UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS E DO SISTEMA DE DEFESA
ANTIOXIDANTE NO PLASMA E EM CÉLULAS
MONONUCLEARES DECORRENTES DA INFECÇÃO PELO
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

ARÍCIO TREITINGER

**Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE**

Orientadora:

Profa. Dra. DULCINÉIA S. P. ABDALLA

**São Paulo
1995**

ARÍCIO TREITINGER

ALTERAÇÕES METABÓLICAS E DO SISTEMA DE DEFESA ANTIOXIDANTE
NO PLASMA E EM CÉLULAS MONONUCLEARES DECORRENTES DA
INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

COMISSÃO JULGADORA
DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE

Profa. Assoc. Dulcinéia Saes Parra Abdalla

Presidente e Orientador

Prof. Dr. Celso Francisco Hernandez Granato

1º Examinador

Prof. Dr. Fernando Salvador Moreno

2º Examinador

São Paulo, *27* de *fevereiro* de 1996.

À minha mãe, Emilia, e ao meu pai, Alberto, (em memória) por terem me dado a oportunidade de participar desta experiência fascinante que é a vida.

Aos meus irmãos Efi, Dorly e Gerd pelo apoio à minha formação.

À Maricy, minha esposa, pela compreensão, amor, carinho e apoio em todos os momentos desta longa jornada.

Aos meus filhos Thiago e Thaís, por compreender a minha ausência.

À professora Dulcinéia Saes Parra Abdalla pela orientação e pelo apoio.

A vocês, que dedico este trabalho, meus mais profundos e sinceros agradecimentos.

EXPRESSO SINCERA GRATIDÃO E CARINHO

À Universidade Federal de Santa Catarina, minha instituição de origem.

Ao Centro de Ciência da Saúde, em nome do seu diretor, professor Lúcio José Botelho.

Ao Departamento de Análises Clínicas no qual estou lotado, em nome do seu chefe professor Celso Spada e de todos os professores.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, em nome de sua diretora, professora Dra. Maria Inês Rocha Miritello Santoro.

Ao Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, em nome de seu chefe, professor Dr. Seizi Oga.

À Coordenadoria de Pós-Graduação em Farmácia - Área de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, em nome do seu Presidente, professor Dr. Paulo Suyoshi Minami.

À Merck S.A. Indústrias Químicas, em nome do Dr. Eric Tozzeti (em memória), à Hoescht do Brasil Química e Farmacêutica, em nome do Sr Levino Triebes, à Biolab Diagnóstica S.A., em nome do Sr. Antônio Jorge Bechara e à Centerlab, em nome do Sr. Rudimar Carvalho, pelo fornecimento dos conjuntos reagentes.

Ao CNPQ, pela bolsa de estudo concedida.

Aos médicos Júlio César Verdi, Rui Iversen, Álvaro Thadeu Bender, Mariette V. S. Silveira, Antônio F. B. Miranda, Osvaldo Vitorino Oliveira e José C. Nascimento, pela triagem e encaminhamento dos pacientes.

Aos pacientes e doadores de sangue que se dispuseram a participar deste trabalho.

Aos farmacêuticos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Laura M. D. Silva, Elizabeth M. Hermes, Jorge A. Amaral, Sueli T. Steinwandter, Samira C. Ferreira, pela amizade e pela colaboração durante a fase experimental deste trabalho.

Aos professores Mário Hirata, Ana Campa, Silvia Berlanga de Moraes Barros e Aparecida Y. H. Fujimura, pelo apoio e pela amizade.

Aos pós-graduandos Patrícia Muriel e Edson L. Silva, pela amizade e pela colaboração a este trabalho

Aos colegas Izo, Décio, Fernanda, Liliete, Cristiane, Boni, Ivanise, Julisa, Marcos, Alexandre, Georgina, Ieda, Lila e Walsimeire, pela amizade.

Aos técnicos Paulo Omotto e Maria Salete M. de Lima e Elaine M. Borsatto, pelo auxílio técnico prestado durante a realização dos experimentos.

À Vanda (em memória), Neli, Sandra, Jane e Márcia pela amizade e colaboração no encaminhamento dos pacientes para coleta dos dados, e das amostras de material biológico.

À Júlia Fukushima, pela realização da análise estatística dos resultados.

Às secretárias Sandra, Benedita, Sofia e Elaine pela atenção e pela amizade.

À Auriluce Missiano de Oliveira pela amizade e colaboração.

OBRIGADO

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
I - INTRODUÇÃO	1
1. Considerações Gerais	1
2. Estrutura do HIV	4
3. Infecção pelo HIV	6
4. Classificação da Infecção pelo HIV	9
5. Alterações Bioquímicas na Infecção pelo HIV	11
5.1. Triglicérides, Colesterol Total e Colesterol das Frações Lipoprotéicas	11
5.2. Proteínas Plasmáticas e Proteínas de Fase Aguda	13
5.3. Ferro e Ferritina	16
6. Estresse Oxidativo	16
7. Sistema de Defesa Antioxidante	18
7.1. Superóxido Dismutase	19
7.2. Glutathione Peroxidase	20
7.3. α -Tocoferol	21
7.4. Ascorbato	22
7.5. β -Caroteno	23
II - JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	25
III - MATERIAIS E MÉTODOS	27
1. Casuística	27
2. Contagem de Linfócitos CD4 e CD8	28
3. Fracionamento do Sangue	28
4. Armazenamento das Amostras de Plasma	29
5. Determinação da Concentração Sérica de Glicose, Uréia e Creatinina	29
6. Determinação da Atividade Sérica das Enzimas - AST, ALT, γ -GT, Amilase e LD	29
7. Determinação dos Níveis Séricos de Proteínas Totais, Albumina e Globulinas	30
8. Determinação dos Níveis Séricos de α_1 -Glicoproteína Ácida, Haptoglobina, Proteína "C" Reativa e Transferrina	30
9. Determinação dos Níveis Séricos de Ferro e de Ferritina	30
10. Determinação dos Níveis Séricos de Triglicérides, Colesterol Total e Colesterol das Frações Lipoprotéicas	31
11. Controle de Qualidade	32
12. Isolamento de Células Mononucleares	32
13. SOD e GSH-Px em Células Mononucleares e no Plasma	33
13.1. Preparação das Amostras de Células Mononucleares	33
13.2. Determinação da Atividade da SOD	33
13.3. Determinação da Atividade da GSH-Px	34
14. Determinação dos Níveis Plasmáticos de α -Tocoferol, β -Caroteno e Ascorbato	34

	Página
IV - ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
V - RESULTADOS	39
1. Constituição dos Grupos Estudados	39
2. Verificação do Peso	39
3. Concentração Sérica de Glicose, Uréia e Creatinina	39
4. Atividade Sérica das Enzimas AST, ALT, γ -GT, Amilase e LD	40
5. Concentração Sérica de Lípidos	41
6. Concentração Sérica de Proteínas	41
7. Concentração Sérica de Ferro	42
8. Atividade das Enzimas SOD e GSH-Px	42
9. Níveis Plasmáticos de α -Tocoferol, β -Caroteno e Ascorbato	43
10. Correlações com o Número de Linfócitos CD4	43
11 Tabelas	44
VI - DISCUSSÃO	64
1. Peso Corporal e Atividades Séricas da AST e LD	64
2. Proteínas Plasmáticas, Proteínas de Fase Aguda, Ferro e Ferritina	66
3. Triglicérides, Colesterol Total e Colesterol das Frações Lipoprotéicas	70
4. Sistema de Defesa Antioxidante	71
5. Considerações Finais	74
VII - CONCLUSÕES	75
VIII - RESUMO	77
IX - ABSTRACT	78
X - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
XI - ANEXO	105

ABREVIATURAS

HIV-1: Vírus da imunodeficiência humana tipo 1

HIV-2: Vírus da imunodeficiência humana tipo 2

HIV-0: Vírus da imunodeficiência humana sub-tipo "0"

RNA: Ácido ribonucleico

DNA: Ácido desoxirribonucleico

gp120: Glicoproteína 120

gp41: Glicoproteína 41

WR: Walter Reed

M: Masculino

F: Feminino

B: Branca

N: Negra

RHo: Relação homossexual

RHe: Relação heterossexual

UDE: Usuário de drogas endovenosas

CD4: Linfócitos CD4

CD8: Linfócitos CD8

REL: Relação linfócitos CD4/linfócitos CD8

G: Glicose

U: Uréia

C: Creatinina

PT: Proteínas totais

ALB: Albumina

GLO: Globulina

AAG: α -1 glicoproteína ácida

HPT: Haptoglobina

CRP: Proteína "C" reativa

TRF: Transferrina

FT: Ferritina

TG: Triglicérides

COL: Colesterol total

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido

HPLC: Cromatografia líquida de alta resolução

DST: Doenças sexualmente transmissíveis

HU: Hospital Universitário

UFSC: Universidade Federal de Santa Catarina

EDTA: Ácido etilenodiaminotetracético

ELISA: *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

INTRODUÇÃO

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença infecto contagiosa, causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), com aspecto crônico e progressivo que é caracterizada por apresentar, nos estágios finais, infecções oportunistas, neoplasias ou outras afecções nitidamente decorrentes do comprometimento do sistema imune celular.

A ocorrência de doenças infecto contagiosas não era mais considerada uma ameaça no mundo desenvolvido, em tempos recentes, como há quase duas décadas, e os principais desafios da saúde pública eram condições não infecciosas tais como câncer, doenças cardiovasculares e doenças degenerativas. Este dogma, no entanto, caiu no início dos anos de 1980 com o advento da AIDS (Barré-Sinoussi, 1983; Gallo, 1984; Coffin, 1986; Farthing, 1989; Gallo e Montagnier, 1989).

As primeiras ocorrências relatadas em junho de 1981, ao *Centers for Disease Control* (CDC) de Atlanta, Geogia, EUA, foram descritas como cinco casos de uma pneumonia extremamente rara causada pelo *Pneumocystis*

carinii, um agente patógeno caracteristicamente oportunista, que tinha sido diagnosticado na região de Los Angeles, e a comunicação da ocorrência em New York de 26 casos de Sarcoma de Kaposi, um tipo de câncer até então raro. Estes novos casos de pneumonia e câncer relatados em homossexuais jovens, previamente saudáveis, alertaram o CDC para a AIDS (Heyward, 1989; Farthing, 1989; Blattner, 1991).

O HIV parece ser originário da África Central, onde amostras de soro armazenadas, colhidas no início da década de 50, foram comprovadamente positivas para a presença de anticorpos anti HIV. Nos Estados Unidos não foram verificados casos positivos em amostras armazenadas, coletadas antes da década de 70 (Farthing, 1989; Blattner, 1991).

Atualmente, pelo menos dois tipos de HIV são conhecidos: o HIV-1, que é o vírus causador do maior número de casos de AIDS conhecidos na África Central, Europa e Estados Unidos; e o HIV-2, descrito por Luc Montagnier na África Ocidental (Essex, 1989). O HIV-0, um sub-tipo do HIV-1, foi isolado mais recentemente em indivíduos da República de Camarões e do Gabão (Agut, 1992; Nkengasong, 1993; Gürtler, 1994).

O HIV já foi detectado em fluidos biológicos, como: sangue (Friedland, 1987; Barré-Sinoussi, 1983; Gallo, 1984; Ho, 1984), espermatozoides (Ho, 1984; Friedland, 1987), líquido (Ho, 1985-b), secreção vaginal (Wofsy, 1986), urina (Levy, 1985), lágrima (Fujikawa, 1985), saliva (Groopman, 1984; Ho, 1985-b; Lapointe, 1985) e leite materno (Thiry, 1985; Ziegler, 1985; Friedland, 1987). Contudo, o contacto com sangue e espermatozoides são as principais formas de transmissão (Madhok, 1987).

Os padrões epidemiológicos mostram que a infecção pelo HIV é uma doença cuja transmissão ocorre essencialmente através do contacto sexual, pelo compartilhamento de seringas e agulhas para o uso de drogas injetáveis e por via transplacentária, no caso da transmissão materno-fetal (Friedland, 1987). A transmissão do HIV, através da transfusão de sangue e

hemoderivados, perdeu significativamente importância, em consequência da realização prévia de testes sorológicos para seleção de todos os doadores de sangue e devido ao tratamento térmico dos concentrados de fatores de coagulação (Serb, 1994).

O número de casos de AIDS comunicados à Organização Mundial da Saúde (OMS), e registrados cumulativamente desde 1979, vem crescendo assustadoramente: era de 611.589 em dezembro de 1992 (Weekly Epid. Record, 1993). Até dezembro de 1994 este número se elevou para 1.025.073 (Weekly Epid. Record, 1995), o que representa um aumento de 67%, em dois anos. Este número é, no entanto, um indicador imperfeito da tendência mundial das infecções pelo HIV e dos casos de AIDS, devido aos fatores: a) ausência de diagnósticos completos; b) ocorrência de comunicações incompletas às autoridades de saúde; c) atrasos na comunicação dos casos aos sistemas de Vigilância Epidemiológica; d) diferentes definições de AIDS pela Vigilância Epidemiológica nos diferentes países; e) devido ao intervalo relativamente longo entre a infecção pelo HIV e o aparecimento dos primeiros sinais ou sintomas, nos indivíduos infectados (Weekly Epid. Record, 1993). A OMS estimou em 19,5 milhões o número de pessoas infectadas até dezembro de 1994, o que fornece um quadro mais preciso desta pandemia (Weekly Epid. Record, 1995).

No Brasil, o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS, do Ministério da Saúde, registra, desde 1980, os casos de AIDS comunicados pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Até abril de 1993, foram registrados 36.481 casos (Bol. Epidemiol., 1993); em fevereiro de 1995 este número passou a ser de 63.314, o que representa um aumento de 73%. A relação quanto à infecção de homens e mulheres é de 4:1 (Bol. Epidemiol., 1995). Considerando as estimativas da OMS, no Brasil o número de pessoas infectadas pode estar próximo de 1.200.000.

2. ESTRUTURA DO HIV

O HIV é um microrganismo esférico que possui um envelope constituído de uma bicamada lipídica e seu diâmetro varia de 80 a 130 nm. Sob microscopia eletrônica, apresenta um núcleo elétron-denso, cilíndrico, no qual encontram-se as proteínas nucleares, as duas fitas simples de RNA e a enzima transcriptase reversa, cuja atividade o caracteriza como um retrovírus (Barré-Sinoussi, 1983; Gallo, 1984; Ho, 1987; Madhok, 1987; Serb, 1994). As proteínas essenciais necessárias para o ciclo vital dos retrovírus são codificadas por três genes; o *gag* codifica as proteínas estruturais, encontradas no núcleo (p18 e p24); o *pol* codifica a transcriptase reversa, que catalisa a reação de conversão da fita simples de RNA genômico em uma dupla fita de DNA; e o gene *env* que codifica as glicoproteínas presentes no envelope viral (gp41 e gp120) (Ho, 1987; Madhok, 1987; Cullen, 1991).

Figura 1: Figura do HIV-1

O HIV-1, como um vírus mais complexo, apresenta ainda, no mínimo, seis outros genes que desempenham funções importantes na regulação da expressão gênica, na morfogênese e na virulência (Cullen, 1991), que são: *tat*, *vpr*, *vif*, *rev*, *nef* e *vpu* encontrados no HIV-1 (Essex, 1989; Cullen, 1991). O HIV-2 não apresenta o gene *vpu*, mas apresenta o gene *vpx*. A maior patogenicidade do HIV-1 deve-se, provavelmente, ao gene *vpu* (Essex, 1989). As estruturas gênicas do HIV-1 e do HIV-2 são flanqueadas por duas seqüências de nucleotídeos denominadas *long terminal repeats* (LTRs) (Starcich, 1985; Essex, 1989; Cullen 1991), que desempenham importante função na ativação do processo de transcrição do genoma viral (Essex, 1989; Cullen, 1991; Poli, 1993).

Figura 2: Esquema do genoma do HIV-1

3. A INFECÇÃO PELO HIV

A primeira etapa da infecção pelo HIV — a interação do vírus às células hospedeiras — facilitada pelo forte tropismo que ele apresenta por receptores CD4, expressos na superfície destas células, é decorrente da afinidade entre a gp120 e as moléculas CD4 (Mc Dougal, 1986; Weber, 1989; Poli, 1993). Os receptores CD4 são proteínas de 55 kD (Mc Dougal, 1986) e estão expressas na superfície de diferentes células, mas principalmente em um sub-tipo de linfócitos T, denominados de linfócitos CD4 ou T4 (Weber, 1989). Stein (1987) e Madon (1988) descrevem que após a interação da gp120 com os receptores CD4, a gp41 pode mediar funcionalmente a fusão da partícula viral com a membrana da célula hospedeira, através de um processo que parece ser dependente de pH, mas que não envolve a internalização da molécula de CD4 (Poli, 1993).

Os linfócitos T4 são as principais células alvo do HIV no organismo (Dalglish, 1984; Ho 1987; Spickett, 1988; Gallo, 1989; Weber, 1989); mas, além destes, outras células como: monócitos, macrófagos alveolares e células da glia, das Ilhotas de Langerhans, do colo, do duodeno e do reto, que também expressam em sua superfície receptores CD4 (Seligmann, 1987; Spickett, 1988; Gallo, 1989; Weber, 1989) podem ser infectadas (Seligmann, 1987), mas nestas o vírus apresenta ciclos de replicação menos eficientes (Jeffries, 1986).

Após a fusão com a célula alvo, o HIV entra na célula, perde o envelope e libera o material nuclear no citoplasma (Madon, 1986; Weber, 1989). Em seguida, as duas fitas de RNA viral são transcritas para DNA (Pró-vírus) por ação da transcriptase reversa (Haseltine, 1989).

Figura 3: Fusão do HIV-1 com o linfócito CD4

O ciclo de replicação do vírus se inicia apenas quando a célula infectada é ativada por estímulos, que podem ser decorrentes da ação de várias citocinas, como o fator alfa de necrose tumoral ($\text{TNF-}\alpha$), interleucina 1 (IL-1) (Osborn, 1989; Baeuerle, 1991; Schreck, 1991; Piette, 1994), fator beta de necrose tumoral ($\text{TNF-}\beta$) (Vicenzi, 1994), interleucina 2 (IL-2) (Piette, 1994), interleucina 6 (IL-6) (Kalebic, 1991; Akira, 1992; Staal, 1992) e espécies reativas de oxigênio (Schreck, 1991; Roederer, 1992; Meyer, 1994; Piette, 1994), que ativam o fator de transcrição nuclear ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) (Vicenzi, 1994).

O $\text{NF-}\kappa\text{B}$ encontra-se no citoplasma e é constituído das sub-unidades p50 e p65 (Baeuerle, 1991; Schreck, 1991) que estão ligadas à proteína

inibidora I- κ B (Baeuerle, 1988). A ativação celular promove a liberação das sub-unidades p50 e p65 da I- κ B, permitindo sua translocação para o núcleo, onde elas exercem sua ação na transcrição do DNA proviral para o DNA da célula infectada (Schreck, 1991; Piette, 1994).

Haseltine (1989) descreve que a segunda etapa do ciclo de vida viral, que é a produção de novas partículas virais, acontece apenas de forma esporádica e em algumas células infectadas. Isto ocorre quando as LTRs direcionam enzimas à célula hospedeira para copiar o DNA viral integrado em RNA. Assim, uma parte do RNA vai dar origem a novos vírus, enquanto outros servirão como RNAs mensageiros que irão direcionar os mecanismos celulares, na produção de enzimas e proteínas estruturais para os novos vírus.

O efeito citopático induzido nos linfócitos CD4 na AIDS (Ho, 1987) pode ser decorrente da infecção direta pelo HIV e pela formação de sincícios através da fusão e posterior morte de células infectadas com células não infectadas (Liffson, 1986; Sodroski, 1986; Yofre, 1987; Poli, 1993), decorrente da afinidade da gp120 pelas moléculas de CD4 (Redfield, 1989). Contudo, mecanismos adicionais de depleção podem ocorrer *in vivo*, como, por exemplo, os linfócitos infectados e não infectados serem recobertos por gp120 livre, e deste modo, serem reconhecidos como elementos não homólogos, sendo assim eliminados pelo sistema imunológico (Klatzmann, 1986; Weber, 1989).

O linfócito CD4 é o elemento principal na resposta imune celular e, portanto, uma depleção progressiva destas células tem como resultado uma crescente deficiência imunológica que permite a ocorrência de infecções oportunistas, tumores malignos e outras manifestações que caracterizam a AIDS (HO, 1987; Seligmann, 1987).

Os monócitos infectados pelo HIV apresentam resistência a este efeito citopático, servindo, deste modo, como reservatório e como meio de transporte do vírus até o sistema nervoso central (Ho, 1987).

A depleção de linfócitos T4 é um marco na infecção pelo HIV, afetando outras células do sistema imunológico que destas dependem de forma direta ou indireta como, por exemplo, a diminuição da atividade *natural killer* (Seligmann, 1987; Spickett, 1988), a ativação policlonal dos linfócitos B e, por consequência, elevados níveis de imunoglobulinas, a diminuição da relação CD4/CD8 e a linfopenia absoluta, que são característicos na AIDS (Klatzmann, 1984; Farthing, 1989; Redfield, 1989).

4. CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV

As diferentes formas de classificação da infecção pelo HIV, desenvolvidas desde a identificação da doença, são bastante distintas entre si. O CDC de Atlanta, na Geórgia, EUA, logo após a identificação da AIDS, com objetivo de identificar casos similares e, deste modo, descobrir a causa e o modo de transmissão da doença (Heyward, 1984), formulou um sistema de classificação com base em dados clínicos, com nítida orientação de promover a vigilância epidemiológica, no qual a doença é classificada como: Grupo 1 - infecção aguda; Grupo 2 - infecção assintomática; Grupo 3 - linfadenopatia progressiva generalizada e Grupo 4 - presença de outras doenças sistêmicas, neurológicas, infecções secundárias, tumores malignos secundários e outras condições (Farthing, 1989).

O Walter Reed Army Institute de Washington DC, logo após a identificação do HIV como causador da doença, em 1984, desenvolveu um sistema de estadiamento com base em critérios clínicos e imunológicos no qual são verificados aspectos como: exposição ao risco de infecção, linfadenopatia progressiva generalizada, candidíase oral, infecções oportunistas, presença de antígenos, anticorpos anti-vírus ou isolamento viral, resposta a testes subcutâneos de hipersensibilidade tardia e contagem do

número de linfócitos CD4 por mm^3 , conforme quadro 1 (Farthing, 1989; Redfield, 1989).

ESTÁGIO	ANTICORPO S ANTI-HIV E/OU VÍRUS	LINFADENO- PATIA PERSISTENT E	CD4/ mm^3	HIPERSENSI- BILIDADE TARDIA	CANDIDÍASE ORAL	INFECÇÕES OPORTUNIS- TAS
WR 0	-	-	> 400	NORMAL	-	-
WR 1	+	-	> 400	NORMAL	-	-
WR 2	+	+	> 400	NORMAL	-	-
WR 3	+	+/-	< 400	NORMAL	-	-
WR 4	+	+/-	< 400	PARCIAL	-	-
WR 5	+	+/-	< 400	ANERGIA E/OU⇒	+	-
WR 6	+	+/-	< 400	ANERGIA/ PARCIAL	+/-	+

QUADRO 1: Sistema de estadiamento proposto pelo Walter Reed Army Institute (Farthing, 1989).

No Brasil, o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS, do Ministério da Saúde, adotou, em 1989, um sistema de graduação semelhante àquele proposto pelo CDC, no qual constam os grupos: I - Infecção aguda; II - Infecção Assintomática; III - Linfadenopatia progressiva generalizada; IV/A - Complexo Relacionado à AIDS e IV/B,C,D - AIDS (Brasil. Ministério da Saúde, 1989), ao qual foi acrescentado um sistema de pontos para a identificação clínica da infecção pelo HIV, aprovado na reunião da Organização Panamericana de Saúde, realizada em Caracas (Brasil. Ministério da Saúde 1992). Os critérios para o diagnóstico laboratorial recomendados são a confirmação de uma sorologia positiva através de outra prova sorológica que utilize princípio técnico diferente, conforme fluxograma do quadro 2.

QUADRO 2: Fluxograma para o diagnóstico da infecção pelo HIV, proposto pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1989).

5. ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS NA INFECÇÃO PELO HIV

5.1. TRIGLICÉRIDES, COLESTEROL TOTAL E COLESTEROL DAS FRAÇÕES LIPOPROTÉICAS

Os processos infecciosos, sejam eles de origem bacteriana, parasitária ou mesmo viral, induzem alterações no metabolismo lipídico, resultando em uma hiperlipidemia, devido ao aumento das concentrações dos triglicérides e das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) (Lees, 1972; Rouzer, 1980; Robin, 1981; Alvarez, 1986; Sammakorpi, 1988).

A elevação dos níveis séricos de triglicérides nestes processos pode ser causada pelo aumento da síntese hepática de ácidos graxos e, conseqüentemente a uma secreção maior de VLDL, ao aumento da lipólise no tecido adiposo, com os ácidos graxos sendo esterificados a triglicérides e

secretados como, ou ainda, pode ser causada por uma redução na velocidade de remoção da VLDL plasmática devido a menor atividade da lipase lipoprotéica (Grunfeld, 1992a).

As alterações verificadas no metabolismo lipídico, durante os processos infecciosos, podem ser produto da ação de citocinas como interferon alfa (IFN- α), TNF e IL-1 que modulam a resposta imunológica (Feingold, 1989).

Grunfeld e colaboradores (cols.) (1991-b), em seus estudos com pacientes aidéticos, verificaram níveis séricos elevados de IFN- α e a correlação direta destes com a hipertrigliceridemia observada nestes pacientes. Em outro estudo, Lähdevirta e cols. (1988) observaram elevados níveis de TNF em todos os pacientes com AIDS e, inclusive, em alguns pacientes que apresentavam apenas linfadenopatia progressiva generalizada. Em decorrência desta correlação, o nível de triglicérides pode ser utilizado como um marcador indireto dos efeitos do tratamento de pacientes, no estágio final da doença (Mildvan, 1992).

Os níveis de colesterol total correlacionam-se inversamente com a hiperlipidemia verificada nos processos infecciosos em geral (Lees, 1972; Beisel, 1981; Sammalkorpi, 1988), incluindo a infecção pelo HIV (Brede, 1989). Blatt e cols. (1990) verificaram em seus estudos que além do colesterol total, as lipoproteínas de alta densidade (HDL) estão diminuídas em pacientes HIV positivos.

As alterações no metabolismo do colesterol, nas fases iniciais da doença, podem causar efeitos importantes sobre os processos imunológicos, podendo-se incluir a proliferação e maturação de células linfóides (Heninger, 1981) e, particularmente, a maturação de linfócitos T (Edgington, 1981).

Os níveis séricos de colesterol total e LDL podem estar diminuídos devido à ação do TNF e da IL-1, no sentido de estimular a expressão gênica e a função de receptores hepáticos de LDL, verificada por Sotpeck e cols. (1993), através de estudos realizados in vitro com células HepG2.

Estudos realizados sobre o comportamento dos níveis séricos dos triglicérides, em pacientes classificados como assintomáticos, apresentam resultados conflitantes, não havendo um consenso se os níveis séricos de triglicérides seriam iguais (Grunfeld, 1992), ou diferentes (Grunfeld, 1989; Grunfeld, 1991-b) daqueles dos indivíduos não infectados pelo HIV.

5.2. PROTEÍNAS PLASMÁTICAS E PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

As proteínas sintetizadas pelo fígado, como a albumina, a α_1 -glicoproteína ácida, a haptoglobina, a proteína C reativa, a transferrina e outras proteínas, que são conhecidas como proteínas de fase aguda, sofrem alterações na velocidade de síntese, ainda nas fases iniciais de infecções bacterianas e parasitárias, nos traumatismos, na necrose isquêmica e outros processos inflamatórios (Fleck, 1989).

As proteínas de fase aguda, de acordo com o comportamento de sua síntese, em resposta a processos patológicos, são denominadas de: a) positivas, quando seus níveis séricos estão aumentados devido a uma maior síntese hepática e b) negativas, quando os seus níveis séricos estão diminuídos, após o início do processo inflamatório, em decorrência de uma menor síntese hepática. A α_1 -glicoproteína ácida, a haptoglobina e a proteína C reativa são proteínas de fase aguda positivas. Entre as proteínas de fase aguda negativas encontramos a albumina e a transferrina (Rothschild, 1988; Fleck, 1989).

A α_1 -glicoproteína ácida e a proteína C reativa apresentam vida média de 5 a 7 dias e de 4 a 6 horas, respectivamente, e seus níveis séricos refletem a progressão e/ou a regressão do processo inflamatório. A haptoglobina é uma α_2 -globulina transportadora de hemoglobina livre, que é removida pelo sistema retículo endotelial, sendo que a hipo-haptoglobinemia é verificada em doenças

que têm como consequência um aumento no processo de destruição de hemácias (Mc Pherson, 1991).

A síntese hepática de proteínas de fase aguda é induzida por citocinas como IL-1, IL-6 e TNF (Calderón, 1990). Estas citocinas são também responsáveis pelo estado catabólico verificado nos indivíduos aidéticos (Keusch, 1993a.).

A albumina é a proteína encontrada em maior concentração no plasma, sendo sua vida média de 17 a 20 dias; é uma proteína de fase aguda negativa, mas que serve também como um marcador do estado nutricional, uma vez que a velocidade de sua síntese depende também de uma adequada ingestão calórico protéica (Huang, 1988; Calderón, 1990; Dichi, 1991).

A transferrina é uma β_2 -globulina e é a principal proteína transportadora de ferro até a medula óssea (Mc Pherson, 1991), sendo igualmente uma proteína de fase aguda negativa, com uma vida média de 8 dias. Sua velocidade de síntese depende do aporte calórico protéico e dos níveis séricos de ferro (Ingenbleeck, 1975). A síntese hepática de transferrina é inversamente proporcional aos níveis séricos de ferro (Bauer, 1986), IL-1, IL-6 e TNF (Calderón, 1990). Süttman e cols. (1991), em seus estudos com indivíduos soropositivos para o HIV, verificaram que os níveis séricos de transferrina apresentavam uma diminuição significativa no estágio final da doença.

A hipoalbuminemia é freqüentemente verificada nos pacientes HIV positivos, principalmente naqueles que estão nos estágios finais da doença (Huang, 1988; Chebbowski, 1989; Morse, 1990;). Esta deficiência verificada nestes pacientes pode ocorrer devido aos seguintes fatores: a) ingestão de menor quantidade de alimentos devido à anorexia, decorrente da ação de citocinas como IL-1, IL-6 (Calderón, 1990; Keusch, 1993b) e TNF (Calderón, 1990; Grunfeld, 1991; Keusch, 1993b) e IFN- α (Keusch, 1993b); b) diminuição da síntese hepática causada diretamente pelo aumento dos níveis plasmáticos

de IL-1, IL-6 e TNF (Calderón, 1990) e c) anorexia decorrente do aumento dos níveis plasmáticos de gama-aminobutirato, que é formado pela descarboxilação do glutamato (Moreley, 1983).

O glutamato foi observado, em níveis aumentados, nos pacientes contaminados pelo HIV (Dröge, 1988; Eck, 1988; Ollenschläger, 1988; Eck, 1992), como também devido a processos diarreicos decorrentes das infecções intestinais comuns nestes pacientes, causados mais freqüentemente por protozoários como *Cryptosporidium* sp., *Isospora belli* e do filo *Microspora*, ou por agentes bacterianos como a *Salmonella* sp., e, até mesmo, de origem viral (Nelson, 1988; Antony, 1989; Fox, 1989; Kotler, 1990; Sun, 1994).

O estado emocional a que estes pacientes encontram-se submetidos, devido ao fato de serem portadores desta infecção, é também importante, podendo causar anorexia e, desta forma contribuir para o estado de desnutrição (Resler, 1988).

Monett e cols. (1991) verificaram níveis séricos diminuídos de transferrina em pacientes que se encontram nos estágios mais avançados de infecção pelo HIV, como CDC IV A, B, C e D, no entanto, em pacientes assintomáticos esta diminuição não foi observada.

Os linfócitos B são ativados de forma policlonal na infecção viral e desencadeiam uma elevação da produção de imunoglobulinas (Farthing, 1989; Breen, 1990), como a imunoglobulina G (IgG) e a imunoglobulina A (IgA), resultando no aumento dos níveis de proteínas totais, conforme verificado em dois grupos de pacientes estadiados como assintomáticos (CDC III) e aidéticos (CDC IV) por Huang (1988), bem como por Cirasino e cols. (1993), em um grupo de pacientes soropositivos para o HIV-1 que eram usuários de drogas endovenosas, estadiados como CDC II e CDC III.

O aumento dos níveis séricos de α_1 -glicoproteína ácida e de proteína C reativa ocorre em pacientes aidéticos que apresentam infecções oportunistas; em pacientes assintomáticos esta alteração sérica não foi observada (Monett,

1991). Oie e cols. (1993) verificaram a diminuição dos níveis séricos de α_1 -glicoproteína ácida em pacientes aidéticos tratados durante 8 a 12 semanas com zidovudine (AZT).

5.3. FERRO E FERRITINA

O ferro, encontrado normalmente no organismo ligado a proteínas como hemoglobina, mioglobina, lactoferrina, hemossiderina, transferrina e ferritina (Bauer, 1986; Halliwell, 1984), não apresenta capacidade de catalisar a peroxidação lipídica ou a geração de radicais hidroxila (Halliwell, 1989). A produção da ferritina é induzida pela ação de citocinas como IL-1 e TNF- α e apresenta um comportamento semelhante ao das proteínas de fase aguda, positivas, que apresentam elevação de seus níveis séricos em pacientes com AIDS (Ameglio, 1993). Os níveis séricos de ferritina apresentam elevação nos pacientes com AIDS (Gupta, 1986; Monnet, 1991; Fuchs, 1993), o que pode contribuir para a formação de espécies oxidantes devido à possibilidade da liberação do ferro, pela ação do radical superóxido (Halliwell, 1986; Fuchs, 1991; Reif, 1992), ascorbato (Halliwell, 1986) e flavinas reduzidas (Reif, 1992), com possível formação de radical hidroxila e complexos ferro-oxigênio.

As células infectadas por vírus necessitam de ferro para a síntese de novas partículas virais, com conseqüente diminuição do ferro sérico (Weimberg, 1995). A hipoferremia é um componente da resposta de fase aguda a infecções, mediada por várias citocinas, mas, principalmente pela IL-1 e pelo TNF- α (Litwin, 1993).

6. ESTRESSE OXIDATIVO

As espécies reativas de oxigênio são produtos normais da atividade fagocítica e da respiração celular (Greenspan, 1994) e incluem o radical

superóxido, o peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila, sendo que este último apresenta a maior capacidade oxidativa (Meyer, 1994). Mediante estímulos regulatórios ou antigênicos, células polimorfonucleares, e células mononucleares como macrófagos e linfócitos T aumentam a geração de espécies reativas de oxigênio através do *burst* oxidativo (Halliwell, 1989a, Greenspan, 1994).

Todas as espécies reativas de oxigênio apresentam capacidade de induzir dano celular a macromoléculas como proteínas, lípidos e DNA (Halliwell, 1989-a). As células produzem continuamente, em condições fisiológicas normais, pequenas quantidades destas espécies reativas de oxigênio. Entretanto, quando células polimorfonucleares, e células mononucleares como monócitos, macrófagos e linfócitos T são expostas a determinados antigênicos ou a elevados níveis de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α e TNF- β , elas produzem uma maior quantidade de espécies reativas como o radical superóxido (Baruchel, 1992; Staal, 1992; Meyer, 1994), gerando um desequilíbrio entre os níveis de antioxidantes e de pró-oxidantes, e, conseqüentemente, um estresse oxidativo (Sies, 1985).

As espécies reativas de oxigênio parecem ser um cofator importante na progressão da doença, de infecção assintomática pelo HIV-1 para a AIDS, em decorrência da diminuição dos níveis de antioxidantes como glutathiona e α -tocoferol, ou ainda devido ao aumento da formação de espécies reativas, induzido por citocinas (Wang, 1994). Estudos realizados com células U1 e

HeLa, infectadas pelo HIV, demonstraram que o peróxido de hidrogênio induz à ativação da expressão do genoma viral através da transativação das LTR's (Legrand-Poels, 1990) e do NF- κ B (Schreck, 1991).

A ativação do NF- κ B, que se encontra no citoplasma ligado à proteína inibidora I κ B, é mediada por espécies reativas de oxigênio durante o estresse oxidativo celular e pode ser inibida por compostos antioxidantes como glutathiona e α -tocoferol (Schreck, 1991; Suzuki, 1993; Wang, 1994), ou por enzimas antioxidantes que eliminam estas espécies reativas (Meyer, 1994).

7. SISTEMA DE DEFESA ANTIOXIDANTE

O sistema de defesa antioxidante é constituído por enzimas como a catalase, a superóxido dismutase e a glutathiona peroxidase e por compostos não enzimáticos lipossolúveis, como o α -tocoferol e o β -caroteno, ou por compostos hidrossolúveis como o ascorbato, a glutathiona reduzida e o ácido úrico (Sies, 1986). Os compostos antioxidantes podem ser divididos em três categorias: preventivos, interceptadores e os sistemas de reparo (Sies, 1985). Antioxidantes preventivos como a catalase, a superóxido dismutase, a glutathiona peroxidase são aqueles que atuam no sentido de evitar a geração de espécies radicalares altamente reativas (Gutteridge, 1994). Os antioxidantes interceptadores são aqueles que reagem rapidamente com os radicais livres formados, inibindo, ou bloqueando a propagação das cadeias radicalares; o α -tocoferol, o ascorbato e o β -caroteno fazem parte deste grupo de antioxidantes (Halliwell, 1984; Halliwell, 1989-a). Os sistemas de reparo são constituídos de enzimas como endonucleases, glicosilases, fosfolipases e proteases, que proporcionam a regeneração do danos oxidativos causados pelo estresse oxidativo e auxiliam na manutenção da integridade de macromoléculas e da membrana celular (Halliwell, 1989a).

7.1. SUPERÓXIDO DISMUTASE (SOD EC 1.15.1.1)

A SOD tem como função catalisar a reação de dismutação do radical superóxido em peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular (McCord, 1969; Halliwell, 1989-a). Três formas de SOD, caracterizadas por estarem ligadas a metais diferentes e com distribuição distinta no interior das células, são conhecidas: a) a cobre-zinco (CuZn-SOD) é encontrada, principalmente, no citoplasma de eucariotos; b) a manganês (Mn-SOD), que ocorre tanto nas mitocôndrias de eucariotos como de procariotos e c) a ferro (Fe-SOD), que é observada apenas em procariotos (Hassan, 1988; Touati, 1988). A CuZn-SOD é um dímero, que apresenta dois átomos de cobre e dois átomos de zinco em cada uma das subunidades (Marklund, 1992-a), enquanto a Mn-SOD é um tetrâmero com um átomo de manganês em cada subunidade (Keele, 1970).

A atividade de uma outra forma da SOD foi demonstrada no plasma e outros líquidos extracelulares de várias espécies de mamíferos (Marklund, 1982-a). Esta forma, denominada de SOD extracelular (EC-SOD), é uma glicoproteína com peso molecular em torno de 135.000, tetramérica, ligeiramente hidrofóbica, que contém quatro átomos de cobre e, provavelmente, também, quatro átomos de zinco (Marklund, 1982-b). A EC-SOD é a principal forma de SOD do plasma e fluidos extracelulares (Marklund, 1982-c).

Wong e cols. (1989), demonstraram através de estudos *in vitro*, com células renais da linhagem 293, que o aumento dos níveis de TNF induz à síntese da Mn-SOD, a qual exerce função fundamental na dismutação de radicais superóxido gerados pelas células, em consequência da ação do próprio TNF.

Em um estudo realizado com células HeLa transfectadas com o gene *tat* do HIV-1, Flores e cols. (1993) observaram que este gene suprime a expressão

da Mn-SOD, mas não altera a síntese das SODs dependentes de cobre e zinco.

7.2. GLUTATIONA PEROXIDASE (GSH-Px EC 1.11.1.9)

A GSH-Px é uma selenoenzima, descrita por G. C. Mills, em 1957 nos EUA (Halliwell, 1989-a), e que ocorre em diversos tecidos (Cohen, 1963). A molécula desta enzima apresenta forma tetramérica, contendo um átomo de selênio em cada monômero (Awasthi, 1975), ligado à cisteína no seu sítio ativo, o que torna a atividade desta enzima dependente do selênio (Takahashi, 1986).

A GSH-Px catalisa reações de redução de hidroperóxidos inorgânicos (peróxido de hidrogênio) ou orgânicos, pela glutathiona reduzida, para formar glutathiona oxidada e água. A redução de hidroperóxidos lipídicos catalisada pela GSH-Px protege as membranas celulares contra o dano oxidativo (Awasthi, 1975; Takahashi, 1986; Halliwell, 1989-a). A GSH-Px é encontrada no plasma (Takahashi, 1986), mas, principalmente, no citoplasma e em mitocôndrias de células do sangue e de outros tecidos (Chow, 1972; Mannervick, 1985).

O ciclo catalítico da GSH-Px é mantido pela contínua redução da glutathiona oxidada formada através da ação da glutathiona redutase, que, por sua vez, é NADPH dependente. O NADPH é formado, principalmente, pela desidrogenação da glicose-6-fosfato e 6-fosfogluconato, no ciclo das pentoses (Cohen, 1963; Halliwell, 1989a).

Os estudos realizados com pacientes soropositivos para o HIV-1, estadiados clinicamente como assintomáticos, sintomáticos e aidéticos, apresentaram diminuição da atividade da GSH-Px plasmática em relação à atividade verificada em indivíduos do grupo controle, soronegativos para o vírus (Coutellier, 1992; Leff, 1992; Favier, 1994).

Sappey e cols. (1994) verificaram que em linfócitos infectados pelo HIV-1, a ativação do NF- κ B é menor quando a atividade da GSH-Px está aumentada, e que o aumento da atividade desta enzima, pela suplementação de selênio, induz a um efeito protetor contra a ativação do NF- κ B pelo TNF- α . Em outros dois estudos realizados, indivíduos com AIDS apresentaram níveis plasmáticos de selênio menores do que aqueles encontrados em indivíduos soronegativos para o HIV (Dworkin, 1994; Favier, 1994).

7.3. α -TOCOFEROL

A vitamina E ocorre, amplamente na natureza, na forma de tocotrienóis e tocoferóis, sendo que o α -tocoferol é a forma mais potente e predominante. Os tocoferóis são compostos lipossolúveis que ocorrem, principalmente, na forma de álcool livre e apresentam atividade antioxidante. No organismo, o α -tocoferol é encontrado no interior das membranas celulares e nas lipoproteínas plasmáticas, onde exerce atividade antioxidante, prevenindo o dano oxidativo que pode decorrer da peroxidação lipídica (Chow, 1991, Morrissely, 1993). O α -tocoferol desempenha diferentes funções, como a inibição da geração de radicais superóxido através da inibição da síntese hepática de xantina oxidase (EC 1.2.3.2.) (Catignani, 1974) e a regulação da resposta imune celular, pela inibição da geração de prostaglandinas e outros produtos da peroxidação lipídica (Meydani, 1990).

A prostaglandina E₂, que tem sua síntese estimulada pelo TNF- α , inibe a produção de linfócitos T e da IL-2 e aumenta a resposta humoral, que é mediada pelos linfócitos B, com aumento dos níveis de γ -globulinas e aumento da sensibilidade a antígenos (Wang, 1993; Wang, 1994).

O α -tocoferol reage com espécies reativas de oxigênio como o ânion superóxido e o radical hidroxila. Entretanto, sua atividade antioxidante em membranas celulares consiste em reagir com radicais alcóxil e peróxil doando

um átomo de hidrogênio e se oxidando a radical α -tocoferil. Este radical α -tocoferil formado é incapaz de abstrair hidrogênio dos lípidos da membrana celular por ser pouco reativo (Halliwell, 1989-b). Ainda outros efeitos positivos são exercidos pelo α -tocoferol sobre a resposta imune, estimulando a fagocitose, bem como diminuindo a formação de linfócitos CD8 e, conseqüentemente, elevando a relação CD4/CD8 (Wang, 1993).

Os níveis plasmáticos de α -tocoferol, em estudos realizados com pacientes HIV-1 soropositivos assintomáticos, apresentaram valores iguais àqueles verificados em indivíduos HIV soronegativos sadios (Baum, 1993; Coodley, 1993; Favier, 1993; Moore, 1993). Em estudos realizados com pacientes assintomáticos e aidéticos, Favier (1993) e Coutellier (1992) verificaram níveis plasmáticos de α -tocoferol menores, nestes pacientes, que os encontrados em indivíduos do grupo controle, soronegativos para o HIV.

7.4. ASCORBATO

O ascorbato é uma substância hidrossolúvel que apresenta um grande potencial redutor, cuja atividade é atribuída ao seu grupo enediol (Brewster, 1986). O ascorbato é um importante antioxidante de fluidos extracelulares como o plasma sangüíneo e do citoplasma, protegendo as membranas celulares contra a peroxidação lipídica, devido à sua capacidade de regenerar o α -tocoferol (Maiani, 1993).

O radical α -tocoferil, formado durante a reação com radicais livres, é novamente reduzido à α -tocoferol pelo ascorbato, que se oxida a radical ascorbil, o qual é relativamente estável e não tóxico, regenerando, deste modo, a atividade antioxidante do α -tocoferol. Estas substâncias atuam de forma sinérgica como interceptadores de radicais livres formados. Nas células, devido à localização do radical α -tocoferil, esta redução ocorre, possivelmente,

na superfície da membrana celular, uma vez que o ascorbato é uma molécula polar (Halliwell, 1989).

Sharkey e cols. (1992), em estudo realizado com pacientes soropositivos para o HIV-1, não verificaram alteração nos níveis plasmáticos de ascorbato.

7.5. β -CAROTENO

O β -caroteno é um composto lipossolúvel, encontrado no sangue e outros tecidos humanos, que é transportado por lipoproteínas, principalmente pela VLDL (Terao, 1994) e, também, pela LDL (Krinsky, 1958; Mathews-Roth, 1974; Brewster, 1986; Bendich, 1989-a; Parker, 1989; Terao, 1994). Entre os carotenóides precursores da vitamina A, o β -caroteno é o mais ativo, constituindo de 15 a 30% do total de carotenóides séricos. A principal via de conversão dos carotenóides à vitamina A ocorre através de uma clivagem central catalisada pela 15,15'- β -carotenóide dioxigenase EC 1.13.11.21, sendo que o produto desta reação pode ser reduzido a retinol e oxidado à ácido retinóico por vários tecidos (Bendich, 1989-a).

Os carotenóides ativos podem ser oxidados facilmente e, portanto, evitar ou inibir a oxidação de outros compostos. Esta atividade antioxidante decorre da capacidade que eles apresentam para suprimir espécies excitadas como o oxigênio singlete e reagir com espécies radicalares como o radical peroxil (Burton, 1984; Krinsky, 1988; Bendich, 1989-b). Durante a reação de supressão do oxigênio singlete ocorre a transferência de energia e o carotenóide é excitado à carotenóide triplete, que é regenerado, liberando a energia captada na forma de calor (Krinsky, 1988). Através da supressão de espécies excitadas de oxigênio, os carotenóides protegem os lípidos da oxidação, diminuem os peróxidos imunossupressores, auxiliam na manutenção dos receptores de membranas celulares e podem também ser importantes na

liberação de prostaglandinas e leucotrienos. Eles apresentam ainda a capacidade de estimular a função celular imune, aumentando a formação de linfócitos T auxiliares e de linfócitos B (Bendich, 1989-b).

Os estudos realizados com pacientes soropositivos apresentam resultados conflitantes quanto aos níveis plasmáticos encontrados, uma vez que são relatados níveis plasmáticos iguais de β -caroteno e vitamina A (Moore, 1993), bem como resultados significativamente menores àqueles encontrados em indivíduos soronegativos (Baum, 1993; Coodley, 1993; Favier, 1993; Ullrich, 1994).

II. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

As alterações séricas de diversos constituintes bioquímicos, nos estágios finais da infecção pelo HIV, nos quais se manifestam as infecções decorrentes da depressão do sistema imune celular, já estão bem estabelecidas. O comportamento plasmático dos compostos antioxidantes não enzimáticos (α -tocoferol, β -caroteno e ascorbato) e enzimáticos (SOD e GSH-Px), do sistema de defesa antioxidante primário, bem como dos antioxidantes enzimáticos, em células mononucleares, necessita de ser melhor estudado, visto que, estudos *in vivo* demonstraram que espécies reativas de oxigênio podem ativar o fator o NF- κ B, que, por sua vez inicia o processo de transcrição viral. Tendo em vista as diferentes formas de estadiamento desta doença, é relevante abordar o estudo em pacientes que se encontram nos estágios iniciais da infecção, classificados de acordo com critérios clínicos e laboratoriais, conforme proposto pelo Walter Reed Army Institute, que tem demonstrado ser um sistema mais preciso de classificar os pacientes infectados pelo HIV. A utilização de um perfil bioquímico amplo, incluindo constituintes enzimáticos e não enzimáticos do sistema de defesa antioxidante, para monitorar as alterações decorrentes apenas da infecção pelo HIV e de sua lenta progressão inicial, pode ser um indicador mais preciso da evolução desta doença infecciosa com características crônica e progressiva, uma vez que as afecções decorrentes da depressão do sistema celular imune induzem a alterações que podem se sobrepor aos efeitos da infecção pelo HIV.

Os objetivos deste trabalho, analisando pacientes HIV positivos, estadiados de acordo com critérios estabelecidos pelo Walter Reed Army Institute como WR 1, WR 2 e WR 3/4 e indivíduos HIV negativos são:

- 1) Verificar o início e o desenvolvimento das alterações dos níveis séricos dos lípides (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, VLDL

colesterol e triglicérides), das proteínas plasmáticas (proteínas totais, albumina, globulinas, α 1-glicoproteína ácida, haptoglobina, transferrina, proteína C reativa e ferritina), do ferro, e da lactato desidrogenase.

2) Investigar o comportamento plasmático de constituintes do sistema de defesa antioxidante, não enzimático, como o ascorbato, o α -tocoferol e o β -caroteno, bem como, das enzimas antioxidantes superóxido dismutase e glutathione peroxidase, a nível plasmático e em células mononucleares.

3) Correlacionar os constituintes analisados, no material biológico, com o número de linfócitos CD4, nas diferentes fases de evolução da infecção pelo HIV.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

1. CASUÍSTICA

Dos 101 voluntários analisados neste trabalho, 75 apresentavam sorologia positiva para o HIV-1 por ELISA e por Imunofluorescência Indireta, após triagem realizada por médicos do Hospital Nereu Ramos e do Ambulatório de DST/AIDS do Posto de Saúde II, da Secretaria de Saúde do Município de Florianópolis. Estes pacientes foram estadiados conforme proposto pelo Walter Reed Army Institute. Os 26 voluntários com sorologia negativa para o HIV-1, pelo teste de ELISA, foram triados por médicos do Banco de Sangue do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) e encaminhados para este estudo. Após a realização do estadiamento, os voluntários foram divididos em quatro grupos:

a) Grupo controle, composto por 26 doadores de sangue, com sorologia negativa para HIV, pelo método de ELISA.

b) Grupo WR 1, constituído por 28 pacientes HIV-1 soropositivos, assintomáticos, sem linfadenopatia progressiva generalizada, com contagem de CD4 maior que 400 células/mm³ e sem apresentar candidíase oral ou infecções oportunistas.

c) Grupo WR 2, composto por 31 pacientes HIV-1 soropositivos, com linfadenopatia progressiva generalizada, com contagem de CD4 maior que 400 células/mm³ e sem candidíase oral ou infecções oportunistas.

d) Grupo WR 3/4, constituído por 16 pacientes HIV-1 soropositivos, com ou sem linfadenopatia progressiva generalizada, com contagem de CD4 menor que 400 células/mm³, sem candidíase oral ou infecções oportunistas.

As amostras de sangue dos voluntários selecionados foram colhidas por venopunção antecubital, após jejum de 12 a 14 horas, utilizando-se um sistema de coleta a vácuo. Foram colhidos, aproximadamente, 10 mililitros de sangue em tubos sem anticoagulante e cerca de 20 mililitros de sangue em tubos contendo EDTA. Os voluntários que faziam uso de medicamentos, bem como aqueles que apresentaram alteração de função hepática, renal ou

pancreática, na triagem clínica ou nos exames laboratoriais, foram excluídos do estudo.

2. CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4 E CD8

As contagens de linfócitos CD4 e CD8 foram efetuadas em amostras de sangue total, colhidas por sistema de vácuo, em tubos contendo EDTA. Na separação das células, foram utilizados os reagentes do conjunto Dynabeads T4 - T8 Quantitativo da Dynal AS, Oslo, Noruega, que utiliza tecnologia de imunosseparação magnética por micro esferas revestidas de anticorpos monoclonais. Os monócitos, que também expressam receptores CD4, foram eliminados previamente através da utilização de micro esferas revestidas com anticorpos CD14. As células isoladas foram contadas em câmaras de Neubauer, utilizando microscópio Olympus CBA, equipado com acessórios para imunofluorescência Olympus LH 50A e BH2-RFCA. A relação CD4/CD8 foi obtida pela divisão do número de linfócitos CD4 pelo número de linfócitos CD8. As contagens de linfócitos CD4 e CD8 foram realizadas no Laboratório Didático do Departamento de Análises Clínicas, da Universidade Federal de Santa Catarina.

3. FRACIONAMENTO DO SANGUE

O soro e o plasma foram obtidos por centrifugação do sangue, em centrífuga clínica Celm, modelo LS-II, a 2500 rpm (1050g), durante 10 minutos. O soro e o plasma obtidos foram novamente centrifugados, por 10 minutos a 2500 rpm (1050 g), para evitar a contaminação com hemácias. As determinações séricas de glicose, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase, L- γ -glutamil transferase, α -amilase, proteínas totais, albumina, α 1 glicoproteína ácida, haptoglobina, proteína C reativa, transferrina, ferro, ferritina, triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e o isolamento das células mononucleares foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Santa Catarina.

4. ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS DE PLASMA

As amostras de plasma para determinação de α -tocoferol e β -caroteno foram acondicionadas em tubos Eppendorf pretos; aos tubos de crio-armazenamento onde foram colocadas as amostras de plasma, para determinação de ascorbato, adicionou-se, previamente, ditiotreitól na quantidade de 1,0 mg/ml de plasma, para evitar a oxidação a deidroascorbato. As amostras de plasma, para a determinação das enzimas SOD e GSH-Px, foram armazenadas em tubos de crio-armazenamento. Os tubos contendo as amostras foram armazenados a -50° Celsius em congelador Indrel, modelo IULT-200.

5. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE GLICOSE, URÉIA E CREATININA

A de glicose foi determinada enzimaticamente pelo método da Glicose Oxidase (GOD-PAP). A uréia foi determinada enzimaticamente pelo método da Urease/GLDH (UV). A creatinina foi determinada por método cinético, através da reação de Jaffé, sem desproteinização. As determinações foram realizadas em analisador automático, modelo Cobas Mira da Roche, utilizando-se reagentes da E. Merck, Darmstadt, Alemanha.

6. DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE SÉRICA DAS ENZIMAS ASPARTATO AMINOTRANSFERASE EC 2.6.1.1. (AST), ALANINO AMINOTRANSFERASE EC 2.6.1.2. (ALT), L- γ -GLUTAMIL TRANSFERASE E.C. 2.3.2.2. (γ -GT), α -AMILASE EC 3.2.1.1. (AMILASE) E LACTATO DESIDROGENASE EC 1.1.1.27. (LD)

As atividades da AST e da ALT foram determinadas, utilizando-se o conjunto reativo Monotest b, U.V., produzido pela Boehringer Mannheim, Buenos Aires, Argentina. A determinação da atividade da amilase foi realizada através de método enzimático colorimétrico, produzido pela Boehringer

Manheim, Buenos Aires, Argentina. A atividade da LD foi determinada por método U.V. - Optimizado, da Bio-Diagnóstica Indústria Química Clínica LTDA. Pinhais, Paraná, Brasil. A determinação da atividade destas enzimas foi realizada através do analisador automático, modelo Cobas Mira da Roche.

7. DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE PROTEÍNAS TOTAIS, ALBUMINA E GLOBULINAS

Os níveis séricos de proteínas totais e de albumina foram determinados pelo método de Biureto e pelo método do verde de bromocresol, da Merckotest, Oslo, Noruega. Os níveis séricos das globulinas foram obtidos subtraindo-se a concentração de albumina da concentração de proteínas totais. A determinação da concentração sérica de proteínas totais e albumina foi realizada em analisador automático, modelo Cobas Mira da Roche.

8. DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE α_1 GLICOPROTEÍNA ÁCIDA, HAPTOGLOBINA, PROTEÍNA C REATIVA E TRANSFERRINA

Os níveis séricos de α_1 glicoproteína ácida, haptoglobina, proteína C reativa e transferrina foram determinados por turbidimetria, utilizando-se antisoros específicos Turbiquant, da Behringwerke AG, Marburg, Alemanha. As determinações foram realizadas em analisador modelo Behring Turbitimer da Hoechst do Brasil Química e Farmacêutica S.A..

9. DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FERRO E DE FERRITINA

Os níveis séricos de ferro foram determinados pelo método de Goodwin modificado, produzido por Labtest Sistemas Diagnósticos Ltda, Belo Horizonte, Brasil. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 35. O material utilizado para esta determinação foi devidamente

deionizado com solução de ácido clorídrico 50% (V/V) e enxaguado com água deionizada, para evitar a obtenção de resultados incorretos devido à contaminação com ferro. A determinação dos níveis de ferritina sérica foi realizada por método imunoenzimático produzido pela Biomérieux S.A., Marcy-l'Etoile, França. As leituras das concentrações foram executadas em equipamento Axia A2, da Biomérieux S.A..

10. DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TRIGLICÉRIDES, COLESTEROL TOTAL E DO COLESTEROL DAS FRAÇÕES LIPOPROTÉICAS

Os triglicérides foram determinados por método enzimático GPO-PAP, com reagentes produzidos pela E. Merck, Darmstadt, Alemanha. O colesterol total e o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) foram determinados pelo método enzimático Chod-Pap, da Merck S.A. Indústrias Químicas, Rio de Janeiro, Brasil. O HDL-colesterol foi determinado após a precipitação da VLDL e da LDL pela ação do reativo precipitante, constituído de ácido fosfotúngstico 0.55 mmol/l e cloreto de magnésio 25 mmol/l, da Merck S.A. Indústrias Químicas, Rio de Janeiro, Brasil. Os níveis séricos de LDL-colesterol foram obtidos através da fórmula de Friedewald (Friedewald, 1972):

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{triglicérides} \div 5 + \text{HDL-colesterol})$$

Os níveis séricos de VLDL-colesterol foram obtidos através da divisão da concentração de triglicérides por 5 (cinco).

As determinações de triglicérides, colesterol total e HDL-colesterol foram realizadas em analisador automático, modelo RA-100 da Technicon.

11. CONTROLE DE QUALIDADE

As determinações dos níveis séricos dos constituintes bioquímicos — glicose, uréia, creatinina, proteínas totais, albumina, ferro, triglicérides, colesterol total e HDL-colesterol — e a determinação da atividade das enzimas — AST, ALT, γ -GT, amilase e LD — foram acompanhadas da determinação de soros controle Precinorm U da Boeringer Mannheim GmbH Diagnóstica, Alemanha, Roche Control Serum N da Roche Diagnostics Systems, Basiléia, Suíça e Contro-Lab da Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA, Rio de Janeiro, Brasil.

As determinações de α 1 glicoproteína ácida, haptoglobina, transferrina e proteína C reativa foram acompanhadas da determinação do soro controle Turbiquant da BehringWerke AG, Marburg, Alemanha.

12. ISOLAMENTO DE CÉLULAS MONONUCLEARES

Após centrifugação do sangue a 2500 rpm (1050 g) por 10 minutos, a camada de glóbulos brancos formada, entre o plasma e as hemácias, foi removida com pipeta de Pasteur e ressuspensa com 12 mililitros de tampão fosfato (PBS), pH 7,4. Em seguida, duas alíquotas de aproximadamente 7,0 mililitros da suspensão de células, contendo leucócitos e hemácias, foram transferidas lentamente para dois tubos contendo 2,5 mililitros de Ficoll-Paque, densidade 1,077 (Pharmacia) e centrifugadas a 2500 rpm (1050 g) durante 20 minutos em centrífuga clínica Celm, modelo LS-II. A camada de células formada entre o tampão e o Ficoll-Paque foi retirada com pipeta de Pasteur, lavada duas vezes em PBS e sedimentada por centrifugação a 1000 rpm (168 g) por 10 minutos. O botão de células mononucleares obtido foi ressuspensado em tampão PBS e armazenado a -50° Celsius nos tubos de crio-armazenamento, em congelador Indrel, modelo IULT-200.

13. SOD E GSH-Px EM CÉLULAS MONONUCLEARES E NO PLASMA

13.1. PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS DE CÉLULAS MONONUCLEARES

Após a adição de Triton X-100 até a concentração final de 1%, as células mononucleares foram rompidas com disruptor de células Thorton, equipado com *tip* 4 milímetros, a 80 Watts, em gelo, durante 2 minutos, com intervalo de 1 minuto, em 2 etapas.

O sobrenadante obtido por centrifugação a 5.000 rpm (2800 g), durante 10 minutos, foi separado para a determinação das enzimas intracelulares. Os níveis de proteínas totais, no sobrenadante, foram determinados pelo método de Lowry e cols. (Lowry, 1951).

13.2. DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DA SOD

Os níveis de atividade de SOD, nas células mononucleares e no plasma, foram determinados conforme descrito por Oyanagui (1984). Os sistemas contendo 250 µl de amostra do sobrenadante obtido da lise das células, ou plasma diluído em água destilada, com 100 e 10.000 µg de proteína, respectivamente, 50 µl de hidroxilamina 10^{-2} M, 100 µl de hipoxantina 10^{-3} M e 100 µl de xantina oxidase 0,0515 U/ml, foram incubados a 37° Celsius, durante 30 minutos. Após a incubação, foi adicionado 1 ml da solução C (ácido sulfanílico - 600 mg, alfa naftol - 10 mg, ácido acético glacial p.a. q.s.p. 1000 ml) e os sistemas foram então incubados, à temperatura ambiente na ausência de luz, durante 20 minutos. O branco da reação foi obtido substituindo-se os 250 µl de amostra por 250 µl de água destilada. As absorbâncias do produto formado (azocomposto derivado da reação do nitrito com o ácido sulfanílico) foram determinadas a 550 nm, em espectrofotômetro Micronal, modelo B 380.

A atividade enzimática foi calculada, considerando-se que 1,0 (uma) unidade da enzima é capaz de produzir uma inibição de 50% da reação. Os resultados obtidos, nas amostras, foram expressos em U/mg de proteínas totais.

13.3. DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DA GSH-Px

Os níveis de atividade da GSH-Px, em células mononucleares e no plasma, foram determinados pelo método descrito por Sinet e colaboradores (1975). O sistema contendo glutathiona reduzida 1,0 mM, tampão fosfato 50 mM com pH 7,0, NADPH 0,2 mM, glutathiona redutase 3,0 UI e o sobrenadante obtido da lise das células mononucleares (100 µg de proteínas totais) ou o plasma (10.000 µg de proteínas totais) foi incubado durante 3 (três) minutos a 37° Celsius, e a absorbância foi monitorada em 340 nm em espectrofotômetro Hitachi, modelo U-3210/U-3410, Tóquio, Japão. Em seguida, adicionou-se o t-butil-hidroperóxido 1,0 mM e mediu-se a velocidade de oxidação do NADPH durante 5 (cinco) minutos. O branco da reação foi obtido incubando-se apenas tampão fosfato com os demais reagentes.

A oxidação do NADPH foi calculada utilizando-se o coeficiente de extinção molar do NADPH em 340 nm, igual a $6,22 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. A variação da absorbância observada na ausência da amostra (branco) foi subtraída da variação de absorbância que ocorreu na presença das diferentes amostras. A atividade da enzima GSH-Px foi expressa em µmol NADPH/min/mg de proteínas totais.

14. DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE α -TOCOFEROL , β -CAROTENO E ASCORBATO

O α -tocoferol e o β -caroteno plasmáticos foram determinados por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), de acordo com o método descrito por Thurnham e colaboradores (1988). O ascorbato foi também determinado por HPLC, de acordo com o método descrito por Kutnink e colaboradores (1985). As extrações das amostras foram realizadas conforme

os esquemas 1 e 2 e filtradas através de filtros Millex com porosidade de 0,22 μm da Millipore, Rio de Janeiro, Brasil. As amostras (20 μl de filtrado) foram injetadas no cromatógrafo através do injetor automático SIL-10A Shimadzu. A concentração das amostras foi obtida através de curvas de calibração com pontos múltiplos de padrões externos de α -tocoferol, β -caroteno e L-ácido ascórbico da Sigma Chemical Company, St Louis, EUA, utilizando-se o programa Class-LC10, LC-work station. A fase móvel utilizada para determinação do α -tocoferol e do β -caroteno foi constituída de metanol, acetonitrila e clorofórmio, na relação de 35 : 35 : 30 (v/v/v), e o fluxo foi de 1,0 ml/minuto, com sistema isocrático. Para a determinação de ascorbato foi utilizada uma fase móvel contendo 0,04M de acetato de sódio triidratado, 0,1% de decilamina e 200 mg/L de EDTA, com pH em 5,0, que foi sonicada durante 20 minutos e filtrada a vácuo, através do filtro Millex com 0,22 μm de porosidade, sendo que o fluxo da fase móvel foi de 0,6 ml/minuto. As cromatografias foram realizadas, utilizando-se uma coluna HRC - ODS série AT 0175 Shimadzu, Japão. O equipamento de cromatografia foi constituído de bomba LC 10AD, módulo de comunicação CBM 10A e detector eletroquímico L-ECD-6A, Shimadzu, Japão, acoplado a um sistema de processamento de dados (computador 386). O α -tocoferol, β -caroteno e o ascorbato foram analisados por detecção eletroquímica em +600 mV, com eletrodo de trabalho de carbono vítreo.

ESQUEMA 1: Extração de α -tocoferol e β -caroteno.

ESQUEMA 2: Extração do ascorbato.

IV. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis classificatórias, sexo, raça e forma provável de infecção, foram analisadas por meio de tabelas de contingência. As comparações entre proporções dos grupos estudados destas variáveis foram realizadas através dos testes qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

As variáveis contínuas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média, desvio padrão, valor mínimo, valor máximo e mediana. As médias destas variáveis foram comparadas entre os grupos estudados, através da análise de variância ou teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Quando foi observada significância estatística, prosseguiu-se a análise, através de comparações múltiplas de médias pelo teste de Tukey-Kramer ou teste baseado na soma de postos. As análises de correlação foram realizadas por regressão linear simples, através do teste de Spearman e por regressão múltipla.

O nível de significância utilizado, neste estudo, foi de 0,05.

V. RESULTADOS

1. CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS ESTUDADOS

Os grupos estudados foram constituídos de forma semelhante no que diz respeito ao sexo, à raça, à idade, à altura e à forma mais provável de infecção pelo HIV ($p > 0,05$) (Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5).

2. VERIFICAÇÃO DO PESO

O peso do grupo WR 3/4 apresentou média inferior àquela verificada no grupo controle ($p = 0,0371$). Não houve diferença de peso entre os grupos WR 1 e WR 2, WR 3/4. (Tabela 6).

3. CONCENTRAÇÕES DE GLICOSE, URÉIA E CREATININA

As médias das concentrações séricas de glicose demonstradas na Tabela 7, não apresentaram variações significativas entre os grupos estudados ($p = 0,0748$).

Os níveis séricos de uréia do grupo WR 3/4 apresentaram média significativamente menor que aquela verificada no grupo controle ($p = 0,0123$) (Tabela 8). Contudo, as concentrações séricas de uréia de todos os indivíduos estudados encontram-se nos limites de variação dos valores de referência para a metodologia utilizada.

As médias das concentrações séricas de creatinina dos grupos WR 1 e WR 2 apresentaram valores significativamente menores que a média verificada no grupo controle ($p = 0,0069$), entretanto, a média do grupo WR 3/4 não apresentou diferença em níveis significativos (Tabela 9). As concentrações séricas de creatinina de todos os indivíduos estudados encontram-se nos limites dos valores de referência.

As concentrações séricas de glicose, uréia e creatinina verificadas nos indivíduos estudados não indicam a ocorrência de diabetes ou alteração da função renal.

4. ATIVIDADES SÉRICAS DAS ENZIMAS AST, ALT, γ -GT, AMILASE E LD

A atividade sérica da AST apresentou médias crescentes com a evolução da doença, o que pode ser verificado, observando-se a Tabela 10. Os grupos WR 2 e WR 3/4 apresentaram médias significativamente maiores que a média verificada no grupo controle ($p = 0,0005$). Contudo, os níveis de atividade sérica da AST, dos indivíduos estudados, encontram-se nos limites de variação dos valores de referência.

As médias da atividade sérica da ALT foram semelhantes nos grupos estudados ($p = 0,6578$) (Tabela 11). Os indivíduos estudados apresentaram níveis de atividade sérica de ALT dentro dos valores de referência (Quadro 6). Os grupos WR 1 e WR 2 apresentaram médias de atividade sérica de γ -GT menor que o grupo controle, porém estas diferenças não foram significativas. O grupo WR 3/4 apresentou média de atividade enzimática semelhante àquela verificada no grupo controle, mas quando comparada com as médias verificada nos grupos WR 1 e WR 2, a média da atividade sérica desta enzima apresentou valores significativamente superiores ($p = 0,0018$) (Tabela 12). Entretanto, os níveis de atividade sérica da γ -GT verificados nos indivíduos dos grupos estudados apresentaram-se compatíveis com os valores de referência (Quadro 6).

A amilase apresentou atividade sérica mais elevada quando comparamos a média do grupo WR 2 com a média do grupo controle ($p = 0,0316$); as médias verificadas nos grupos WR 1 e WR 3/4 não apresentaram variação significativa quando comparadas com as médias dos grupos controle e WR 2 (Tabela 13). Contudo, os níveis de atividade sérica da amilase verificada nos indivíduos estudados são compatíveis com os valores de referência (Quadro 7).

Os níveis de atividade sérica da LD apresentaram média mais elevada em níveis significativos, quando comparamos o grupo WR 3/4 com os demais grupos estudados ($p = 0,0007$).

Os níveis de atividade das enzimas, nos indivíduos estudados, não indicam alteração das funções hepática e pancreática.

5. CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE LÍPIDES

A concentração sérica de triglicérides apresentou médias mais elevadas nos indivíduos infectados pelo HIV; entretanto não foi verificada uma elevação significativa. Contudo, o grupo WR 3/4 apresentou tendência ($p = 0,0605$) para níveis aumentados de triglicérides (Tabela 15). Em relação às concentrações séricas do colesterol total e do colesterol da fração lipoprotéica LDL, verificou-se uma diminuição significativa das médias quando comparamos o grupo WR 3/4 com o grupo controle, $p = 0,0101$ e $p = 0,0446$, respectivamente (Tabelas 16 e 18). Os indivíduos estadiados como WR 2 e WR 3/4 apresentaram média de concentração de HDL-colesterol significativamente menor que o grupo controle ($p = 0,0006$) (Tabela 17). O colesterol da fração lipoprotéica VLDL apresentou média significativamente superior àquela verificada no grupo controle ($p = 0,0483$) (Tabela 19).

6. CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE PROTEÍNAS

A determinação da concentração sérica das proteínas totais, das globulinas e da IgG revelou médias diferentes em níveis significativos, quando comparamos os grupos WR 1, WR 2 e WR 3/4 com o grupo controle ($p = 0,0001$) (Tabelas 20, 22 e 23). Com relação à albumina, as médias das concentrações dos grupos WR 2 e WR 3/4 apresentaram diminuição significativa quando comparadas com a média da concentração verificada no grupo controle ($p = 0,0024$) (Tabela 21). A média da concentração sérica de IgA do grupo WR 2 apresentou valores superiores àqueles verificados no grupo controle e o grupo WR 3/4 apresentou média superior àquelas verificadas nos grupos controle, WR 1 e WR 2 ($p = 0,0001$) (Tabela 24).

A determinação da concentração sérica da α -1 glicoproteína ácida revelou que as médias dos grupos WR 1 e WR 2 foram mais elevadas que a média observada no grupo controle. A média do grupo WR 3/4 foi superior às médias demonstradas pelos grupos controle, WR 1 e WR 2 ($p = 0,0001$) (Tabela 25).

A concentração sérica da haptoglobina apresentou elevação crescente das médias de acordo com a evolução da infecção, sendo a diferença significativa quando comparada com o grupo controle ($p = 0,0001$), como pode ser observado na Tabela 26. Com relação à proteína C reativa, não foram verificadas diferenças significativas nos grupos estudados ($p = 0,0706$), como demonstra a Tabela 27.

As médias das concentrações séricas de transferrina e ferritina revelaram, respectivamente, diminuição e aumento significativos, quando comparamos o grupo WR 2 com o grupo controle ($p = 0,0183$ e $p = 0,0425$). Entretanto, no grupo WR 3/4, que é constituído de indivíduos em estágio mais avançado da infecção, esta diferença não foi observada (Tabelas 28 e 29).

7. CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE FERRO

A média da concentração sérica de ferro, do grupo WR 3/4, apresentou diminuição significativa em relação às médias verificadas nos grupos controle e WR 2 ($p = 0,043$), mas essa diferença não se caracterizou em relação ao grupo WR 1 (Tabela 30).

8. ATIVIDADE DAS ENZIMAS SOD E GSH-Px

A determinação da atividade plasmática da EC-SOD revelou diminuição significativa das médias dos grupos WR 1, WR 2 e WR 3/4 ($p = 0,0015$), quando comparadas com a média verificada no grupo controle (Tabela 31). Nas células mononucleares, foi verificada uma diminuição significativa da média de atividade da SOD no grupo WR 3/4, em relação às médias verificadas nos grupos controle e WR 2 ($p = 0,0023$). Os grupos WR 1 e WR 2,

por sua vez, apresentaram médias menores que a do grupo controle, entretanto, esta diferença não foi significativa (Tabela 33).

Os níveis médios de atividade da GSH-Px no plasma, bem como em células mononucleares, não apresentaram variações significativas quando os grupos estudados foram comparados com o grupo controle, conforme pode ser observado nas Tabelas 32 e 34.

9. NÍVEIS PLASMÁTICOS DE α -TOCOFEROL, β -CAROTENO E ASCORBATO

Os níveis plasmáticos de α -tocoferol, dos grupos estudados, não apresentaram variação significativa quando comparados com o grupo controle. Entretanto, o nível de significância verificado ($p = 0,0720$) parece indicar uma tendência no sentido de ocorrer uma diminuição destes níveis com a progressão da infecção (Tabela 35).

A análise dos níveis médios de β -caroteno, demonstrados na Tabela 36, não indica variação significativa nos grupos estudados. Contudo, uma diminuição progressiva das médias pode ser observada nos grupos estudados.

Os níveis médios de ascorbato apresentaram uma diminuição progressiva nos grupos estudados, com tendência ($p = 0,0559$) para uma diminuição significativa com a evolução da infecção (Tabela 37).

10. CORRELAÇÃO COM O NÚMERO DE LINFÓCITOS CD4

Os valores dos coeficientes de correlação (R_s) obtidos através da análise de regressão linear simples para as comparações entre os constituintes analisados, que apresentaram variação durante a evolução da infecção pelo HIV, com o número de linfócitos CD4, são apresentados na tabela 38. Os níveis plasmáticos de haptoglobina, IgG, IgA e α_1 -glicoproteína ácida apresentam os maiores índices de correlação negativa.

Os níveis séricos de IgA, haptoglobina e globulinas são os parâmetros analisados neste trabalho, que apresentaram maior correlação com o número de linfócitos CD4, através da análise de regressão múltipla (Tabela 39).

11. TABELAS

TABELA 1. Distribuição dos indivíduos, nos diferentes grupos estudados, de acordo com o sexo.

GRUPO	Feminino		Masculino		TOTAL
	n	%	n	%	
Controle	10	38,46	16	61,54	26
WR1	16	57,14	12	42,86	28
WR2	9	29,03	22	70,97	31
WR3/4	6	37,5	10	62,5	16
TOTAL	41		60		101

Teste qui-quadrado: $p = 0,171$

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 2. Distribuição dos indivíduos, nos grupos estudados, de acordo com a raça.

GRUPO	Negra		Branca		TOTAL
	n	%	n	%	
Controle	25	3,85	1	96,15	26
WR1	24	14,29	4	85,71	28
WR2	26	16,13	5	83,87	31
WR3	13	18,75	3	81,25	16
TOTAL	88		13		101

Teste Exato de Fisher: $p = 0,403$

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 3. Distribuição dos indivíduos infectados pelo HIV nos diferentes estágios da doença, de acordo com a forma provável de infecção, nos grupos estudados.

GRUPO	RHe		RHo		UDE		TOTAL
	n	%	n	%	n	%	
WR1	19	67,86	6	21,43	3	10,71	28
WR2	14	45,16	6	19,35	11	35,48	31
WR3/4	7	43,75	4	25,00	5	31,25	16
TOTAL	40		16		19		75

Teste Exato de Fisher: $p = 0,192$

Rhe = Relação Heterossexual; Rho = Relação Homossexual; UDE = Usuário de Drogas Endovenosas; n = Número de indivíduos estudados; n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 4. Idade em anos dos grupos estudados.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	26	29,65	6,02	19	30	41
WR1	28	28,11	5,44	20	27	42
WR2	31	29,10	6,60	19	29	42
WR3/4	16	30,50	6,45	23	31	47

Análise de variância: $p = 0,6243$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 5. Média da altura, em metro, dos grupos estudados.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Minima	Mediana	Máxima
C	26	1,70	0,08	1,55	1,70	1,85
WR1	28	1,66	0,10	1,48	1,66	1,97
WR2	31	1,69	0,10	1,53	1,69	1,88
WR3/4	16	1,66	0,08	1,56	1,65	1,80

Análise de variância: $p = 0,2772$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 6. Peso em kilogramas, dos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	●	26	67,42	7,68	55	68	85
WR1	●▲	28	65,11	13,06	40	63	100
WR2	●▲	31	65,00	11,13	47	62	93
WR3/4	▲	16	57,88	6,24	48	59	69

Análise de variância: $p = 0,0371$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 7. Concentração da glicose sérica em mg/dl, nos grupos estudados

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	26	92,31	6,89	82	91	104
WR1	28	88,21	4,69	81	88	96
WR2	31	88,23	8,21	70	87	105
WR3/4	16	88,00	6,82	77	87	100

Análise de variância: $p = 0,0748$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 8. Concentração sérica de uréia em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	30,73	7,12	19	30	43
WR1	●▲	28	26,32	5,87	15	27	39
WR2	●▲	31	28,13	7,65	12	27	48
WR3/4	▲	16	23,75	6,66	14	23	38

Análise de variância: $p = 0,0123$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 9. Concentração sérica de creatinina em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	0,84	0,14	0,6	0,9	1,1
WR1	▲	28	0,71	0,15	0,5	0,7	1,0
WR2	▲	31	0,72	0,12	0,5	0,7	0,9
WR3/4	●▲	16	0,78	0,17	0,6	0,7	1,1

Teste de Kruskal-Wallis: $p = 0,0069$

* Comparações múltiplas baseadas na soma de postos. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 10. Atividade sérica de aspartato aminotransferase em U/l, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	20,08	4,55	12	20	27
WR1	●▲	28	25,54	8,68	10	25	52
WR2	▲	31	28,58	9,95	16	27	49
WR3/4	▲	16	30,19	9,84	15	33	43

Análise de variância: $p = 0,0005$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 11. Atividade sérica da alanina aminotransferase em U/l, nos grupos estudados.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	26	20,19	7,50	12	18	35
WR1	28	23,18	10,68	10	20	42
WR2	31	23,97	11,16	6	23	46
WR3/4	16	24,88	10,21	8	24	39

Variável submetida à transformação logarítmica.

Análise de variância: $p = 0,6578$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 12. Atividade sérica da gama glutamiltransferase em U/l, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●▲	26	25,38	9,18	11	25	42
WR1	●	28	19,36	7,90	9	18	38
WR2	●	31	19,29	8,61	8	17	40
WR3/4	▲	16	28,75	13,20	8	30	45

Análise de variância: $p = 0,0018$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 13. Atividade sérica de alfa amilase em U/l, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	▲	26	111,77	40,34	35	113	205
WR1	●	28	134,93	40,72	82	126	221
WR2	●	31	138,61	45,23	66	121	225
WR3/4	●▲	16	133,38	30,55	78	134	187

Variável submetida à transformação logarítmica.

Análise de variância: $p = 0,0316$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 14. Atividade sérica da lactato desidrogenase em U/l, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	147,19	23,19	97	145	201
WR1	●	28	158,79	29,11	107	155	221
WR2	●	31	160,58	29,22	114	154	247
WR3/4	▲	16	186,75	36,36	135	185	255

Análise de variância: $p = 0,0007$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 15. Concentração sérica dos triglicérides em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	26	92,58	34,54	50	84	156
WR1	28	114,82	39,15	50	114	184
WR2	31	103,87	38,32	55	90	202
WR3/4	16	133,25	66,62	57	134	295

Variável submetida à transformação logarítmica. Análise de variância: $p = 0,0605$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 16. Concentração sérica do colesterol total em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	173,73	25,47	122	175	212
WR1	●▲	28	162,75	25,51	116	158	214
WR2	●▲	31	154,10	33,61	88	150	215
WR3/4	▲	16	145,44	25,92	101	145	179

Análise de variância: $p = 0,0101$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 17. Concentração sérica do colesterol da fração lipoprotéica HDL em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	39,19	8,09	23	39	56
WR1	●■	28	35,89	9,64	15	35	60
WR2	▲■	31	32,16	9,49	11	33	52
WR3/4	▲	16	27,88	7,75	13	28	39

Análise de variância: $p = 0,0006$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 18. Concentração sérica do colesterol da fração lipoprotéica LDL em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	116,31	23,46	74	117	161
WR1	●▲	28	106,32	29,35	51	100	186
WR2	●▲	31	102,77	31,85	45	105	174
WR3/4	▲	16	91,06	24,88	54	94	128

Análise de variância: $p = 0,0446$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 19. Concentração sérica do colesterol da fração lipoprotéica VLDL em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	18,50	6,85	10	17	31
WR1	●▲	28	23,36	7,88	10	24	37
WR2	●▲	31	20,55	7,20	11	18	40
WR3/4	▲	16	26,69	13,40	11	27	59

Variável submetida à transformação logarítmica.

Análise de variância: $p = 0,0483$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 20. Nível sérico de proteínas totais em g/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	▲	26	7,65	0,46	6,8	7,7	8,7
WR1	●	28	8,48	0,54	7,5	8,6	9,7
WR2	●	30	8,66	0,44	7,6	8,7	9,5
WR3/4	●	16	8,58	0,65	7,6	8,6	9,8

Análise de variância: $p = 0,0001$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 21. Nível sérico de albumina em g/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	▲	26	4,07	0,23	3,5	4,1	4,5
WR1	▲●	28	4,00	0,23	3,4	4,0	4,3
WR2	●	31	3,88	0,26	3,2	4,0	4,3
WR3/4	●	16	3,83	0,18	3,4	3,8	4,2

Análise de variância: $p = 0,0024$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 22. Nível sérico das globulinas em g/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	▲	26	3,62	0,41	2,9	3,6	4,5
WR1	●	28	4,48	0,57	3,4	4,5	5,8
WR2	●	31	4,80	0,72	3,1	4,8	7,6
WR3/4	●	16	4,76	0,57	3,8	4,8	5,8

Variável submetida à transformação logarítmica.

Análise de variância: $p = 0,0001$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 23. Nível sérico de imunoglobulina "G" (IgG) em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	▲	26	1422,54	257,21	996	1470	1860
WR1	●	25	2522,04	702,12	1630	2290	4400
WR2	●	27	2818,52	669,37	1760	2740	4760
WR3/4	●	16	2645,00	686,84	1670	2320	3930

Variável submetida à transformação logarítmica.

Análise de variância: $p = 0,0001$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 24. Nível sérico de imunoglobulina "A" (IgA) em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	▲	26	217,77	80,03	101	192	397
WR1	▲●	25	290,00	148,17	75	250	743
WR2	●	27	333,70	189,93	138	276	871
WR3/4	■	16	597,50	303,28	149	535	1240

Variável submetida à transformação logarítmica.

Análise de variância: $p = 0,0001$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 25. Nível sérico de α_1 -glicoproteína ácida (α_1 -GPA) em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	▲	26	64,81	14,60	40	63	95
WR1	●	26	89,81	29,34	47	86	163
WR2	●	30	92,13	33,44	48	86	158
WR3/4	■	16	129,75	46,84	61	131	229

Variável submetida à transformação logarítmica.

Análise de variância: $p = 0,0001$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 26. Nível sérico de haptoglobina em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	▲	26	120,19	54,49	41	114	258
WR1	▲■	26	164,54	61,31	75	145	295
WR2	●■	30	218,87	84,09	33	197	471
WR3/4	●	16	250,56	115,75	91	241	595

Teste de Kruskal-Wallis: $p = 0,0001$

* Comparações múltiplas baseadas na soma de postos. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 27. Nível sérico de proteína “C” reativa em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	26	0,50	0,02	0,5	0,5	0,6
WR1	26	0,55	0,16	0,5	0,5	1,1
WR2	30	0,80	0,65	0,5	0,5	2,9
WR3/4	16	0,61	0,32	0,5	0,5	1,7

Teste de Kruskal-Wallis: $p = 0,0706$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 28. Nível sérico de transferrina em mg/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	●	26	260,35	35,21	198	249	350
WR1	●	28	257,64	51,60	182	247	472
WR2	▲	31	228,58	54,20	132	231	327
WR3/4	●▲	16	256,75	59,58	171	254	413

Variável submetida à transformação logarítmica.

Análise de variância: $p = 0,0183$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 29. Nível sérico de ferritina em ng/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	●▲	26	130,62	68,68	20	124	239
WR1	●	28	92,29	83,01	16	61	340
WR2	▲	31	167,45	140,36	21	144	644
W3/4	●▲	16	213,44	236,68	24	125	790

Variável submetida à transformação logarítmica. Análise de variância: $p = 0,0425$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05

C= Controle

n = Número de indivíduos estudados

TABELA 30. Concentração sérica de ferro em ug/dl, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	113,88	39,85	53	116	226
WR1	●▲	28	97,00	35,58	27	103	168
WR2	●	31	108,97	49,46	35	111	254
WR3/4	▲	16	70,06	18,92	36	72	105

Análise de variância: $p = 0,043$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 31. Atividade plasmática da superóxido dismutase em U/mg de proteínas, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	0,089	0,015	0,059	0,085	0,117
WR1	▲	28	0,076	0,012	0,050	0,074	0,100
WR2	▲	30	0,076	0,020	0,042	0,074	0,124
WR3/4	▲	16	0,068	0,020	0,043	0,068	0,103

Análise de variância: $p = 0,0015$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 32. Atividade plasmática da glutathione peroxidase $\mu\text{mol NADPH/min/mg}$ proteínas, nos grupos estudados.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	26	1,63	0,78	0,57	1,65	3,15
WR1	23	1,22	0,72	0,25	1,28	3,15
WR2	29	1,53	0,76	0,23	1,46	3,08
WR3/4	16	1,49	0,63	0,72	1,28	2,69

Análise de variância: $p = 0,2498$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 33. Atividade da superóxido dismutase nas células mononucleares, em U/mg de proteínas, nos grupos estudados.

Grupo	T-K*	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	●	26	9,21	1,71	5,68	9,60	12,20
WR1	●▲	22	8,18	2,70	3,34	9,09	13,56
WR2	●	30	8,20	2,48	3,56	8,23	12,00
WR3/4	▲	16	6,13	3,05	2,18	5,97	12,34

Análise de variância: $p = 0,0023$

* Comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Símbolos diferentes indicam diferenças de médias significantes ao nível de 0,05.

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 34. Atividade da glutathiona peroxidase nas células mononucleares, em $\mu\text{mol NADPH}/\text{min}/\text{mg}$ proteínas, nos grupos estudados.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
C	12	25,67	9,40	11	23	46
WR1	20	33,10	25,37	6	29	114
WR2	27	37,89	20,49	4	37	78
WR3/4	8	26,63	18,73	4	24	50

Análise de variância: $p = 0,3320$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 35. Nível plasmático de α -tocoferol em mmol/L, nos grupos estudados.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	26	7,95	4,64	4,0	6,4	23,0
WR1	23	8,10	4,44	3,0	6,7	20,2
WR2	30	6,76	4,00	2,9	5,4	18,6
WR3/4	16	6,76	2,84	3,6	6,3	14,4

Variável submetida à transformação logarítmica.

Análise de variância: $p = 0,0720$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 36. Nível plasmático de β -caroteno em mmol/L, nos grupos estudados.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	20	0,84	0,61	0,38	0,45	2,20
WR1	21	0,55	0,39	0,38	0,38	1,71
WR2	21	0,50	0,27	0,38	0,38	1,51
WR3/4	11	0,46	0,16	0,38	0,38	0,84

Teste de Kruskal-Wallis: $p = 0.1936$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 37. Nível plasmático de ascorbato em mmol/L, nos grupos estudados.

Grupo	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
C	15	33,40	19,95	3,9	34,3	69,0
WR1	15	20,22	15,17	4,2	14,8	51,4
WR2	19	19,93	14,15	3,6	14,8	60,1
WR3/4	8	17,66	13,61	4,2	12,2	43,0

Análise de variância: $p = 0,0559$

C = Controle

n = Número de indivíduos estudados.

TABELA 38. Correlação entre os constituintes analisados que apresentaram alterações na evolução da infecção pelo HIV, com o número de linfócitos CD4, pelo teste de Spearman.

	R	p	n
Peso	0,20571	0,0390	101
Uréia	0,22254	0,0253	101
AST	-0,26247	0,0080	101
LD	-0,31235	0,0015	101
Proteínas Totais	-0,32096	0,0011	100
Albumina	0,35259	0,0003	101
Globulinas	-0,40294	0,0001	101
IgG	-0,47666	0,0001	94
IgA	-0,46725	0,0001	94
α_1 -GPA	-0,43974	0,0001	98
Haptoglobina	-0,51214	0,0001	98
Colesterol total	0,22917	0,0212	101
HDL-colesterol	0,30139	0,0022	101
LDL-colesterol	0,18449	0,0648	101
VLDL-Colesterol	-0,12041	0,2304	101
SOD plasmática	0,25115	0,0141	95
SOD intracelular	0,27013	0,0085	94

R - Coeficiente de correlação

p - Probabilidade

n - Número de indivíduos analisados

TABELA 39. Regressão múltipla entre as determinações realizadas e o número de linfócitos CD4.

	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	p	R**2
Intercepto	2121,8006957 2	201,73344640	0,0001	
IgA	-149,81263802	50,71866001	0,0041	0,3086
Haptoglobina	-0,74477256	0,14423230	0,0001	0,5028
Globulinas	-1,69383384	0,36479170	0,0001	0,5512

p - Probabilidade

R**2 - Coeficiente de correlação do modelo

VI. DISCUSSÃO

A infecção de linfócitos T4, pelo HIV, resulta na depleção destes linfócitos, assim como, na conseqüente depressão do sistema de defesa imune celular, em alterações no metabolismo de lípidos, na síntese de proteínas, na atividade de enzimas, no sistema imunológico e na perda de peso corporal, dentre outras. Apesar das diferentes formas de classificação existentes para a infecção pelo HIV, esta doença é um processo contínuo, do qual apenas algumas características clínicas ou alguns dados laboratoriais são utilizados para a elaboração destas classificações.

Dentre às vantagens oferecidas pelo sistema de classificação proposto pelo Walter Reed Army Institute, a maior é a precisão com a qual os indivíduos infectados, que não apresentam qualquer afecção decorrente da depressão do sistema imune celular, são classificados. Por esta classificação, os indivíduos ainda assintomáticos ou com linfadenopatia progressiva persistente são divididos em quatro grupos, enquanto na classificação proposta pelo CDC e na classificação adotada pelo Ministério da Saúde estes indivíduos são divididos em apenas dois grupos (Brasil-Ministério da Saúde, 1989; Farthing, 1989; Redfield, 1989).

A precisão na classificação dos indivíduos infectados pelo HIV, que se encontram nos estágios iniciais da infecção, permite que as alterações metabólicas e do sistema de defesa antioxidante sejam verificadas mais precocemente, podendo deste modo contribuir para a decisão da conduta dietética ou terapêutica a ser encaminhada.

1. PESO CORPORAL E ATIVIDADES SÉRICAS DA ASPARTATO AMINOTRANSFERASE E DA LACTATO DESIDROGENASE

A perda progressiva do peso corporal foi observada, no presente trabalho, no grupo estadiado como WR 3/4 (Tabela 6). O peso corporal também apresentou correlação direta com o número de linfócitos CD4, através da regressão linear simples, pelo método de Spearman. Em estudo anterior,

Sharkey e cols. (1992) demonstraram que os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram diminuição do peso corporal, enquanto Dworkin e cols. (1990) descrevem a perda progressiva do peso corporal, com a evolução da infecção assintomática pelo HIV, para os estágios finais da doença. A perda de massa corporal verificada nos indivíduos infectados pelo HIV pode ser em consequência do aumento do catabolismo, do maior gasto energético em repouso e da anorexia decorrentes da produção aumentada de citocinas como IL-1, IL-6, TNF e IFN- α (Keush, 1993), do estresse oxidativo (Pace, 1995), ou ainda devido a deficiências na absorção intestinal (Dworkin, 1989), uma vez que os indivíduos que participaram deste estudo não apresentavam quadro diarréico em decorrência de infecções oportunistas.

Os níveis da atividade sérica das enzimas utilizadas como marcadoras de função hepática, como a ALT e a γ -GT (Tabelas 12 e 13), mantiveram-se inalterados quando comparamos os grupos constituídos por indivíduos soropositivos para o HIV, com o grupo controle, indicando que a função hepática dos indivíduos infectados encontrava-se nos padrões de normalidade.

No presente trabalho, observou-se um aumento da atividade sérica das enzimas AST e LD de acordo com a evolução da infecção pelo HIV (Tabelas 10 e 14). Estas enzimas apresentaram também uma correlação indireta com o número de linfócitos CD4, pelo método de Spearman. Os resultados deste trabalho corroboram os estudos de Morse e cols. (1990), no sentido de demonstrar o aumento da atividade da AST em indivíduos com AIDS, que apresentavam função hepática normal. Além disto, Lee e cols. (1993) verificaram que indivíduos com AIDS apresentavam atividade sérica de AST mais elevada que indivíduos HIV positivos assintomáticos. Por outro lado, a elevação da atividade sérica da LD com a evolução da infecção assintomática para AIDS foi verificada por Leff e cols. (1992), que atribuíram este aumento ao dano tecidual progressivo verificado em consequência da evolução da infecção pelo HIV.

O aumento da atividade sérica das enzimas AST e LD pode ser atribuído à perda progressiva de massa muscular corporal verificada em indivíduos infectados pelo HIV (Kotler, 1985). A diminuição da massa muscular corporal é responsável, em grande parte, pela perda de peso que ocorre com a

evolução da infecção pelo HIV, tendo em vista que a “massa gorda” mantém-se relativamente preservada (Keusch, 1993).

2. PROTEÍNAS PLASMÁTICAS, PROTEÍNAS DE FASE AGUDA, FERRO E FERRITINA

A redução dos níveis séricos de albumina e de uréia aqui verificada indica uma debilitação progressiva do estado nutricional e conseqüente balanço nitrogenado negativo, que são acompanhados pela redução de peso corporal. Neste trabalho, verificou-se também uma correlação direta dos níveis séricos de albumina e uréia com a diminuição do número de linfócitos CD4, observada com a evolução da infecção, através da análise de regressão linear simples. A redução dos níveis séricos de albumina que ocorre na progressão da infecção pelo HIV para a AIDS (Kotler, 1985; Huang, 1988; Dworkin, 1990; Sütman, 1991 e Sharkey, 1992) foi observada no presente trabalho, já nos estágios iniciais da doença (Tabela 21), nos quais as infecções do trato gastro intestinal decorrentes do comprometimento do sistema de defesa imune celular, ainda não são verificadas. Cirasino e cols. (1993), em estudo realizado com usuários de drogas endovenosas HIV soropositivos estadiados conforme proposto pelo CDC, também observaram a diminuição mais precoce dos níveis de albumina. Os níveis séricos de albumina podem estar reduzidos devido à diminuição da velocidade de sua síntese hepática, em conseqüência da maior produção de IL-1, IL-6 e TNF por células mononucleares, conforme descrito por Calderón e cols. (1990), ou ainda, em conseqüência do menor aporte protéico energético (Keusch, 1993).

Os níveis séricos de transferrina apresentaram valores diminuídos nos indivíduos soropositivos estadiados como WR 2 e sugerem a diminuição da síntese hepática desta proteína, em resposta ao processo inflamatório, ou ao aporte protéico-energético deficiente. A ausência deste efeito no grupo WR 3/4 indica que não há tendência para a diminuição progressiva da transferrina sérica de acordo com a evolução da doença (Tabela 28). A elevação dos níveis médios de transferrina verificada no grupo WR 3/4, quando comparada àqueles do grupo WR 2, pode ser decorrente de maior síntese hepática de

transferrina em resposta à diminuição dos níveis de ferro observados neste grupo (Tabelas 28 e 30). Esta diminuição dos níveis séricos de ferro pode ocorrer em consequência do aumento na velocidade de produção de novas partículas virais nas células infectadas, conforme descrito por Weimberg e cols. (1995).

Kotler e cols. (1985), assim como Monnet e cols. (1991), verificaram uma diminuição dos níveis plasmáticos de transferrina nos indivíduos que se encontravam no estágio final da infecção pelo HIV, nos quais observa-se infecções oportunistas atribuídas à depressão do sistema celular imune e ao agravamento do estado nutricional. Porém, em indivíduos estadiados como assintomáticos, Monnet e cols. (1991) não verificaram alteração dos níveis de transferrina.

O comportamento dos níveis séricos de albumina e transferrina verificado neste trabalho, indica que a diminuição da albumina acompanhou a evolução da infecção pelo HIV, enquanto a transferrina não demonstrou a mesma tendência.

Neste estudo, constatou-se apenas uma tendência para níveis crescentes de ferritina sérica com a evolução da infecção pelo HIV (Tabela 29). Estas observações estão de acordo com dados relatados previamente por Monnet e cols. (1991) que também não verificaram aumento dos níveis de ferritina, em indivíduos infectados pelo HIV estadiados como assintomáticos; porém, os indivíduos classificados no estágio final desta infecção apresentaram níveis séricos de ferritina aumentados. Da mesma forma, Gupta e cols (1986) verificaram a elevação dos níveis séricos de ferritina, em indivíduos que se encontravam nos estágios finais da infecção, classificados como complexo relacionado à AIDS (ARC) e AIDS. Matzner e cols. (1979) sugerem que níveis elevados de ferritina sérica estão relacionados com a diminuição da imunidade mediada por células, decorrente da atividade imunossupressora da ferritina, que pode inibir a transformação blástica, influenciando no desenvolvimento de uma função linfocitária anormal.

O aumento progressivo dos níveis séricos da α_1 -glicoproteína ácida e da haptoglobina com a evolução da infecção, ainda nos estágios iniciais (Tabelas 25 e 26), indica uma resposta precoce à modificação dos níveis das

citocinas IL-1, IL-6 e TNF, que iniciam a resposta inflamatória e que têm, como alvo, as células hepáticas responsáveis pela síntese de proteínas de fase aguda, conforme descrito por Abbas e cols. (1994). Os níveis séricos de α_1 -glicoproteína ácida e haptoglobina apresentaram correlação negativa com o número de linfócitos CD4 verificado na evolução da infecção pelo HIV.

Monnet e cols. (1991) detectaram níveis aumentados de α_1 -glicoproteína ácida em indivíduos que se encontravam nos estágios finais da infecção, pelo HIV, nos quais o sistema de defesa imune celular encontra-se deprimido. Oie e cols. (1993) verificaram que no estágio final da infecção os pacientes apresentavam diminuição dos níveis séricos de α_1 -glicoproteína ácida, após tratamento com AZT durante o período de 8 a 12 semanas; sugerem que esta diminuição decorre, aparentemente, da diminuição dos níveis de citocinas, as quais regulam a síntese hepática desta proteína.

Neste trabalho, verificou-se que os níveis séricos de α_1 -glicoproteína ácida encontram-se elevados mais precocemente do que descrito por Monnet e cols. (1991), sendo a diferença já significativa nos indivíduos estadiados como WR 1 e que não apresentam comprometimento do sistema imune celular. A haptoglobina também apresentou aumento dos níveis séricos ainda nos estágios iniciais, sendo que este aumento foi significativo nos indivíduos infectados pelo HIV, classificados como WR 2. Os níveis séricos de α_1 -glicoproteína ácida e de haptoglobina demonstraram uma correlação indireta com o número de linfócitos CD4, pelo método de Spearman. Os resultados aqui verificados conflitam com os de Grunfeld e cols. (1992), que não verificaram um aumento significativo de haptoglobina em indivíduos classificados como assintomáticos e com AIDS. Os resultados evidenciados, neste trabalho, indicam que as velocidades de síntese da α_1 -glicoproteína ácida e da haptoglobina estão aumentadas já nos estágios iniciais da infecção, possivelmente em decorrência das alterações nos níveis das citocinas como IL-1, IL-6 e TNF que são induzidas através da infecção pelo HIV.

A proteína "C" reativa, por outro lado, parece não ter sua velocidade de síntese alterada em consequência da infecção pelo HIV, visto que não apresentou alteração dos níveis séricos nos grupos analisados neste trabalho (Tabela 27). Os resultados aqui obtidos coincidiram com o comportamento da

proteína "C" reativa, descrito por Monnet e cols. (1991), que verificaram o aumento dos níveis séricos desta proteína, apenas em indivíduos que apresentavam afecções indicativas de comprometimento do sistema de defesa imune celular.

Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram níveis séricos elevados de proteínas totais, globulinas e IgG (Tabelas 20, 22 e 23). A IgA apresentou níveis crescentes de acordo com a progressão da infecção, sendo este aumento significativo já a partir do grupo WR 2 (Tabela 24). Estes resultados coincidem com o estudo de Huang e cols. (1988), que verificaram aumento dos níveis séricos de proteínas totais já na fase assintomática, e concluíram que estes resultados eram devidos à hipergamaglobulinemia decorrente da ativação policlonal dos linfócitos B. Contudo, em estudo anterior, Polk e cols (1987) já haviam verificado a ocorrência do aumento das gamaglobulinas, em virtude da elevação dos níveis séricos de IgG e IgA, em indivíduos estadiados como complexo relacionado à AIDS, associando-os à evolução da infecção pelo HIV para AIDS. Mais recentemente, Bird e cols (1994) verificaram que os níveis séricos altos de IgA estavam relacionados com a possibilidade da infecção, pelo HIV, evoluir para a AIDS. A elevação mais precoce dos níveis séricos da IgA, deveu-se provavelmente ao critério utilizado para a classificação dos indivíduos infectados pelo HIV. O aumento da secreção policlonal de imunoglobulinas pode ter sido causado pela IL-6, que é encontrada em maior quantidade em indivíduos soropositivos para o HIV (Breen, 1990).

Os níveis séricos de proteínas totais, de globulinas, de IgA e IgG apresentaram correlação indireta com a diminuição do número de linfócitos CD4, verificada na progressão da infecção pelo HIV, através da realização de regressão linear simples, pelo método de Spearman. Através da análise por regressão múltipla de todos os constituintes bioquímicos analisados, verificou-se que apenas a IgA, a haptoglobina e as globulinas apresentaram correlação com redução do número de linfócitos CD4, observada na progressão da infecção.

3. TRIGLICÉRIDES, COLESTEROL TOTAL E COLESTEROL DAS FRAÇÕES LIPOPROTÉICAS

Estudos realizados anteriormente sobre o comportamento dos níveis séricos dos triglicérides, em indivíduos soropositivos estadiados como assintomáticos apresentam resultados conflitantes, não havendo concordância se os níveis séricos de triglicérides seriam iguais (Shor-Posner, 1993) ou diferentes daqueles verificados em indivíduos não infectados pelo HIV (Hellerstein, 1993). Os resultados deste estudo demonstraram que os níveis séricos dos triglicérides não sofrem alteração significativa em indivíduos estadiados como WR 1, WR 2 ou WR 3/4. Porém, parece haver uma tendência para um aumento destes níveis, na evolução de WR1 para WR 3/4 ($p = 0.0605$) indicada pela média obtida no grupo WR 3/4, em comparação ao grupo controle (Tabela 15). Esta tendência pode ser atribuída a uma maior síntese hepática de ácidos graxos e a um aumento conseqüente na secreção de VLDL, ou, a uma lipólise aumentada no tecido adiposo e a posterior reesterificação dos ácidos graxos mobilizados e formação de triglicérides no fígado, que seriam depois secretados na VLDL, ou ainda a uma menor atividade da lipase lipoprotéica endotelial, em resposta à ação de citocinas mediadoras da resposta imune como a IL-1, o IFN- α (Grunfeld, 1989) e o TNF (Feingold, 1987, Grunfeld, 1989). Neste trabalho, verificou-se que os níveis de colesterol da fração lipoprotéica VLDL, que é rica em triglicérides, apresentaram valores aumentados no grupo WR 3/4 e uma correlação indireta com o número de linfócitos CD4, pela regressão linear simples realizada pelo método de Spearman. A falta de concordância entre os diversos estudos relatados, na literatura, pode ser decorrente das variações individuais dos componentes dos grupos estudados, no que diz respeito ao estágio preciso de evolução da infecção pelo HIV em que estes se encontram.

Os níveis séricos do colesterol total e do colesterol das frações lipoprotéicas HDL e LDL demonstraram uma diminuição progressiva, de acordo com a evolução da infecção do estágio WR 1 para o estágio WR 3/4 (Tabelas 16, 17 e 18). O colesterol total e o HDL-colesterol apresentaram, também, correlação direta com a diminuição do número de linfócitos CD4,

verificada com a evolução da infecção pelo HIV. Estes resultados, aqui verificados com relação aos níveis de colesterol total, confirmam as observações de Brede e cols. (1988) e Coodley e cols. (1991), que verificaram níveis menores de colesterol total, em indivíduos infectados pelo HIV, estadiados como assintomáticos, do que aqueles encontrados em indivíduos saudáveis, soronegativos para o HIV. O comportamento dos níveis séricos do colesterol, das frações lipoprotéicas HDL e LDL, são concordantes com os resultados obtidos por Grunfeld e cols. (1992), que compararam indivíduos classificados como assintomáticos e como portadores de AIDS com indivíduos não infectados pelo HIV. A diminuição dos níveis séricos do colesterol total e do colesterol das frações lipoprotéicas HDL e LDL pode ser útil como marcadora da progressão da infecção pelo HIV para a AIDS (Shor-Posner, 1993). Zangerle e cols. (1994) concluíram que a depleção progressiva dos níveis séricos do colesterol da HDL e LDL, com a evolução da infecção, indicam que os distúrbios do metabolismo lipídico estão associados com a ativação imunológica decorrente da infecção pelo HIV. A redução progressiva dos níveis séricos do colesterol total e do colesterol das frações lipoproteicas HDL e LDL, verificada na infecção pelo HIV, pode ser atribuída ao aumento da síntese de receptores de LDL pelos hepatócitos, em consequência da ação de citocinas como IL-1 e TNF, conforme descrito por Stopeck e cols. (1993), em estudo realizado com células HepG2. Neste trabalho, entre os lípides analisados, o HDL-colesterol foi o que apresentou melhor correlação com o número de linfócitos CD4.

4. SISTEMA DE DEFESA ANTIOXIDANTE

Os resultados deste trabalho demonstraram a diminuição de atividade da EC-SOD, no plasma, já no início da infecção pelo HIV, em indivíduos estadiados como WR 1. Em células mononucleares, a atividade da SOD apresentou diminuição apenas nos indivíduos estadiados como WR 3/4 (Tabelas 31 e 33). Os níveis de atividade da SOD, no plasma e em células mononucleares, apresentaram correlação direta com a redução do número de linfócitos CD4, verificado com a evolução da infecção pelo HIV. A diminuição

dos níveis plasmáticos de atividade da EC-SOD pode ser explicada pelo efeito inibidor que elevadas doses de IL-1 e de TNF exercem sobre a expressão desta enzima (Marklund, 1992). Por outro lado, a diminuição da atividade da SOD, em células mononucleares, pode ser explicada pelo efeito supressor da expressão da Mn-SOD exercido pela proteína reguladora *tat*, verificado por Flores e cols. (1993) em células HeLa, transfectadas com o gene desta proteína reguladora do HIV-1.

A atividade da enzima GSH-Px não apresentou alteração no plasma e em células mononucleares, em consequência da infecção pelo HIV, ou devido ao seu desenvolvimento progressivo (Tabelas 32 e 34), conforme mostram os resultados aqui verificados. Leff e cols. (1992) também não observaram qualquer alteração da atividade plasmática da enzima GSH-Px, em decorrência da infecção pelo HIV, ou mesmo devido à evolução da infecção para AIDS. Entretanto, Coutelier e cols. (1992) verificaram que a atividade da GSH-Px é menor no plasma e em eritrócitos de indivíduos infectados pelo HIV.

A capacidade de redução de hidroperóxidos inorgânicos e orgânicos, contudo, apresenta-se diminuída nos indivíduos infectados pelo HIV, devido à menor concentração de glutathiona no plasma e em células mononucleares. Além disto, os níveis de glutathiona são depletados, progressivamente, em consequência da progressão da infecção pelo HIV para AIDS (Quay, 1992). O déficit de glutathiona, substrato da enzima GSH-Px, está associado ao aumento da concentração de TNF e de outras citocinas inflamatórias (Staal, 1990) e com o aumento da replicação do vírus, visto que Kalebic e col. (1991) verificaram que a expressão viral encontrava-se inibida em células U1, infectadas pelo HIV, suplementadas com glutathiona.

A replicação do HIV pode ser estimulada em linfócitos T, através da ativação do NF- κ B pela ação do peróxido de hidrogênio, o qual então se desloca para o núcleo da célula, onde induz a expressão e a replicação do HIV-1 (Nabel, 1987), assim como a transcrição de citocinas inflamatórias (Brach, 1992; Meyer, 1994). A ativação do NF- κ B pode ser induzida, também, pela ação de citocinas inflamatórias como IL-1 e TNF (Schreck 1991 e Suzuki, 1993), que promovem o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio,

tais como o peróxido de hidrogênio (Paeck, 1991), ou ainda, devido à diminuição da capacidade de redução dos hidroperóxidos produzidos.

As concentrações plasmáticas de α -tocoferol e de ascorbato verificadas no presente trabalho, indicam uma forte tendência para a diminuição dos níveis destes antioxidantes, nos indivíduos HIV soropositivos classificados como WR 3/4 (Tabelas 35 e 37). Esta tendência verificada pode ser atribuída à ação de citocinas como IL-1, IL-6, INF- γ e TNF, que causam anorexia (Keusch, 1993), ou devido à absorção deficiente dos alimentos ingeridos. Em contraste com dados citados anteriormente (Coodley, 1991), não se observou decréscimo dos níveis séricos de β -caroteno. O α -tocoferol pode atuar como imunomodulador e como agente antioxidante que exerce efeitos anti-retrovirais por mecanismos indiretos, os quais podem incluir a inativação de elementos responsáveis pela expressão gênica e pela replicação do HIV, bem como a normalização dos níveis de citocinas como IL-6 e TNF (Wang, 1994a e Wang, 1994b). Além disso, Suzuki e cols. (1993) descreveram que a inibição da ativação do NF- κ B pelo α -tocoferol é dependente da concentração de α -tocoferol. O ascorbato exerce efeito inibidor sobre a expressão do HIV, através da inibição da β -galactosidase, diminuindo a atividade da transcriptase reversa. (Harakeh, 1994).

Coutellier e cols. (1992) descrevem a ocorrência de um estresse oxidativo, em indivíduos soropositivos, para o HIV, classificados como assintomáticos, com base nos níveis de indicadores como malondialdeído, vitamina E, GSH-Px plasmática e eritrocitária, SOD eritrocitária e selênio plasmático. O estresse oxidativo propicia a ativação do NF- κ B, aumentando, assim, a velocidade de síntese de novas partículas virais (Schreck, 1991 e Suzuki, 1993). O aumento da resposta inflamatória, a diminuição da resposta imunoproliferativa e a perda acelerada da função imunológica verificadas na evolução da infecção pelo HIV para a AIDS, também podem ser induzidos pelo estresse oxidativo crônico ao qual estes indivíduos estão expostos (Pace, 1995).

Os linfócitos T4, assim como todas as células do organismo, têm sua membrana celular constituída, em parte, por ácidos graxos polinsaturados, os quais são extremamente sensíveis à ação deletéria das espécies reativas de

oxigênio. Deste modo, o estresse oxidativo produzido em consequência da ativação dos linfócitos, na infecção pelo HIV, pode ser responsável pela apoptose e/ou efeito citopático do vírus sobre os linfócitos T4, visto que a produção de uma maior quantidade de espécies reativas de oxigênio, como o radical superóxido, pode promover a peroxidação lipídica dos ácidos graxos polinsaturados, em decorrência da liberação de ferro da ferritina induzida pelo radical superóxido (Buttke, 1995).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alteração dos níveis séricos de proteínas, como a albumina, haptoglobina e α 1-glicoproteína ácida, bem como a diminuição dos níveis séricos do colesterol total e do colesterol da fração lipoprotéica LDL, que são atribuídas a um aumento dos níveis de citocinas como IL-1, IL-6, IFN- γ e TNF, em consequência da infecção pelo HIV, podem contribuir para a avaliação da progressão desta infecção, já nas fases iniciais, desde que estas determinações sejam realizadas periodicamente e sempre após exame clínico. A verificação do peso, dos níveis de colesterol da fração lipoprotéica HDL e da atividade sérica das enzimas AST e LD também possibilita este acompanhamento.

Os níveis reduzidos de atividade da SOD, no plasma, já no estágio inicial da infecção e em células mononucleares de indivíduos estadiados como WR 3/4, assim como a tendência para a diminuição dos níveis de α -tocoferol e ascorbato verificados neste trabalho, indicam que pode estar ocorrendo um aumento na geração de espécies reativas de oxigênio, ou, pelo menos, uma diminuição da capacidade antioxidante, o que torna possível a ativação do NF- κ B devido a um estresse oxidativo e, portanto, o aumento na velocidade da replicação do HIV e a evolução da infecção para AIDS.

Estudos prospectivos, futuros, realizados com pacientes infectados pelo HIV, que se encontram nos estágios iniciais da doença, suplementados com antioxidantes como α -tocoferol, ascorbato e N-acetilcisteína poderão contribuir para uma melhor avaliação do efeito destes antioxidantes sobre a replicação do HIV e na evolução da infecção para a AIDS.

VII. CONCLUSÕES

Os resultados deste trabalho permitem concluir que:

1 - O aumento das atividades séricas da AST e da LD está relacionado com a progressão da infecção pelo HIV para a AIDS.

2 - A redução do peso corporal está correlacionada com a queda dos níveis séricos de uréia.

3 - A avaliação do comportamento do metabolismo lipídico demonstrou que:

a) A diminuição dos níveis séricos do colesterol total e do colesterol das frações lipoprotéicas HDL, LDL e VLDL ocorre mais precocemente do que as alterações dos triglicérides.

b) O HDL colesterol, dentre os constituintes lipídicos analisados, é o que apresentou melhor correlação com diminuição no número de linfócitos CD4, observada na evolução da infecção pelo HIV.

4 - Os níveis séricos das proteínas totais, das globulinas e da IgG encontram-se aumentados já no estágio inicial da infecção, sendo que as globulinas e a IgG apresentaram a melhor correlação com o número de linfócitos CD4.

5 - A IgA tem sua concentração sérica aumentada com a progressão da infecção, e correlacionou-se, negativamente, com a diminuição do número de linfócitos CD4.

6 - A análise dos níveis séricos de proteínas de fase aguda permitiu constatar que:

a) A α_1 -glicoproteína ácida e a haptoglobina encontraram-se aumentadas em consequência da evolução da infecção, mas que a proteína "C" reativa manteve-se inalterada nos grupos estudados.

b) A IgA, a haptoglobina e as globulinas apresentaram melhor correlação com o número de linfócitos CD4 pela análise de regressão múltipla.

7 - Os níveis de transferrina, ferro e ferritina não apresentaram modificação devido à infecção pelo HIV e sua evolução nos estágios iniciais.

8 - Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram atividade da SOD diminuída no plasma e em células mononucleares.

9 - A GSH-Px não apresentou alteração de sua atividade em consequência da infecção pelo HIV.

10 - As concentrações de α -tocoferol e de ascorbato apresentaram tendência à diminuição nos grupos constituídos por indivíduos infectados pelo HIV, enquanto os níveis de β -caroteno não variaram nos grupos estudados.

11 - Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram, já na fase inicial, menor capacidade antioxidante que os indivíduos saudáveis.

VII. RESUMO

No presente trabalho analisou-se um total de 101 indivíduos, sendo 26 não infectados e 75 infectados pelo HIV e classificados de acordo com o Walter Reed Army Institute (28 pacientes WR 1, 31 pacientes WR 2 e 16 pacientes WR 3/4). Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram, nos estágios iniciais, uma diminuição progressiva do peso corporal, dos níveis séricos de uréia, albumina, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol. Já os níveis séricos de proteínas totais, globulinas, IgG, IgA, α_1 glicoproteína ácida, haptoglobina e as atividades enzimáticas da AST e da LD apresentaram elevação nos indivíduos infectados e em consequência da evolução da infecção. Os triglicérides demonstraram apenas tendência para aumento dos níveis séricos nos indivíduos estadiados como WR3/4. Os níveis de ferro sérico encontraram-se diminuídos nos indivíduos estadiados como WR 3/4, enquanto que a concentração de transferrina apresentou-se diminuída apenas no Grupo WR 2. Houve uma tendência para a elevação progressiva dos níveis médios de ferritina com a evolução da doença. Nenhuma alteração foi verificada nos níveis de proteína "C" reativa. A EC-SOD apresentou diminuição dos níveis de atividade nos indivíduos infectados pelo HIV, enquanto que em células mononucleares a SOD apresentou atividade diminuída nos indivíduos estadiados como WR 3/4. A GSH-Px não apresentou alteração de sua atividade em decorrência da infecção pelo HIV. Os níveis plasmáticos do α -tocoferol e do ascorbato apresentaram tendência para diminuição, enquanto o β -caroteno não apresentou alteração nos grupos estudados.

Estes resultados sugerem que a haptoglobina, as globulinas e a IgA podem ser utilizadas para a avaliação da evolução da infecção pelo HIV. Por outro lado, os níveis dos constituintes do sistema de defesa antioxidante analisados indicam que os indivíduos soropositivos encontram-se menos protegidos contra a ação de espécies reativas de oxigênio, o que favoreceria a presença de um estresse oxidativo e a replicação viral.

VIII. ABSTRACT

A total number of 101 individuals, including 26 controls and 75 patients classified according to the Walter Reed Army Institute (28 WR 1, 31 WR 2 and 16 WR 3/4) was studied. HIV infected individuals presented, during the early stages, a progressive reduction of body weight, as well as urea, albumin, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol in blood serum. However, increased serum levels of total protein, globulin, IgG, IgA, α_1 acid glycoprotein, haptoglobin, AST and LD were observed in HIV infected individuals during the evolution of infection. Decreased serum iron and a trend for increasing triglyceride was shown only for those individuals classified as WR 3/4. Transferrin was diminished only in the WR 2 group. A trend for enhancing serum ferritin following the progression of HIV infection was also observed. No alteration was observed on the levels of reactive "C" protein. Decreased EC-SOD activities were observed in HIV infected individuals as compared to controls, whereas in mononuclear cells the SOD activity was diminished only in WR 3/4 patients. HIV infection did not alter GSH-Px activity. A trend for decreasing α -tocopherol and ascorbate plasma levels was shown during the evolution of HIV infected patients, while no difference was observed for β -carotene levels in the studied groups. The above results suggest that haptoglobin, globulins and IgA can be used to assess the evolution of the HIV infection. Moreover, the decreased levels of the antioxidant defense system components observed in HIV infected patients may indicate that they are under an oxidative stress that could favor HIV replication.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H. POBER, J. S. **Cellular and molecular Immunology**, Philadelphia, WB Saunders, 1994. p. 239-260.
- AKIRA, S., KISHIMOTO, T. IL-6 and NF-IL6 in acute-phase response and viral infection. **Immunol. Rev.**, Copenhagen, n. 127, p. 25-50, 1992.
- ALVAREZ, C., RAMOS, A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. **Clin. Chem.**, Winston Salem, v. 32, p. 142-145, 1986.
- AMEGLIO, F., TILOCCA, F., ARCA, M. V., ALEMANN, L., DOLEI, A. Ferritin downregulation in HIV-infected cells. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, New York, v. 9, p. 795-798, 1993.
- ANTONY, M. A., BRANDT, L. J., KLEIN, R. S., BERNSTEIN, L. H. Infectious diarrhea in patients with AIDS. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 33, p. 1141-1146, 1988.
- AWASTHI, Y. C., BEUTLER, E., SRIVASTAVA, S. K. Purification and properties of human erythrocyte glutathione. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 250, p. 5144-5149, 1975.
- BAEUEERLE, P. A. The inducible transcription activator NF- κ B: regulation by distinct protein subunits. **Biochim. Biophys. Acta**, Amsterdam, v. 1072, p. 63-80, 1991.
- BAEUEERLE, P. A., BALTIMORE, D. I κ B: a specific inhibitor of the NF- κ B transcription factor. **Science**, Washington, v. 242, p. 540-546, 1988.

* De acordo com a norma **NBR 6023/89** preconizada pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o **CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX (CASSI)** 1990-1993.

- BARRÉ-SINOUSI, F., CHERMANN, J. C., REY, F., NUGEYRE, M. T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immuno deficiency syndrome (AIDS). **Science**, Washington, v. 220, p. 868-871, 1983.
- BARUCHEL, S., WAINBERG, M.A. The role of oxidative stress in individuals infected by the human immunodeficiency virus. **J. Leukocyte. Biol.**, New York, v. 52, p. 111-114, 1992.
- BAUER, J. D. Hemoglobina, porfirina y metabolismo del hierro. In: KAPLAN, L. A., PESCE, A. J., eds. **Química clínica**. Buenos Aires: Médica Panamericana. 1986. p. 721-773.
- BAUM, M., CASSETTI, L., BONVEHI, P., SHOR-POSNER, G., LU, Y., SAUBERLICH, H. Inadequate dietary intake and altered nutrition status in early HIV-1 infection. **Nutrition**, Burkbank, v. 10, p. 16-20, 1994.
- BEISEL, W. R. Impact of infectious disease upon fat metabolism and immune functions. **Cancer Res.**, Philadelphia. v. 41, p. 3797-3798, 1981.
- BENDICH, A. Carotenoids and the immune response. **J. Nutr.**, Philadelphia, v. 119, p. 112-115, 1989.
- BENDICH, A., OLSON, J. A. Biological actions of caroteoids. **FASEB J.**, Bethesda, v. 3, p. 1927-1932, 1989.
- BIRD, G., COOK, R., DE ANGELIS, D., FAREWELL, V., FIELDING, K., GORE, S., KRÄMER, A., LEE, C., McNEIL A., PEZZOTTI, P., PHILLIPS, A., RABOUD, J., REZZA, G., SABIN, C., SATTEN, G. Immunologic markers of AIDS progression: consistency across five HIV-infected cohorts. **AIDS**, v. 8, p.911-921, 1994.

- BLATT, S., ZAJAC, R., LUCEY, D. *et al.* Lipid abnormalities in HIV infection [abstract]. Sixth International Conference on AIDS. th B207, 1990. Apud: SHOR-POSNER, G., BASIT, A., LU, Y., CABREJOS, C., CHANG, J., FLETCHER, M., MANTERO-ATIENZA, E. BAUM, M.K. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. **Am. J. Med.**, New York, v. 94, p. 515-519, 1993.
- BLATTNER, W. A. HIV epidemiology: past, present, and future. **FASEB J.**, Bethesda, v. 5, p. 2340-2348, 1991.
- BOLETIN EPIDEMIOOLÓGICO AIDS, Brasília, v. 6, 1993.
- BOLETIM EPIDEMIOOLÓGICO AIDS, Brasília, v. 8, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis-SIDA/AIDS **Manual de condutas clínicas**. Brasília, 1989. 27 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. **Revisão da definição nacional do caso de AIDS em adultos**. Brasília, 1992. p. 2-5.
- BREDE, H. D., REGENITER, A. Cholesterin, makrophagen und HIV-infektion. **Lab. Med.**, Philadelphia, v. 7, p. 7-8, 1988.
- BREEN, E. C., REZAI, A. R., NAKAJIMA, K., BEALL, G. N., MITSUYASU, R. T., HIRANO, T., KISHIMOTO, T., MARTINZ-MAZA, O. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 114, p. 480-484, 1990.
- BREWSTER, M. A. Vitaminas. In: KAPLAN, L. A., PESCE, A. J., eds. **Química clínica**. Buenos Aires: Médica Panamericana. 1986. p. 774-810.

- BURTON, G. W. Antioxidant action of carotenoids. **J. Nutr.**, Philadelphia, v. 119, p. 109-111, 1989.
- BURTON, G. W., INGOLD, K.U. β -carotene: an unusual type of lipid antioxidant. **Science**, Washington, v. 224, p. 569-573, 1984.
- BUTKE, T. M., SANDSTROM, P. A. Redox regulation of programmed cell death in lymphocytes. **Free Rad. Res.**, v. 22, p. 389-397, 1995.
- CALDERÓN, E., RAMÍREZ, M. A., ARRIETA, M. I., FERNÁNDEZ-CALDAS, E., RUSSELL, D. W., LOKEY, R. F. Nutritional disorders in HIV disease. **Prog. Food Nutr. Sci.**, Oxford, v. 14, p. 371-402, 1990.
- CARTIGNANI, G. L., CHYTIL, F., DARBY, W. J. Vitamin E deficiency: immunochemical evidence for increased accumulation of liver xantine oxidase. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 71, p. 1966-1968, 1974.
- CHLEBOWSKI, R. T., GROSVENOR, M. B., BERNHARD, N. H., MORALES, L. S., BULCAVAGE, L. M. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v. 84, p. 1288-1293, 1989.
- CHOW, C. K. Vitamin E and oxidative stress. **Free Radical Biol. Med.**, New York, v. 11, p. 215-232, 1991.
- CHOW, C. K., TAPPEL, A. L. An enzymatic protective mechanism against lipid peroxidation damage to lungs of ozone-exposed rats. **Lipids**, Champaign, v. 7, p. 518-524, 1972.

- CIRASINO, L., LANDONIO, G., IMBRIANI, M., RAGAINI, S. Serum albumin and other parameters in HIV infected intravenous drug users. **J. Infect.**, London, v. 26, p. 229-232, 1993.
- COHEN, G., HOCHSTEIN, P. Glutathione peroxidase: the primary agent for elimination of hydrogen peroxide in erythrocytes. **Biochemistry**, Washington, v. 2, p. 1420-1428, 1963.
- COODLEY, G. O., COODLEY, M. K., HEIDI, D. N., LOVELESS, M. O. Micronutrient concentrations in the HIV wasting syndrome. **AIDS**, London, v. 7, p. 1595-1600, 1993.
- COODLEY, G., COODLEY, M. K.. Hypocholesterolemia and malabsorption in HIV infection. **West. J. Med.**, San Francisco, v. 154, p. 735, 1991.
- COUTELLIER, A., BONNEFONT-ROUSSELOT, A., DELATTRE, J., LOPEZ, Q., JAUDON, M. C., HERSON, S., EMERIT, J. Stress oxydatif chez 29 subjects séropositifs - résultats à 2 ans d'une étude en double insu diéthylthiocarbamate versus placebo. **Presse Méd.**, Paris, v. 21, p. 1809-1812, 1992.
- CULLEN, B. R. Regulation of HIV-1 gene expression. **FASEB J.**, Bethesda, v. 5, p. 2361-2368, 1991.
- DALGLEISH, A. G., BEVERLEY, P. C. L., CLAPHAM, P. R., CRAWFORD, D. H., GREAVES, M. F., WEISS, R. A. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. **Nature**, London, v. 312, p. 763-767, 1984.
- DICHI, I., BURINI, R.C. Metabolismo e regulação dos níveis plasmáticos de albumina. **Cad. Nutr.**, Ribeirão Preto, v. 3, p. 99-127, 1991.

- DRÖGE, W., ECK, H. P., BETZLER, M., NÄHER, H. Elevated plasma glutamate levels in colorectal carcinoma patients and in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Immunobiology**, Oxford, v. 13, p. 211-214, 1992.
- DRÖGE, W., ECK, H. P., NÄHER, H., PEKAR, U., DANIEL, V. Abnormal amino-acid concentrations in the blood of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) may contribute to the immunological defect. **Biol. Chem. Hoppe-Seyler**, Berlin, v. 369, p. 143-148, 1988.
- DWORKIN, B. M., WORMSER, G. P., AXELROD, F., PIERRE, N., SCHWARTZ, E., SEATON, T. Dietary intake in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), patients with AIDS-related complex, and serologically positive human immunodeficiency virus patients: correlations with nutritional status. **JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.**, Thorofare, v. 14, p. 605-609, 1990.
- DWORKIN, B.M. Selenium deficiency in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Chem. Biol. Interact.**, Shannon, v. 91, p. 181-186, 1994.
- ECK, H. P., GMÜNDER, H., HARTAMANN, M., PETZOLDT, D., DANIEL, V., DRÖGE, W. Low concentrations of acid-soluble thiol (cysteine) blood plasma of HIV-1-infected patients. **Biol. Chem. Hoppe-Seyler**, Berlin, v. 370, p. 101-108, 1989.
- ECK, H. P., MERTENS, T., ROSOKAT, H., FÄTKENHEUER, G., POHL, C., SCHRAPPE, M., DANIEL, V., NÄHER, H., PETZOLDT, D., DRINGS, P., DRÖGE, W. T4⁺ cell numbers are correlated with plasma glutamate and cystine levels: association of hyperglutamataemia with immunodeficiency in diseases with different aetiologies. **Int. Immunol.**, Oxford, v. 4, p. 7-13, 1992.

- EDGINGTON, T. S., CURTISS, L. K. Plasma lipoproteins with bioregulatory properties including the capacity to regulate lymphocyte function and the immune response. **Cancer Res.**, Philadelphia, v. 41, p. 3786-3788, 1981.
- ESSEX, M., KANKI, P. J. The origins of the AIDS virus. In: GALLO, R. C., MONTAGNIER, L., HASELTINE, W. A., WONG-STAAAL, F., ESSEX, M., KANKI, J. P., HEYWARD, W. L., CURRAN, J. W., MANN, J. M., CHIN, J., PIOT, P., QUINN, T., REDFIELD, R. R., BURKE, D. S., WEBER, J. N., WEISS, R. A., YARCHOAN, R., MITSUYA, H., BRODER, S., MATTHEWS, T. J., BOLOGNESI, D. P., FINEBERG, H. V., THOMAS, L., eds. **The science of AIDS**. New York: W. H. Freeman, 1989. p.27-38.
- FARTHING, C. F., BROWN, S. E., STAUGHTON, R. C. D. **Atlas colorido de AIDS e da doença do HIV**. São Paulo: Artes Médicas, 1989. p. 6-88.
- FAVIER, A., SAPPEY, C., LECLERC, P., FAURE, P., MICOUD, M. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients infected with HIV. **Chem. Biol. Interact.**, Shannon, v. 91, p. 165-180, 1994.
- FEINGOLD, K.R., GRUNFELD, C. Tumor necrosis factor- α stimulates hepatic lipogenesis in the rat *in vivo*. **J. Clin Invest.**, v. 80, p. 184-189, 1987.
- FEINGOLD, K. R., SOUED, M., SERIO, M. K., MOSER, A. H., DINARELLO, C. A., GRUNFELD, C. Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis *in vivo*. **Endocrinology**, Baltimore, v. 125, p. 267-274, 1989.
- FLECK, A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute-phase proteins during inflammation. **Proc. Nutr. Soc.**, Cambridge, v. 48, p. 347-354, 1989.

FLORES, S.C., MARECKI, J. C., HARPER, K. P., BOSE, S. K., NELSON, S. K., McCORD, J. M. Tat protein of human immunodeficiency virus type 1 represses expression of manganese superoxide dismutase in HeLa cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 90, p. 7632-7636, 1993.

FOX, C. H., KOTLER, D., TIERNEY, A., WILSON, C. S., FAUCI, A. S. Detection of HIV-1 RNA in the lamina propria of patients with AIDS and gastrointestinal disease. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 159, p. 467-471, 1989.

FRIEDEWALD, W. T., LEVY, R. I., FREDERICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, Winston Salem, v. 18, p. 499-502, 1972.

FRIEDLAND, G. H., KLEIN, R. S. The transmission of the human immunodeficiency virus. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 317, p. 1125-1135, 1987.

FUCHS, D., ZANGERLE, R., ARTNER-DWORZAK, E., WEISS, G., FRITSCH, P., TILZ, G. P., DIERICH, M. P., WATCHER, H. Association between immune activation, changes of iron metabolism and anaemia in patients with HIV infection. **Eur. J. Haematol.**, Copenhagen, v. 50, p. 90-94, 1993.

FUCHS, J., OCHSENDORF, F., SCHÖFER, H., MILBRADT, R., RÜBSAMEN-WAIGMANN, H. Oxidative imbalance in HIV infected patients. **Med. Hypotheses**, Edinburg, v. 36 p. 60-64, 1991.

FUJIKAWA, L. S., SALAHUDDIN, S. Z., PALESTINE, A. G., MASUR, H., NUSSENBLATT, R. B., GALO, R. C. Isolation of human T-lymphotropic virus tipe III from tears of a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. **Lancet**, London, v. 2, p. 529-530, 1985.

GALLO, R. C., MONTAGNIER, L. The AIDS epidemic. In: GALLO, R. C., MONTAGNIER, L., HASELTINE, W. A., WONG-STAAAL, F., ESSEX, M., KANKI, P. J., HEYWARD, W. L., CURRAN, J. W., MANN, J. M., CHIN, J., PIOT, P., QUINN, T., REDFIELD, R. R., BURKE, D. S., WEBER, J. N., WEISS, R. A., YARCHOAN, R., MITSUYA, H., BRODER, S., MATTHEWS, T. J., BOLOGNESI, D. P., FINEBERG, H. V., THOMAS, L., eds. **The science of AIDS**. New York: W. H. Freeman, 1989. p. 1-12.

GALLO, R. C., SALAHUDDIN, S. Z., POPOVIC, M., SHEARER, G. M., KAPLAN, M., HAYNES, B. F., PALKER, T. J., REDFIELD, R., OLESKE, J., SAFAI, B., WHITE, G., FOSTER, P., MARKHAM, P. D. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HLTV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, Washington, v. 224, p. 500-503, 1984.

GREENSPAN, H. C., AROUMA, O. Could oxidative stress initiate programmed cell death in HIV infection? A role for plant derived metabolites having synergistic antioxidant activity. **Chem, Biol. Interact.**, Shannon, v. 91, p. 187-197, 1994.

GROOPMAN, J. E., SALAHUDDIN, S. Z., SARNGADHARAN, M. G., MARKHAM, P. D., GONDA, M., SLISKI, A., GALLO, R. C. HLTV-III in saliva of people with AIDS-related complex and healthy homosexual men at risk for AIDS. **Science**, Washington, v. 226, p. 447-449, 1984.

GRUNFELD, C., FEINGOLD, K. R. The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. **Biotherapy**, Dordrecht, v. 3, p. 143-158, 1991a.

GRUNFELD, C.; FEINGOLD, K. R. Role of the cytokines, interferon- α and tumor necrosis factor in the hypertriglyceridemia and wasting of AIDS. **J. Nutr.**, v. 122, p. 749-753, 1992a.

- GRUNFELD, C., KOTLER, D. P., HAMADEH, R., TIERNEY, A., WANG, J., PIERSON, R. N. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Med.**, New York, v. 86, p. 27-31, 1989.
- GRUNFELD, C., KOTLER, D. P., SHIGENAGA, J. K., DOERRLER, W., TIERNEY, A., WANG, J., PIERSON, R. N., FEINGOLD, K. R. Circulating interferon- α levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Med.**, New York, v. 90, p. 154-162, 1991b.
- GRUNFELD, C., PANG, M., DOERRLER, W., SHIGENAGA, J. K., JENSEN, P., FEINGOLD, K. R. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 74, p. 1045-1051, 1992.
- GUPTA, S., IMAM, A., LICORISH, K. Serum ferritin in acquired immune deficiency syndrome. **J. Clin. Lab. Immunol.**, Edinburg, v. 20, p. 11-13, 1986.
- GÜRTLER, L. G., HAUSER, P. H., EBERLE, J., BRUNN, A., KNAPP, S., ZEKENG, L., TSAGUE, J. M., KAPTUE, L. A new subtype of human immunodeficiency virus tipe 1 (MVP-5180) from Cameroon. **J. Virol.**, Baltimore, v. 68, p. 1581-1585, 1994.
- GUTTERIDGE, J. M. C. Biological origin of free radicals, and mechanisms ,of antioxidant protection. **Chem. Biol. Interact.**, Shannon, v. 91, p. 133-140, 1994.
- HALLIWELL, B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. **Br. J. Exp. Pathol.**, London, v. 70 p. 737-757, 1989b.

- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. Oxford: Oxford University Press, 1989a. p. 1-267.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J. M. C. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. **Arch. Biochem. Biophys.**, New York, v. 246, p. 501-514, 1986.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, M. C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. **Biochem. J.**, London, v. 219, p.1-14, 1984.
- HARAKEH, S.; NIEDZWIECKI, A.; JARIWLLA, R. J. Mechanistic aspects of ascorbate inhibition of human immunodeficiency virus. **Chem. Biol. Interact.**, Shannon, v. 91, p.207-215, 1994.
- HASELTINE, W. A., WONG-STAAAL, F. The molecular biology of the AIDS virus. In: GALLO, R. C., MONTAGNIER, L., HASELTINE, W. A., WONG-STAAAL, F., ESSEX, M., KANKI, J. P., HEYWARD, W. L., CURRAN, J. W., MANN, J. M., CHIN, J., PIOT, P., QUINN, T., REDFIELD, R. R., BURKE, D. S., WEBER, J. N., WEISS, R. A., YARCHOAN, R., MITSUYA, H., BRODER, S., MATTHEWS, T. J., BOLOGENESI, D. P., FINEBERG, H. V., THOMAS, L., eds. **The science of AIDS**. New York: W. H. Freeman, 1989. p. 13-26.
- HASSAN, H. M. Biosynthesis and regulation of superoxide dismutases. **Free Radical Biol. Med.**, New York, v. 5, p. 377-385, 1988.
- HEINIGER, H. J. Cholesterol and its biosynthesis in normal and malignant lymphocytes. **Cancer Res.**, Philadelphia, v. 41, p. 3792-3794, 1981.
- HELLERSTEIN, M. K., GRUNFELD, C., WU, K., CHRISTIANSEN, M., KAEMPFER, S., KLETKE, C., SHACKLETON, C. H. L. Increased *de novo* hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 76, p. 559-565, 1993.

HEYWARD, W. L., CURRAN, J. W. The epidemiology of AIDS in the U.S. In: GALLO, R. C., MONTAGNIER, L., HASELTINE, W. A., WONG-STAAAL, F., ESSEX, M., KANKI, J. P., HEYWARD, W. L., CURRAN, J. W., MANN, J. M., CHIN, J., PIOT, P., QUINN, T., REDFIELD, R. R., BURKE, D. S., WEBER, J. N., WEISS, R. A., YARCHOAN, R., MITSUYA, H., BRODER, S., MATTHEWS, T. J., BOLOGNESI, D. P., FINEBERG, H. V., THOMAS, L., eds. **The science of AIDS**. New York: W. H. Freeman, 1989. p. 39-50.

HO, D. D., BYINGTON, R. E., SCHOOLEY, R. T., FLYNN, T., ROTA, T. R., HIRSCH, M. S. Infrequency of isolation of HTLV-III virus from saliva in AIDS. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 313, p. 1606, 1985a.

HO, D. D., POMERANTZ, R. J., KAPLAN, J. C., Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 31, p. 278-286, 1987.

HO, D. D., ROTA, T. R., SCHOOLEY, R. T. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 313, p. 1493-1497, 1985b.

HO, D. D., SCHOOLEY, R. T., ROTA, T. R., KAPLAN, J. C., FLYNN, T. HTLV-III in the semen and blood of a healthy homosexual man. **Science**, Washington, v. 226, p. 451-453, 1984.

HUANG, C. M., RUDEL, M., ELIN, R. J. Nutritional status of patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Clin. Chem.**, Winston Salem, v. 34, p. 1557-1559, 1988.

INGENBLEEK, Y., SCHRIECK, H. G. V., NAYER P., VISSHER, M. Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition. **Clin. Chim. Acta**, Amsterdam, v. 63, p. 61-67, 1975.

JEFFRIES. D. Virological aspects of AIDS. **Clin. Immunol. Allergy**, London, v. 6, p. 627, 1986.

KALEBIC, T., KINTER, A., POLI, G., ANDERSON, M. E., MEISTER A., FAUCI, A. S. Suppression of human immunodeficiency virus expression in cronically infected monocytic cells by glutathione , glutathioe ester, and N-acetilcystein. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 88, p. 986-990, 1991.

KEELE, B. B., McCORD, J. M., FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase from Escherichia coli B: a new manganese-containing enzyme. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 245, p. 6176-6181, 1970.

KEUSCH, G. T. Antioxidants in infection. **J. Nutr. Sci. Vitaminol.**, Tokyo, v. 39, p. S23-S33, 1993b.

KEUSCH, G. T., THEA, D. M.. Desnutrição na AIDS. In: CORMAN, L. C., eds. Clínicas médicas da América do Norte : nutrição clínica. Rio de Janeiro: Interlivros, 1993a. p. 855-877.

KEUSCH, G. T., THEA, D. M. Malnutrition in AIDS. **Clin. Nutr.**, Edinburg, v. 77, p. 795-814, 1993.

KLATZMANN, D., CHAMPAGNE, E., CHAMARET, S., GRUET, J., GUETARD, D., HERCEND, T., GLUCKAN, J. C., MONTAGNIER, L. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. **Nature**, London, v. 312, p, 767-768, 1984.

KOTLER, D. P., FRANCISCO, A., CLAYTON, F., SCHOELS, J. V., ORENSTEIN, J. M. Smal intestinal injury and parasitic diseases in AIDS. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 113, p. 444-449, 1990.

- KOTLER, D. P., WANG, J., PIERSON, R. N. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 42, p. 1255-1265, 1985.
- KRINSKY, N. I. Antioxidant functions of carotenoids. **Free Radical Biol. Med.**, New York, v. 7, p. 617-635, 1989.
- KRINSKY, N. I., CORNWELL, D. G., ONCLEY, J. L. The transport of vitamin A and carotenoids in human plasma. **Arch. Biochem. Biophys.**, New York, v. 73, p. 233-246, 1958.
- KUTNICK, M. A., SKALA, J. A., SAUBERLICH, H. E., OMAJE, S. T. Simultaneous determination of ascorbic acid, isoascorbic acid (erythorbic acid) and uric acid in human plasma by high-performance liquid chromatography with amperometric detection. **J. Liq. Chromatogr.**, v. 8, p. 31-46, 1985.
- LÄHDEVIRTA, J., MAURY, C. P. J., TEPPÖ, A. M., REPO, H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Med.**, New York, v. 85, p. 289-291, 1988.
- LAPOINTE, N., MICHAUD, J., PEKOVIC, D., CHAUSSEAU, J. P., DUPUY, J. M., Transplacental transmission of HTLV-III virus. **N Engl. J. Med.**, Boston, v. 312, p. 1325-1326, 1985.
- LEE, B. L., WONG, D., BENOWITZ, N. L., SULLAM, P. M. Altered patterns of drug metabolism in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 63, p. 529-535.
- LEES, R. S., FISER, R. H., BEISEL, W. R., BARTELLONI, P. J. Effects of an experimental viral infection on plasma lipid and lipoprotein metabolism. **Metabolism**, New York, v. 21, p. 825-833, 1972.

LEFF, J. A., OPPEGARD, M. A., CUIEL, T. J., BROWN, K.S., SCHOOLEY, R. T., REPINE, J. E. Progressive increases in serum catalase activity in advancing human immunodeficiency virus infection. **Free Radical Biol. Med.**, New York, v. 13, p. 143-149, 1992.

LEGRAND-POELS, S., VAIRA, D., PINCEMAIL, J., VORST, A. V., PIETE, J. Activation of human immunodeficiency virus tipe 1 by oxidative stress. **AIDS Hum. Res. Hum. Retroviruses**, New York, v. 6, p. 1389-1397, 1990.

LEVY, J. A., KAMINSKY, L. S., MORROW, W. J. W. Infection by the retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 103, p. 694-699, 1985.

LIFSON, J. D., FEINBERG, M. B., REYES, G. R., RABIN, L., BANAPOUR, B., CHAKRABARTI, S., MOSS, B., WONG-STAAAL, F., STEIMER, K. S., ENGELMAN, E. G. Induction of CD4-dependent cell fusion by the HLTV-III/LAV envelope glycoprotein. **Nature**, London, v. 323, p. 725-728, 1986.

LITWIN, M. C., CALDERWOOD, S. B. Role of iron in regulation of virulence genes. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 6, p. 137-149, 1993.

LOWRY, O. H., ROSEBROUGH, N. J., FARR, A. L., RANDALL, R. J.. Protein easurement with Folin phenol reagent. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 193, p. 265-275, 1951.

MADDON, P. J., McDOUGAL, J. S., CLAPHAM, P. R., DALGLEISH, A. G., JAMAL, S., WEISS, R. A., AXEL, R. HIV infection does not require endocytosis of its receptor, CD4. **Cell**, Cambridge, v. 54, p. 865-874, 1988.

MADHOK, R., FORBES, C. D., EVATT, B. L. **Blood, blood products and AIDS**. London: Chapman and Hall, 1987. p. 3-88.

- MAIANI, G., AZZINI, E., FERRO-LUZZI, A. Vitamin C. **Internat. J. Vit. Nutr. Res.**, Bern, v. 93, p. 289-294.
- MANNERVIK, B. Glutathione peroxidase. **Methods Enzymol.**, New York, v. 113, p. 490-495, 1985.
- MARKLUND, S. L. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 79, p. 7634-7638, 1982.
- MARKLUND, S. L. Regulation by cytokines of extracellular superoxide dismutase and other superoxide isoenzymes in fibroblasts. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 267, p. 6696-6701, 1992.
- MARKLUND, S. L., HOLME, E., HELLNER, L. Superoxide dismutase in extracellular fluids. **Clin. Chim. Acta**, Amsterdam, v. 126, p. 41-51, 1982.
- MATHEWS-ROTH, M. M., GULBRANDSEN, C. L. Transport of beta-carotene in serum of individuals with carotenemia. **Clin. Chem.**, Winston Salem, v. 20, p. 1578-1579, 1974.
- MATZNER, Y., HERSHKO, C., POLLIACK, A. KOMIJIN, A. M. IZAK, G. Suppressive effect of ferritin on *in vitro* lymphocyte function. **Br. J. Haematol.**, v. 42, p. 345-354, 1979.
- McCORD, J. M., FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase: an enzymatic function for erythrocyte hemoglobin (hemocuprein). **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 244, p. 6049-6055, 1969.
- McDOUGAL, J. S., KENNEDY, M. S., SLIGH, J. M., CORT, S. P., MAWLE, J. S., NICHOLSON, J. K. A. Binding of HTLV-III/LAV to T4⁺ T cells a complex of the 110K viral protein and the T4 molecule. **Science**, Washington, v. 231, p. 382-385, 1986.

- Mc PHERSON, R. Specific proteins. In: HENRY, J. B., eds **Clinical diagnosis and management by laboratory methods**. Philadelphia: W. B. Saunders. 1991. p. 215-228.
- MEYDANI, S. N., BARKLUND, M. P., LIU, S., MEYDANI, M., MILLER, R. A., CANNON, J. G., MORROW, F. D., ROCKLIN, R., BLUMBERG, J. B. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.52, p. 557-563, 1990.
- MEYER, M., PAHL, H. L., BAEUERLE, P. A. Regulation of the factors NF- κ B and AP-1 by redox changes. **Chem. Biol. Interact.**, Shannon, v. 91, p. 91-100, 1994.
- MILDAN, D., MACHADO, S. G., WILETS, I., GROSSBERG, S. E. Endogenous interferon and triglyceride concentrations to assess response to zidovudine in AIDS and advanced AIDS-related complex. **Lancet**, London, v. 339, p. 453-456, 1992.
- MONNET, D., KACOU, E., GERSHY, D., LONSDORFER, A., ODEHOURI, K., YAPO, A.E. Marqueurs de la réaction inflammatoire et marqueurs nutritionnels au cours de l'infection à VIH. **Ann. Biol. Clin.**, Paris, v. 41, p. 428-432, 1991.
- MOORE, P. S., ALLEN, S., SOWELL, A. L., PERRE, P. V., HUFF, D. L., SERUFILIRA, A., NSENGUMUREMYI, F., HULLEY, S. B. Role of nutritional status and weight loss in HIV seroconversion among Rwandan women. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, New York, v. 6, p. 611-616, 1993.
- MORLEY, J. E., LEVINE, A. S. The central control of appetite. **Lancet**, London, v. 1, p. 398-401, 1983.

MORRISSELEY, P. A., SHEEHY, P. J. A., GAYNOR, P. Vitamin E. **Int. J. Vitam. Nutr. Res.**, Bern, v. 93, p. 260-264, 1993.

MORSE, D. L., TRUMAN, B. I., HANRAHAN, J.P. MIKL, J., BROADDUS R. K., MAGUIRE, B. H., GRABAU, J.C., KAIN-HYDE, S., HAN, Y. LAWRENCE, C. E. AIDS behind bars: epidemiology of New York State prison inmate cases, 1980-1988. **N. Y. State J. Med.**v. 90, p. 133-138, 1990.

NELSON. J. A., WILLEY, C. A., REYNOLDS-KOHLER, C., REESE, C. E., MARGARETTEN, W., LEVY, J. A. Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. **Lancet**, London, v. 1, p. 259-262, 1988.

OIE, S., JACOBSON, M. A., ABRAMS, D. I. α 1-glicoprotein levels in AIDS patients before and after short-term treatment with zidovudine (ZDV). **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, New York, v. 6, p. 531-533, 1993.

OLLENSCHLÄGER, G., JANSEN, S., SCHINDLER, J. RASOKAT, H., SCHRAPPE-BÄCHER, M., ROTH, E. Plasma amino acid pattern of patients with HIV infection. **Clin. Chem.**, Winston Salem, v. 34, p. 1787-1789, 1988.

OSBORN, L., KUNKEL, S., NABEL, G. J. Tumor necrosis factor α and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of nuclear factor κ B. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, New York, v. 86, p. 2336-2340, 1989.

OYANAGUI, Y. Reevaluation of assay methods and establishment of kit for superoxide dismutase activity. **Anal. Biochem.**, Baltimore, v. 142, p. 290-296, 1984.

PACE, G. W., LEAF, C. D. The role of oxidative stress in HIV disease. **Free Radical Biol. Med.**, New York, v. 19, p. 523-528, 1995.

- PAECK, R., RUBIM, P., BAEUERLE, P. A. Reactive oxygen intermediates as a apparently widely used messengers in the activation of NF- κ B transcription factor and HIV. **EMBO J.**, v.10, p.2247-2258, 1991.
- PARKER R. S. Carotenoids in human blood and tissues. **J. Nutr.**, Philadelphia, v. 119, p. 101-104, 1989.
- PIETTE, J., LEGRAND-POELS, S. HIV-1 reactivation after an oxidative stress mediated by different reactive oxygen species. **Chem. Biol. Interact.**, Shannon, v. 91, p. 79-89, 1994.
- POLI, G., PANTALEO, G., FAUCI, A. S. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 17 Suppl 1, p. 224-229, 1993.
- POLI, G., VICENZI, E. Ultraviolet irradiation and cytokines as regulators of HIV latency and expression. **Chem. Biol. Interact.**, Shannon, v. 91, p. 102-109, 1994.
- POLK, B. K. FOX, R., BROOKMEYER, R., KANCHANARAKSA, S., KASLOW, R., VISSCHER, B., RINALDO, C., PHAIR, J. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. **N. Engl. J. Med**, Boston, v.316, p.61-66, 1987.
- QUAY, B.; MALIVERNI, R.; LAUTENBUR, B. H. Glutathione depletion in HIV-infected patients: role of cysteine deficiency and effect of oral N-acetylcysteine. **AIDS**, v. 6, p. 815-819, 1992.

REDFIELD, R. R., BURKE, D. S. HIV infection: the clinical picture. In: GALLO, R. C., MONTAGNIER, L., HASELTINE, W. A., WONG-STAAAL, F., ESSEX, M., KANKI, J. P., HEYWARD, W. L., CURRAN, J. W., MANN, J. M., CHIN, J., PIOT, P., QUINN, T., REDFIELD, R. R., BURKE, D. S., WEBER, J. N., WEISS, R. A., YARCHOAN, R., MITSUYA, H., BRODER, S., MATTHEWS, T. J., BOLOGNESI, D. P., FINEBERG, H. V., THOMAS, L., eds. **The science of AIDS**. New York: W. H. Freeman, 1989. p. 63-74.

REIF, D. W., Ferritin as a source of iron for oxidative damage. **Free Radical Biol. Med.**, v. 12, p. 417-427, 1992.

RESLER, S. S. Nutrition care of AIDS patients. **J. Am. Diet. Assoc.**, Chicago, v. 88, p. 828-832, 1988.

RICHARDS, C. D., GAULDIE, J. The Role of cytokines in acute-phase response. In: AGGARWAL, B. B., PURI, R. K., EDS. **Human cytokines: their role in disease and therapy**, Cambridge: Blackwell Science, 1995, p.253-269.

ROBIN, A. P., ASKANAZI, J., GREENWOOD, M. R. C. CARPENTIER, Y. A. GUMP, F. E. KINNEY, J. M. Lipoprotein lipase activity in surgical patients: influence of trauma and infection. **Surgery**, St. Louis, v. 90, p. 401-408, 1981.

ROEDERER, M., ELA, S. W., STAAL, F. J. T., HERZENBERG, L. A., HERZENBERG, L. A. N-acetylcysteine: a new approach to anti-HIV therapy. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, New York, v. 8, p. 209-217, 1992.

ROTHSCHILD, M. A., ORATZ, M., SCHREIBER, S. S. Serum albumin. **Hepatology**, Baltimore, v. 8, p. 385-401, 1988.

- ROUZER, C. A., CERAMI, A. Hypertriglyceridemia associated with *Trypanosoma brucei brucei* infection in rabbits: role of defective tryglyceride removal. **Mol. Biochem. Parasitol.**, Amsterdam, v. 2, p. 31-38, 1980.
- SAMMALKORPI, K., VALTONEN, V., KERTULA, Y., NIKKILÄ, E., TASKINEN, M. R. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. **Metabolism**, New York, v. 37, p. 859-865, 1988.
- SAPPEY, C., LEGRAND-POELS, S., BEST-BELPOMME, M., FAVIER, A., RENTIER, B., PIETE, J. Stimulation of glutathione peroxidase activity decreases HIV type 1 activation after oxidative stress. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, New York, v. 10, p. 1451-1461, 1994.
- SCHRECK, R., RIEBER, P., BAEUERLE, P. A. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF- κ B transcription factor and HIV-1. **EMBO J.**, Oxford, v. 10, p. 2247-2258, 1991.
- SELIGMANN, M., ANTHONY, J., PINCHING, J., ROSEN F. S., FAHEY, J. L., KHAITOV, R. M., KLATZMANN, D., KOENIG, S., LUO, N., NGU, J., RIETHMÜLLER, G., SPIRA, T. J. Immunology of the immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 107, p. 234-242, 1987.
- SERB, P., YEUNG, S. HIV infection and the dentist. 1. the presence of the HIV in saliva and its implications to the practice. **Aust. Dent. J.**, Sydney, v. 39, p. 67-72, 1994.
- SHARKEY, S. J., SHARKEY, K. A., SUTHERLAND, L. R., CHURCH, D. L. Nutritional status and food intake in human immunodeficiency virus infection. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, New York, v. 5, p. 1091-1098, 1992.

- SHOR-POSNER, G., BASIT, A., LU, Y., CABREJOS, C., CHANG, J., FLETCHER M., MANTERO-ATIENZA, E., BAUM, M. K. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. **Am. J. Med.**, New York, v. 94, p. 515-519, 1993.
- SIES, H. Biochemistry of oxidative stress. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, Weinheim, v. 25, p. 1058-1071, 1986.
- SIES, H. Oxidative stress: introductory remarks. In SIES, H. eds. **Oxidative stress**. Orlando: Academic Press, 1985. p. 1-8.
- SINET, P. M., MICHELSON, A. M., BAZIN, A., LEJEUNE, J., JEROME, H. Increase in glutathione peroxidase activity in erythrocytes from trisomy 21 subjects. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v. 63, p. 910-915, 1975.
- SODROSKI, J., GOH, W. C., ROSEN, C., CAMPBELL, K., HASELTINE, W. A. Role of the HTLV-III/LAV envelope formation and cytopathicity. **Nature**, London, v. 322, p. 470-474, 1986.
- SPICKETT, G. P., DALGLEISH, A. G. Cellular immunology of HIV-infection. **Clin. Exp. Immunol.**, Oxford, v. 71, p. 1-7, 1988.
- STAAL, F. J. T., ELA, S. W., ROEDERER, M., ANDERSON, M. T., HERZENBERG, L. A., HERZENBERG, L. A. Glutathione deficiency and human immunodeficiency virus infection. **Lancet**, London, v. 339, p. 909-912, 1992.
- STAAL, F. J. T., ROEDERER, M., HERZENBERG, L., HERZENBERG, L. Intracellular thiols regulate activation of nuclear factor *κ*B and transcription of human immunodeficiency virus. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 87, p. 9943-9947, 1990.

- STARCICH, B., RATNER, L., JOSEPHS, S. F., OKAMOTO, T., GALLO, R. C., WONG-STAAAL, F. Characterization of long terminal repeat sequences of HTLV-III. **Science**, Washington, v. 227, p. 538-540, 1985.
- STEIN, B. S., GOWDA, S. D., LIFSON, J. D., PENHALLOW, R. C., BENSCH, K. G., ENGELMAN, E. G. pH-independent HIV entry into CD4-positive T cells via virus envelope fusion to the plasma membrane. **Cell**, Cambridge, v. 49, p. 659-668, 1987.
- STOPECK, A. T., NICHOLSON, A. C., MANCINI F. P., HAJJAR, D. P. Cytokine regulation of low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 cells. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 268, p. 17489-17494, 1993.
- SUN, T. Current topics in protozoal diseases. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 102, p. 16-29, 1994.
- SÜTTMANN, U., MÜLLER, M. J., OCKENGA, J., HOOGESTRAAT, L., COLDEWEY, R., SCHEDEL, I., DEICHER, H. Malnutrition and immune dysfunction in patients infected with human immunodeficiency virus. **Klin. Wochenschr.**, Berlin, v. 69, p. 156-162, 1991.
- SUZUKI, Y. J., PACKER, L. Inhibition of NF- κ B activation by vitamin E derivatives. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v. 193, p. 277-283, 1993.
- TAKAHASHI, K., COHEN, H. J. Selenium-dependent glutathione peroxidase protein and activity: immunological investigations on cellular and plasma enzymes. **Blood**, New York, v. 68, p. 640-645, 1986.

- TERAO, J. Role of carotenoids in the antioxidant defenses on human blood plasma. In: ASADA, K., YOSHIKAWA, T., eds. **Frontiers of reactive oxygen species in biology and medicine**. Amsterdam: Elsevier Science, 1994. p. 329-332.
- THIRY, L., SPRECHER-GOLDBERGER, S., JONKHEER, T., LEVY, J., PERRE, P. V., HERINVAUX, P., COGNIAUX-LECLERC, J., CLUMECK, N. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. **Lancet**, London, v. 2, p. 891-892, 1985.
- THURNHAM, D. I., SMITH, E., FLORA, P. S. Concurrent liquid-chromathographic assay of retinol, α -tocopherol, β -carotene, α -carotene, lycopene, and β -crytoxanthin in plasma, with tocopherol acetate as internal standart. **Clin. Chem.**, Winston Salem, v. 34, p. 377-381, 1988.
- TOUATI, D. molecular genetics of superoxide dismutases. **Free Radical Biol. Med.**, New York, v. 5, p. 393-402, 1988.
- ULLRICH, R., SCHNEIDER, T., HEISE, W., SCHMIDT, W., AVERDUNK, R., RIECKEN, E.O., ZEITZ, M. Serum carotene deficiency in HIV-infected patients. **AIDS**, London, v. 8, p. 661-665, 1994.
- URBAN, M. B., SCHRECK, R., BAEUERLE, P. A. NF- κ B contacts DNA by heterodimer of the p50 and p65 subunit. **EMBO J.**, Oxford, v. 10, P. 1817-1825, 1991.
- WANG, Y., HUANG, D. S., LIANG, B., WATSON, R. R. Nutritional status and immune responses in mice with murine AIDS are normalized by vitamin E supplemntation. **J. Nutr.**, Philadelphia, v. 124, p. 2024-3032, 1994b.
- WANG, Y., WATSON, R. R. Is the vitamin E supplementation a usefal agent in AIDS therapy. **Prog. Food Nutr. Sci.**, Oxford, v. 17, p. 351-375, 1993.

- WANG, Y., WATSON, R.R. Potential therapeutics of vitamin E (tocopherol) in AIDS and HIV. **Drugs**, Aukland, v. 48, p. 327-338, 1994a.
- WEBER, J. N., WEISS, R. A. HIV infection: the cellular picture. In: GALLO, R. C., MONTAGNIER, L., HASELTINE, W. A., WONG-STAAAL, F., ESSEX, M., KANKI, J. P., HEYWARD, W. L., CURRAN, J. W., MANN, J. M., CHIN, J., PIOT, P., QUINN, T., REDFIELD, R. R., BURKE, D. S., WEBER, J. N., WEISS, R. A., YARCHOAN, R., MITSUYA, H., BRODER, S., MATTHEWS, T. J., BOLOGNESI, D. P., FINEBERG, H. V., THOMAS, L., eds. **The science of AIDS**. New York: W. H. Freeman, 1989. p.75-84.
- WEINBERG, E. D., WEINBERG, G. A. The role of iron in infection. **Curr. Opin. in Infect. Dis.**, London, v. 8, p. 164-169, 1995.
- WOFSY, C. B., COHEN, J. B., HAUER, L. B., PADIAN, N. S., MICHAELIS, B. A., EVANS, L. A., LEVY, J. A. Isolation of AIDS-associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus. **Lancet**, London, v. 1, p. 527-529, 1986.
- WONG,, G. H. W. , ELWELL, J. H., OBERLEY, L. W., GOEDDEL, D. V. Manganous superoxide dismutase is essential for cellular resistance to cytotoxicity of tumor necrosis factor. **Cell**, Cambridge, v. 58, p. 923-931, 1989.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. AIDS : global data. **Weekly Epidemiol. Record**, Geneva, v. 68, p. 9-10, 1993.
- WORLD HEATH ORGANIZATION. AIDS : global data. **Weekly Epidemiol. Record**, Geneva, v. 70, p. 5-6, 1995.
- WORLD HEATH ORGANIZATION. AIDS : the current global situation of the HIV/AIDS pandemic. **Weekly Epidemiol. Record**, Geneva, v. 70, p. 7-8, 1995.

- YOFFE, B., LEWIS, D. E., PETRIE, B. L., NOONAN, C. A., MELNICK, J. L., HOLLINGER, F. B. Fusion as a mediator of cytolysis in mixtures of uninfected CD4⁺ lymphocytes and cells infected by human immunodeficiency virus. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 84, p. 1429-1433, 1987.
- ZANGERLE, R., SARCLETTI, M., GALLATI, H., REIBNEGGER, G., WACHTER, H., FUCHS, D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, New York, v. 7, p. 1149-1156, 1994.
- ZIEGLER, J. B., COOPER, D. A., JOHNSON, R. O., JULIAN, G. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. **Lancet**, London, v. 1, p. 896-897, 1985.

ANEXO**QUADROS COM OS DADOS OBTIDOS DOS INDIVÍDUOS
ESTUDADOS**

QUADRO 1. Dados antropométricos dos grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE			WR 1			WR 2			WR 3/4		
	Idade anos	Peso Kg	Altura m	Idade anos	Peso Kg	Altura m	Idade anos	Peso Kg	Altura m	Idade anos	Peso Kg	Altura m
PACIENTE												
01	30	69	1,74	42	80	1,76	28	70	1,70	26	69	1,64
02	19	65	1,80	30	60	1,56	32	62	1,65	41	63	1,80
03	33	66	1,72	27	61	1,71	31	74	1,72	24	50	1,60
04	35	85	1,75	27	75	1,68	42	60	1,56	33	62	1,72
05	23	70	1,80	20	70	1,68	24	49	1,60	28	59	1,56
06	41	55	1,60	42	72	1,63	30	61	1,82	25	63	1,69
07	39	70	1,66	29	60	1,59	22	71	1,81	23	51	1,71
08	23	69	1,74	28	75	1,71	35	82	1,88	31	55	1,68
09	31	80	1,77	26	82	1,85	19	65	1,69	26	49	1,56
10	36	62	1,63	32	49	1,55	29	64	1,66	47	62	1,79
11	30	73	1,82	33	62	1,59	39	59	1,75	31	61	1,65
12	20	68	1,75	24	71	1,69	24	59	1,68	32	55	1,62
13	32	74	1,63	29	71	1,65	28	75	1,73	34	65	1,80
14	34	68	1,58	23	50	1,53	29	68	1,70	31	59	1,56
15	29	57	1,65	25	58	1,67	29	57	1,68	24	48	1,60
16	30	58	1,60	32	86	1,50	33	80	1,76	32	55	1,60
17	30	74	1,69	36	54	1,62	42	61	1,56	-	-	-
18	22	74	1,85	28	58	1,59	19	55	1,62	-	-	-
19	26	64	1,72	28	40	1,48	26	93	1,81	-	-	-
20	19	55	1,67	22	57	1,62	32	57	1,62	-	-	-
21	29	62	1,71	25	53	1,61	21	76	1,77	-	-	-
22	38	78	1,69	24	77	1,70	29	54	1,59	-	-	-
23	28	60	1,55	25	67	1,78	35	54	1,63	-	-	-
24	35	59	1,58	26	100	1,97	33	47	1,53	-	-	-
25	29	68	1,65	22	57	1,70	34	66	1,60	-	-	-
26	30	70	1,72	25	49	1,60	21	61	1,60	-	-	-
27	-	-	-	33	65	1,69	20	49	1,62	-	-	-
28	-	-	-	24	64	1,67	37	57	1,76	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	21	67	1,82	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	35	82	1,88	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	23	80	1,73	-	-	-
MÉDIA	29,6	67,4	1,69	28,1	65,1	1,66	29,1	65,0	1,69	30,5	57,9	1,66
D.P.	6,0	7,7	0,08	5,4	13,1	0,10	6,6	6,6	11,1	0,09	6,4	0,08

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 2. Distribuição dos grupos estudados de acordo com o sexo e a raça de cada paciente.

GRUPOS	CONTROLE				WR 1				WR 2				WR 3/4			
	SEXO		RAÇA		SEXO		RAÇA		SEXO		RAÇA		SEXO		RAÇA	
PACIENTE																
01	M	-	B	-	M	-	B	-	M	-	-	N	M	-	-	N
02	M	-	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	M	-	B	-
03	M	-	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	M	-	B	-
04	M	-	B	-	-	F	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-
05	M	-	B	-	M	-	B	-	-	F	B	-	-	F	B	-
06	-	F	B	-	M	-	B	-	M	-	B	-	M	-	-	N
07	-	F	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	M	-	-	N
08	M	-	B	-	-	F	-	N	M	-	B	-	M	-	B	-
09	M	-	B	-	M	-	B	-	M	-	B	-	-	F	B	-
10	-	F	B	-	-	F	-	N	M	-	-	N	M	-	B	-
11	M	-	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	M	-	B	-
12	M	-	B	-	M	-	B	-	M	-	B	-	-	F	B	-
13	-	F	B	-	M	-	-	N	M	-	B	-	M	-	B	-
14	M	-	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	-	F	B	-
15	-	F	B	-	M	-	B	-	-	F	B	-	-	F	B	-
16	-	F	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	-	F	B	-
17	-	F	-	N	M	-	B	-	-	F	B	-	-	-	-	-
18	M	-	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	-	-	-	-
19	M	-	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	-	-	-	-
20	M	-	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	-	-	-	-
21	-	F	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	-	-	-	-
22	M	-	B	-	-	F	B	-	M	-	B	-	-	-	-	-
23	-	F	B	-	M	-	B	-	-	F	-	N	-	-	-	-
24	-	F	B	-	M	-	-	N	-	F	B	-	-	-	-	-
25	M	-	B	-	-	F	B	-	-	F	-	N	-	-	-	-
26	M	-	B	-	M	-	B	-	-	F	-	N	-	-	-	-
27	-	-	-	-	M	-	B	-	-	F	B	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	F	B	-	M	-	B	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	M	-	B	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	M	-	B	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	M	-	B	-	-	-	-	-
TOTAL	16	10	25	01	12	16	24	04	22	09	26	05	10	06	13	03

M = Masculino

F = Feminino

B = Branca

N = Negra

QUADRO 3. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o Vírus da Imunodeficiência Humana, de acordo com a forma mais provável de infecção.

GRUPOS	WR 1			WR 2			WR 3/4		
PACIENTE									
01	RHo	-	-	RHo	-	-	-	-	UDE
02	-	RHe	-	RHo	-	-	RHo	-	-
03	-	RHe	-	-	-	UDE	-	-	UDE
04	-	RHe	-	-	RHe	-	-	-	UDE
05	-	-	UDE	-	RHe	-	-	RHe	-
06	-	RHe	-	-	RHe	-	-	-	UDE
07	-	RHe	-	-	-	UDE	RHo	-	-
08	-	RHe	-	-	RHe	-	RHo	-	-
09	-	RHe	-	-	-	UDE	-	RHe	-
10	-	RHe	-	-	-	UDE	RHo	-	-
11	-	-	UDE	-	RHe	-	-	-	UDE
12	RHo	-	-	-	RHe	-	-	RHe	-
13	-	RHe	-	-	-	UDE	-	RHe	-
14	-	RHe	-	RHo	-	-	-	RHe	-
15	RHo	-	-	-	-	UDE	-	RHe	-
16	-	RHe	-	RHo	-	-	-	RHe	-
17	-	RHe	-	-	RHe	-	-	-	-
18	-	RHe	-	RHo	-	-	-	-	-
19	-	RHe	-	-	RHe	-	-	-	-
20	-	RHe	-	-	RHe	-	-	-	-
21	-	RHe	-	-	-	UDE	-	-	-
22	-	RHe	-	-	-	UDE	-	-	-
23	-	-	UDE	-	-	UDE	-	-	-
24	RHo	-	-	-	RHe	-	-	-	-
25	-	RHe	-	-	RHe	-	-	-	-
26	RHo	-	-	-	RHe	-	-	-	-
27	RHo	-	-	-	RHe	-	-	-	-
28	-	RHe	-	-	-	UDE	-	-	-
29	-	-	-	RHo	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	RHe	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	UDE	-	-	-
TOTAL	06	19	03	06	14	11	04	07	05

RHo = Relação Homossexual

RHe = Relação Heterossexual

UDE = Usuário de Drogas Endovenosas

QUADRO 4. Níveis sanguíneos de Linfócitos CD4, CD8 e Relação CD4/CD8 (REL), nos indivíduos dos grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE			WR 1			WR 2			WR 3/4		
	CD4	CD8	REL	CD4	CD8	REL	CD4	CD8	REL	CD4	CD8	REL
PACIENTE												
01	1390	920	1,51	1720	1340	1,28	1050	740	1,41	345	426	0,81
02	1320	780	1,69	780	510	1,53	2100	1570	1,33	120	610	0,20
03	1420	840	1,69	1180	840	1,40	1020	626	1,62	230	330	0,70
04	1440	890	1,62	1160	980	1,28	1160	980	1,41	230	360	0,64
05	1510	970	1,56	1380	1010	1,37	750	680	1,10	310	890	0,35
06	1230	710	1,73	1060	940	1,13	1230	915	1,34	400	740	0,54
07	1210	810	1,49	1360	960	1,42	740	410	1,80	330	710	0,46
08	1380	920	1,50	930	820	1,13	460	570	0,81	300	540	0,55
09	990	720	1,37	1140	1030	1,10	820	710	1,15	400	730	0,55
10	1350	790	1,71	1030	920	1,11	560	620	0,90	280	530	0,53
11	1410	690	2,04	1130	790	1,43	550	420	1,30	190	520	0,36
12	1130	810	1,39	1680	1210	1,38	730	710	1,02	220	950	0,23
13	1110	715	1,55	1690	1340	1,26	590	740	0,80	320	1010	0,32
14	1030	690	1,49	820	790	1,03	500	560	0,89	330	760	0,70
15	1340	780	1,72	1130	890	1,26	550	780	0,70	310	920	0,34
16	1420	680	2,09	1330	880	1,51	780	690	1,13	280	580	0,48
17	1280	620	2,06	1190	790	1,51	1160	920	1,26	-	-	-
18	1080	500	2,07	760	740	1,02	1310	970	1,35	-	-	-
19	1320	710	1,86	1370	1130	1,21	650	720	0,90	-	-	-
20	1190	540	2,20	1190	920	1,29	890	1020	0,87	-	-	-
21	1330	950	1,40	940	890	1,05	490	970	0,51	-	-	-
22	1240	770	1,61	890	520	1,71	610	680	0,90	-	-	-
23	1490	1080	1,38	680	870	0,78	600	580	1,03	-	-	-
24	1440	840	1,71	1100	430	2,55	880	640	1,37	-	-	-
25	1410	640	2,20	960	630	1,53	610	760	0,80	-	-	-
26	1200	590	2,03	1260	810	1,56	450	490	0,92	-	-	-
27	-	-	-	1230	810	1,52	1060	810	1,31	-	-	-
28	-	-	-	1210	580	2,09	410	810	0,51	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	530	820	0,65	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	690	990	0,70	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	660	730	0,90	-	-	-
MÉDIA	1295	767	1,72	1153	870	1,37	793	762	1,05	287	663	0,48
D.P.	143,3	137,5	0,27	268,2	222,4	0,34	348,3	221,3	0,32	74,5	210,4	0,17

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 5. Concentração sérica dos constituintes bioquímicos Glicose (G), Uréia (U) e Creatinina (C), em mg/dl, nos indivíduos de grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE			WR 1			WR 2			WR 3/4		
	0	U	C	G	U	C	G	U	C	G	U	C
PACIENTE												
01	103	24	1,0	93	30	1,0	72	34	0,7	98	22	0,6
02	87	31	0,9	92	29	0,6	85	12	0,5	85	23	1,1
03	100	28	1,0	83	26	0,6	85	28	0,7	95	14	0,8
04	103	39	1,1	81	31	0,7	90	20	0,6	91	20	0,6
05	96	30	1,0	87	17	0,8	82	25	0,7	84	17	0,6
06	93	37	0,7	95	29	0,9	79	35	0,8	80	29	0,9
07	96	27	0,8	85	20	0,6	88	30	0,7	80	18	0,7
08	91	43	1,0	87	32	0,6	105	36	0,9	87	15	0,7
09	101	39	1,0	93	38	0,9	80	33	0,7	77	24	0,6
10	83	38	0,7	85	21	0,5	83	18	0,6	100	23	1,1
11	94	27	0,9	92	23	0,7	87	23	0,6	81	38	0,9
12	90	25	0,7	81	39	0,5	88	48	0,9	87	20	0,9
13	84	33	0,8	82	31	0,9	86	34	0,7	86	27	0,8
14	84	30	0,6	92	15	0,5	92	32	0,8	91	32	0,7
15	89	19	0,8	94	23	0,8	89	29	0,7	95	26	0,7
16	104	20	0,7	92	28	0,6	99	45	0,8	91	32	0,7
17	99	20	0,6	95	25	0,9	94	30	0,6	-	-	-
18	91	26	0,9	83	19	0,7	100	34	0,6	-	-	-
19	90	34	0,8	88	22	0,6	96	24	0,7	-	-	-
20	95	25	0,9	82	25	0,6	90	25	0,6	-	-	-
21	86	22	0,9	91	28	0,6	85	20	0,9	-	-	-
22	89	40	1,0	87	28	0,8	70	23	0,7	-	-	-
23	86	40	0,7	89	35	0,9	85	26	0,7	-	-	-
24	100	28	0,6	86	24	0,8	96	27	0,6	-	-	-
25	82	38	0,9	85	19	0,6	104	28	0,6	-	-	-
26	84	36	0,8	84	25	0,8	86	24	0,6	-	-	-
27	-	-	-	90	27	0,8	77	26	0,8	-	-	-
28	-	-	-	96	28	0,5	87	25	0,9	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	87	25	0,8	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	94	36	0,9	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	94	17	0,9	-	-	-
MÉDIA	92,3	30,7	0,84	88,2	26,3	0,71	88,2	28,1	0,72	88,0	24,4	0,77
D.P.	6,9	7,1	0,14	4,7	5,9	0,15	8,2	7,6	0,12	6,8	7,1	0,16

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 6. Atividades séricas em U/l, das enzimas Aspartato Aminotransferase (AST), Alanino Aminotransferase (ALT) e Gama Glutamiltransferase (γ -GT).

GRUPOS	CONTROLE			WR 1			WR 2			WR 3/4		
	AST	ALT	γ -GT	AST	ALT	γ -GT	AST	ALT	γ -GT	AST	ALT	γ -GT
PACIENTE												
01	27	27	42	25	41	13	19	16	9	41	24	9
02	15	15	16	27	24	16	23	30	18	39	29	40
03	17	13	15	20	16	9	39	28	8	23	20	12
04	24	25	39	15	14	15	31	22	14	17	16	30
05	19	17	13	40	42	12	23	11	15	15	9	8
06	16	15	11	32	41	15	18	10	23	42	38	41
07	21	32	36	15	10	12	39	38	33	38	36	42
08	24	35	32	23	20	25	48	25	13	31	23	23
09	18	30	16	21	13	18	40	46	28	15	8	9
10	19	12	39	10	25	24	41	19	9	43	36	42
11	23	14	38	52	33	28	16	15	40	34	20	45
12	26	25	22	37	42	15	18	14	15	22	16	27
13	12	13	29	30	25	28	35	40	22	23	39	33
14	12	13	17	25	22	13	16	9	16	28	24	28
15	13	13	19	17	14	13	32	31	17	36	22	29
16	17	28	19	20	17	36	37	42	25	36	38	42
17	18	27	16	20	18	24	18	6	12	-	-	-
18	24	19	23	28	11	21	32	23	14	-	-	-
19	27	21	32	26	19	10	35	34	21	-	-	-
20	22	18	17	27	29	11	39	27	30	-	-	-
21	23	14	26	19	14	17	32	21	28	-	-	-
22	19	25	33	21	14	18	17	11	11	-	-	-
23	20	12	29	23	10	11	36	34	19	-	-	-
24	16	12	30	36	41	23	19	18	13	-	-	-
25	25	17	29	32	18	20	24	27	13	-	-	-
26	25	33	22	29	31	38	21	22	26	-	-	-
27	-	-	-	20	15	26	21	11	9	-	-	-
28	-	-	-	25	30	31	23	27	22	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	18	11	18	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	49	33	17	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	27	42	40	-	-	-
MÉDIA	20,1	20,2	25,4	25,5	23,2	19,4	28,6	24,0	19,3	30,2	24,9	28,7
D.P.	4,5	7,5	9,2	8,7	10,7	7,9	9,9	11,2	8,6	9,8	10,2	13,2

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 7. Atividades séricas de α -Amilase (Amilase) e Lactato Desidrogenase (LD), em U/l nos grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE		WR 1		WR 2		WR 3/4	
	AMILASE	LD	AMILASE	LD	AMILASE	LD	AMILASE	LD
PACIENTE								
01	142	201	141	160	115	138	138	193
02	205	143	108	132	78	172	114	175
03	107	131	101	151	135	146	142	136
04	111	131	133	107	113	148	161	250
05	143	129	106	203	161	205	119	190
06	129	155	87	186	164	153	178	255
07	60	136	112	134	105	146	86	177
08	87	153	196	161	202	143	114	208
09	90	170	93	176	158	204	137	188
10	131	196	206	134	112	201	131	135
11	35	165	221	220	150	115	104	218
12	42	125	105	129	100	188	156	218
13	56	149	166	130	142	150	78	153
14	131	146	184	148	116	114	131	160
15	127	140	99	128	88	187	158	182
16	115	135	125	192	157	123	187	150
17	169	139	85	161	107	160	-	-
18	120	127	117	221	165	154	-	-
19	147	131	143	147	136	161	-	-
20	131	151	211	158	224	160	-	-
21	110	167	153	145	112	188	-	-
22	76	152	172	177	106	135	-	-
23	170	119	148	150	220	157	-	-
24	102	97	148	193	116	172	-	-
25	85	175	82	139	225	247	-	-
26	85	164	115	125	202	156	-	-
27	-	-	126	167	66	133	-	-
28	-	-	95	172	112	146	-	-
29	-	-	-	-	121	186	-	-
30	-	-	-	-	209	137	-	-
31	-	-	-	-	80	153	-	-
MÉDIA	111,8	147,2	134,9	158,8	138,6	160,6	133,2	186,7
D.P.	40,3	23,2	40,7	29,1	45,2	29,2	30,7	36,4

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 8. Concentrações séricas de Proteínas Totais (PT), Albumina (ALB) e Globulinas (GLO), em g/dl, nos grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE			WR 1			WR 2			WR 3/4		
PACIENTE	PT	ALB	GLO	PT	ALB	GLO	PT	ALB	GLO	PT	ALB	GLO
01	8,1	3,8	4,3	9,4	4,2	5,2	8,1	3,9	4,2	9,2	4,2	5,0
02	7,6	4,1	3,5	8,7	3,	4,8	8,5	3,6	4,9	8,1	3,9	4,2
03	7,7	4,2	3,5	8,7	3,9	4,8	8,0	4,0	4,0	7,6	3,8	3,8
04	7,7	4,1	3,6	8,7	4,2	4,5	8,8	4,0	4,8	7,6	3,4	4,2
05	8,1	4,2	3,8	9,2	4,2	5,0	9,1	3,6	5,5	8,0	3,6	4,4
06	8,3	4,3	4,0	8,9	4,0	4,9	8,1	3,9	4,2	7,9	3,7	4,2
07	7,2	4,2	4,0	8,2	4,1	4,1	8,4	3,8	4,6	8,2	4,0	4,2
08	7,3	4,2	3,1	8,6	4,0	4,6	8,2	4,2	4,4	8,8	3,9	4,9
09	7,7	4,2	3,5	7,5	4,1	3,4	8,5	3,7	4,8	9,8	4,0	5,8
10	7,8	4,2	3,6	8,5	3,9	4,6	8,6	3,5	3,1	8,7	3,7	5,0
11	7,9	4,3	3,6	8,0	3,5	4,5	8,9	3,7	5,2	9,0	3,8	5,2
12	8,7	4,5	4,2	9,7	3,9	5,8	8,4	3,7	4,7	9,3	3,9	5,4
13	7,7	3,9	3,8	9,1	4,0	5,1	8,6	4,2	4,4	8,4	3,8	4,6
14	7,3	3,9	3,4	8,7	4,1	4,6	9,2	4,3	4,9	8,5	3,9	4,6
15	7,2	3,5	3,7	7,9	3,9	4,0	8,7	3,5	5,2	9,3	3,8	5,5
16	7,7	3,7	4,0	8,8	3,8	5,0	9,5	4,2	5,3	8,9	3,8	5,1
17	8,3	3,8	4,5	8,9	3,8	5,1	9,3	4,0	5,3	-	-	-
18	7,4	4,2	3,2	8,6	3,4	5,2	8,9	4,2	4,7	-	-	-
19	7,9	4,1	3,8	7,8	4,3	3,5	8,9	4,0	4,9	-	-	-
20	6,9	4,0	2,9	8,5	4,2	4,3	11,8	3,2	7,6	-	-	-
21	7,2	4,0	3,2	8,6	4,3	4,3	8,6	3,7	4,9	-	-	-
22	6,8	3,9	2,9	8,1	4,1	4,0	8,4	4,0	4,4	-	-	-
23	7,8	4,1	3,7	8,0	4,1	3,9	8,3	3,6	4,7	-	-	-
24	7,0	3,9	3,1	7,7	4,0	3,7	9,0	4,2	4,8	-	-	-
25	7,8	4,4	3,4	8,2	3,8	4,4	9,2	4,0	5,2	-	-	-
26	7,9	4,2	3,7	7,7	3,7	4,0	8,8	3,9	4,9	-	-	-
27	-	-	-	8,1	4,2	3,9	8,2	4,1	4,1	-	-	-
28	-	-	-	8,6	4,3	4,3	7,6	3,6	4,0	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	9,0	4,1	4,9	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	9,1	4,0	5,1	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	9,0	4,0	5,0	-	-	-
MÉDIA	7,65	4,07	3,61	8,48	3,99	4,48	8,76	3,88	4,80	8,58	3,82	4,76
D.P.	0,46	0,23	0,41	0,54	0,23	0,57	0,71	0,26	0,72	0,65	0,18	0,57

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 9. Concentrações séricas de IgG e IgA, em mg/dl, nos grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE		WR 1		WR 2		WR 3/4	
	IgG	IgA	IgG	IgA	IgG	IgA	IgG	IgA
PACIENTE								
01	1860	196	-	-	-	-	3930	414
02	1600	186	-	-	-	-	2280	886
03	1020	144	3144	242	-	-	2190	772
04	1170	265	-	-	-	-	2090	869
05	1430	369	2156	147	3860	487	2270	149
06	1640	196	2516	303	2580	188	1670	253
07	1090	101	2244	299	2740	198	2260	365
08	1130	181	3763	205	2070	509	2350	429
09	1180	139	2284	202	3060	735	3750	530
10	1630	357	3884	194	2710	329	2390	539
11	1530	233	2270	650	3230	871	2700	1040
12	1780	220	4400	212	1760	446	2780	506
13	1340	321	2260	201	2820	634	2290	253
14	1110	130	2550	743	2880	233	2290	1240
15	1460	140	1790	248	2590	178	3920	605
16	1590	397	3190	75	2980	149	3160	710
17	1760	203	2880	261	2680	375	-	-
18	1130	165	1860	250	2170	173	-	-
19	1250	172	1860	288	2340	337	-	-
20	996	300	2570	138	4760	427	-	-
21	1480	180	2290	444	2580	138	-	-
22	1550	262	1810	316	2100	177	-	-
23	1790	182	2320	365	2280	260	-	-
24	1490	138	1630	228	2770	201	-	-
25	1430	187	2710	183	3820	375	-	-
26	1550	298	2690	362	1990	150	-	-
27	-	-	1760	361	3040	228	-	-
28	-	-	2220	333	2160	285	-	-
29	-	-	-	-	3240	276	-	-
30	-	-	-	-	3270	481	-	-
31	-	-	-	-	3620	170	-	-
MÉDIA	1422,5	217,8	2467,9	290,0	2818,5	333,7	2645,0	597,5
D.P.	257,2	80,0	676,9	148,2	669,4	189,9	686,8	303,3

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 10. Concentrações séricas de α_1 Glicoproteína Ácida (AAG), Haptoglobina (HPT) e Proteína "C" Reativa (CRP), em mg/dl nos grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE			WR 1			WR 2			WR 3/4		
	AAG	HPT	CRP	AAG	HPT	CRP	AAG	HPT	CRP	AAG	HPT	CRP
PACIENTE												
01	95	137	0,5	64	83	0,5	68	33	0,5	61	208	0,5
02	56	115	0,5	71	110	0,5	87	282	1,4	229	595	0,5
03	60	132	0,5	113	275	0,8	63	182	0,5	125	286	0,5
04	62	134	0,5	163	240	0,5	88	209	0,5	210	166	0,5
05	65	133	0,5	125	126	0,5	96	203	0,5	159	334	1,7
06	90	62	0,5	93	155	0,5	127	144	0,5	86	172	0,5
07	77	175	0,5	101	144	0,5	65	171	0,5	136	284	0,5
08	79	71	0,5	85	156	0,5	66	193	0,5	137	334	1,0
09	69	78	0,5	60	137	0,5	158	280	0,5	162	287	0,5
10	66	204	0,5	76	75	0,5	127	296	2,9	94	265	0,5
11	61	110	0,5	150	192	1,1	146	193	0,9	136	192	0,5
12	52	95	0,5	92	167	0,5	75	172	2,8	98	235	0,5
13	70	113	0,5	56	113	0,5	64	200	0,5	108	192	0,5
14	47	241	0,5	66	107	0,5	84	281	0,5	79	91	0,5
15	64	258	0,5	97	295	0,5	65	161	0,5	164	247	0,5
16	53	77	0,5	94	113	0,5	71	165	0,5	92	121	0,5
17	55	149	0,5	99	205	0,5	96	331	0,9	-	-	-
18	55	112	0,5	140	192	0,5	55	177	0,5	-	-	-
19	88	135	0,5	87	141	0,5	87	184	0,5	-	-	-
20	41	63	0,5	82	245	0,5	48	158	0,5	-	-	-
21	40	83	0,5	66	131	0,5	114	317	0,5	-	-	-
22	80	89	0,6	47	146	0,5	87	105	0,5	-	-	-
23	49	137	0,5	100	179	0,5	54	259	0,5	-	-	-
24	75	41	0,5	79	125	0,5	79	180	0,5	-	-	-
25	76	43	0,5	73	290	1,0	114	225	0,5	-	-	-
26	60	138	0,5	56	136	0,5	139	368	1,3	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	69	209	0,5	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	155	471	1,8	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	155	241	1,1	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	62	176	0,5	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MÉDIA	64,8	120,2	0,504	89,8	164,5	0,554	91,2	215,5	0,803	139,7	263,1	0,606
D.P.	14,6	54,5	0,020	29,3	61,3	0,158	33,6	85,2	0,646	46,8	112,5	0,317

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 11. Concentração sérica de Transferrina (TRF), em mg/dl, Ferritina (FT), em ng/dl, e Ferro (Fe), em ug/dl, nos grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE			WR 1			WR 2			WR 3/4		
	TRF	FT	Fe	TRF	FT	Fe	TRF	FT	Fe	TRF	FT	Fe
PACIENTE												
01	285	106	115	226	56	113	249	61	170	261	55	70
02	297	74	55	250	124	112	199	57	87	413	542	73
03	217	127	118	314	31	96	212	187	127	194	272	52
04	198	239	135	472	32	70	227	51	68	191	790	55
05	247	58	162	284	176	144	170	46	74	261	24	105
06	246	22	104	237	188	55	181	58	169	250	175	87
07	243	58	119	203	16	147	140	211	142	214	264	86
08	225	201	53	236	30	104	180	206	35	230	126	100
09	257	218	64	281	43	145	303	129	61	284	45	52
10	301	217	90	286	61	116	182	378	202	258	63	77
11	291	160	95	234	88	41	153	480	99	171	629	74
12	248	218	137	243	32	27	287	223	79	331	29	36
13	239	100	91	206	307	69	279	293	254	305	38	54
14	333	117	82	233	59	78	267	125	94	218	189	59
15	254	20	66	252	111	112	236	92	126	249	50	60
16	249	30	94	237	40	69	202	644	144	278	124	81
17	234	83	69	265	74	69	235	55	122	-	-	-
18	255	150	144	297	62	154	256	165	123	-	-	-
19	308	121	226	237	73	84	297	207	129	-	-	-
20	272	85	161	274	30	102	132	233	137	-	-	-
21	350	198	152	235	34	45	290	25	43	-	-	-
22	246	144	121	278	49	105	252	52	122	-	-	-
23	238	59	117	281	85	73	218	57	43	-	-	-
24	236	191	104	219	181	81	233	144	111	-	-	-
25	248	195	130	258	60	110	284	48	84	-	-	-
26	252	205	157	182	178	116	327	67	70	-	-	-
27	-	-	-	252	340	111	325	21	62	-	-	-
28	-	-	-	242	24	168	165	275	127	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	198	209	40	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	176	217	94	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	231	175	140	-	-	-
MÉDIA	260,3	130,6	113,9	257,6	92,3	97,0	228,6	167,4	109,0	256,7	213,4	70,1
D.P.	35,2	68,7	39,8	51,6	83,0	35,6	54,2	140,4	49,5	59,6	236,7	18,9

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 12. Concentração sérica dos constituintes bioquímicos Triglicérides (TG) e Colesterol Total (COL), em mg/dl, nos grupos estudados

GRUPOS	CONTROLE		WR 1		WR 2		WR 3/4	
	TG	COL	TG	COL	TG	COL	TG	COL
PACIENTE								
01	150	193	123	134	80	166	57	106
02	142	135	135	158	78	140	295	132
03	156	207	77	145	110	171	84	135
04	155	203	95	141	85	169	183	169
05	106	135	114	157	167	119	157	155
06	73	167	106	210	117	174	135	158
07	155	185	142	149	65	119	73	123
08	76	148	61	165	61	147	84	121
09	73	192	109	158	151	174	87	130
10	90	188	114	148	68	119	201	171
11	90	190	90	152	97	208	145	174
12	78	172	183	146	69	129	133	179
13	91	184	141	134	88	215	62	170
14	65	178	51	141	130	150	65	101
15	91	212	113	188	133	139	163	131
16	50	155	145	196	116	184	208	172
17	56	199	172	152	76	123	-	-
18	57	122	146	124	59	117	-	-
19	132	139	130	199	202	138	-	-
20	79	153	134	166	107	88	-	-
21	88	164	50	116	113	155	-	-
22	59	167	110	154	90	203	-	-
23	72	157	184	181	90	179	-	-
24	103	206	99	178	90	209	-	-
25	53	202	176	214	124	198	-	-
26	67	164	50	182	89	129	-	-
27	-	-	94	191	61	165	-	-
28	-	-	71	178	198	144	-	-
29	-	-	-	-	110	90	-	-
30	-	-	-	-	55	148	-	-
31	-	-	-	-	141	168	-	-
MÉDIA	92,6	173,7	113,9	156,3	103,9	154,01	137,1	144,1
D.P.	34,5	25,5	40,1	36,4	38,3	33,6	66,9	25,2

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 13. Concentração sérica do Colesterol das frações lipoprotéicas HDL, LDL e VLDL, em mg/dl, nos grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE			WR 1			WR 2			WR 3/4		
	HDL	LDL	VLDL	HDL	LDL	VLDL	HDL	LDL	VLDL	HDL	LDL	VLDL
PACIENTE												
01	34	129	30	31	78	25	27	123	15	38	57	11
02	32	82	28	25	186	27	39	85	16	19	54	59
03	31	145	31	31	99	15	33	116	22	30	88	17
04	29	143	31	46	76	19	34	118	17	37	95	37
05	34	80	21	30	104	23	32	54	33	17	107	31
06	49	103	15	32	157	21	40	111	23	26	105	27
07	31	123	31	43	78	28	37	69	13	35	73	15
08	36	97	15	60	93	12	27	108	12	39	67	17
09	56	121	15	33	103	22	35	109	30	21	92	17
10	44	126	18	40	85	23	38	67	14	26	105	40
11	39	133	18	45	89	18	44	145	19	29	116	29
12	45	111	16	26	83	37	29	86	14	24	128	27
13	39	127	18	29	77	28	40	157	18	34	124	12
14	50	115	13	32	99	10	35	89	26	27	61	13
15	39	155	18	44	116	28	20	92	27	31	68	33
16	46	99	10	36	130	29	36	174	23	13	117	42
17	47	141	11	17	101	34	30	79	15	-	-	-
18	37	74	11	44	51	29	29	76	12	-	-	-
19	23	90	26	33	140	26	20	78	40	-	-	-
20	33	104	16	45	94	27	22	45	21	-	-	-
21	53	93	18	15	91	10	27	105	23	-	-	-
22	36	119	12	50	81	23	38	147	18	-	-	-
23	40	103	14	31	113	37	46	115	18	-	-	-
24	44	141	21	39	119	20	37	154	18	-	-	-
25	30	161	11	34	145	35	49	124	25	-	-	-
26	42	109	13	35	137	10	26	85	18	-	-	-
27	-	-	-	37	130	24	52	101	12	-	-	-
28	-	-	-	42	122	14	11	93	34	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	18	50	22	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	26	111	11	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	20	120	28	-	-	-
MÉDIA	39,2	116,3	18,5	35,9	106,3	23,4	23,2	102,8	20,5	27,9	91,1	26,7
D.P.	8,1	23,4	6,8	9,6	29,3	7,9	9,5	31,8	7,2	7,7	24,8	13,4

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 14. Atividades plasmáticas da SOD, em U/mg de proteína e da GSH-Px, em $\mu\text{mol NADPH/min/mg}$ de proteína, nos grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE		WR 1		WR 2		WR 3/4	
	SOD	GPx	SOD	GPx	SOD	GPx	SOD	GPx
PACIENTE								
01	0,059	2,20	0,050	1,00	0,051	1,62	0,071	1,25
02	0,086	2,17	0,074	1,55	0,073	1,46	0,068	1,31
03	0,117	2,12	0,071	0,25	0,063	1,25	0,060	0,99
04	0,086	1,92	0,068	1,51	0,075	1,28	0,103	1,54
05	0,081	1,81	0,081	0,45	0,067	0,43	0,092	2,69
06	0,089	3,07	0,065	0,64	0,079	0,70	0,043	2,14
07	0,085	2,34	0,074	0,43	0,095	2,33	0,074	2,46
08	0,100	3,10	0,071	0,35	0,068	1,84	0,088	2,34
09	0,103	3,15	-	-	0,117	0,23	0,101	1,46
10	0,083	2,25	0,078	0,45	-	-	0,053	1,14
11	0,087	2,34	0,071	1,10	0,107	0,23	0,074	0,98
12	0,090	1,81	0,059	1,28	0,094	2,19	0,050	0,75
13	0,114	0,78	-	-	0,079	0,98	0,043	1,23
14	0,086	1,59	0,096	0,40	0,096	2,73	0,069	1,97
15	0,079	0,96	0,100	3,15	0,068	2,20	0,061	0,90
16	0,075	0,90	0,083	2,49	0,124	2,62	0,045	0,72
17	0,080	0,84	-	-	0,087	1,24	-	-
18	0,112	1,08	-	-	0,072	2,24	-	-
19	0,108	1,71	0,088	1,40	0,067	1,96	-	-
20	0,080	1,14	0,087	1,06	0,073	1,98	-	-
21	0,079	0,90	0,088	1,70	0,066	0,80	-	-
22	0,077	0,99	0,089	1,28	0,082	-	-	-
23	0,116	0,96	0,069	1,60	0,079	3,08	-	-
24	0,082	0,57	0,070	1,66	0,049	0,96	-	-
25	0,077	0,90	0,074	2,04	0,076	1,18	-	-
26	0,079	0,99	0,058	1,38	0,074	0,72	-	-
27	-	-	-	-	0,089	1,56	-	-
28	-	-	0,084	0,90	0,042	1,17	-	-
29	-	-	-	-	0,078	2,17	-	-
30	-	-	-	-	0,048	2,19	-	-
31	-	-	-	-	0,046	1,08	-	-
MÉDIA	0,089	1,64	0,076	1,22	0,076	1,45	0,068	1,49
D.P.	0,015	0,78	0,012	0,72	0,020	0,67	0,020	0,63

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 15. Atividade intracelular SOD, em U/mg de proteína, e da GSH-Px, em $\mu\text{mol NADPH/min/mg}$ de proteína, em células mononucleares grupos estudados.

GRUPOS	CONTROLE		WR 1		WR 2		WR 3/4	
PACIENTE	SOD	GPx	SOD	GPx	SOD	GPx	SOD	GPx
01	6,34	24	9,76	64	5,70	22	3,92	19
02	9,96	20	10,24	17	10,92	25	3,92	14
03	9,84	20	8,96	41	7,24	16	8,60	06
04	7,54	28	10,92	16	11,62	19	6,02	50
05	9,81	46	13,56	25	5,22	17	5,92	47
06	10,04	27	5,16	19	4,88	25	10,12	45
07	12,20	22	5,78	38	10,90	37	9,00	-
08	8,54	40	6,22	24	7,06	-	12,34	28
09	10,50	20	-	-	6,52	42	8,64	04
10	8,16	28	6,22	32	-	-	7,00	-
11	11,54	11	3,34	14	6,68	52	2,18	-
12	10,34	22	4,10	06	8,16	49	2,22	-
13	9,81	-	-	-	10,70	36	7,20	-
14	10,08	-	10,00	37	11,54	39	4,78	-
15	6,62	-	10,20	36	9,40	56	3,92	-
16	9,38	-	7,64	114	7,14	37	2,26	-
17	5,68	-	-	-	10,16	78	-	-
18	6,66	-	-	-	9,24	72	-	-
19	8,70	-	11,08	67	7,22	67	-	-
20	11,46	-	9,22	32	3,58	46	-	-
21	10,72	-	9,76	19	5,66	57	-	-
22	9,14	-	-	-	12,00	65	-	-
23	7,94	-	9,46	07	10,40	61	-	-
24	11,22	-	8,14	43	10,16	30	-	-
25	8,00	-	9,84	11	10,58	30	-	-
26	9,14	-	6,84	-	8,48	04	-	-
27	-	-	-	-	9,94	16	-	-
28	-	-	3,56	-	4,78	09	-	-
29	-	-	-	-	8,30	16	-	-
30	-	-	-	-	3,56	-	-	-
31	-	-	-	-	8,12	-	-	-
MÉDIA	9,2	25,7	7,8	33,1	8,2	37,9	6,1	26,6
D.P.	1,7	9,4	3,1	25,4	2,5	20,5	3,0	18,7

D.P. = Desvio Padrão

QUADRO 16. Concentração plasmática de Ascorbato (ASC), beta Caroteno (CAR) e alfa Tocoferol (TOC) em $\mu\text{mol/L}$, nos grupos estudados

GRUPOS	CONTROLE			WR 1			WR 2			WR 3/4		
	ASC	CAR	TOC	ASC	CAR	TOC	ASC	CAR	TOC	ASC	CAR	TOC
PACIENTES												
01	51,1	1,06	8,2	-	0,38	4,4	9,0	0,38	5,0	-	0,38	10,2
02	36,4	1,44	21,5	11,5	-	16,5	10,8	0,38	6,3	9,7	-	4,1
03	-	0,38	4,2	8,6	0,42	7,3	10,4	-	5,3	25,4	0,38	3,6
04	11,9	0,38	5,2	21,3	0,38	3,5	29,4	0,40	6,7	14,7	0,38	3,9
05	-	0,38	8,2	15,8	-	5,8	28,5	0,72	18,6	7,6	0,47	7,8
06	-	-	23,0	29,9	0,38	7,9	38,5	-	5,0	-	0,38	5,3
07	-	0,38	5,6	9,8	0,44	6,1	11,4	0,89	4,8	43,0	0,38	6,6
08	38,9	0,38	4,3	12,8	0,38	6,9	60,1	0,38	5,8	4,2	0,38	5,6
09	32,6	0,50	9,1	-	-	-	4,5	-	7,6	-	0,38	4,2
10	-	-	5,1	51,4	0,38	20,2	-	-	-	7,4	-	9,3
11	27,6	2,20	7,7	47,7	0,38	10,7	14,8	0,38	4,9	-	0,84	4,6
12	6,7	0,40	5,4	15,8	0,86	8,2	-	0,38	7,3	-	0,38	14,4
13	-	-	5,5	-	-	-	33,8	-	5,8	-	0,70	8,0
14	37,0	1,18	9,8	4,2	1,62	3,0	25,6	0,38	4,5	-	-	6,1
15	-	2,05	7,5	-	0,38	5,0	13,4	0,38	12,7	29,3	-	6,4
16	27,9	0,38	5,6	-	0,38	4,8	-	-	5,7	-	-	8,0
17	34,3	0,56	8,1	-	-	-	-	0,60	15,5	-	-	-
18	-	0,38	4,2	14,8	-	-	-	0,38	4,0	-	-	-
19	3,9	1,71	6,0	41,5	0,50	6,1	26,4	0,38	4,4	-	-	-
20	-	0,38	6,1	-	0,38	5,5	3,6	0,39	4,9	-	-	-
21	10,0	1,08	8,9	8,5	0,52	6,7	7,4	0,38	3,3	-	-	-
22	-	0,38	11,3	-	0,38	4,8	9,4	-	5,5	-	-	-
23	47,4	-	4,0	9,7	0,38	10,8	-	0,56	17,5	-	-	-
24	-	-	9,3	-	1,71	4,8	19,4	-	8,4	-	-	-
25	66,3	-	6,1	-	0,38	14,7	-	0,38	4,8	-	-	-
26	69,0	1,23	6,7	-	0,38	8,9	-	0,38	4,0	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-	-	4,3	-	-	-
28	-	-	-	-	0,52	13,6	-	0,38	2,9	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	1,51	4,1	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	22,3	-	6,9	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	0,46	6,4	-	-	-
MÉDIA	35,5	0,84	7,9	19,9	0,55	8,1	18,9	0,50	6,8	17,7	0,47	6,75
D.P.	20,8	0,61	4,6	14,7	0,39	4,4	13,8	0,27	4,0	13,6	0,16	2,84

D.P. = Desvio Padrão

ERRATA

O capítulo da INTRODUÇÃO passa a ter a redação modificada: na página 11, onde lê-se sendoreesterificados, leia-se sendo reesterificadas; na página 12, onde lê-se Sotpeck, leia-se Stopeck e na página 14, onde lê-se Chebbowski, leia-se Chlebowsk.

No capítulo dos RESULTADOS, página 44, tabela 2, onde lê-se negra, leia-se branca e onde lê-se branca, leia-se negra. Nos títulos das tabelas 35 e 36 que se encontram na página 61, onde lê-se mmol/L leia-se $\mu\text{mol/L}$.

O capítulo das CONCLUSÕES, páginas 75 e 76, passa a ter a seguinte redação nos itens abaixo:

2 - A redução do peso corporal está relacionada com a queda dos níveis séricos de uréia e de albumina.

3 - a) A diminuição dos níveis séricos do colesterol total e do colesterol das frações lipoprotéicas HDL e LDL ocorre mais precocemente que o aumento do nível sérico dos triglicérides.

6 - A α_1 -glicoproteína ácida e a haptoglobina encontraram-se aumentadas em consequência da evolução da infecção, mas que a proteína "C" reativa manteve-se inalterada nos grupos estudados.

8 - A IgA, a haptoglobina e as globulinas apresentaram melhor correlação com o número de linfócitos CD4 pela análise de regressão múltipla.

9 - Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram atividade da SOD diminuída no plasma e em células mononucleares.

10 - A GSH-Px não apresentou alteração de sua atividade em consequência da infecção pelo HIV.

11 - As concentrações de α -tocoferol e de ascorbato apresentaram tendência à diminuição nos grupos constituídos por indivíduos infectados pelo HIV, enquanto os níveis de β -caroteno não variaram nos grupos estudados.

12 - Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram, já na fase inicial, menor capacidade antioxidante que os indivíduos saudáveis.