²⁷.

A linfopenia antecedeu a leucopenia e foi mais freqüente após os 24 meses de idade. Além de ser uma manifestação mais precoce, a linfopenia se associou significativamente à progressão da doença. Mesmo em vigência de quadros infecciosos, a leucopenia foi mais freqüente que a leucocitose nessas crianças. Observou-se que, após os seis anos, aumenta a freqüência da leucopenia e da neutropenia, sendo que, a partir dos sete anos, evidenciam-se essas alterações em proporções idênticas. Na opinião de Suarez *et al.*¹³, essa forma evolutiva das alterações hematológicas inclui os polimorfonucleares como as células que possibilitam manter um número adequado de leucócitos, até que elas também sejam comprometidas.

Estudos recentes sugerem que há um mecanismo homeostático para o número total de linfócitos T CD3+, independente da perda de células T CD4+ ou CD8+. No caso da AIDS, em que há uma contínua deleção de células T CD4+, haveria uma tendência à linfocitose de T CD8+³⁴. O timo, que tem um papel crucial no desenvolvimento e na maturação funcional das células T³⁵, atende a essa demanda até que ocorra uma exaustão, ocasião em que se detecta linfopenia periférica³⁴, como a verificada aos dois anos na nossa casuística.

A eosinofilia foi eventual após dois anos e meio, com pico aos quatro anos e meio, podendo estar relacionada à presença de parasitose intestinal ou à sensibilização dos pacientes aos medicamentos.

A monocitose e as alterações nas formas dos monócitos foram freqüentes. Essas células funcionam como reserva-

tório e local de replicação viral, e são descritas alterações nas suas funções de apresentadores de antígenos, quimiotaxia e citotoxicidade^{27,36,37}.

À semelhança do que é referido em literatura^{9,16}, observou-se plaquetopenia em 10 a 25% das crianças. Em adultos, tal freqüência varia de 8 a 30%³⁸. Plaquetose ocorreu em cinco crianças, sem relação com a faixa etária ou com a evolução da doença. Dados de literatura referem que o AZT pode causar trombocitose leve⁶.

As alterações hematológicas são mais freqüentes e graves nas crianças do que nos adultos⁹. Acredita-se que elas decorrem de fatores interrelacionados, como efeito direto do vírus HIV sobre as células progenitoras da medula óssea⁹ e do timo³⁷ causando citopenias; alteração do microambiente da medula óssea^{39,40}; desregulação imune com produção de auto-anticorpos^{33,38}; medicação anti-retroviral, SMX-TMP, ganciclovir e aciclovir; agentes oportunistas, como *Mycobacterium avium intracellulare* e Citomegalovírus⁷; desregulação das citocinas e o conseqüente descontrole da hematopoiese^{7,10,41}. Parece não existir relação entre anticorpos antineutrófilos e antiplaquetas com as respectivas citopenias em crianças^{9,42} e adultos^{33,38}.

A anemia, a linfopenia e as demais alterações hematológicas vistas neste estudo são, provavelmente, a expressão no sangue periférico de mecanismos de morte celular, desregulação do sistema imune e da produção inadequada de citocinas, com descontrole da hematopoiese.

Agradecimentos

À FAPESP, por ter sido a fonte financiadora da pesquisa.

Referências bibliográficas

1. Stoneburner RL, Sato P, Burton A, Mertens T. The global HIV pandemic. *Acta Paediatr* 1994;400:1-4.
2. Provisional Committee on Pediatric AIDS. Perinatal Human Immunodeficiency Virus testing. *Pediatrics* 1995;95:303-7.
3. Tudor-Williams G, Pizzo PA. Pediatric HIV infection. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic Disorders in Infants & Children*. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1996. p.510-52.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS - Boletim Epidemiológico AIDS. Ano X, nº 04. Semana epidemiológica 36 a 48. Brasília, Ministério da Saúde; 1997.
5. Spivak JL, Quinn TC. Hematologic abnormalities in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1984; 77:224-8.
6. Perkocha LA, Rodgers GM. Hematologic aspects of human immunodeficiency virus infection: laboratory and clinical considerations. *Am J Hematol* 1988;29:94-105.
7. Mueller BV. Hematological problems and their management in children with HIV infection. In: Pizzo PA, Wilfert CM, eds. *Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p.591-601.

8. Scadden DT. Hematologic disorders and growth factor in HIV infection. *Hem Onc Clin N Am* 1996;10:1149-61.
9. Ellaurie M, Burns Er, Rubinstein A. Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: severe anemia as a prognostic factor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12:449-53.
10. Doukas MA. Anemia associada ao vírus da imunodeficiência humana. *Clin Med Am N* 1992;3:707-17.
11. García MM. La medula ósea (MO) en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): la MO en la etiopatogenia de las alteraciones hematológicas asociadas a la infección por el VIH. *Sangre* 1996; 41:221-30.
12. Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, Balis FM, Murphy RF, Moss H et al. Effect of continuous intravenous infusion of Zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988;319:889-96.
13. Suarez AD, Rao SP, Miller ST. Prevalence of lymphopenia in children with AIDS. *Clin Pediatr* 1994;33:204-8.
14. Sandhaus LM, Scudder R. Hematologic and bone marrow abnormalities in pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Pathol* 1989;9:277-88.
15. Ellaurie M, Burns ER, Bernstein LJ, Shak K, Rubinstein A. Thrombocytopenia and human immunodeficiency virus in children. *Pediatrics* 1988; 82:905-8.
16. Rigaud M, Leibovitz E, Quee CS, Kaul A, Nardi M, Pollack H et al. Thrombocytopenia in children infected with human immunodeficiency virus: long-term follow-up and therapeutic considerations. *J AIDS* 1992;5:450-55.
17. Centers For Disease Control. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;3:1-19.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Programa Nacional de controle de DST/AIDS. Revisão da Definição Nacional de Caso de AIDS em Crianças. Brasília, Ministério da Saúde, 1994. 12p.
19. Morcillo AM, Lemos-Marini SHV, Guimarey LM, Sisces W. Análise de dados antropométricos. *Unicamp-Ciped*; 1997.
20. Dallman PR. In: Rudolph AM, ed. *Pediatrics*, 16^a ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977. p.1111,1178.
21. Willians WJ, Morris MW, Nelson DA. Examination of the blood. In: Beutler E, ed. 5^a ed. vol 1. New York: Willians Hematology; 1995. p.8-15.
22. Lubin BH. Reference values in infancy and childhood. In: Nathan DG, Oski FA. *Hematology of infancy and childhood*. 4^a ed. Philadelphia: Saunders; 1992.
23. Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. 2^a ed. Philadelphia: Saunders; 1990. p.214.
24. Lockitch G, Halstead A, Wadsworth L, Quigley G, Reston L, Jacobson B. Age and sex-specific pediatric reference intervals and correlation for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin Chem* 1988; 34:1625-28.
25. Soldin SJ, Hicks JM, Bailey J. Pediatric reference ranges for total iron binding capacity and transferrin. *Clin Chem* 1997; 43:S200.
26. Soldin SJ, Bailey J, Bjorn J. Pediatric reference ranges for iron on the Hitachi 747 with Boehringer Mannheim reagents. [in press].
27. Shannon KM, Ammann AJ. Acquired immune deficiency syndrome in childhood. *J Pediatrics* 1985; 106:332-42.
28. Tovo PA, De Martino M, Gabiano C, Cappello N, D'elia R, Loy A et al. and Italian Register for HIV Infection in Children. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV infection. *Lancet* 1992; 339:1249-53.
29. Mandell GL, Sande MA. Agentes antimicrobianos. In: Goodman, Gilman, ed. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1983. p.981.
30. Abshire TC. The anemia of inflammation, a common cause of childhood anemia. *Ped Clin N Am* 1996; 43:623-37.
31. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974; 290:1213-16.
32. McGinniss MH, Macher AM, Rook AH, Alter HJ. Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Transfusion* 1986; 26:405-9.
33. Van Der Lelie J, Lange JMA, Vos JJE, Van Dalen CM, Danner SA, Von Dem Borne AGK. Autoimmunity against blood cells in human immunodeficiency-virus (HIV) infection. *Br J Haematol* 1987;67:109-14.
34. Amadori A, Zamarchi R, Chieco-Bianchi L. CD4:CD8 ratio and HIV infection: the 'tap-and-drain' hypothesis. *Immunol Today* 1996;17:414-17.
35. George AJT, Ritter MA. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? *Immunol Today* 1996; 17:267-72.
36. Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathology and pathogenesis of HIV infection. In: Pizzo PA, Wilfert CM, ed. *Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. 2^a ed. Baltimore: Willians, Wilkins; 1994. p.115-27.
37. Graziosi C, Pantaleo G, Demarest JF, Cohen OJ, Vaccarezza M, Butini L et al. HIV-1 Infection in the lymphoid organs. *AIDS* 1993;7:S53-S58.
38. Murphy MF, Metcalfe P, Waters AH, Carne CA, Weller IVD, Linch DC et al. Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Haematol* 1987;66:337-40.
39. Scadden DT, Zeira M, Woon A, Wang Z, Schieve L, Ikeuchi K et al. Human immunodeficiency virus infection of human bone marrow fibroblasts. *Blood* 1990;76:317-22.
40. Molina JM, Scadden DT, Sakaguchi M, Fuller B, Woon A, Groopman JE. Lack of evidence for infection of or effect on growth of hematopoietic progenitor cells after in vivo or in vitro exposure to human immunodeficiency virus. *Blood* 1990; 76:2476-82.
41. Kreuzer K, Rockstroh JK, Jelkmann W, Theisen A, Spengler U, Sauerbruch T. Inadequate erythropoietin response to anaemia in HIV patients: relationship to serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and their soluble receptors. *Br J Haematol* 1997;96:235-39.
42. Weinberg GA, Gigliotti F, Stroncek DF, Eiber G, Kassmann B, Murante B et al. Lack of relation of granulocyte antibodies (antineutrophil antibodies) to neutropenia in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infec Dis J* 1997;16:881-84.

Endereço para correspondência:

Dra. Elianete Bortolaia da Silva

Av. Jazida, 496 - Condomínio Vista Alegre

Vinhedo - SP - CEP13280-000

Fones: (019) 846.9740 / 876.5263

E-mail: ebsjt@lexxa.com.br