

## Sobrevida e processos infecciosos em pacientes com AIDS: análise de acordo com os níveis séricos iniciais de vitamina A

Survival and infectious processes in patients with AIDS:  
analysis according to initial serum vitamin A levels

José Fernando de Castro Figueiredo<sup>1</sup>, Mário Müller Lorenzato<sup>1</sup>, Suzana Aparecida Silveira<sup>1</sup>,  
Afonso Dinis Costa Passos<sup>3</sup>, Maria de Lourdes Veronese Rodrigues<sup>4</sup>,  
Lívia Carvalho Galvão<sup>5</sup> e Hélio Vannucchi<sup>2</sup>

**Resumo** Pacientes com AIDS (n=39) foram acompanhados por um período máximo de 36 meses, após os quais se analisou os tipos e topografias das complicações infecciosas apresentadas e a sobrevida dos mesmos, correlacionando-se esses parâmetros com os níveis de vitamina A que apresentavam no início do seguimento clínico. Vinte e um (53,8%) pacientes tinham níveis de retinol no soro abaixo de 1,6µmol/L, dos quais 12 (57%) abaixo de 1,05µmol/L. Não houve associação de carência de vitamina A com os tipos ou topografias das complicações infecciosas que ocorreram durante o período de seguimento. Muito embora a sobrevida média no final dos 36 meses tenha sido semelhante nos dois grupos, os pacientes com carência de retinol apresentaram menor probabilidade de sobrevida nos primeiros 24 meses de acompanhamento (8,44 meses x 16,42 meses; p= 0,003).

**Palavras-chaves:** AIDS. Vitamina A. Sobrevida. Infecções.

**Abstract** Patients with AIDS (n = 39) were followed up for a maximum period of 36 weeks, after which the types and topographies of infectious complications presented and patient survival were analyzed and correlated with the vitamin A levels presented by the patients at the beginning of clinical follow-up. Twenty-one (53,8%) patients presented serum retinol levels below 1.6µmol/L, 12 (57%) of whom had values lower than 1.05µmol/L. There was no correlation between low serum vitamin A levels and the types or topographies of the infectious complications that occurred during the follow-up period. Although mean survival at the end of the 36 months follow-up period was similar for the two groups, patients with retinol deficiency presented a lower probability of survival during the first 24 months of follow-up compared to patients without hypovitaminosis A (8.44 x 1.42 months; p = 0.003).

**Key-words:** AIDS. Vitamin A. Survival. Infection.

Os fundamentos fisiopatológicos da associação imunodepressão-hipovitaminose A apontam para defeitos múltiplos do sistema imune, que incluem desde mecanismos inespecíficos de quebra de barreira epitelial até alterações intrínsecas da resposta imune celular e humoral<sup>4 5 8 15 18 21</sup>. Como conseqüência, a carência de vitamina A aumenta a suscetibilidade a infecções, fato demonstrado tanto em bases clínicas como experimentais<sup>16 17</sup>.

A avaliação dos níveis séricos de retinol em pacientes com AIDS evidencia baixos teores desta vitamina em proporções consideráveis nestes casos<sup>19</sup>. Em trabalho realizado com pacientes brasileiros, Silveira<sup>20</sup> encontrou níveis de vitamina A abaixo de 1,05µmol/l em 26% dos casos. Portanto, parece

justificado supor que a imunossupressão induzida pelo HIV (AIDS) pode sofrer influências negativas da hipovitaminose A, sendo que este aspecto continua pouco estudado. Relato utilizando modelo de AIDS murina, demonstrou evolução desfavorável da doença nos animais alimentados com dieta deficiente em vitamina A<sup>28</sup>. Semba et al<sup>19</sup>, estudando pacientes norte-americanos com AIDS, verificaram haver associação de deficiência de vitamina A, baixos valores de linfócitos CD<sub>4</sub><sup>+</sup> e maior taxa de mortalidade. Por outro lado, Tang et al<sup>25</sup>, estudando uma população de pacientes com AIDS e níveis normais de vitamina A, não observaram relação entre os níveis séricos de retinol e a progressão da doença.

1. Divisões de Moléstias Infecciosas e Tropicais e 2. Nutrição do Departamento de Clínica Médica; 3. Departamento de Medicina Social; 4. Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia; 5. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP  
Apoio financeiro: CNPq proc. 522342/95-7;

Endereço para correspondência: Dr. José Fernando de Castro Figueiredo. Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais/Dept<sup>o</sup> de Clínica Médica/FMRP/USPUSP. Av. Bandeirantes 3900, 14049-900 Ribeirão Preto, SP.

Fax 0xx16 633-6695.

e-mail: jfcfigue@fmrp.usp.br

Recebido para publicação em 16/11/1999

No presente estudo procuramos avaliar a associação dos níveis séricos de vitamina A e a evolução subsequente dos pacientes, sob o ponto de

vista da sobrevida e dos tipos e localização dos processos infecciosos que os acometeram durante o seguimento clínico.

## MATERIAL E MÉTODOS

**Casuística.** Foi realizado estudo prospectivo, observacional, não controlado. Após consentimento, foram incluídos no estudo 39 pacientes adultos, de ambos os sexos portadores de AIDS. Nenhum dos pacientes incluídos no estudo fez uso de terapia anti-retroviral de alta eficácia (HAART), que não estava rotineiramente disponível no Brasil no período em que foi feito o acompanhamento clínico. Foram excluídas as mulheres grávidas e os pacientes em uso de suplementação vitamínica. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

**Métodos.** Diagnóstico da infecção pelo HIV-1/AIDS: o diagnóstico de infecção pelo HIV-1 foi feito através da detecção de anticorpos no soro, por método imunoenzimático (Abbott® Recombinant HIV-1/HIV-2-IEA). Os resultados positivos por esse método foram confirmados pelo teste de aglutinação de partículas de gelatina (Serodia®, Fujirebio Inc., Tokyo, Japan) sendo considerado o diagnóstico de AIDS quando o paciente apresentava contagem de linfócitos CD<sub>4</sub><sup>+</sup> inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> e/ou condições clínicas incluídas na definição de AIDS, segundo os critérios dos CDC<sup>7</sup>.

*Caracterização dos pacientes:* os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com os níveis séricos de vitamina A obtidos no início do seguimento (retinol  $\geq$ 1,6 $\mu$ mol/L; n=18 e retinol < 1,6 $\mu$ mol/L; n=21). A caracterização geral desses dois grupos foi feita em relação ao sexo, idade, tempo de diagnóstico de AIDS, contagem de linfócitos CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/mm<sup>3</sup> no início do seguimento clínico, número de complicações infecciosas que ocorreram antes do início do seguimento e parâmetros nutricionais antropométricos obtidos no início do estudo (peso corporal, índice de massa corporal (IMC); prega cutânea tricipital (PCT); circunferência muscular do braço (CMB).

*Caracterização das complicações infecciosas:* o diagnóstico de infecções bacterianas (pneumonias e sinusites) foi realizado pelo isolamento de bactérias em cultura de secreções e/ou sangue, associado a quadro radiológico sugestivo e quadro clínico compatível e consubstanciado pela resposta ao tratamento com antibióticos. O diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis carinii* foi baseado em aspectos clínicos, radiológicos, gasométricos

e na resposta terapêutica ao sulfametoxazol-trimetoprim. O diagnóstico de infecção por fungos (neurocriptococose, monilíase oral e esofágica), em conjunto com o quadro clínico, foi baseado na detecção dos agentes etiológicos em exame direto e/ou cultura, e/ou pelo exame histopatológico de biópsias, e/ou pela pesquisa de antígenos específicos no líquido detectados por exames sorológicos, dependendo do caso. A neurotoxoplasmose foi diagnosticada pelos achados clínicos, sorológicos e tomográficos, além da resposta à terapêutica específica. O diagnóstico de tuberculose baseou-se no quadro clínico e/ou nos aspectos radiológicos, na baciloscopia positiva (coloração de Ziehl-Neelsen) e/ou na cultura em meio sólido de Lowenstein-Jensen. Nos casos em que não foi possível a confirmação etiológica, o diagnóstico de tuberculose foi considerado quando houve melhora clínica e radiológica após o tratamento específico. O diagnóstico de retinite pelo citomegalovírus (CMV) foi feito por oftalmologista, pelo aspecto das lesões retinianas observadas através de oftalmoscopia binocular indireta. Via de regra, os casos que evoluíram para o óbito não foram submetidos à necropsia.

*Acompanhamento clínico:* o acompanhamento clínico e a análise da sobrevida foram feitos por um período máximo de 36 meses, durante os quais foram avaliados os seguintes parâmetros: data de entrada no estudo; data, tipo e topografia de complicações infecciosas que ocorreram durante o seguimento clínico e data do eventual óbito. Os registros dos óbitos foram obtidos por informações contidas nos prontuários médicos e pela análise dos atestados de óbito.

*Avaliação nutricional antropométrica:* para a avaliação nutricional antropométrica foram obtidos os seguintes dados: peso corporal, estatura, prega cutânea tricipital (PCT), índice de massa corporal (IMC) e circunferência muscular do braço (CMB), analisados de acordo com os valores referenciais destes parâmetros<sup>2 11 12 26 27</sup>.

*Avaliação bioquímica do estado de vitamina A:* a dosagem de retinol plasmático foi realizada com o paciente em jejum de 12 horas, empregando-se Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC),

segundo a técnica de Arnaud et al<sup>1</sup> utilizando detector espectrofotométrico (Shimadzu® 6AV, Japan), coluna de 25cm x 0,46cm (Shim-pack® CLC - ODS, Japan) e pré-coluna de 1cm x 4mm (Shim-pack® CLC - G - ODS, Japan). Os reagentes utilizados foram de procedência Merck®, Darmstadt, Germany, para HPLC.

Adotou-se como referência normal para o retinol plasmático valores entre 1,6 e 3,4µmol/L<sup>9</sup>.

*Análise estatística:* os dados referentes ao tempo de sobrevida, tipo e topografia das complicações infecciosas foram analisados em função dos valores de retinol plasmático obtidos no início do seguimento. A análise da sobrevida foi feita pelo teste de Wilcoxon Rank-sum e pela curva de sobrevivência de Kaplan-Meyer. Os tipos e topografias das complicações infecciosas foram analisados pelo teste exato de Fisher. O nível de significância estatística adotado foi p < 0,05.

## RESULTADOS

Os dados gerais referentes aos dois grupos de pacientes, de acordo com os níveis de retinol no plasma, estão relacionados na Tabela 1.

Pela análise dos dados podemos verificar que, com exceção da mediana da idade, os parâmetros gerais dos pacientes com AIDS foram semelhantes nos dois grupos, com e sem hipovitaminose A.

O número de pacientes de acordo com os valores de retinol sérico e o número absoluto de linfócitos CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/mm<sup>3</sup> no início do seguimento está apresentado na Tabela 2.

Podemos verificar, portanto, que a maioria dos pacientes, nos dois grupos, apresentou indícios de imunossupressão acentuada já no início do seguimento.

O número de pacientes com complicações infecciosas durante o seguimento clínico, de acordo com o tipo de infecção e segundo os níveis de retinol plasmático no início do estudo, está representado na Tabela 3.

A análise destes dados abaixo permite a conclusão de que os níveis séricos de vitamina A não se relacionaram com maior predisposição a determinadas complicações infecciosas. O número de pacientes com complicações infecciosas durante o seguimento clínico, de acordo com a topografia do processo infeccioso e segundo os níveis de retinol plasmático no início do estudo está representado na Tabela 4.

A sobrevida dos pacientes, em função dos valores iniciais de retinol sérico, está expressa na Tabela 5 e ilustrada na Figura 1.

Podemos verificar, portanto, que a probabilidade de sobrevivência nos primeiros dois anos foi significativamente menor nos pacientes com níveis de retinol sérico abaixo de 1,6µmol/L no início do seguimento. No entanto, níveis séricos de vitamina A acima de 1,6µmol/L não se associaram a uma maior probabilidade de sobrevivência dos pacientes ao final dos 36 meses de seguimento.

Tabela 1 – Dados gerais dos pacientes com AIDS no momento da entrada no estudo, de acordo com os níveis séricos de retinol plasmático, no início do seguimento.

Dados no início do estudo	Retinol sérico		SE **
	≥ 1,6µmol/L (n = 18)	< 1,6µmol/L (n = 21)	
Idade (anos) ®	36 (25-58)	30 (21-49)	p < 0,05
Homens	12	18	
Mulheres	6	3	
AIDS (meses) ®	12,5 (1-53)	5 (1-40)	NS
CD <sub>4</sub> /mm <sup>3</sup> ®	29,5 (10-198)	41 (12-190)	NS
Complicações prévias ®	4 (0-8)	3 (0-6)	NS
Peso corporal (Kg) *	60,12 ± 8,13	57,47 ± 8,31	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) *	20,83 ± 2,16	19,37 ± 2,20	NS
PCT (mm) *	5,91 ± 2,41	5,93 ± 1,76	NS
CMB (cm) *	17,58 ± 7,19	17,79 ± 6,76	NS

® = Mediana (valores mínimo e máximo); \* = Média aritmética ± desvio padrão,

SE = significância estatística,

Tabela 2 - Distribuição dos casos de acordo com os valores de retinol sérico e o número absoluto de linfócitos CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/mm<sup>3</sup> no sangue, no início do seguimento.

Retinol (μmol/L)	Número de linfócitos CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /mm <sup>3</sup>	
	< 50	50 <sup>a</sup> <2 <sup>90</sup>
≥1,6	11	7
<1,6	13	8

p= 1,0 ; Teste Exato de Fisher

Tabela 3 - Número de pacientes e tipos de condição ou doença apresentada durante o seguimento, de acordo com os níveis séricos iniciais de retinol.

Condição ou doença*	Retinol (μmol/L)				SE
	≥1,6		< 1,6		
	n. <sup>o</sup>	%	n. <sup>o</sup>	%	
Pneumonia bacteriana	7	39,0	10	48,0	NS
Sinusite	8	44,0	8	38,0	NS
Monilíase oral	5	28,0	7	33,0	NS
Pneumonia por <i>P. carinii</i>	4	22,0	7	33,0	NS
Diarréia	5	28,0	2	10,0	NS
Neurotoxoplasmose	4	22,0	3	14,0	NS
Tuberculose	4	22,0	2	10,0	NS
Retinite pelo CMV	3	17,0	2	10,0	NS
Neurocriptococose	2	11,0	2	10,0	NS
Monilíase esofágica	1	6,0	3	14,0	NS

\* mais de uma condição ou doença por paciente;

SE = significância estatística, Teste exato de Fisher, NS= não significativa

Tabela 4 - Número de pacientes com complicações infecciosas durante o seguimento clínico, de acordo com o sistema orgânico acometido e segundo os níveis de retinol plasmático no início do estudo.

Sistema orgânico*	Retinol (μmol/L)				SE
	≥ 1,6		< 1,6		
	n. <sup>o</sup>	%	n. <sup>o</sup>	%	
Digestivo #	7	38,8	12	57,1	NS
Respiratório	11	61,1	18	85,7	NS
Nervoso	11	61,1	7	33,3	NS
Mucosas #	16	88,8	17	80,9	NS

# inclui monilíase oral e esofágica; \* mais de um sistema orgânico por paciente;

SE=significância estatística,Teste exato de Fisher; NS = não significativa

Tabela 5 - Sobrevida média em meses nos primeiros 24 meses e nos primeiros 36 meses de seguimento clínico, segundo os valores iniciais de retinol sérico.

Tempo de seguimento (meses)	Retinol sérico		SE
	≥ 1,6μmol/L	< 1,6μmol/L	
Primeiros 24	16,42 ± 2,93	8,44 ± 3,84	0,003
Primeiros 36	20,90 ±7,16	19,66 ±12,07	0,702

SE = significância estatística, Wilcoxon Rank-sum

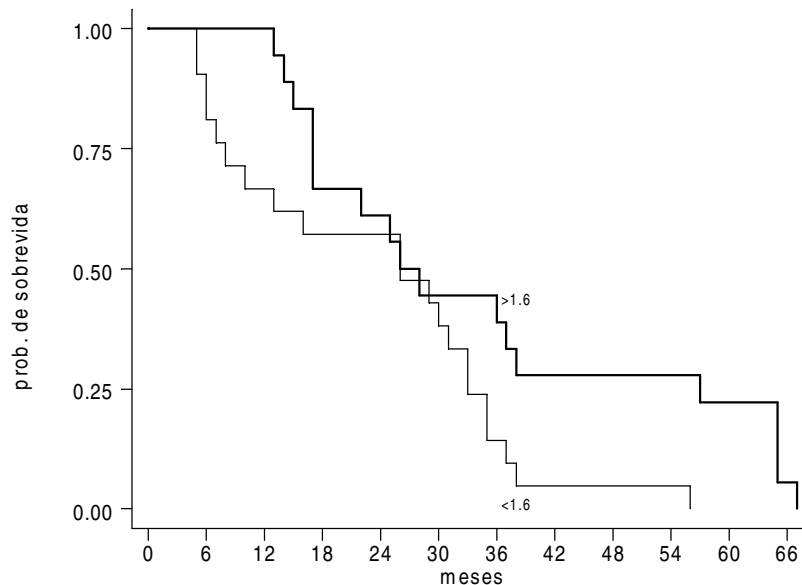


Figura 1 - Sobrevivida segundo a concentração inicial de retinol.

## DISCUSSÃO

Foram acompanhados clinicamente, durante um período máximo de 36 meses, 39 pacientes com AIDS, dos quais 21 apresentavam níveis séricos de vitamina A abaixo de  $1,6\mu\text{mol/L}$  no início do seguimento. Destes, 12 (57%) apresentavam níveis menores que  $1,05\mu\text{mol/L}$ . Ao analisarmos as características gerais dos pacientes incluídos nos dois grupos, de acordo com os níveis de retinol iniciais (igual ou acima de  $1,6\mu\text{mol/L}$  e abaixo de  $1,6\mu\text{mol/L}$ ), não verificamos diferenças entre eles em relação à distribuição por sexo, tempo de diagnóstico de AIDS, número de linfócitos  $\text{CD}_4^+/\text{mm}^3$  no início do seguimento, número de complicações infecciosas antes da entrada no estudo, peso corporal, IMC, PCT e CMB, o que demonstrou homogeneidade dos grupos em relação aos aspectos nutricionais globais e quanto à gravidade da imunodepressão induzida pela AIDS, no início do seguimento clínico.

Os dados do presente estudo evidenciam uma alta prevalência de hipovitaminose A nos pacientes com Aids na região de Ribeirão Preto, SP, Brasil, e estão de acordo com os descritos na literatura. Níveis séricos de retinol abaixo de  $1,05\mu\text{mol/L}$  têm sido comumente observados em pacientes com Aids, mesmo em populações com ingestão adequada desta vitamina<sup>19</sup>. Na região de Ribeirão Preto, SP, Brasil, Silveira<sup>20</sup> encontrou níveis séricos abaixo de  $1,6\mu\text{mol/L}$  em 51,1% dos 45 pacientes avaliados. Neste trabalho, não houve correlação dos níveis de retinol com o estado nutricional global dos pacientes e nem com os valores de linfócitos  $\text{CD}_4^+/\text{mm}^3$ , ao contrário do verificado por Semba<sup>18</sup>.

Como os níveis séricos de vitamina A estão na dependência de fatores tais como a ingestão de carotenóides e de vitamina A pré-formada; de sua absorção intestinal; da quantidade de suas reservas hepáticas e de perdas anormais<sup>6 13 16</sup>, é provável que os déficits observados na AIDS sejam dependentes de vários desses fatores, agindo isoladamente ou em associações. Uma vez que os déficits de vitamina A e os processos infecciosos exercem entre si influências mutuamente negativas<sup>6 22</sup>, os níveis de retinol sérico poderiam interferir na evolução da Aids ou serem influenciados por ela, num verdadeiro círculo vicioso. De fato, associação de hipovitaminose A e maior taxa de mortalidade tem sido descrita na AIDS, tanto em adultos como em crianças<sup>8 10</sup>. Os dados do presente trabalho também apontam para uma menor probabilidade de sobrevivência nos primeiros dois anos de seguimento nos pacientes com retinol abaixo de  $1,6\mu\text{mol/L}$ , podendo ser indicativos de pior prognóstico dos pacientes, a curto prazo. No entanto, ao analisarmos a sobrevivida média global no período do estudo (36 meses) não verificamos diferenças significativas entre os dois grupos. Uma das possíveis explicações para este último fato poderia ter sido a inclusão de um número considerável de pacientes já em estado avançado da AIDS, uma vez que a mediana da contagem de linfócitos  $\text{CD}_4^+$  no início do acompanhamento foi bastante baixa, menor que  $50\text{ células}/\text{mm}^3$ .

A morbidade de determinados processos infecciosos, como o sarampo, as pneumonias e as diarreias, tem sido associada a carência de vitamina A<sup>14 18 23</sup>. Ao analisarmos a ocorrência, durante o seguimento clínico dos pacientes, de determinados tipos de processos infecciosos em função dos níveis séricos iniciais de vitamina A, não verificamos diferenças em relação às seguintes doenças ou condições: pneumonias bacterianas, sinusites, monilíase oral, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, diarreia, neurotoxoplasmose, tuberculose, retinite pelo CMV, neurocriptococose e monilíase esofágica. No entanto, o número relativamente pequeno de algumas ocorrências infecciosas no presente estudo recomenda cautela quanto à generalização desses resultados.

Com relação à topografia dos processos infecciosos, o estado de hipovitaminose A também tem sido associado a uma maior propensão para o acometimento dos aparelhos respiratório e digestivo, bem como de

superfícies mucosas<sup>3 24</sup>. A esse respeito, os dados do presente trabalho demonstram que não houve diferença quanto ao acometimento dos aparelhos digestivo, respiratório e nervoso, bem como quanto ao acometimento de mucosas, entre os dois grupos de pacientes.

Em conclusão, níveis de retinol sérico abaixo de 1,6µmol/L estiveram associados com menor probabilidade de sobrevivência em dois anos, em população de pacientes brasileiros em estado avançado da AIDS. Nessa população, a ocorrência de processos infecciosos e sua topografia, não foram influenciados pelos níveis séricos de vitamina A. Estudos levados a efeito em etapas mais precoces da infecção pelo HIV, e considerando valores mais baixos definidores de carência de vitamina A, se fazem necessários para justificar uma eventual reposição terapêutica desta vitamina na AIDS.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnaud J, Fortis I, Blachier S, Kia D, Favier A. Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography* 572:103-116, 1991.
2. Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1:11-22, 1977.
3. Bloem MW, Wedel M, Egger RJ, Speek AJ, Schrijver J, Saowokonth S, Schreurs WH. Mild vitamin A deficiency and risk of respiratory disease and diarrhea in preschool and school children in northeastern Thailand. *American Journal of Epidemiology* 131:332-339, 1990.
4. Bowman TA, Goonewardene IM, Pasatiempo AM, Ross AC, Taylor CE. Vitamin A deficiency decreases natural killer cell activity and interferon production in rats. *Journal of Nutrition* 120:1264-1273, 1990.
5. Butera ST, Krakowa S. Assessment of lymphocyte function during vitamin A deficiency. *American Journal of Veterinary Research* 47:850-855, 1986.
6. Campos FACS, Flores H, Underwood BA. Effect of an infection on vitamin A status of children as measured by the relative dose response (RDR). *American Journal of Clinical Nutrition* 46:91-94, 1987.
7. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 41:1-19, 1992.
8. DeCarlo JD, Van Horn DL, Hyndiuk RA, Davis SD. Increased susceptibility to infection in experimental xerophthalmia. *Archives of Ophthalmology* 99:1614-1617, 1991.
9. De Leenheer J, Nelis HJ, Lambert WE, Baumens RM. Chromatography of fat soluble vitamins in clinical chemistry. *Journal of Chromatography* 429:3-58, 1988.
10. Dushimimana A, Grahan NMH, Humphrey JH. Maternal vitamin A levels and HIV-related birth outcome in Rwanda. *In: Abstract of the Eighth International Conference on AIDS/III STD World Conference, Amsterdam, The Netherlands, POC4221, 1992.*
11. Frisancho AR. Triceps skin fold and upper muscle size norms for assessment of nutritional status. *American Journal of Clinical Nutrition* 27:1052-1058, 1974.
12. Gurney JM, Jelliffe DB. Arm anthropometry in nutritional assessment normogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *American Journal of Clinical Nutrition* 26:912-915, 1973.
13. Jordão Jr AF, Figueiredo JFC, Silveira S, Junqueira-Franco MVM, Vannucchi H. Excreção urinária de vitamina A e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico em pacientes com AIDS. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo* 53:11-15, 1998.
14. Markowitz LE, Nzilambi N, Driskell WJ, Sension MG, Rovira EZ, Nieburg P, Ryder RW. Vitamin A levels and mortality among hospitalized measles patients, Kinshasa, Zaire. *Journal of Tropical Pediatrics* 35:109-112, 1989.
15. Pasatiempo AM, Kinoshita M, Taylor CE, Ross AC. Antibody production in vitamin A-depleted rats is impaired after immunization with bacterial polysaccharide or protein antigens. *FASEB Journal* 4:2518-2527, 1990.
16. Ross AC. Vitamin A status: relationship to immunity and the antibody response. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine* 200:303-320, 1992.
17. Schrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. *American Journal of Medical Sciences* 237:367-403, 1959.
18. Semba RD. Vitamin A, immunity, and infection. *Clinical Infectious Diseases* 19:489-499, 1994.
19. Semba RD, Graham NM, Caiaffa WT, Margolick JB, Clement L, Vlahov D. Increased mortality associated with vitamin A

- deficiency during immunodeficiency virus type 1 infection. *Archives of Internal Medicine* 153: 2149-2154, 1993.
20. Silveira SA, Figueiredo JF, Jordão Jr A, Unamuno, MRD, Rogrigues MLV, Vannucchi H. Subnutrição e hipovitaminose A em pacientes com AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 32:119-124, 1999.
21. Sirisinha S, Darip MD, Moongkarndi P, Ongsakul M, Lamb AJ. Impaired local immunoresponse in vitamin A-deficient rats. *Clinical and Experimental Immunology* 40:27-35, 1980.
22. Sommer A. Vitamin A status, resistance to infection and childhood mortality. *Annals of New York Academy of Sciences* 587:17-23, 1990.
23. Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with pre-existing mild vitamin A deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition* 40:1090-1095, 1984.
24. Sommer A, Tarwotjo I, Katz J. Increased risk of xerophthalmia following diarrhea and respiratory disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 45:977-980, 1987.
25. Tang AM, Graham NM, Semba RD, Saah AJ. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *AIDS* 11:613-620, 1997.
26. Thomas AE, McKay DA, Cutlip MB. A normograph method for assessing body weight. *American Journal of Clinical Nutrition* 29:302-304, 1976.
27. Vannucchi H. Arm fat index as an alternative parameter in the assessment of nutritional status of hospitalized patients. *Journal of Nutritional Medicine* 3:31-34, 1992.
28. Watson RR, Yahya MB, Darban HR, Prabhala RH. Enhanced survival by vitamin A supplementation during a retrovirus infection causing murine AIDS. *Life Sciences* 43:12-16, 1998.