

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

**Análise do colo uterino, do esôfago e da pele de
mulheres autopsiadas com a Síndrome da
Imunodeficiência Adquirida**

Camila Lourencini Cavellani

Uberaba - Minas Gerais
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Camila Lourencini Cavellani

**Análise do colo uterino, do esôfago e da pele de
mulheres autopsiadas com a Síndrome da
Imunodeficiência Adquirida**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Patologia, área de concentração “Patologia Geral”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor.

Orientador: Vicente de Paula Antunes Teixeira

Co - orientadora: Rosana Rosa Miranda Corrêa

Uberaba - Minas Gerais

2009

374a Cavellani, Camila Lourencini
Análise do colo uterino, do esôfago e da pele de mulheres
autopsiadas com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida /
Camila Lourencini Cavellani. - - 2009.
112f.; fig.; tab.; graf.; + anexos

Tese (Doutorado em Patologia) – Universidade Federal do
Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2009.

Orientador: Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Rosa Miranda Corrêa

1. AIDS. 2. EPITÉLIO. 3. MULHERES. I. Título. II. Teixeira,
Vicente de Paula Antunes. III. Corrêa, Rosana Rosa Miranda

CDU 616.98:528HIV

“Amo as dificuldades, as impossibilidades. Amo sobretudo a vida e acredito que a produção, seja qual for, é sempre preferível ao repouso.”

Émile Zola

Agradecimentos

Este trabalho é fruto da cooperação e dedicação de várias pessoas. Seria impossível registrar aqui o nome de todos aos que devo o mais profundo agradecimento.

Aos meus pais Celso e Lourdes
Ao meu irmão Caio

A vocês, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que eu os trilha-se sem medo e com esperança, não bastaria um muito obrigado.

"O sucesso nasce do querer, da determinação e da persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis."

José de Alencar

Ao meu orientador Vicente

Pesquisador e educador responsável e dedicado, minha sincera gratidão por dividir seu conhecimento e experiência, sempre com sábias palavras e conselhos valiosos, que representam ensinamentos para toda a vida.

“Existem homens que lutam um dia e são bons; existem outros que lutam um ano e são melhores. Porém, existem os que lutam toda a vida. Estes são os imprescindíveis.”

Bertolt Brechetm

A minha co-orientadora Rosana

Amiga e co-orientadora deste trabalho, que sempre se mostrou presente e disposta a me auxiliar. Por sua importante colaboração na minha vida pessoal e profissional, e pela generosidade em compartilhar seus conhecimentos e ideais, nunca medindo esforços para me incentivar a trilhar o caminho da pesquisa e docência.

*“Cada um de nós compõe a sua história.
Cada ser em si carrega o dom de ser capaz
E ser feliz.”*

Almir Sater

Agradecimentos

- À *Deus*, que a cada amanhecer renovou-me as forças e o ânimo, sustentando-me com seu amor e fazendo-me seguir em frente confiante em sua invisível presença;
- A professora da Patologia Geral, *Marlene Antônia dos Reis*, pela competência e disciplina profissional. Seus conhecimentos, críticas e sugestões constantes tornaram possível a realização desta pesquisa.
- Aos *colegas de Pós-Graduação*, pela amizade, companheirismo e aprendizado no convívio diário: Aline da Silva Almeida, Ana Carolina Guimarães Faleiros, Ana Paula Espíndola, Aurélio Fabiano Ribeiro Zago, Camila Souza de Oliveira Guimarães, Débora Tavares de Resende e Silva Abate, Lívia Helena de Moraes Pereira, Luciana Santos Ramalho, Luís Sabino Borges, Mara Lúcia de Fonseca Ferraz, Renata Calciolari Rossi e Silva. Em especial aos amigos: Humberto Faria, Janaína Grazielle Pacheco Olegário, Laura Penna Rocha, Mara Ribeiro de Almeida, Renata Beatriz Silva e Sharon Del Bem Velloso de Moraes, sem os quais seria impossível a realização desta pesquisa. Obrigada por “abraçarem” e acreditarem nesta tese;
- Aos *alunos de iniciação científica*, pela troca de experiências e informações tão necessárias para o nosso aprendizado. Pelo carinho, comprometimento e responsabilidade que todos dedicaram as suas pesquisas, sem dúvida o melhor retorno que poderia receber de vocês: Laís Rezende de Cardoso de Souza, Nayara Araújo dos Reis, Maurício Farnese, Matheus Corrêa Costa, Lívia Ferreira Oliveira, Venina Marcela Dominical, Virilânea Augusta de Lima (*in memoriam*);
- Aos *funcionários da Disciplina de Patologia Geral*: Aloísio Costa, Edson Aparecido dos Santos, Elenemar Flausino Borges, Lourimar José de Moraes, Maria Helena Soares

Costa Batista, Maria Prado de Moraes, Pedro Henrique de Oliveira Ramalho, Vandair Gonçalves Pereira e Sônia Maria Sobrinho;

- A *Universidade Federal do Triângulo Mineiro*, eterna escola, que através de seus mestres e funcionários, sempre me apoiou para que pudesse desempenhar meus compromissos e desafios da melhor forma possível;
- A todos os profissionais e pessoas da comunidade que reconhecem a importância da realização da autópsia como uma forma de obtenção de conhecimento, contribuindo para a melhora da assistência aos pacientes e proporcionando melhores condições de vida para a população;
- E a todos aqueles que, no anonimato, de forma direta ou indireta, fizeram parte da minha vida neste período e contribuíram para a concretização deste trabalho. À vocês, minha eterna gratidão.

“Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.”

Charles Chaplin

O presente trabalho foi realizado com os recursos financeiros da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas.....	xiii
Lista de tabelas.....	xv
Lista de figuras.....	xvii
Resumo.....	xxi
Abstract.....	xxiii
Introdução.....	1
1. A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.....	1
2. A subnutrição associada ao HIV.....	3
3. Acometimentos epiteliais na AIDS.....	5
3.1 Colo uterino.....	5
3.2 Esôfago.....	6
3.3 Pele.....	8
4. Células de Langerhans.....	10
5. A autópsia na infecção HIV/AIDS.....	11
Hipótese.....	13
Objetivo geral e específicos.....	15
Casuística e métodos.....	16
1. Dados gerais da amostra.....	17
1.1 Colo uterino.....	18
1.2 Esôfago.....	18
1.3 Pele.....	18
2. Causas de morte.....	19
3. Preparação do material.....	19
4. Análise morfométrica.....	20

5. Imunohistoquímica.....	23
6. Análise estatística.....	24
7. Aspectos éticos.....	24
8. Normas para a confecção do manuscrito.....	24
Resultados.....	26
1. Colo uterino.....	27
1.1 Características gerais da amostra.....	27
1.2 Avaliação morfométrica.....	27
1.2.1 Espessura do epitélio cervical.....	27
1.2.2. Número de camadas e diâmetro das células.....	33
1.2.3 Densidade de células de Langerhans.....	34
1.2.4 Fibras colágenas.....	37
2. Esôfago.....	40
2.1 Características gerais da amostra.....	41
2.2 Avaliação morfométrica.....	41
2.2.1 Espessura do epitélio esofágico.....	41
2.2.2. Número de camadas e diâmetro das células.....	47
2.2.3 Densidade de células de Langerhans.....	48
2.2.4 Fibras colágenas.....	51
3. Pele.....	53
3.1 Características gerais da amostra.....	54
3.2 Avaliação morfométrica.....	54
3.2.1 Espessura da epiderme.....	54
3.2.2. Número de camadas e diâmetro das células.....	60
3.2.3 Densidade de células de Langerhans.....	61
3.2.4 Fibras colágenas.....	64

3.3 Dados clínicos.....	66
Discussão.....	68
Conclusões.....	77
Referências.....	79
Anexos.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CL: Células de Langerhans

DIP: Doença Infecciosa e Parasitária

dp: Desvio padrão

F: ANOVA

H: Kruskal Wallis

HAART: Terapia antiretroviral de alta potência

HE: Hematoxilina-eosina

HC: Hospital de Clínicas

HIV: Vírus da Imunodeficiência Adquirida

HPV: Papiloma Vírus Humano

IFN: Interferon

IL: Interleucina

IMC: Índice de Massa Corporal

MAC: Complexo *Mycobacterium avium*

Max: Valor máximo

Min: Valor mínimo

MG: Minas Gerais

NK: Natural Killer

OMS: Organização Mundial de Saúde

PPG: Processos Patológicos Gerais

PS: Picrosírius

r: Coeficiente de Correlação de Pearson

rS: Coeficiente de Correlação de Spearman

t: Teste “t” de Student

T: Mann Whitney

TNF: Fator de Necrose Tumoral

UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

x: Média

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados no epitélio cervical e da porcentagem de tecido fibroso de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....29
- Tabela 2.** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados no epitélio cervical e da porcentagem de tecido fibroso de acordo com a causa de morte de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, no período de 1985 a 2008.....32
- Tabela 3.** Comparação do IMC entre os diferentes tipos de causa de morte de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....33
- Tabela 4.** Comparação da densidade de células de Langerhans no epitélio cervical em relação à cor de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....37
- Tabela 5.** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados no epitélio esofágico e da porcentagem de tecido fibroso de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....42
- Tabela 6.** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados no epitélio esofágico e da porcentagem de tecido fibroso de acordo com a causa de morte de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, no período de 1985 a 2008.....45
- Tabela 7.** Comparação do IMC entre os diferentes tipos de causa de morte de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....46

- Tabela 8.** Comparação da densidade de células de Langerhans no esôfago em relação à cor de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....50
- Tabela 9.** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados na epiderme e na derme de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....55
- Tabela 10.** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados na epiderme e na derme de acordo com a causa de morte de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, no período de 1985 a 2008.....58
- Tabela 11.** Comparação do IMC entre os diferentes tipos de causa de morte de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....59
- Tabela 12.** Comparação da densidade de células de Langerhans da epiderme em relação à cor de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....63
- Tabela 13.** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados na epiderme e na derme de 11 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com AIDS, submetidas ou não à terapia antiretroviral, no período de 1985 a 2008.....67

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Mensuração de epitélios através do sistema analisador de imagens Image J[®] de pacientes autopsiadas sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....21
- Figura 2.** Mensuração da porcentagem de fibrose na camada subepitelial do esôfago, através do sistema analisador de imagens Image J[®], de pacientes autopsiadas sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....22
- Figura 3.** Epitélio cervical de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....30
- Figura 4.** Correlação entre a espessura do epitélio cervical e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....31
- Figura 5.** Correlação entre a espessura do epitélio cervical e o IMC de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....31
- Figura 6.** Correlação entre o número de camadas de células do epitélio cervical e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....34
- Figura 7.** Correlação entre o número de camadas de células do epitélio cervical e o IMC de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....34
- Figura 8.** Identificação de células de Langerhans no epitélio cervical através de técnica de imunohistoquímica, de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....36

Figura 9. Correlação entre a densidade de células de Langerhans no epitélio cervical e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....	37
Figura 10. Visualização de tecido fibroso no estroma cervical de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....	39
Figura 11 Correlação entre a porcentagem de tecido fibroso no colo uterino e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....	38
Figura 12 Epitélio esofágiano de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....	43
Figura 13 Correlação entre a espessura do epitélio esofágiano e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....	44
Figura 14 Correlação entre a espessura do epitélio esofágiano e o IMC de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....	44
Figura 15 Correlação entre o número de camadas de células do epitélio esofágiano e o IMC de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....	47
Figura 16 Identificação de células de Langerhans através de técnica de imunohistoquímica no epitélio esofágiano de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....	49

- Figura 17** Correlação entre a densidade de células de Langerhans alteradas no epitélio esofágico e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....50
- Figura 18** Correlação entre a porcentagem de tecido fibroso no esôfago e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....51
- Figura 19** Visualização de tecido fibroso na camada subepitelial do esôfago de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....52
- Figura 20** Epiderme de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....56
- Figura 21** Correlação entre a espessura da epiderme e a idade de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....57
- Figura 22** Correlação entre a espessura da epiderme e o IMC de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....57
- Figura 23** Correlação entre o número de camadas de células da epiderme e a idade de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....60
- Figura 24** Correlação entre o número de camadas de células da epiderme e o IMC de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....60

- Figura 25** Identificação de células de Langerhans na epiderme através de técnica de imunohistoquímica, de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....62
- Figura 26** Correlação entre a densidade de células de Langerhans alteradas e a idade de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....63
- Figura 27** Correlação entre a porcentagem de tecido fibroso na derme e a idade de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.....65
- Figura 28** Visualização de tecido fibroso na derme de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.....64

RESUMO

Dados epidemiológicos têm demonstrado uma incidência progressiva da infecção pelo HIV, sendo que a maior parte dos casos notificados da doença está associada à via de transmissão heterossexual. O aumento dessa via de transmissão resulta em um crescimento de casos em mulheres. Epitélios pavimentosos estratificados, como da pele, do esôfago e da porção externa do colo uterino freqüentemente são acometidos pela AIDS. O objetivo desse trabalho foi analisar, através de métodos histopatológicos e morfométricos e imunohistoquímicos, as características do epitélio cervical, esofagiano e da epiderme de mulheres autopsiadas com AIDS. Foram revistos protocolos de autópsias realizadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, de 1985 à 2008. Foram selecionadas mulheres com ou sem AIDS, pareadas de acordo com a idade, a cor e o índice de massa corporal (IMC). Foram colhidos, 29 fragmentos de colo uterino, 29 de esôfago e 28 de pele. Na morfometria da espessura dos epitélios, número de camadas e tamanho de células e porcentagem de tecido fibroso, foi utilizado o sistema analisador de imagens Image J. A medida da espessura dos epitélios analisados foi expressa em μm e estimada realizando-se 5 medidas por campo. O número de células no epitélio foi estimado através da contagem das células que coincidem com as linhas utilizadas para a mensuração da espessura, e o diâmetro das células foi obtido dividindo-se o valor da espessura pelo número de camadas de células. As mulheres com AIDS apresentaram uma diminuição significativa da espessura, do número de camadas e diâmetro de células no epitélio cervical, esofagiano e da epiderme. A espessura dos epitélios se mostrou correlacionada negativamente com a idade e positivamente com o IMC. A densidade de células de Langerhans (CL) nos três epitélios analisados foi significativamente menor no grupo com AIDS. A densidade de CL alteradas foi maior entre as mulheres acometidas pela retrovírose, havendo uma correlação positiva entre a densidade dessas células e a idade. A porcentagem de tecido fibroso foi maior no grupo com AIDS. As pacientes que fizeram uso de terapia antiretroviral apresentaram uma redução significativa na espessura, número de camadas de células, densidade de CL e porcentagem de tecido fibroso. Concluimos que, provavelmente a AIDS cause alterações na estrutura dos epitélios avaliados e da matriz extracelular, contribuindo para alterações da imunidade local e sistêmica, o que favorece o aparecimento de sinais e infecções oportunistas no colo uterino, no esôfago e na pele durante o curso da doença.

Palavras-chave: AIDS, atrofia, epitélios, mulheres.

ABSTRACT

Epidemic data have been demonstrating a progressive incidence of the infection for HIV, and most of the notified cases of the disease are associated to the road of heterosexual transmission. The increase of that transmission road results in a substantial growth of cases in women. Stratified squamous epithelium, as presents in the skin, in the esophagus and in the portion it expresses of the uterine cervix, frequently they are attacked by AIDS. The aim of this study was to analyze, through histopathologic, morphometric and immunochemistic methods, the characteristics of the cervical epithelium, esophagic and epidermis of women autopsieds with AIDS. Protocols of autopsies were reviewed accomplished at the Clinics Hospital of the Triângulo Mineiro Federal University, in the period from 1985 at 2008. Women were selected with or without AIDS, paired in agreement with the age, the color and the body mass index (BMI). They were recovered, 29 fragments of uterine cervix, 29 of esophagus and 28 fragments of skin. In the morphometry in the thickness of epithelia, number of layers and size of cells and fibrosis percentage, the analyzing system of images Image J[®] was used. The measurement of the thickness of the epithelia was expressed in μm and dear taking place 5 measured by field. The number of cells in the epithelium was estimated by counting the cells that coincided with the lines used for the measurement of its thickness. The diameter of the cells was obtained dividing the value of the thickness by the number of cells. The women with AIDS presented a significant decrease of the thickness, of the number of layers and diameter of cells in the cervical epithelium, esophagic and of the epidermis. The thickness of the epithelia was correlated negatively with the age and positively with IMC. The density of Langerhans cells (LC), in the three analyzed epithelia, it was significantly smaller in the group with AIDS. The density of altered LC was larger among the women attacked by the retrovirose, having a positive correlation between the density of those cells and the age. The fibrosis percentage was larger in the group with AIDS. The patients that made use of therapy antiretroviral presented a significant reduction in the thickness, number of layers of cells, density of CL and fibrosis percentage. We concluded that, probably AIDS causes alterations in the epithelia structure and of the head office extracellular, contributing to alterations of the local and systemic immunity, what favors the emergence of signs and infections opportunists in the uterine cervix, in the esophagus and in the skin during the course of the disease.

Keywords: AIDS, atrophy, epithelium, women.

Introdução



1. A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A identificação, em 1981, da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) tornou-se um marco na história da humanidade. Nessa época, a doença foi caracterizada por uma profunda imunossupressão com evolução progressiva e fatal (CDC, 2002). A AIDS é uma doença clínica, que apresenta um conjunto de sintomas e infecções decorrentes de um colapso das defesas do hospedeiro e do aumento do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) no plasma sanguíneo (Kumar, Abbas e Fausto, 2005).

Atualmente, estima-se que existam no mundo mais de 42 milhões de pessoas infectadas, entre crianças e adultos e que, aproximadamente, 15.000 novas infecções ocorram a cada dia (Petersen, 2004). No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, mais de 600.000 brasileiros se encontram infectados com HIV/AIDS, e somente no ano de 2006, 13.214 novos casos foram diagnosticados no país (Ministério da Saúde, 2006).

A infecção pelo HIV e a AIDS representam um fenômeno global, dinâmico e instável, cuja a forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros determinantes, do comportamento individual e coletivo. Destaca-se entre as enfermidades infecciosas emergentes pela grande magnitude e extensão dos danos causados às populações (Brito, Castilho e Szwarcwald, 2000).

Inicialmente o segmento populacional mais atingido na infecção pelo HIV era constituído de homossexuais e bissexuais masculinos. Entretanto, uma mudança de comportamento no sentido de práticas sexuais mais seguras reduziu a participação dessas subcategorias de exposição entre os casos notificados (Brito, Castilho e Szwarcwald, 2000).

Na infecção pelo HIV, o vírus penetra no hospedeiro através de soluções de continuidade, principalmente pelo contato com a mucosa genital, retal ou oral, ricas em células dendríticas, e sua replicação persiste nos tecidos linfóides. O HIV é um vírus do tipo RNA da família *Retroviridae*, subfamília *Lentivirinae*. Pertence ao grupo de vírus citopáticos, os quais necessitam da enzima transcriptase reversa para se multiplicarem. Essa enzima é responsável pela transcrição do RNA viral para uma fita de DNA, que poderá se integrar ao genoma do hospedeiro. Esse retrovírus tem a capacidade de infectar linfócitos do tipo T CD4+, causando a destruição da célula através de seu mecanismo de multiplicação. Com níveis reduzidos de CD4+ aparecem as doenças oportunistas, e abaixo de 200 células/ μ L ou o desenvolvimento de uma das doenças definidoras da síndrome independente da contagem de células CD4+, tem-se o quadro de AIDS (CDC, 2002).

O período entre a aquisição do HIV e a manifestação da síndrome pode durar alguns anos e o indivíduo portador do vírus muitas vezes permanece assintomático (Canini *et al.*, 2004), facilitando a transmissão da doença. Estabelecido o quadro de AIDS, há uma tendência ao desenvolvimento de linfadenopatias, lesões neurológicas, susceptibilidade aumentada a neoplasias e a infecções oportunistas, além de quadros de desnutrição (Levy, 2006).

A situação da AIDS no Brasil vem, ao longo do tempo, sofrendo transformações em seu perfil epidemiológico. Têm sido observadas tendências de interiorização, heterossexualização, feminização e pauperização da endemia (Brito, Castilho e Szwarcwald, 2000). Dados epidemiológicos têm demonstrado uma incidência progressiva da infecção pelo HIV, sendo que a maior parte dos casos notificados da doença está associada à via de transmissão heterossexual (Ministério da Saúde, 2004).

O aumento dessa via de transmissão resulta em um crescimento substancial de casos em mulheres, o que vem sendo apontado como o mais importante fenômeno da endemia no país (Brito, Castilho e Szwarcwald, 2000). Em 1983, o número de casos no Brasil

correspondia à proporção de 40 homens para uma mulher; a partir de 1998, vem se mantendo em 2:1, com fortes tendências a tornar-se 1:1 (Ministério da Saúde, 2004). Além disso, a transmissão homem/mulher é mais efetiva, uma vez que elas podem ser receptivas ao sêmen e pelo fato do vírus apresentar-se em quantidade significativamente maior neste líquido, quando comparado ao conteúdo vaginal (Osmond, 1990).

Nos primeiros anos da infecção pelo HIV, o acompanhamento terapêutico de pacientes com AIDS se restringia ao tratamento ou controle de infecções oportunistas (Brito, Castilho e Szwarcwald, 2005). A introdução da terapia anti-retroviral de alta potência (HAART) ocorrida na década de 90, trouxe novos efeitos como a redução da replicação viral, o aumento do número e a melhora da função de linfócitos T CD4⁺, a re-estabilização das defesas do indivíduo e o aumento das possibilidades de sobrevivência (Lederman e Valdez, 2000). Somadas às ações de prevenção e controle da infecção pelo HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis, essas medidas resultaram em uma diminuição da morbimortalidade relacionada à AIDS (Dourado *et al.*, 2006). Houve uma redução da incidência de infecções oportunistas, do número e da duração das internações hospitalares associadas a eventos infecciosos de indivíduos que vivem com o HIV/AIDS (Candiani *et al.*, 2007).

Apesar da AIDS ser ainda uma doença incurável, os avanços tecnológicos e o melhor conhecimento da etiopatogenia da síndrome permitiram o surgimento de novas propostas de intervenções diagnósticas, profiláticas e terapêuticas, às quais pode ser atribuído o expressivo aumento de expectativa de vida dos portadores do HIV/AIDS, passando a se configurar como uma doença crônica (Brito, Castilho e Szwarcwald, 2005; Reis e Gir, 2005).

2. A subnutrição associada ao HIV

A subnutrição é uma complicação comum em infecções pelo HIV e possui uma função importante e independente na morbidade e mortalidade. A patogenia da desnutrição é multifatorial e relacionada com processos patológicos que afetam tanto a entrada como a absorção de nutrientes ou o metabolismo intermediário (Kotler, 1998, 2000).

Existem várias razões possíveis para a desnutrição em indivíduos infectados com o HIV. Entre elas, o desenvolvimento de patógenos locais na cavidade oral ou esôfago, as doenças do sistema nervoso central afetando mecanismos de alimentação ou percepção da fome, a anorexia secundária decorrente de infecção sistêmica, a má absorção, o uso de medicamentos e os fatores sociais (Kotler, 1998, 2000). Além disso, pacientes com AIDS são mais suscetíveis às infecções e conseqüentemente aos processos inflamatórios. Durante esses processos ocorre um aumento na síntese de inúmeros mediadores imunológicos de resposta pró-inflamatória, sendo que alguns deles como o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) e as Interleucinas-1 e 6 (IL-1 e IL-6) provocam redução do apetite (Garófolo e Petrilli, 2006), o que pode contribuir para a caquexia, freqüente em pacientes com AIDS.

A ativação e manutenção do sistema imune durante infecções requerem um aumento do consumo energético (Schaible e Kaufmann, 2007). Segundo a Organização Mundial de Saúde, as exigências energéticas de indivíduos infectados com o HIV aumentam em 10% no momento da infecção, e entre 20 e 30% com o aparecimento de doenças oportunistas (Hsu *et al.*, 2005; OMS, 2003). Sem uma dieta adequada, estes indivíduos emagrecem progressivamente.

Além de a subnutrição ser uma conseqüência da AIDS, ela predispõe os indivíduos não infectados às infecções. A debilitação do sistema imune e comprometimento da integridade da mucosa genital e digestória, aumentam a vulnerabilidade dos indivíduos subnutridos em adquirir a infecção pelo HIV (Ambrus Sr e Ambrus Jr, 2004; Gillespie e Kadiyala, 2005, Schaible e Kaufmann, 2007).

3. Acometimentos epiteliais na AIDS

Estudos prévios têm demonstrado que a infecção pelo HIV está associada com mudanças do *status* imune de superfícies de mucosas, como no intestino e no pulmão, e tais mudanças também podem ocorrer no trato genital (Olaitan *et al.*, 1996), já que pacientes infectadas com o HIV apresentam o vírus em suas secreções cervicais.

3.1. Colo uterino

O colo uterino é formado por duas regiões distintas: a ectocérvice, porção mais externa do colo, revestida por um epitélio pavimentoso estratificado; e a endocérvice, porção mais interna, revestida por um epitélio cilíndrico simples. A transição entre os dois epitélios é chamada junção escamo-colunar, e próximo a esta transição está localizada a chamada zona de transformação, importante sede de lesões pré-neoplásicas (Pudney, Quayle e Anderson, 2005).

Vários são os Processos Patológicos Gerais (PPG) e as Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) descritas no colo uterino. Destacam-se as inflamações, principalmente aquelas relacionadas às infecções pelas bactérias *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*. Estas infecções são também uma importante entidade clínica, pois permitem uma possível ascensão da infecção para o trato genital (Borisov *et al.*, 1999). E em especial, nas pacientes expostas ao HIV essas infecções poderiam facilitar a penetração do vírus, além de exercer um papel coadjuvante no desenvolvimento do câncer cervical invasivo (Guimarães *et al.*, 2007), uma das doenças definidoras da AIDS.

Desta forma, o conhecimento dos mecanismos imunes locais no trato genital torna-se importante no controle da infecção de mulheres pelo HIV. Infecções fúngicas e virais crônicas

no trato genital podem estar associadas com a infecção pelo vírus, e o fato delas ocorrerem antes do comprometimento imune pode ser um indicativo de um distúrbio da resposta imune local (Iman *et al.*, 1990; Olaitan *et al.*, 1996). Mulheres infectadas com o HIV, têm em suas secreções genitais um potencial meio de transmissão do vírus para o parceiro sexual e neonatos durante o parto (Benki *et al.*, 2006).

A quantidade de células de Langerhans (CL) em um epitélio normal do trato genital feminino é maior na vulva, seguida pelo colo uterino e pela vagina (Edwards *et al.*, 1985). Essas quantidades podem ser diminuídas nos casos de infecção pelo HIV e/ou Papiloma Vírus Humano (HPV) (Olaitan *et al.*, 1996). Mulheres HIV positivas apresentam um aumento do risco de infecção pelo HPV e desenvolvimento de lesões genitais; entretanto, a história natural da neoplasia cervical nessas pacientes permanece incerta. Uma correlação inversa entre a contagem de células CD4⁺ e a gravidade da neoplasia cervical tem sido reportada nessas pacientes, indicando a importância dessas células na imunomodulação local (Cardillo *et al.*, 2001).

3.2. Esôfago

A maioria dos pacientes com AIDS desenvolve manifestações digestórias durante o curso da doença (Tanowitz, Simon e Wittner, 1992). Dentro do tubo digestório, o esôfago é o órgão que com maior frequência é acometido por infecções oportunistas e neoplasias (Corti e Villafañe, 2003).

O esôfago se estende da faringe até o estômago, e possui aproximadamente 25cm de comprimento e um diâmetro médio de 2cm (Moore e Dalley, 2001). Possui camadas histológicas semelhantes as dos demais segmentos do trato digestório. Da região interna para a externa encontramos o epitélio pavimentoso estratificado, a lâmina própria, a muscular da

mucosa, a submucosa e a camada muscular. Esta última, na porção distal do esôfago, possui exclusivamente células musculares lisas; a porção média é composta por músculo liso e estriado esquelético, e a porção proximal possui apenas células musculares estriadas esqueléticas. A parte do esôfago que se encontra na cavidade peritoneal é recoberta por uma membrana serosa enquanto o restante é envolvido pela adventícia (Junqueira e Carneiro, 2004).

Aproximadamente 1/3 dos pacientes com AIDS desenvolvem sintomas esofágicos em algum momento do curso da doença, o que pode ter um impacto no seu estado nutricional e morbidade (Zaidi e Cervia, 2002). O aparecimento de complicações oportunistas nesse órgão é um elemento que reflete a gravidade da imunodeficiência subjacente, e em indivíduos que não recebem HAART é um indicador de pior prognóstico (Corti e Villafane, 2003).

Representam os sintomas esofagianos mais freqüentes a dor retroesternal, a disfagia e a odinofagia (Bonacine, Young e Laine, 1991; Rene *et al.*, 1989). As causas mais freqüentes de disfagia e odinofagia são infecções por *Candida sp.*, *Citomegalovirus*, *Herpes simplex*, *Papiloma vírus humano*, complexo *Mycobacterium avium* (MAC), *Histoplasma sp.*, além de úlceras idiopáticas e neoplasias (Chris e Forsmark, 1993).

A candidíase é a causa mais comum de doenças esofagianas em indivíduos com AIDS, e processos esofagianos causados por fungos diferentes de *Candida sp.* são raros (Bonacine, Young e Laine, 1991; Wilcox e Mönkemüller, 1998). Bactérias não são agentes etiológicos freqüentes de esofagites em indivíduos com AIDS, mas já foram descritas infecções por complexo MAC, *Mycobacterium tuberculosis*, *Rochalimaea henselae* e *Nocardia* (Chang, Drachenberg e James, 1996; El-Serag e Johnston, 1997).

3.3 Pele

As doenças tegumentares têm sido descritas com relativa frequência em pacientes infectados pelo HIV. Tais afecções têm sido detectadas em mais de 90% dos indivíduos HIV positivos (Goldstein *et al.*, 1997; Memar *et al.*, 1995), especialmente nos países onde a HAART não está total ou amplamente disponível (Ramdial, 2000), muitas vezes constituindo os primeiros sinais clínicos da doença (Aftergut e Cockerell, 1999). As manifestações cutâneo-mucosas podem aparecer mesmo antes da síndrome propriamente dita, com características que sugerem soropositividade (Matos, 1997), principalmente quando se acompanham de outros sinais clínicos e de dados epidemiológicos suspeitos (Gomides *et al.*, 2002; Katz *et al.*, 1986).

A pele é o maior órgão do corpo, e representa cerca de 15% do peso corporal do adulto, exercendo várias funções relacionadas a proteção contra agressões externas de origem física, química e biológica, devido a sua estrutura elaborada, associando tecidos de várias origens embriológicas. Estes tecidos estão organizados em duas camadas da base para a superfície: derme e epiderme (Kanitakis, 2002).

A derme é um tecido de conexão compressivo e elástico, que protege a epiderme, seus apêndices, vasos sanguíneos e plexos nervosos, e é constituída por células, fibras e uma matriz de preenchimento. A epiderme é um epitélio estratificado que se renova continuamente. Em sua maioria (90 a 95%) é constituída por ceratinócitos e 5 a 10% corresponde a CL, melanócitos e células de Merkel. Estas células estão dispostas em camadas contínuas que compreendem a camada basal, espinhosa, granular e córnea. Na epiderme encontram-se ainda a parte superior de glândulas sudoríparas e os folículos pilosos. A espessura média da epiderme é de 100 μm , variando de 50 μm nas pálpebras a 1mm nas palmas das mãos e planta dos pés (Kanitakis, 2002).

Uma desregulação do sistema imune da pele pode ser a primeira razão para o aumento de desordens cutâneas em pacientes HIV positivos (Henry e Tschachler, 1996). As doenças tegumentares associadas à infecção pelo vírus apresentam-se de forma exuberante e atípica (Aftergut e Cockerell, 1999), de natureza diversa, podendo ter caráter neoplásico, infeccioso ou inflamatório (Gomides *et al.*, 2002).

As manifestações dérmicas têm sido usadas como um indicador clínico do estágio de infecção pelo HIV e a associação entre algumas dessas doenças e a contagem de células CD4⁺ têm sido estabelecida, havendo uma relação inversa entre a deteriorização da função imune (contagem de células CD4⁺) e a intensidade e gravidade das doenças cutâneas (Bakari *et al.*, 2003; Kumarasamy *et al.*, 2000; Yazdanpanah *et al.*, 2001). Estas manifestações não apenas atuam como marcadores, mas refletem o estado imunológico do paciente, uma vez que são vistas em todos os estágios da AIDS (Raju *et al.*, 2005).

Os principais agentes causadores de doenças cutâneas associadas com HIV/AIDS incluem o *Herpes zoster*, o molusco contagioso, o *Herpes simplex*, o estafilococos e o *Treponema pallidum* (Raju *et al.*, 2005).

A neoplasia mais comum associada com a AIDS é o Sarcoma de Kaposi. Nos indivíduos infectados pelo HIV, o tumor geralmente é difuso, afetando a pele, mucosas, trato gastrointestinal, linfonodos e pulmões. A patogenia do Sarcoma de Kaposi, bem como a natureza das células tumorais indiferenciadas, permanece incerta. Entretanto, as evidências atuais favorecem uma neoplasia de células mesenquimatosas primitivas ou endoteliais, associada a vírus, cuja evolução é acentuadamente influenciada pelo estado imunológico do indivíduo (Garman e Tyring, 2002).

4. Células de Langerhans

As CL são originárias de células-tronco hematopoiéticas que migram e residem na maioria dos epitélios pavimentosos, como no colo uterino, no esôfago e na pele (Charton-Bain *et al.*, 1998; Szarewski *et al.*, 2001). São um tipo de células dendríticas, que se interdigitam entre as células epiteliais, exibindo funções que envolvem apresentação de antígeno e estimulação de resposta T dependente (Ximenes Filho *et al.*, 2004). Sua morfologia varia de acordo com seu estágio de maturação, sendo que as CL maduras caracterizam-se por uma forma irregular, estrelada, exibindo prolongamentos citoplasmáticos longos e delgados que partem do corpo celular seguindo direções variadas. Já as imaturas apresentam-se com morfologia arredondada e prolongamentos citoplasmáticos curtos (Ardavin *et al.*, 2001; Cirrincione *et al.*, 2002; Keller, 2001).

Como a maior parte dos casos de contaminação pelo HIV está associada à via de transmissão heterossexual, e o vírus HIV precisa atravessar a superfície de mucosas para alcançar locais mais adequados para sua replicação, as CL possuem um importante papel nos estágios iniciais da infecção (Piguet e Blauvelt, 2002). Isso acontece porque as células imaturas possuem um sistema endocítico altamente ativo, com a função de processamento antigênico (Garret *et al.*, 2000; Pierre e Mellman, 1998; Turley *et al.*, 2000). Após o contato com o antígeno, são ativadas e se tornam células apresentadoras de antígenos maduras (Piguet e Blauvelt, 2002).

5. A autópsia na infecção HIV/AIDS

Para melhor compreensão do curso natural da AIDS e das alterações associadas, vários estudos têm sido realizados em todo o mundo. Neste contexto, a autópsia é um importante meio de compreender o curso natural e o espectro das doenças. Muitos indivíduos acometidos pelo vírus HIV/AIDS são diagnosticados tardiamente, e as doenças oportunistas muitas vezes

não são relacionadas com a infecção em vida (Cury *et al.*, 2003; Satynarayana *et al.*, 2003). Além da análise da frequência das doenças associadas a AIDS através dos anos, em síntese, a autópsia contribui para o entendimento da doença, para a prevenção, o diagnóstico clínico e o manejo dos pacientes com AIDS (Kaiser *et al.*, 2000; Masliah *et al.*, 2000).

Em estudos anteriores abordando o colo uterino de mulheres HIV positivas autopsiadas, foi observado que essas mulheres possuem um epitélio cervical mais delgado em comparação com mulheres HIV negativas (Guimarães *et al.*, 2007). Tendo em vista a escassez de estudos sobre as alterações morfológicas em epitélios frequentemente acometidos pela AIDS, e dada à semelhança histológica entre a pele, o esôfago e o epitélio que reveste a porção externa do colo uterino, esperamos com este estudo saber se a diminuição da espessura do epitélio ocorre apenas no colo uterino ou em outros locais do organismo e se a espessura está relacionada com o estado nutricional, e com alterações no número de CL, células envolvidas na imunidade local. Desta forma, os resultados obtidos neste estudo visam fornecer bases científicas para uma melhor compreensão do microambiente local, orientação clínica e o desenvolvimento de terapias que visem à redução de complicações uterinas, esofagianas e dérmicas na infecção pelo vírus HIV.



Hipótese

Há uma diminuição dos parâmetros morfométricos do epitélio cervical, esofágico e da epiderme, espessura epitelial, número de camada e diâmetro das células, e um aumento da porcentagem de tecido fibroso em mulheres com AIDS. Entendemos que a imunossupressão causada pelo vírus HIV concomitante às doenças infecciosas pode estar relacionada ao déficit no estado nutricional levando a uma diminuição desses epitélios.

Objetivos



Objetivo Geral

Analisar, através de métodos histopatológicos e morfométricos e imunohistoquímicos, as características do epitélio cervical, do esofágico e da epiderme de mulheres autopsiadas com AIDS.

Objetivos Específicos

I – Comparar a espessura do epitélio, número de camadas e tamanho de células do colo uterino, do esôfago e da pele de mulheres com ou sem AIDS;

II – Comparar a quantidade de células de Langerhans totais e alteradas nos diferentes epitélios de mulheres com ou sem AIDS;

III - Comparar a porcentagem de tecido fibroso na camada subepitelial do colo uterino, do esôfago e da pele de mulheres com ou sem AIDS;

III – Correlacionar os objetivos anteriores com a idade, o estado nutricional, e associar com a causa de morte das mulheres com ou sem AIDS.

Casuística e Métodos



1. Dados gerais da amostra

Foram avaliados retrospectivamente 1.134 protocolos de autópsias, realizadas pela Disciplina de Patologia Geral, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC/UFTM), Uberaba, Minas Gerais, no período de 1985 a 2008. A partir desses protocolos, foram incluídos indivíduos do gênero feminino, com idade entre 18 e 54 anos, com o diagnóstico de AIDS. Para critérios de comparação foi selecionado um grupo de mulheres autopsiadas no mesmo período, sem AIDS, pareado de acordo com a idade, a cor e com o Índice de Massa Corporal (IMC). Na autópsia, como evidência de imunodeficiência, faz-se necessária pelo menos uma das doenças indicativas de AIDS:

- Câncer cervical invasivo;
- Candidíase de esôfago, traquéia, brônquios ou pulmões;
- Citomegalovirose em qualquer outro local que não seja o fígado, baço e linfonodos;
- Criptococose extrapulmonar;
- Criptosporidiose intestinal;
- Herpes simples mucocutâneo;
- Histoplamose disseminada;
- Isosporidiose intestinal;
- Leucoencefalopatia multifocal;
- Linfoma não Hodgkin (Ministério da Saúde, 2004).

Os casos em que os protocolos e as autópsias encontravam-se incompletos, pacientes

com idade inferior a 18 anos ou superior a 54 anos foram excluídos deste estudo. Para a análise do IMC, foram usadas como critério de exclusão as doenças que poderiam interferir no peso corporal, tais como: cirrose, esquistossomose, ascite, edema e insuficiência cardíaca congestiva.

O estado nutricional foi estabelecido de acordo IMC, calculado pela relação entre o peso corporal (kg) e o quadrado da altura (m). As pacientes com o IMC abaixo de 18,5 kg/m² foram consideradas subnutridas, e acima deste valor, normonutridas (Fezeu *et al.*, 2006).

Informações relativas à idade, à cor (branca ou não branca), à causa de morte, ao peso corporal, à altura, ao IMC, e às alterações descritas no colo uterino, no esôfago e na pele foram registradas. Somente das pacientes que tiveram sua pele analisada foi possível recuperar, do prontuário clínico, dados relativos à contagem de células CD4⁺ e CD8⁺, à carga viral, e ao uso de HAART.

1.1 Colo uterino

Das 29 pacientes que tiveram seu colo uterino selecionado neste estudo, 15 eram mulheres sem AIDS 14 com AIDS (Anexo 2).

1.2 Esôfago

Dos 29 fragmentos de esôfago selecionados, 12 se referiam a mulheres com AIDS e 17 a mulheres não acometidas pela retrovirose (Anexo 3). Os casos em que as pacientes apresentavam doença de Chagas ou cirrose em ambos os grupos e as que apresentavam esofagite no grupo sem AIDS foram excluídos.

1.3 Pele

Dos 28 fragmentos de pele que se enquadraram neste estudo, 14 se referiam a

mulheres com AIDS e 14 a mulheres sem AIDS (Anexo 4).

2. Causas de morte

As causas de morte foram agrupadas em cardiovascular, infecciosa, digestiva, neoplásica e outras (Kohn, 1982; Reis *et al.*, 1995). Para o agrupamento dessas causas foi considerada no laudo de autópsia a descrição do processo que atuou como determinante para a causa de morte.

3. Preparação do material

Foram colhidos, separadamente, fragmentos de colo uterino, esôfago e pele que se encontravam armazenados no arquivo de peças da Disciplina de Patologia Geral – UFTM.

Foi realizada uma secção mediana no colo uterino de aproximadamente 3mm de espessura. O esôfago foi seccionado transversalmente em sua porção média, e o fragmento de pele retirado da parede torácica. A escolha da referida região da pele deu-se para evitar áreas expostas ao sol ou a atritos, evitando áreas do corpo mais susceptíveis às agressões que pudessem interferir nos resultados.

Os fragmentos que se encontravam fixados em formaldeído 10% foram desidratados em álcoois com concentrações crescentes (70 a 100%), diafanizados em xilol e incluídos em parafina. Foram confeccionadas lâminas em cortes seriados com 4 μ m de espessura. Os fragmentos foram capturados em lâminas de vidro com poli-l lisina[®] e processados para a histoquímica e imunohistoquímica.

Para a análise histoquímica as seguintes colorações foram realizadas: hematoxilina-eosina (HE) e picrossírius (PS).

4. Análise morfométrica

Para a análise morfométrica da espessura, do número de camadas e diâmetro das células do epitélio cervical, do esofágiano e da epiderme, e a porcentagem de tecido fibroso, a imagem dos campos foi capturada utilizando-se uma câmara de vídeo acoplada a um microscópio de luz comum e sua análise se fez através de um sistema analisador de imagens interativo Image J[®].

Na análise da espessura dos epitélios, foi capturada e quantificada toda a extensão dos cortes, sendo que o número de campos capturados em cada fragmento variou de 18 a 40 campos. Foram utilizadas as objetivas de 5x (aumento final de 200x), 10x (aumento final de 400x), 20x (aumento final de 800x) e 40x (aumento final de 1600x). A escolha da objetiva variou de maneira inversamente proporcional a espessura do epitélio.

A medida da espessura dos epitélios analisados foi expressa em μm e estimada realizando-se 5 medidas por campo, uma medida central, duas nas extremidades e duas de pontos equidistantes entre a medida central e da extremidade (Figura 01).

O número de células no epitélio foi estimado através da contagem das células que coincidiam com as linhas utilizadas para a mensuração de sua espessura. O diâmetro das células foi obtido dividindo-se o valor da espessura pelo número de camadas de células.

Para a quantificação do tecido fibroso, as lâminas coradas pelo PS foram examinadas sob luz polarizada, com objetiva de 5x e aumento final de 200x. A imagem digitalizada mostrava a área constituída de colágeno, com aspecto birrefringente, e coloração avermelhada. O colágeno foi marcado pelo observador para obtenção do percentual de fibrose por área de campo analisado (Figura 02).

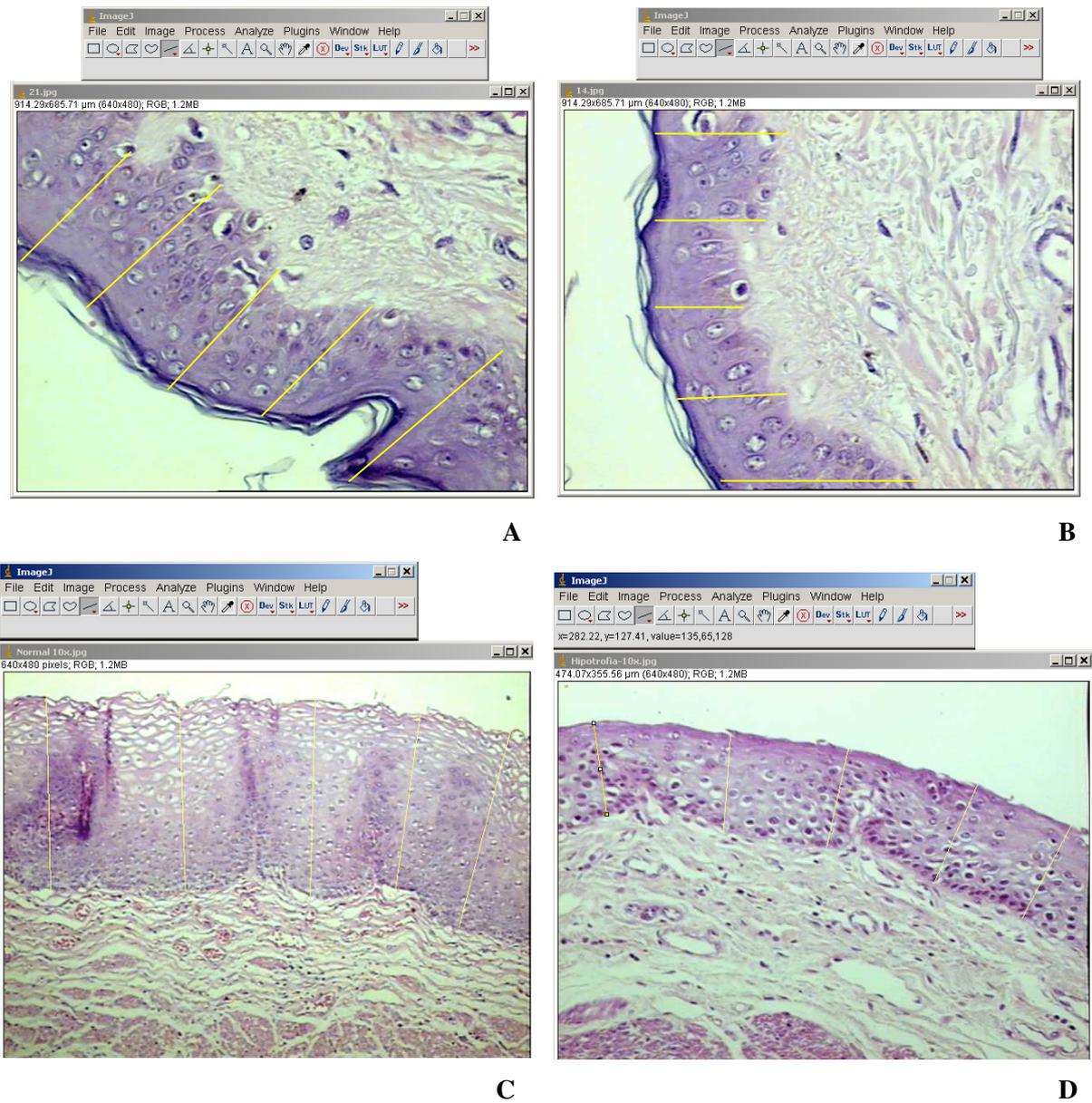


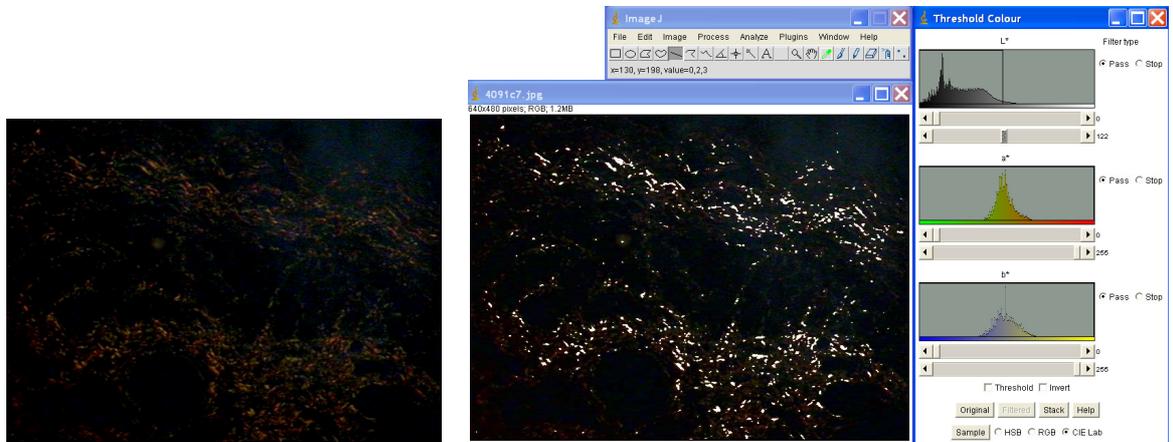
Figura 01 Mensuração de epitélios através do sistema analisador de imagens Image J[®] de pacientes autopsiadas sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

A: Epiderme de paciente sem AIDS (HE, 400X).

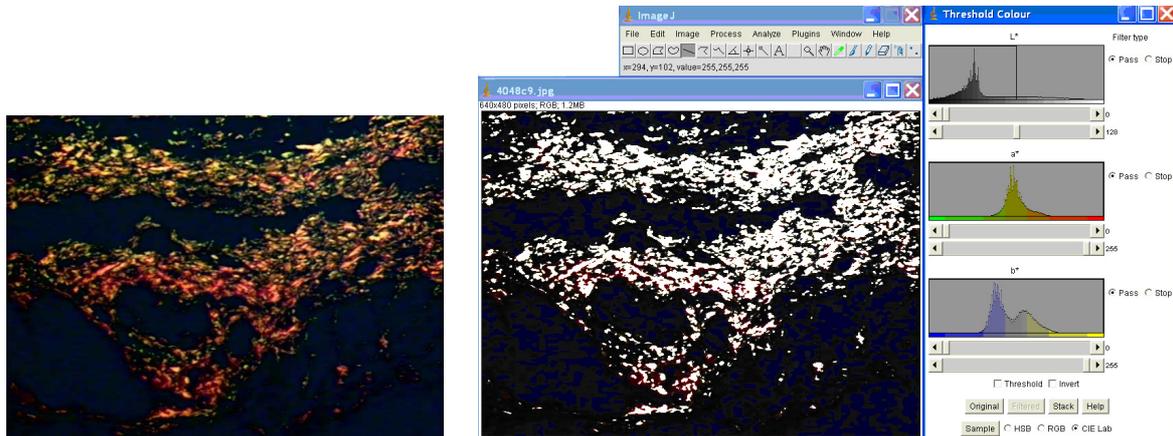
B: Epiderme de pacientes com AIDS (HE, 400X).

C: Epitélio esofágiano de paciente sem AIDS (HE, 400X).

D: Epitélio esofágiano de paciente com AIDS (HE, 400X).



A



B

Figura 02 Mensuração da porcentagem de tecido fibroso na camada subepitelial do esôfago, através do sistema analisador de imagens Image J[®], de pacientes autopsiadas sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

A: Paciente sem AIDS (PS, 100X).

B: Paciente com AIDS (PS, 100X).

5. Imunohistoquímica

Para a avaliação das CL foi utilizado o anticorpo anti S-100 (Dako®). Os cortes de 4µm foram fixados nas lâminas com poli-L lisina®, posteriormente desparafinizados em xilol e hidratados em álcoois com concentrações decrescentes até água destilada. No processo de recuperação antigênica foi utilizado o tampão citrato, no qual os fragmentos permaneceram vinte minutos em estufa a 97°C, e depois foram resfriados em temperatura ambiente pelo mesmo tempo.

Foram realizados banhos com tampão PBS 0,05m + Triton x-100 0,05%. O anticorpo primário foi colocado sobre as lâminas por doze horas. O material foi lavado novamente com PBS 0,05m + Triton x-100 0,05% e incubado com anticorpo secundário (Isab+system-hrp-Dako®) por duas horas. O complexo estreptavidina-biotina (Isab+system-hrp-Dako®) ficou agindo por 30 minutos. Após esta fase, o material foi incubado com o substrato da peroxidase (DAB), a temperatura ambiente, por trinta minutos. Passado esse tempo, as lâminas foram colocadas em água destilada, processadas histologicamente e montadas em entelan.

As células marcadas positivamente na imunohistoquímica foram contadas em toda a extensão do corte e expressas em número de células/área (mm²). Em cada campo foi contado o número total de CL e quantas delas eram imaturas ou com morfologia alterada, apresentando formato arredondado e prolongamentos citoplasmáticos curtos. Desta forma, foi avaliada a porcentagem de CL total e alterada em toda a extensão do epitélio cervical, do esofágico e da epiderme.

Para o cálculo da área foi utilizada uma régua de 1000µm que permitiu obter o diâmetro da área do campo observado pela microscopia de luz. Posteriormente, foi obtida a área do campo através da fórmula $a = \pi \cdot r^2$ que em seguida foi convertida para mm².

6. Análise estatística

Para a análise estatística foi elaborada uma planilha eletrônica no programa Microsoft Excel®, e sua realização se fez através do programa SigmaStat® 2.03. A verificação da distribuição normal das variáveis quantitativas foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal foram expressas em média \pm desvio padrão ($x \pm dp$) e aquelas que apresentaram distribuição não-normal foram expressas em mediana com valores mínimo e máximo (med, min-máx). As variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal e variância homogênea foram analisadas através do teste "t" de Student (t), na comparação entre dois grupos, e do teste ANOVA (F), na comparação entre três ou mais grupos. Já as variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal e variância não-homogênea ou distribuição não-normal foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney (T), para comparação de dois grupos, e para a comparação de três ou mais grupos, foi utilizado o teste de Kruskal Wallis (H). A correlação entre duas variáveis com distribuição normal foi realizada através do teste de Pearson (r), já aquelas que apresentaram variância não normal, pelo teste de Spearman (rS). Foram considerados estatisticamente significativos os valores de "p" menores que 5% ($p < 0,05$).

7. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa do presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM (CEP/UFTM), protocolo número 902 (Anexo 1).

8. Normas para a confecção do manuscrito

Para a elaboração escrita do trabalho, foram consultadas as normas da ABNT-NBR 14724:2002, e do Curso de Pós Graduação em Patologia da UFTM.

Resultados



Resultados Colo
Uterino



1. Colo Uterino

1.1 Características gerais da amostra

Das 29 pacientes selecionadas, 15 (51,7%) se enquadraram no grupo sem AIDS e 14 (48,30%) apresentaram o diagnóstico de AIDS. A média das idades foi $34,86 \pm 8,37$ anos no grupo sem AIDS e $35,64 \pm 7,63$ anos no grupo acometido pela retrovírose. Dentre as pacientes sem AIDS, 8 (53,30%) foram classificadas como brancas e 7 (46,70%) foram consideradas não brancas. Já as pacientes com AIDS, 8 (57,10%) foram classificadas como brancas e 6 (42,90%) como não-brancas. Foi observado que o IMC das pacientes convergiu para $25,20 \pm 5,72$ kg/m² no grupo sem AIDS e para $21,19 \pm 4,36$ kg/m² no grupo com AIDS.

Dentre as 15 mulheres pertencentes ao grupo sem AIDS, 10 (66,67%) apresentaram algum tipo de alteração no colo uterino, como cervicite (13,35%), metaplasia (40,00%) e displasia (20,00%). Já no grupo com AIDS, dentre as 14 mulheres, 13 (92,85%) apresentaram alterações, podendo ser citadas, cervicite (42,85%), metaplasia (35,72%) e displasia (21,43%). Logo, o aparecimento de alterações no colo uterino foi mais frequente no grupo com AIDS.

1.2 Avaliação morfométrica

1.2.1 Espessura do epitélio cervical

A espessura do epitélio cervical foi significativamente menor no grupo com AIDS (Tabela 1, Figura 03).

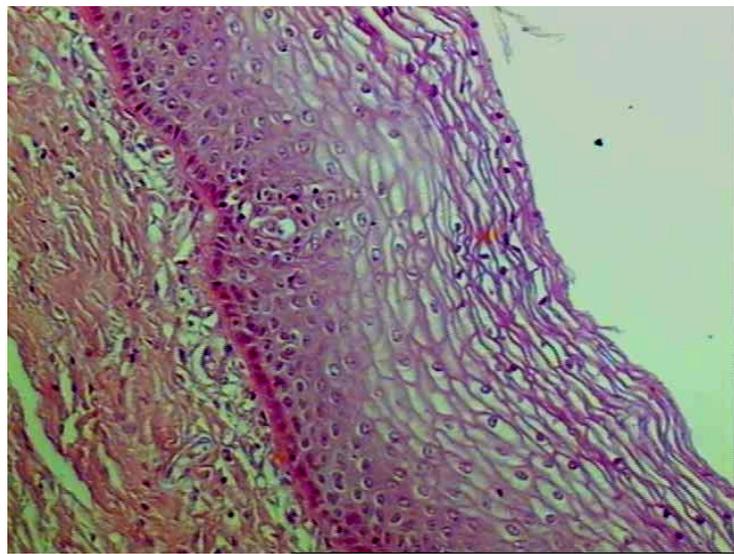
Houve correlação negativa e não significativa entre a espessura do epitélio do colo uterino e a idade das pacientes (Figura 04). Na análise da espessura do epitélio cervical e do IMC, a correlação foi positiva e não significativa (Figura 05)

A espessura do epitélio cervical foi significativamente menor nos casos com causa de morte neoplásica e digestiva (Tabela 02). Nas causas de morte neoplásica e infecciosa foi observado o menor IMC (Tabela 03).

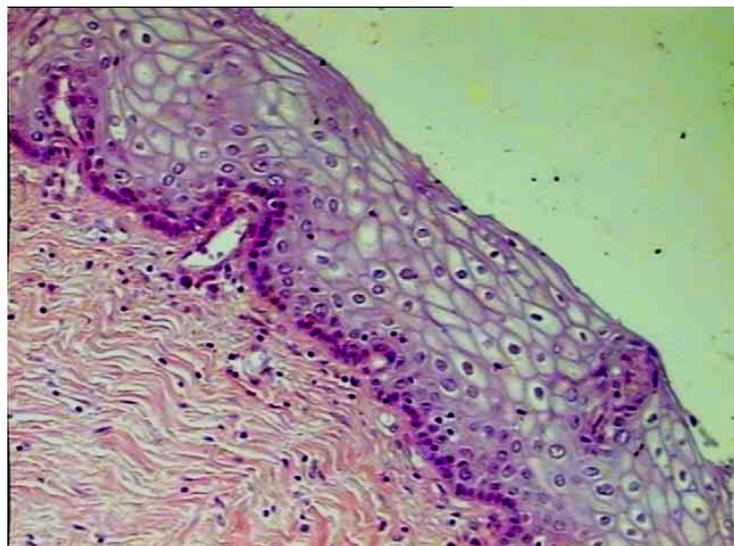
Tabela 01. Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados no epitélio cervical (espessura, número de camadas e diâmetro das células, densidade de células de Langerhans totais e alteradas) e porcentagem de tecido fibroso de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.

Grupos	n (%)	¹ Espessura do epitélio cervical (µm)	² Número de camadas de células	³ Diâmetro das células (µm)	⁴ Células de Langerhans/mm ²	⁵ Cél. Langerhans alteradas/mm ²	⁶ Porcentagem de tecido fibroso
		X ± DP ou Med (Mín - Max)					
<i>Sem AIDS</i>	15 (51,70%)	111,50 (24,59 - 382,35)	11,0 (2,00 - 35,00)	10,55 (3,98 - 26,75)	25,15 (6,28 - 276,66)	12,57 (0,00 - 125,75)	13,58 ± 4,90
<i>Com AIDS</i>	14 (48,30%)	100,75 (19,33 - 328,68)	10,0 (2,00 - 29,00)	10,33 (3,98 - 30,87)	12,57 (6,28 - 276,66)	6,28 (0,00 - 188,63)	14,15 ± 5,19
Total	29 (100%)						

¹T= 69327,500; p < 0,001, ²T = 6872825,500; p< 0,001, ³T = 6440416,000; p= 0,01, ⁴T = 11716,500; p= 0,002, ⁵T = 13669,000; p= 0,871, ⁶t = -1,515; p= 0,130



A



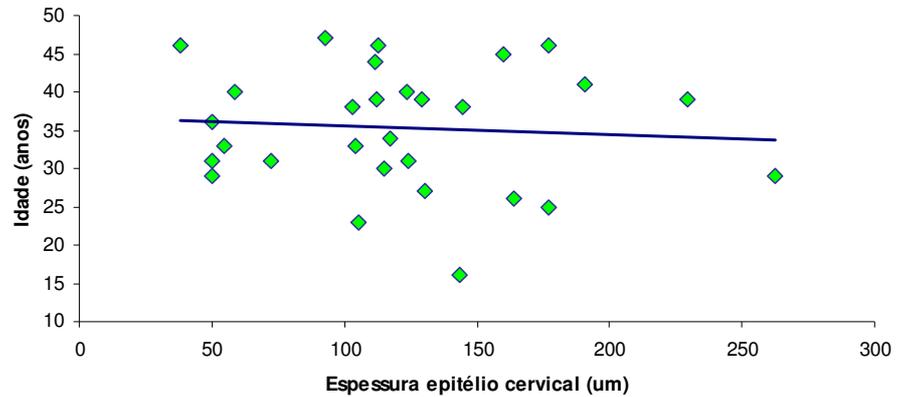
B

Figura 03. Epitélio cervical de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

A: Epitélio cervical de paciente sem AIDS (HE, 400X).

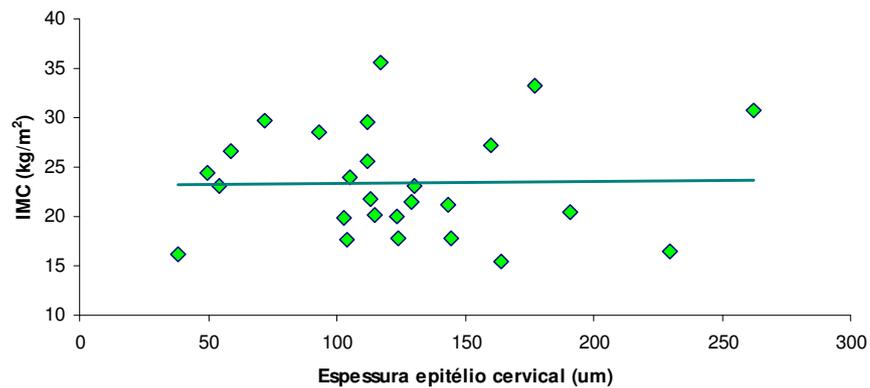
B: Epitélio cervical de paciente com AIDS (HE, 400X).

Figura 04. Correlação entre a espessura do epitélio cervical e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$$r: -0,07 ; p= 0,687$$

Figura 05. Correlação entre a espessura do epitélio cervical e o IMC de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$$r: 0,0217 ; p= 0,916$$

Tabela 02. Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados no epitélio cervical (espessura, número de camadas e diâmetro das células, densidade de células de Langerhans totais e alteradas) e porcentagem de tecido fibroso de acordo com a causa de morte de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, no período de 1985 a 2008.

Grupos	n (%)	¹ Espessura do epitélio cervical (µm)	² Número de camadas de células	³ Diâmetro das células (µm)	⁴ Células de Langerhans/mm ²	⁵ Cél. Langerhans alteradas/mm ²	⁶ Porcentagem de tecido fibroso
		Med (Min – Max)					
I	19 (65,50)	111,24 (24,82 – 353,55)	11,00 (2,00 – 31,00)	10,54 (3,98 - 30,87)	12,57 (6,28 – 37,32)	6,28 (0,00 – 31,43)	13,15 (2,10 – 28,60)
CV	4 (13,80)	134,23 (40,11 – 370,89)	14,00 (3,00 – 35,00)	10,23 (3,98 - 18,62)	40,87 (6,28 – 119,46)	12,57 (0,00 – 37,72)	16,00 (7,20 – 27,50)
D	2 (6,90)	110,99 (67,42 – 215,27)	13,00 (7,00 – 21,00)	8,54 (5,36 - 11,84)	50,30 (25,15 – 75,45)	18,86 (6,28 – 37,72)	18,00 (11,50 – 23,10)
O	3 (10,45)	131,08 (70,62 – 382,35)	13,00 (7,00 – 22,00)	10,47 (5,86 - 21,80)	188,63 (12,57 – 276,66)	88,02 (0,00 – 125,75)	7,00 (2,30 – 15,40)
N	1 (3,35)	68,81 (24,59 – 299,28)	6,00 (2,00 – 28,00)	10,99 (6,17 - 20,02)	18,86 (6,28 – 56,59)	12,57 (0,00 – 25,15)	12,20 (3,80 – 22,30)
Total	29 (100)						

¹H=297,239; p< 0,001, ²H= 378,927; p=0,365; ³H = 193,7439; p< 0,001, ⁴H=83,730; p< 0,001, ⁵H= 46,699; p< 0,001, ⁶H = 1566,867; p< 0,001

I: Infecciosa, **CV:** Cardiovascular, **D:** Digestiva, **O:** Outras, **N:** Neoplásica

Tabela 03. Comparação do IMC entre os diferentes tipos de causa de morte de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.

Grupos	n (%)	IMC (kg/m ²)
		X ± DP
I	19 (65,50)	20,92 ± 7,22
CV	4 (13,80)	23,42 ± 6,39
D	2 (6,90)	21,67 ± 7,29
O	3 (10,45)	29,14 ± 4,43
N	1 (3,35)	21,23
Total	29 (100)	

F= 1,589; p= 0,218

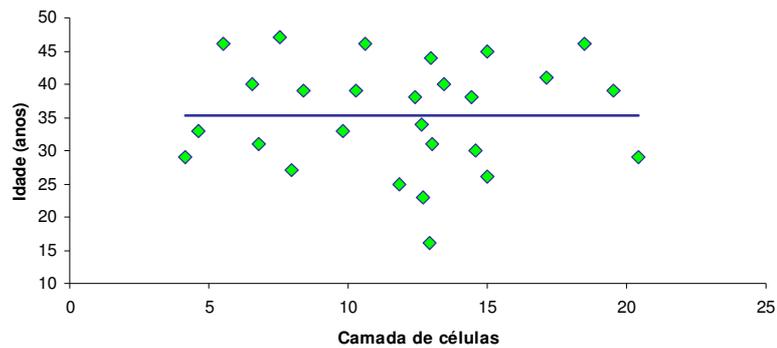
I: Infeciosa, CV: Cardiovascular, D: Digestiva, O: Outras, N: Neoplásica

1.2.2 Número de camadas e diâmetro das células

O número de camadas e o diâmetro das células do epitélio cervical foram significativamente menores no grupo com AIDS (Tabela 01).

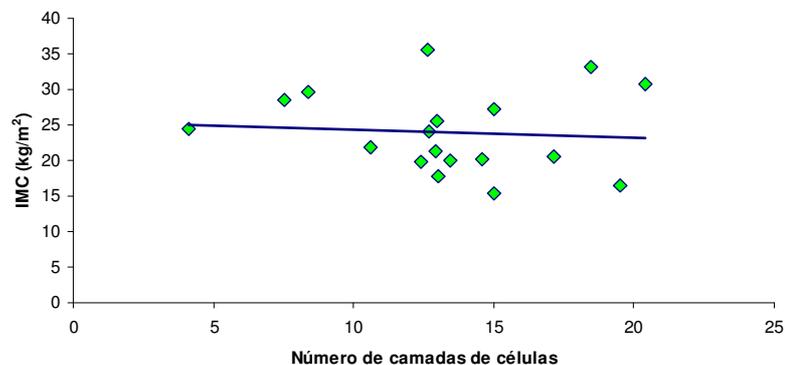
Houve correlação positiva e não significativa entre o número de camadas de células e a idade (Figura 06). A correlação entre o IMC e o número de camadas de células foi negativa e não significativa (Figura 07).

Figura 06. Correlação entre o número de camadas de células do epitélio cervical e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$r: 0,031; p= 0,899$

Figura 07. Correlação entre o número de camadas de células do epitélio cervical e o IMC de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$r: -0,080; p= 0,751$

1.2.3 Densidade de células de Langerhans

A densidade de CL no epitélio cervical foi significativamente menor nos casos com AIDS. Já a densidade de CL alteradas foi maior significativamente nos casos não acometidos pela síndrome (Tabela 01, Figura 08 setas).

Na comparação da densidade de CL de acordo com a cor, as mulheres brancas apresentaram uma densidade significativamente maior (Tabela 04). Na comparação da densidade de CL com o IMC, não houve diferença significativa ($rS: 0,332, p=0,162$). Houve uma correlação negativa e significativa entre a densidade de CL e a idade (Figura 09).

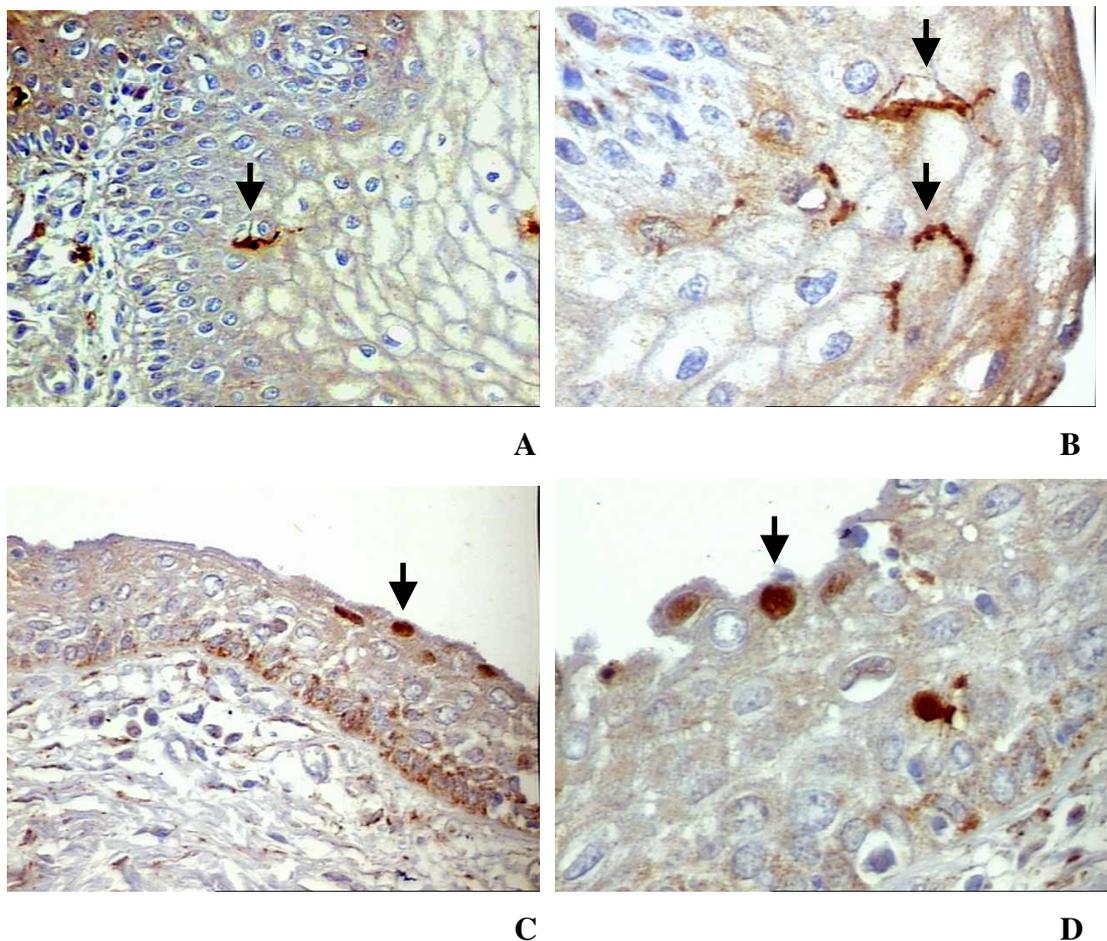


Figura 08. Identificação de células de Langerhans no epitélio cervical através de técnica de imunohistoquímica, de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

A: Epitélio cervical de paciente sem AIDS (anti S-100, 800X).

B: Epitélio cervical de paciente sem AIDS, células de Langerhans com morfologia normal (anti S-100, 1600X).

C: Epitélio cervical de paciente com AIDS (anti S-100, 800X).

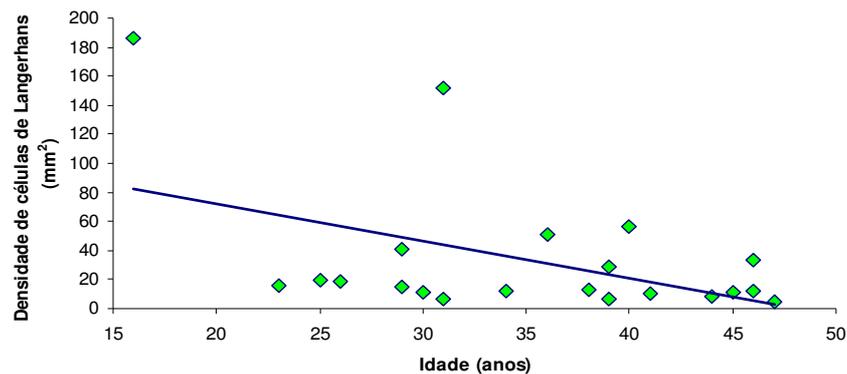
D: Epitélio cervical de paciente com AIDS, células de Langerhans com morfologia alterada (anti S-100, 1600X).

Tabela 04. Comparação da densidade de células de Langerhans no epitélio cervical em relação à cor de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.

Grupos	n (%)	Densidade de células de Langerhans (célula/mm ²)
		Mediana (Mínimo – Máximo)
Branco	16 (55,17)	25,15 (6,28 – 276,66)
Não Brancos	13 (44,83)	12,57 (6,28 – 276,66)
Total	29 (100)	

T = 14502,500; p < 0,001

Figura 09 Correlação entre a densidade de células de Langerhans totais no epitélio cervical e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.

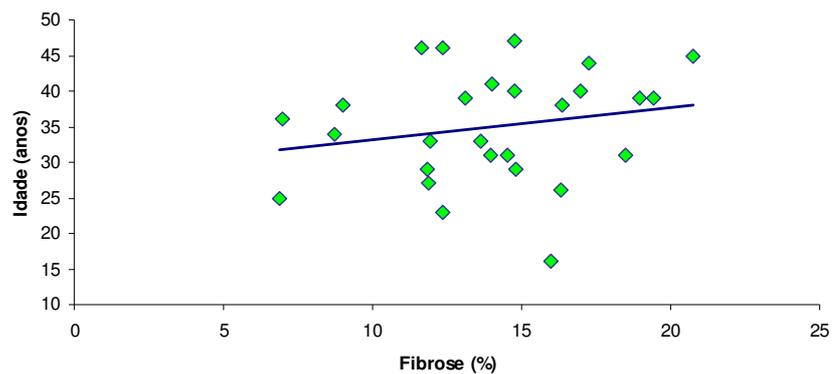


rS: -0,420; p= 0,05

1.2.4 Fibras colágenas

A porcentagem de tecido fibroso no estroma do colo uterino foi maior nas mulheres acometidas pela AIDS, porém sem diferença estatística (Tabela 01, Figura 10). Houve uma correlação positiva e não significativa entre a idade e a porcentagem de tecido fibroso no estroma no colo uterino (Figura 11).

Figura 11. Correlação entre a porcentagem de tecido fibroso no colo uterino e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$r: 0,207; p= 0,301$

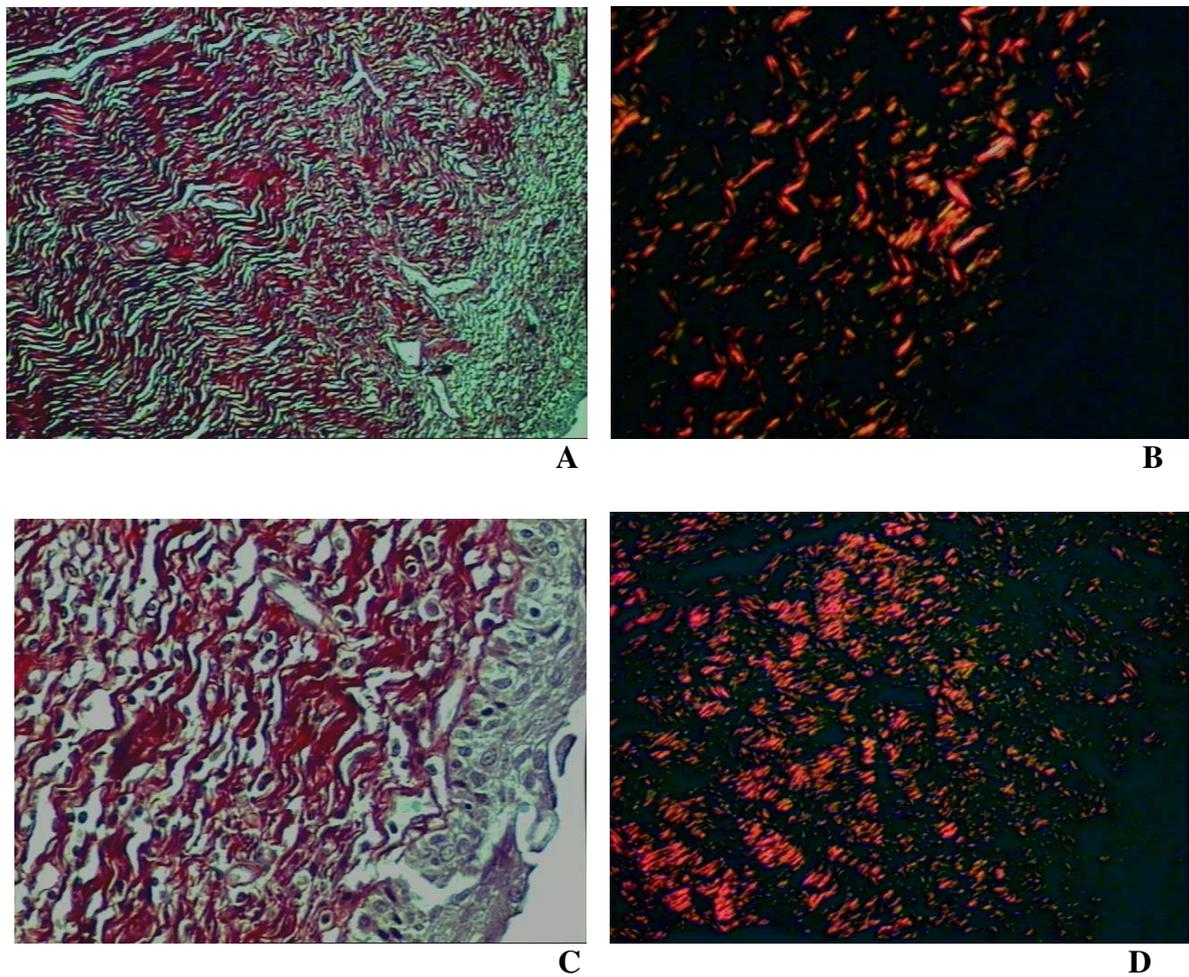


Figura 10. Visualização de tecido fibroso no estroma cervical de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

A: Tecido fibroso em paciente sem AIDS, sob luz comum (PS, 200X).

B: Tecido fibroso em paciente sem AIDS, sob luz polarizada (PS, 400X).

C: Tecido fibroso em paciente com AIDS, sob luz comum (PS, 200X).

D: Tecido fibroso em paciente com AIDS, sob luz polarizada (PS, 400X).

Resultados Esôfago



2. Resultados Esôfago

2.1 Características gerais da amostra

Das 29 pacientes selecionadas, 17 (58,62%) se enquadraram no grupo sem AIDS e 12 (41,37%) apresentaram o diagnóstico de AIDS. A média das idades foi $38,70 \pm 11,20$ anos no grupo sem AIDS e $35,91 \pm 8,67$ anos no grupo acometido pela retrovírose. Dentre as pacientes sem AIDS, 7 (41,17%) foram classificadas como brancas e 10 (58,83%) foram consideradas não brancas. Já as pacientes com AIDS, 7 (58,33%) foram classificadas como brancas e 5 (41,64%) como não-brancas. Foi observado que o IMC das pacientes convergiu para $23,30 \pm 5,82$ kg/m² no grupo sem AIDS e para $20,12 \pm 4,34$ kg/m² no grupo com AIDS.

Dentre as 17 mulheres pertencentes ao grupo sem AIDS, 5 (29,41%) apresentaram algum tipo de alteração no esôfago, como úlceras agudas, embolia de vasos da submucosa e hemorragia. Já no grupo com AIDS, dentre as 12 mulheres, 5 (41,66%) apresentaram alterações, podendo ser citadas, candidíase, esofagite e taquizoítas livres de *Toxoplasma gondii*.

2.2 Avaliação morfométrica

2.2.1 Espessura do epitélio esofagiano

A espessura do epitélio esofagiano foi significativamente menor no grupo com AIDS (Tabela 05, Figura 12).

Tabela 05. Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados no epitélio esofágiano (espessura, número de camadas e diâmetro das células, densidade de células de Langerhans totais e alteradas) e porcentagem de tecido fibroso de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.

Grupos	n (%)	¹ Espessura do epitélio	² Número de	³ Diâmetro das	⁴ Células de	⁵ Cél. Langerhans	⁶ Porcentagem de
		esofágiano (µm)	camadas de células	células (µm)	Langerhans/mm ²	alteradas/mm ²	tecido fibroso
Med (Min – Max)							
<i>Sem AIDS</i>	17 (58,60%)	243,52 (20,08 - 887,08)	18,00 (3,0 - 53,0)	17,77 (7,80 - 38,45)	18,86 (0,00 – 182,34)	0,00 (0,00 – 106,89)	2,80 (0,00 - 15,90)
<i>Com AIDS</i>	12 (41,40%)	220,40 (0,05 - 689,21)	13,00 (2,0 - 29,0)	13,01 (0,02 – 26,51)	6,28 (0,00 – 138,33)	6,28 (0,00 – 132,04)	7,00 (0,80 - 18,10)
Total	29 (100%)						

¹T= 3142164,000; p< 0,001, ²T =1066765,500; p< 0,001, ³T = 1811519,000; p< 0,001, ⁴T = 82021,500; p< 0,001, ⁵T = 90023,500; p< 0,001, ⁶T =86630,500; p< 0,001

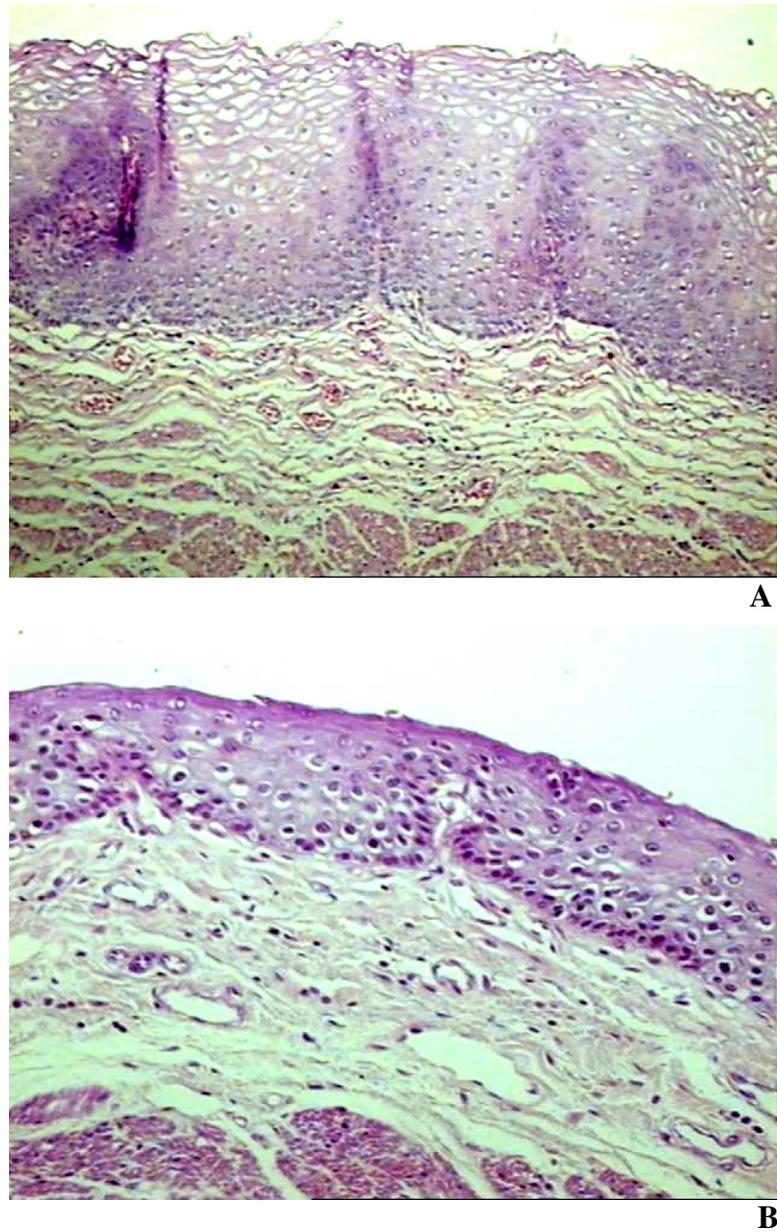


Figura 12. Epitélio esofágiano de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

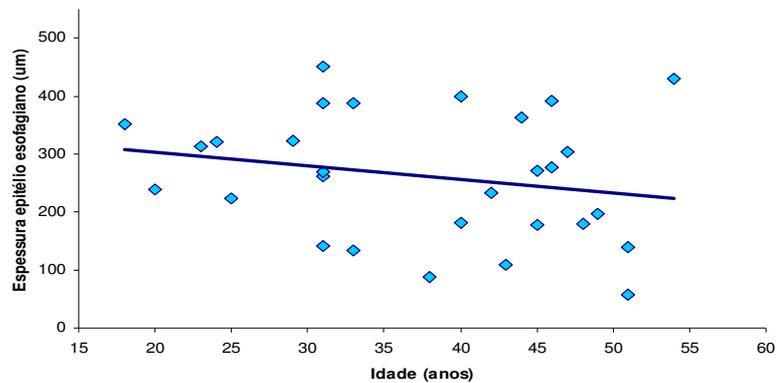
A: Epitélio esofágiano de paciente sem AIDS (HE, 400X).

B: Epitélio esofágiano de paciente com AIDS (HE, 400X).

Houve correlação negativa e não significativa entre a espessura do epitélio esofágiano e a idade das pacientes (Figura 13). Na análise da espessura do epitélio do esôfago e do IMC, a correlação foi positiva e não significativa (Figura 14)

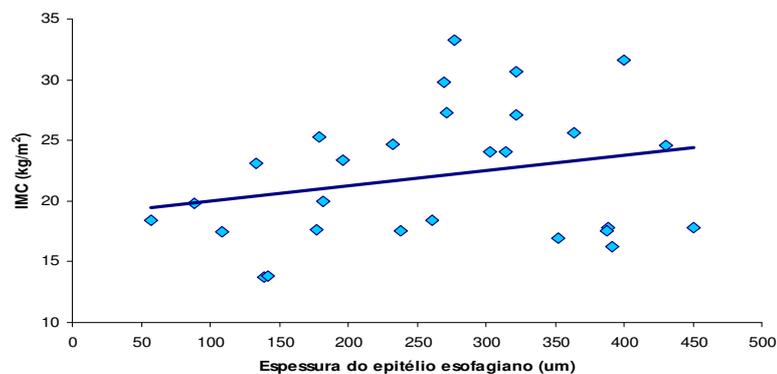
A espessura do epitélio esofágiano foi menor nos casos com causa de morte cardiovascular e infecciosa (Tabela 06). O menor IMC foi observado entre as mulheres com causa de morte infecciosa (Tabela 07).

Figura 13. Correlação entre a espessura do epitélio esofágiano e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$$r: -0,216; p= 0,260$$

Figura 14. Correlação entre a espessura do epitélio esofágiano e o IMC de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$$rS: 0,239 ; p= 0,218$$

Tabela 06. Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados no epitélio esofágiano (espessura, número de camadas e diâmetro das células, densidade de células de Langerhans totais e alteradas) e porcentagem de tecido fibroso de acordo com a causa de morte de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, no período de 1985 a 2008.

Grupos	n (%)	¹ Espessura do epitélio	² Número de	³ Diâmetro das	⁴ Células de	⁵ Cél. Langerhans	⁶ Porcentagem de
		esofágiano (µm)	camadas de células	células (µm)	Langerhans/mm ²	alteradas/mm ²	tecido fibroso
Med (Min – Max)							
I	19 (65,51)	226,65 (0,05 – 798,50)	14,00 (2,00 – 30,00)	16,16 (5,14 – 38,45)	6,28 (0,00 – 157,19)	0,00 (0,00 – 132,04)	4,10 (0,00 – 18,10)
CV	6 (20,69)	216,20 (28,51 – 887,08)	17,00 (5,00 – 53,00)	13,65 (0,02 – 26,51)	147,76 (0,00 – 887,08)	44,01 (0,00 – 887,08)	3,10 (0,20 – 15,90)
D	0 (0,00)	-	-	-	-	-	-
O	2 (6,90)	269,52 (143,73 – 408,58)	21,00 (7,00 – 53,00)	12,75 (7,06 – 19,08)	6,28 (0,00 – 50,30)	0,00 (0,00 – 25,15)	7,30 (1,00 – 11,40)
N	2 (6,90)	310,46 (92,74 – 838,00)	20,00 (9,00 – 29,00)	13,43 (9,63 – 18,40)	37,72 (0,00 – 157,190)	12,57 (0,00 – 94,318)	0,90 (0,20 – 2,60)
Total	29 (100)						

¹H=63,703; p, 0,001, ²H= 450,400; p<0,001; ³H = 123,775; p< 0,001, ⁴H= 289,480; p< 0,001, ⁵H= 231,0126; p< 0,001, ⁶H = 96,481; p< 0,001

I: Infecçiosa, **CV:** Cardiovascular, **D:** Digestiva, **O:** Outras, **N:** Neoplásica

Tabela 07. Comparação do IMC entre os diferentes tipos de causa de morte de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.

Grupos	n (%)	IMC (kg/m ²)
		X ± DP
I	19 (65,51)	20,20 ± 4,40
CV	6 (20,69)	22,52 ± 4,93
D	0 (0,00)	-
O	2 (6,90)	31,50 ± 2,43
N	2 (6,90)	27,48 ± 5,86
Total	29 (100)	

F= 4,761; p= 0,010.

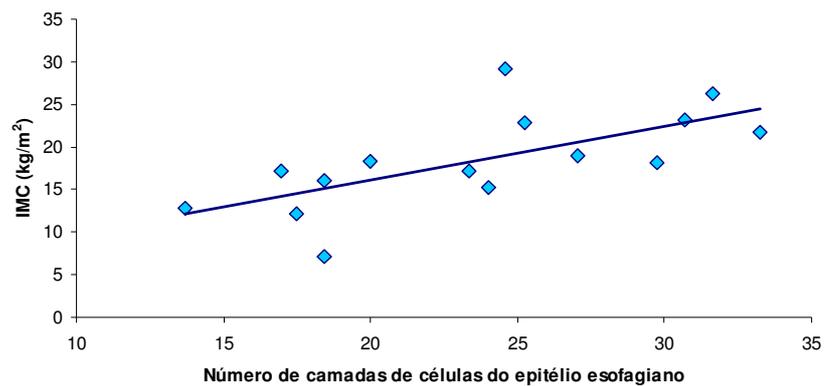
I: Infeciosa, CV: Cardiovascular, D: Digestiva, O: Outras, N: Neoplásica

2.2.2 Número de camadas e diâmetro das células

O número de camadas e o diâmetro das células foram significativamente menores no grupo com AIDS (Tabela 5, Figura 12).

Houve correlação negativa e não significativa entre o número de camadas de células do epitélio esofágico e a idade ($r: -0,0463$; $p= 0,870$). Em relação ao IMC, o número de camadas do epitélio esofágico apresentou correlação positiva e significativa (Figura 15).

Figura 15. Correlação entre o número de camadas de células do epitélio esofágico e o IMC de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$r: 0,670$; $p= 0,006$

2.2.3 Densidade de células de Langerhans

A densidade de CL no epitélio esofágiano foi significativamente maior nos casos sem AIDS. As pacientes diagnosticadas com AIDS apresentaram número superior de CL alteradas, sendo essa diferença significativa (Tabela 05, Figura 16 setas).

As pacientes acometidas por causa de morte cardiovascular e outras causas apresentaram densidade de CL significativamente maior. Já a maior densidade de células alteradas foi observada entre as mulheres acometidas pela causa de morte cardiovascular (Tabela 06).

Na comparação da densidade de CL totais de acordo com a cor, não houve diferença significativa (Tabela 08). Houve correlação positiva e significativa entre densidade de CL alteradas observadas no epitélio esofágiano e a idade (Figura 17). Entre o IMC e a densidade de CL, a correlação foi positiva e não significativa ($r: 0,159$, $p=0,587$).

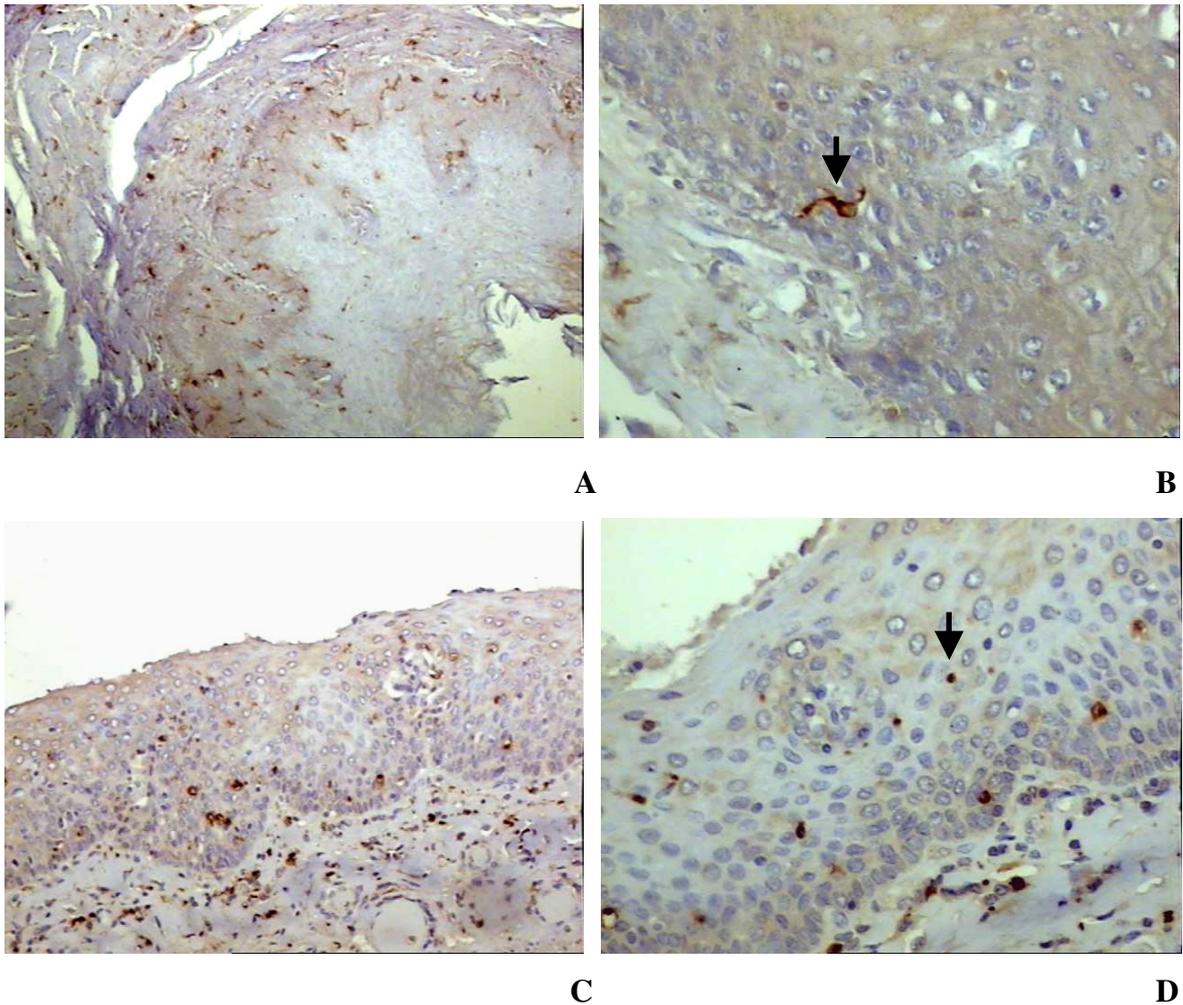


Figura 16. Identificação de células de Langerhans através de técnica de imunohistoquímica no epitélio esofágico de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

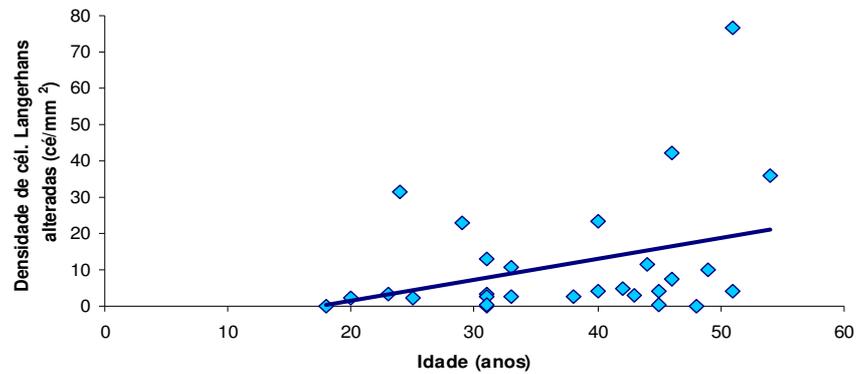
A: Epitélio esofágico de paciente sem AIDS (anti S-100, 400X).

B: Epitélio esofágico de paciente sem AIDS, célula de Langerhans com morfologia normal (anti S-100, 800X).

C: Epitélio esofágico de paciente com AIDS (anti S-100, 400X).

D: Epitélio esofágico de paciente com AIDS, células de Langerhans com morfologia alterada (anti S-100, 800X).

Figura 17. Correlação entre a densidade de células de Langerhans alteradas no epitélio esofágiano e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$rS: 0,379 ; p = 0,0463$

Tabela 08. Comparação da densidade de células de Langerhans totais no esôfago em relação à cor de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.

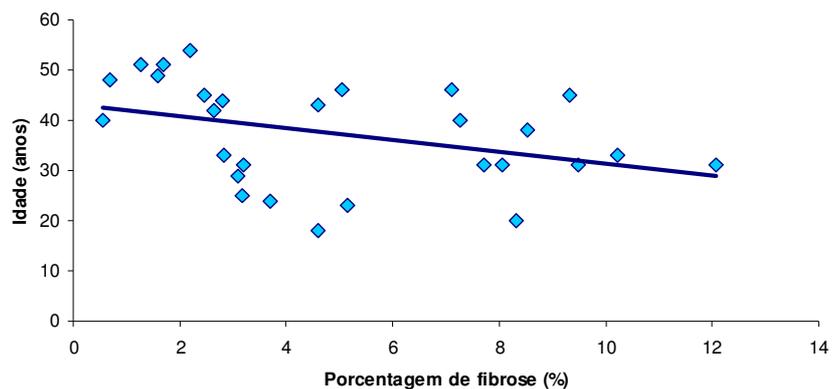
Grupos	n (%)	Densidade de células de Langerhans (célula/mm ²)
		Mediana (Mínimo – Máximo)
Branco	14 (48,30)	11,95 (0,00 - 97,90)
Não Branco	15 (51,70)	10,90 (0,00 - 124,60)
Total	29 (100)	

T = 232,000; p = 0,766

2.2.4 Fibras colágenas

A porcentagem de tecido fibroso na camada subepitelial do esôfago foi significativamente maior nas mulheres acometidas pela AIDS (Tabela 05, Figura 19). Houve uma correlação positiva e significativa entre a idade e a porcentagem de fibrose no esôfago (Figura 18).

Figura 18. Correlação entre a porcentagem de tecido fibroso no esôfago e a idade de 29 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$r_s: 0,492 ; p = 0,0085$

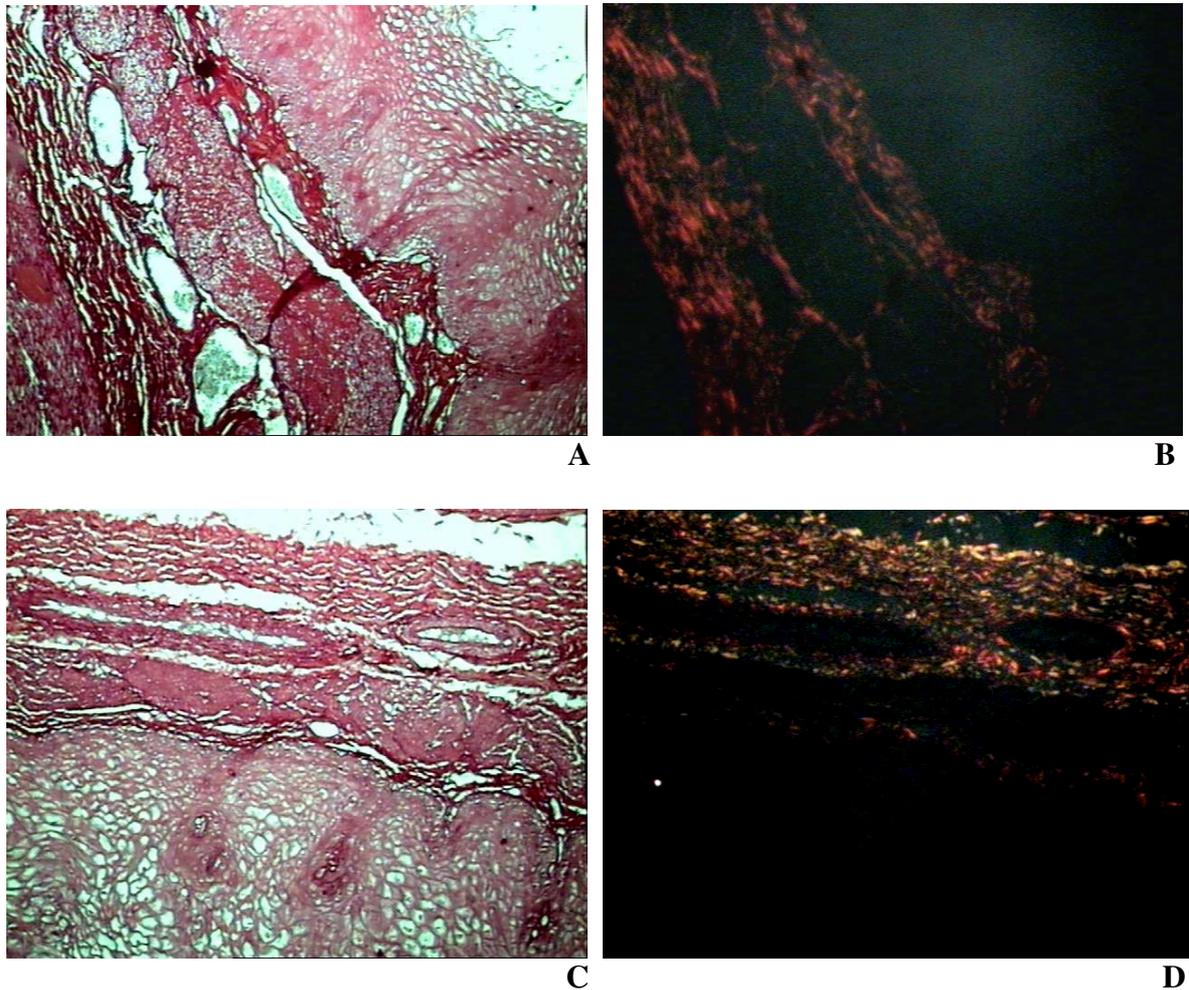


Figura 19. Visualização de tecido fibroso na camada subepitelial do esôfago de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

A: Fibras colágenas de paciente sem AIDS, sob luz comum (PS, 400X).

B: Fibras colágenas de paciente sem AIDS, sob luz polarizada (PS, 400X).

C: Fibras colágenas de paciente com AIDS, sob luz comum (PS, 400X).

D: Fibras colágenas de paciente com AIDS, sob luz polarizada (PS, 400X).

Resultados Pele



3. Pele

3.1 Características gerais da amostra

Das 28 pacientes selecionadas, 14 (50,00%) não tinham o diagnóstico de AIDS 14 (50,00%) apresentaram AIDS. A média das idades foi $35,57 \pm 13,55$ anos no grupo sem AIDS e $37,93 \pm 5,69$ anos no grupo acometido pela retrovirose. Dentre as pacientes sem AIDS, 8 (57,15%) foram classificadas como brancas e 6 (42,85%) foram consideradas não brancas. Já as pacientes com AIDS, 8 (57,15%) foram classificadas como brancas e 6 (42,85%) como não-brancas. Foi observado que o IMC das pacientes convergiu para $20,84 \pm 6,77$ kg/m² no grupo sem AIDS e para $20,05 \pm 4,44$ kg/m² no grupo com AIDS.

Dentre as 14 mulheres pertencentes ao grupo sem AIDS, 5 (35,71%) apresentaram algum tipo de alteração na pele, como lesões descamativas, verrucosas e hipocrômicas. Já no grupo com AIDS, dentre as 14 mulheres, 3 (21,46%) apresentaram alterações, podendo ser citadas, lesões hiperocrômicas e hemorrágicas.

3.2 Avaliação morfométrica

3.2.1 Espessura da epiderme

A espessura da epiderme foi significativamente menor no grupo com AIDS (Tabela 9, Figura 20).

Houve correlação negativa e significativa entre a espessura da epiderme e a idade das pacientes (Figura 21). Na análise da espessura da epiderme e do IMC, a correlação foi positiva e significativa (Figura 22)

A espessura da epiderme foi menor nos casos com causa de morte infecciosa e digestiva (Tabela 10). Nestas duas causas de morte foi observado o menor IMC (Tabela 11).

Tabela 09. Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados na epiderme (espessura, número de camadas e diâmetro das células, densidade de células de Langerhans totais e alteradas) e na derme (porcentagem de tecido fibroso) de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.

Grupos	n (%)	¹ Espessura da	² Número de	³ Diâmetro das	⁴ Células de	⁵ Cél. Langerhans	⁶ Porcentagem de
		epiderme (µm)	camadas de células	células (µm)	Langerhans/mm ²	alteradas/mm ²	tecido fibroso
X ± DP ou Med (Min – Max)							
<i>Sem AIDS</i>	14 (50,00)	67,44 (0,05 - 530,03)	3,0 (1,00 - 14,00)	24,33 (0,05 - 114,75)	36,10 ± 28,11	4,44 (3,59 - 11,90)	6,12 ± 2,73
<i>Com AIDS</i>	14 (50,00)	32,97 (0,03 - 226,09)	3,0 (1,00 - 11,00)	12,93 (6,47 - 31,57)	16,92 ± 13,07	4,28 (3,02 - 8,86)	8,89 ± 3,12
Total	28 (100%)						

¹T = 11547031,000; p < 0,001, ²T = 15022658,000; p < 0,001, ³T = 11242820,000; p < 0,001, ⁴t = -2,269; p = 0,033, ⁵T = 153,500; p = 0,584, ⁶t = 2,408; p = 0,024

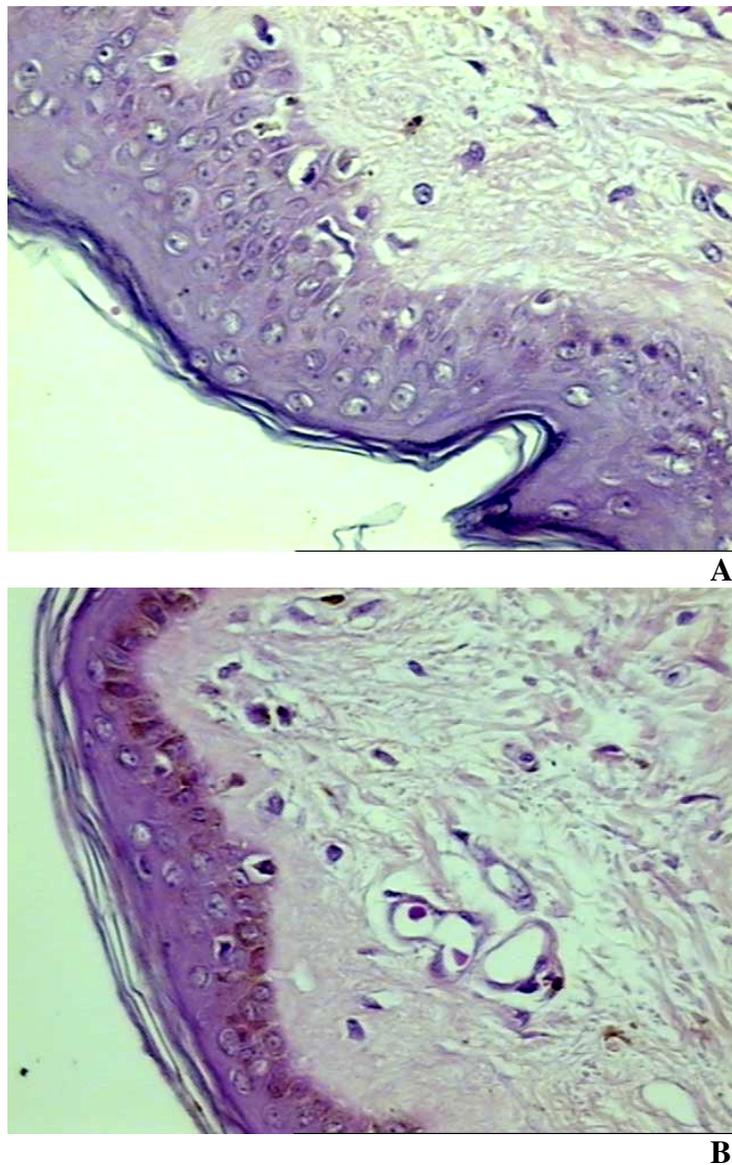
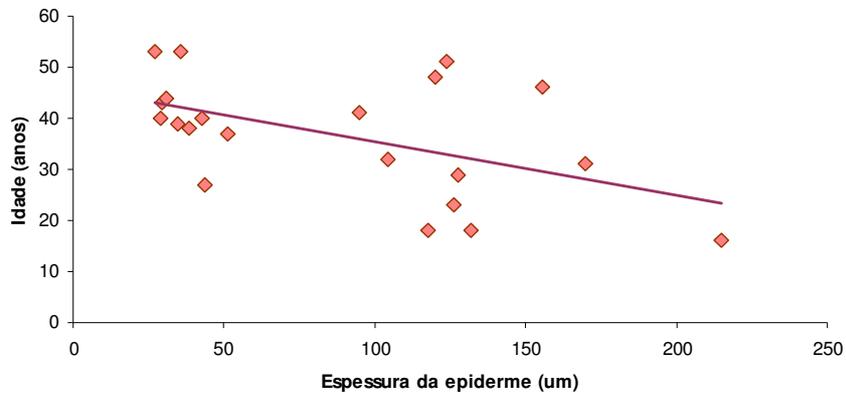


Figura 20. Epiderme de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

A: Epiderme de paciente sem AIDS (HE, 400X).

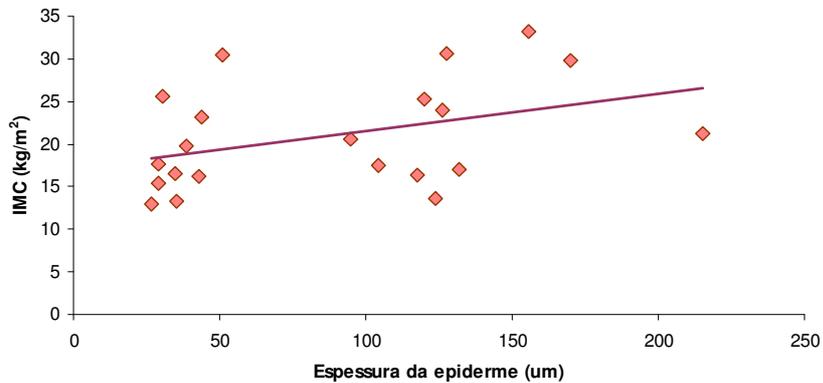
B: Epiderme de paciente com AIDS (HE, 400X).

Figura 21. Correlação entre a espessura da epiderme e a idade de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



rS: -0,506; p= 0,01

Figura 22. Correlação entre a espessura da epiderme e o IMC de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



rS: 0,505 ; p= 0,019

Tabela 10. Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados na epiderme (espessura, número de camadas e diâmetro das células, densidade de células de Langerhans totais e alteradas) e na derme (porcentagem de tecido fibroso) de acordo com a causa de morte de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, no período de 1985 a 2008.

Grupos	n (%)	¹ Espessura da	² Número de	³ Diâmetro das	⁴ Células de	⁵ Cél. Langerhans	⁶ Porcentagem de
		epiderme (µm)	camadas de células	células (µm)	Langerhans/mm ²	alteradas/mm ²	tecido fibroso
X ± DP ou Med (Mín - Max)							
I	18 (64,28)	57,01 ± 35,73	2,82 ± 0,47	13,92 (12,15 - 44,81)	21,25 ± 20,85	6,22 ± 4,46	6,98 ± 3,54
CV	4 (14,29)	113,92 ± 47,23	3,36 ± 0,42	40,11 (14,46 - 46,20)	40,87 ± 32,67	5,43 ± 5,04	9,617 ± 2,54
D	4 (14,29)	82,61 ± 68,39	3,08 ± 1,46	22,89 (12,08 - 46,58)	29,52 ± 24,62	9,75 ± 4,61	7,62 ± 1,76
O	1 (3,57)	120,09	2,94	41,36	-	-	7,79
N	1 (3,57)	215,06	2,99	86,23	15,44	3,43	4,00
Total	28 (100)						

¹F=2,999; p= 0,071, ²F= 1,054; p=0,365; ³H = 6,719; p= 0,151, ⁴F= 1,139; p= 0,341, ⁵F= 0,896; p= 0,425, ⁶F= 1,041; p= 0,371

I: Infecçiosa, **CV:** Cardiovascular, **D:** Digestiva, **O:** Outras, **N:** Neoplásica

Tabela 11. Comparação do IMC entre os diferentes tipos de causa de morte de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.

Grupos	n (%)	IMC (kg/m ²)
		X ± DP
I	18 (64,28)	18,65 ± 4,398
CV	4 (14,29)	26,45 ± 6,92
D	4 (14,29)	21,67 ± 7,29
O	1 (3,57)	25,24
N	1 (3,57)	21,23
Total	28 (100)	

F= 3,676; p= 0,042.

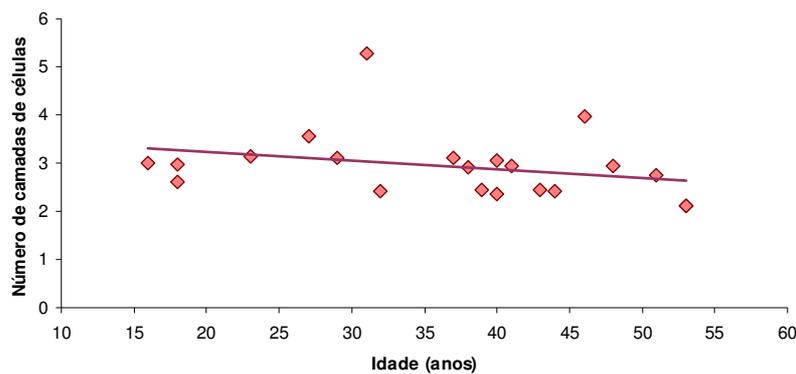
I: Infecciosa, CV: Cardiovascular, D: Digestiva, O: Outras, N: Neoplásica

3.2.2 Número de camadas e diâmetro das células

O número de camadas e o diâmetro das células da epiderme foram significativamente menores no grupo com AIDS (Tabela 09).

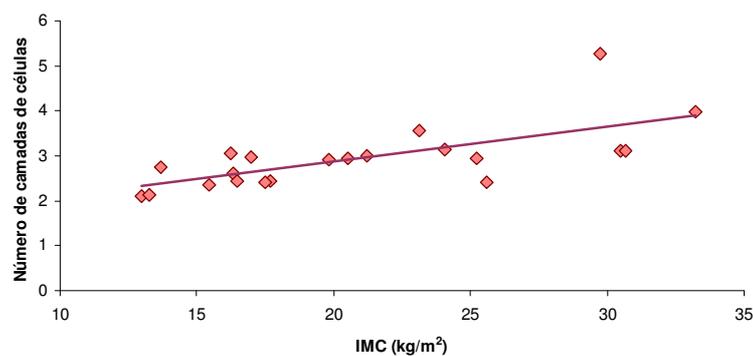
Houve correlação negativa e significativa entre o número de camadas de células da epiderme e a idade (Figura 23). Em relação ao IMC, o número de camadas da epiderme apresentou correlação positiva e significativa (Figura 24).

Figura 23. Correlação entre o número de camadas de células da epiderme e a idade de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$r_s: -0,478; p= 0,02$

Figura 24. Correlação entre o número de camadas de células da epiderme e o IMC de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



$r_s: 0,719 ; p<0,001$

3.2.3 Densidade de células de Langerhans

A densidade de CL foi significativamente maior nos casos sem AIDS. Não foram observadas alterações significativas na quantidade de CL alteradas entre os grupos com AIDS e sem AIDS (Tabela 09, Figura 25 setas).

Houve correlação positiva e não significativa entre densidade de CL alteradas observadas na epiderme e a idade (Figura 26). Na análise entre a densidade de CL e o IMC, a correlação foi positiva e não significativa (r_s : 0,150, $p=0,546$). Na comparação da densidade de CL de acordo com a cor, não houve diferença significativa (Tabela 12).

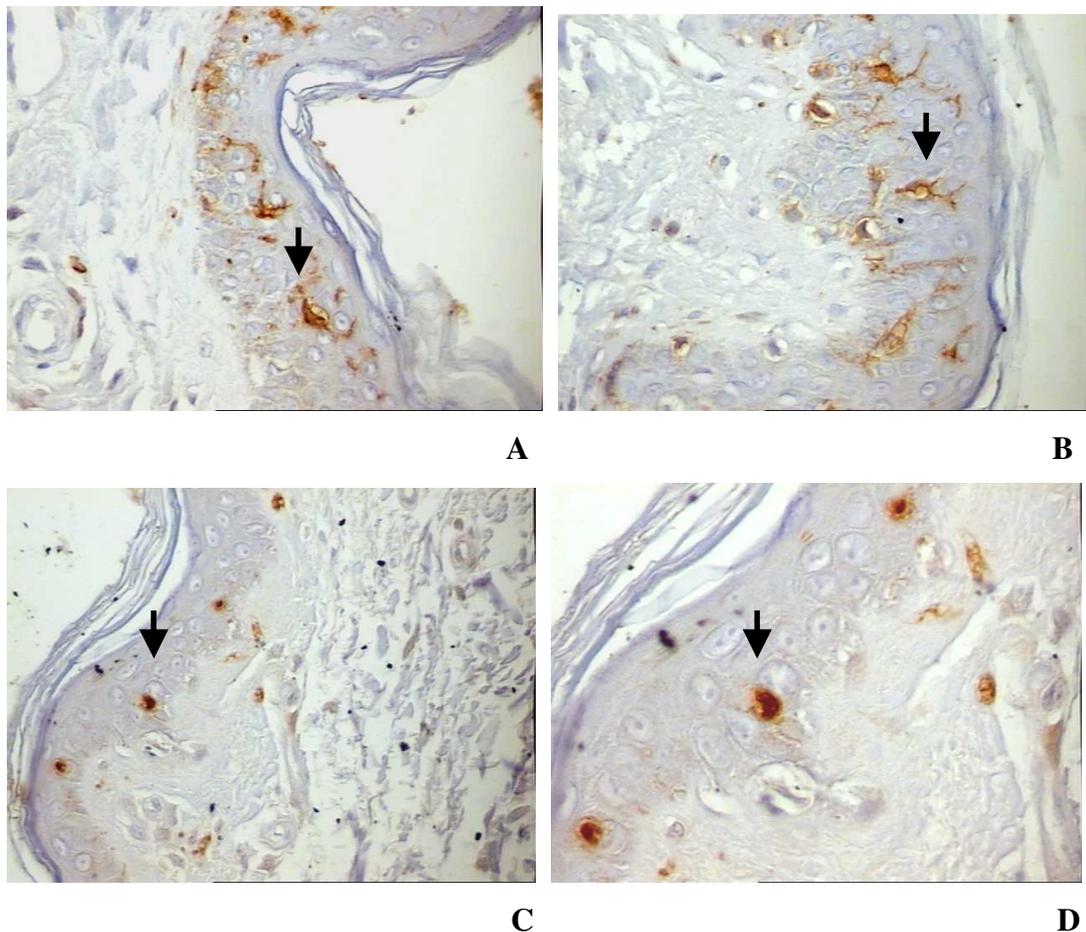


Figura 25. Identificação de células de Langerhans na epiderme através de técnica de imunohistoquímica, de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

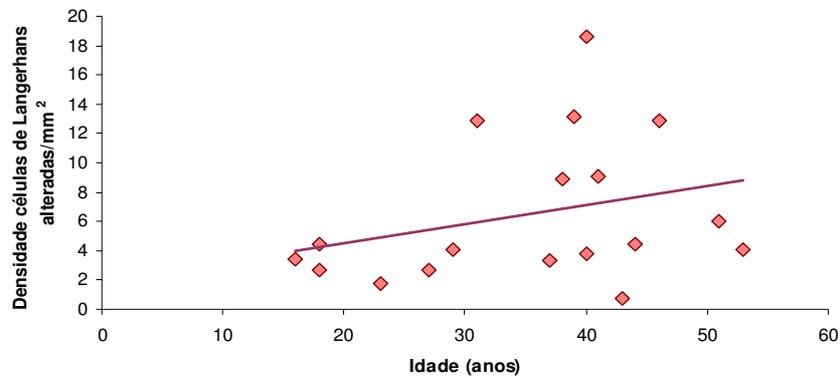
A: Epiderme de paciente sem AIDS (anti S-100, 800X).

B: Epiderme paciente sem AIDS, células de Langerhans com morfologia normal (anti S-100, 800X).

C: Epiderme de paciente com AIDS, (anti S-100, 800X).

D: Epiderme de paciente com AIDS, células de Langerhans com morfologia alterada (anti S-100, 1600X).

Figura 26. Correlação entre a densidade de células de Langerhans alteradas e a idade de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



rS: 0,383 ; p=0,114

Tabela 12. Comparação da densidade de células de Langerhans em relação à cor de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.

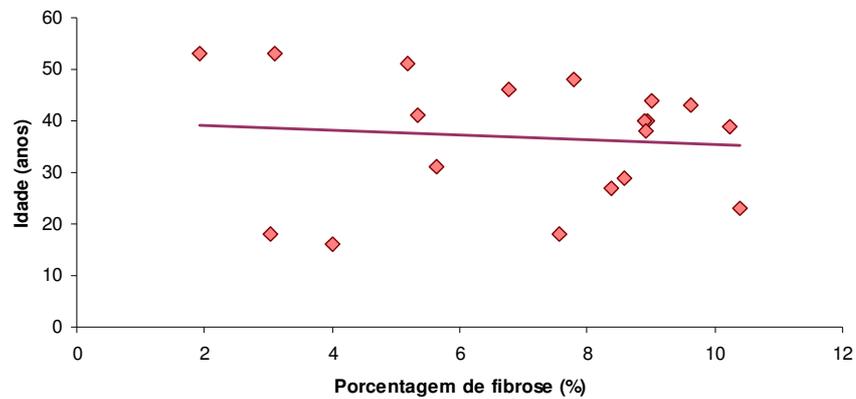
Grupos	n (%)	Densidade de células de Langerhans (célula/mm ²)
		Mediana (Mínimo – Máximo)
Branco	14 (50,00)	15,44 (9,09 - 43,07)
Não Branco	14 (50,00)	14,21 (9,13 - 32,29)
Total	28 (100)	

T = 126,000; p = 0,846

3.2.4 Fibras colágenas na derme

A porcentagem de tecido fibroso na derme foi significativamente maior nas mulheres acometidas pela AIDS (Tabela 06, Figura 27). Houve uma correlação positiva e não significativa entre a idade e a porcentagem de tecido fibroso na derme (Figura 28).

Figura 28. Correlação entre a porcentagem de tecido fibroso na derme e a idade de 28 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com ou sem AIDS, no período de 1985 a 2008.



r: 0,01 ; p=0,681

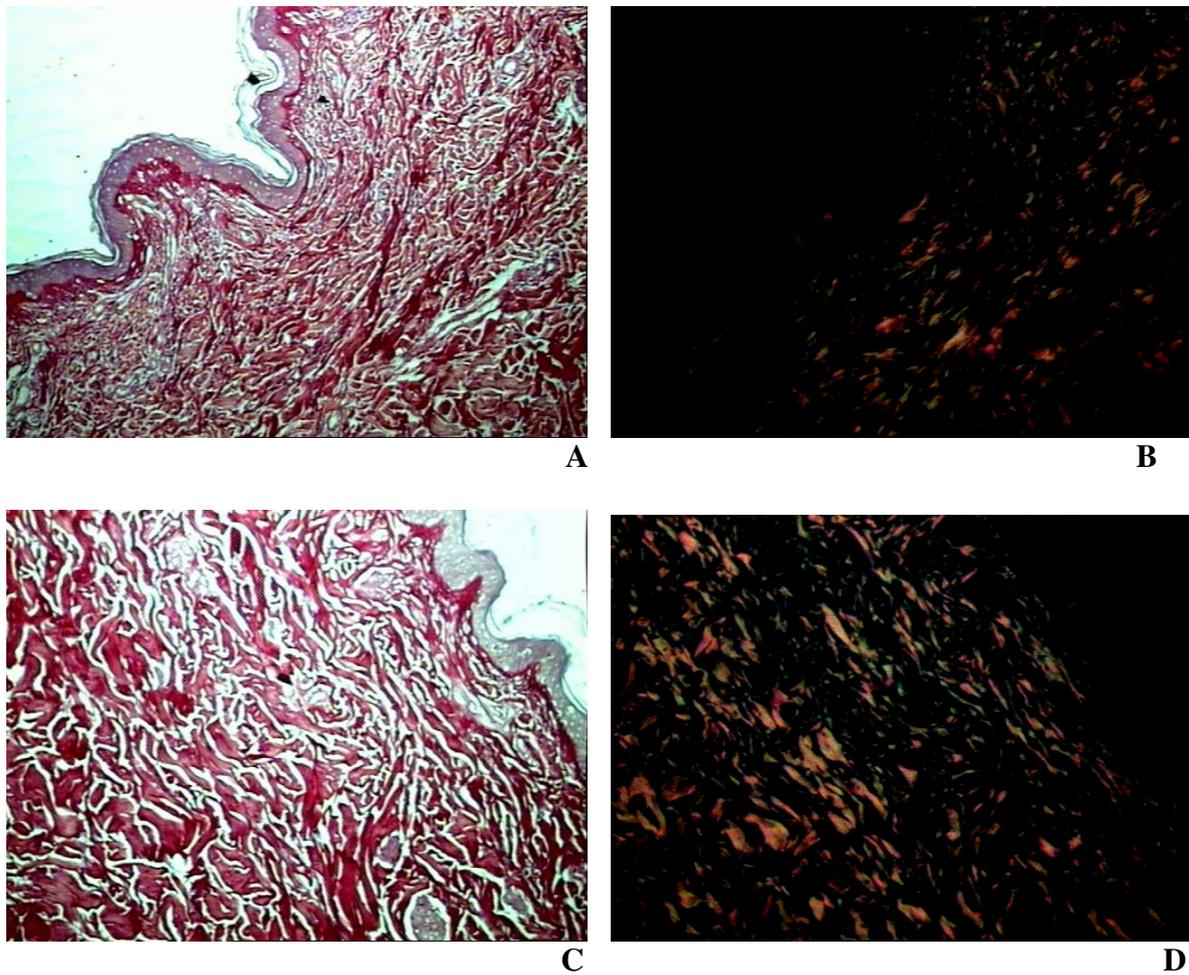


Figura 27. Visualização de tecido fibroso na derme de pacientes autopsiadas no HC/UFTM, sem ou com AIDS, no período de 1985 a 2008.

A: Tecido fibroso na derme de paciente sem AIDS, sob luz comum (PS, 400X).

B: Tecido fibroso na derme de paciente sem AIDS, sob luz polarizada (PS, 400X).

C: Tecido fibroso na derme de paciente com AIDS, sob luz comum (PS, 400X).

D: Tecido fibroso na derme de paciente com AIDS, sob luz polarizada (PS, 400X).

3.2 Dados clínicos

A espessura e o número de camadas de células da epiderme foi significativamente menor nos casos em que as mulheres fizeram uso da terapia antiretroviral (Tabela 13).

A densidade de CL na epiderme foi significativamente menor nos casos que fizeram uso da terapia antiretroviral. Não houve diferença significativa em relação à densidade de CL alteradas nos grupos que fizeram ou não o uso da terapia antiretroviral (Tabela 13)

A porcentagem de tecido fibroso foi significativamente menor nos casos em que as mulheres fizeram uso da terapia antiretroviral (Tabela 13)

Não houve correlação significativa entre os parâmetros morfológicos analisados neste trabalho e a contagem de células CD4+ ou CD8 e a carga viral das mulheres com AIDS. Apesar de termos tido acesso aos prontuários clínicos das pacientes, muitos não possuíam esses dados que refletem a o estágio de evolução da AIDS e o comprometimento do sistema imunológico.

Tabela 13. Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados na epiderme (espessura, número de camadas e diâmetro das células, densidade de células de Langerhans totais e alteradas) e na derme (porcentagem de tecido fibroso) de 11 mulheres autopsiadas no HC/UFTM, com AIDS, submetidas ou não à terapia antiretroviral, no período de 1985 a 2008.

Terapia antiretroviral	n (%)	¹ Espessura da epiderme (µm)	² Número de camadas de células	³ Diâmetro das células (µm)	⁴ Células de Langerhans/mm ²	⁵ Cél. Langerhans alteradas/mm ²	⁶ Porcentagem de tecido fibroso
		Med (Min – Max)					
<i>Não</i>	4 (36,36)	35,36 (8,77 - 144,84)	3,00 (1,00 – 9,00)	12,63 (6,34 - 37,80)	18,86 (6,29 - 75,45)	6,29 (6,29 - 31,40)	9,40 (5,10 - 12,40)
<i>Sim</i>	7 (63,64)	29,64 (0,03 - 226,09)	2,00 (1,00 – 11,00)	12,63 (6,37 - 31,57)	12,58 (6,69 - 69,16)	6,29 (6,29 - 37,63)	8,60 (3,20 - 19,40)
Total	11 (100%)						

¹T= 775109,500; p< 0,001, ²T = 776343; p< 0,001, ³T = 679765,500; p= 0,684, ⁴T= 9146,000; p= 0,011, ⁵T = 8517,000; p= 0,237, ⁶t = 4,118; p< 0,001.

Discussão



A análise da progressão da expectativa de vida de pacientes com AIDS no Brasil mostra que a média de sobrevivência para os diagnosticados antes de 1989 era de apenas cinco meses, dezesseis meses em 1995 e passando para 58 meses de sobrevida em 1996, quando apenas começava a distribuição do "coquetel" (Marins *et al.*, 2003). Entretanto, apesar dos avanços científicos terem conferido benefícios no aumento da expectativa de vida dos portadores do HIV/AIDS (Reis e Gir, 2005), a AIDS é uma doença que ainda apresenta-se como uma das principais causas de mortes prematuras, especialmente no grupo etário de 24 a 44 anos (Santo, Pinheiro e Jordani, 2000), faixa etária abordada neste estudo.

Nos três epitélios analisados, a maioria das pacientes com AIDS foi a óbito por causas infecciosas. Em conformidade, protocolos de autópsias de imunossuprimidos revelam as DIP como a principal causa de morte (Reis *et al.*, 1995). A causa infecciosa também foi a mais freqüente no grupo de mulheres sem AIDS. Uma das possíveis explicações para este fato é que a porcentagem de subnutrição entre as mulheres sem a retrovírose foi de 20,00%, 35,29% e 83,33% nas mulheres que tiveram o colo uterino, o esôfago e a pele analisados, respectivamente. E uma das conseqüências da subnutrição é o comprometimento do sistema imune, que torna os indivíduos subnutridos mais vulneráveis em adquirir infecções oportunistas.

As alterações descritas no colo uterino foram mais frequentes nas mulheres com AIDS. Entre estas, podemos destacar as do crescimento e da diferenciação celular e as inflamações. Segunda a literatura, a inflamação é uma alteração presente no epitélio cervical da maioria das pacientes e que um aumentado número de macrófagos é encontrado neste epitélio, caracterizando uma inflamação crônica (Prakash, Patterson e Kapembwa, 2001).

O aparecimento de alterações no esôfago foi mais freqüente no grupo com AIDS. As lesões ulceradas com fungos (*Candida sp*) ou protozoários (*Toxoplasma gondii*), foram as mais encontradas. Entre as mulheres sem AIDS, a maioria das alterações não estava

relacionada à DIP, podendo ser citadas, úlceras agudas e alterações locais da circulação sanguínea, como embolia de vasos e hemorragia. Estes resultados condizem com a literatura, pois durante a infecção pelo HIV ocorrem alterações de número e funções das células T, células B, células NK e monócitos-macrófagos, resultando em disfunções imunológicas que facilitam o desenvolvimento das DIP (Gillespie e Kadiyala, 2005).

As lesões descritas na pele foram mais frequentes no grupo com AIDS, destacando-se lesões descamativas e inflamatórias. Segundos alguns autores, as lesões papuloescamosas, infecciosas e fotossensíveis, são as mais comuns em pacientes com AIDS (Gomides *et al.*, 2002; Ramdial, 2000), conforme verificado no presente estudo.

A espessura do epitélio cervical, do esofagiano e da epiderme nas pacientes com AIDS foi significativamente menor quando comparada a do grupo sem AIDS, dados esses aparentemente inéditos na literatura. Durante a infecção pelo HIV, os epitélios sofrem uma diminuição da imunidade local resultante de alterações morfológicas e diminuição de células relacionadas com a resposta imune, entre elas as CL, que estão presentes na maioria dos epitélios pavimentosos (Charton-Bain *et al.*, 1998). Desta forma, a debilitação do sistema imune na AIDS pode comprometer a integridade de mucosas, principalmente genital e digestória (Ambrus Sr e Ambrus Jr, 2004; Gillespie e Kadiyala, 2005), favorecendo a co-infecção, a reinfecção e a disseminação do vírus nas pacientes com AIDS.

O presente estudo demonstrou uma correlação negativa entre a espessura dos epitélios analisados e a idade, e entre o número de camadas de células e a idade das mulheres, com ou sem AIDS no esôfago e na pele. Este dado está de acordo com a literatura, pois mulheres de meia idade passam por uma fase de transição fisiológica do período reprodutivo para o não reprodutivo - climatério. Esta fase é caracterizada por mudanças hormonais, como a diminuição de estrogênio e progesterona, alterações vaginais e cessação da menstruação. A

insuficiência estrogênica provoca alguns sinais e sintomas, entre eles, a hipotrofia de epitélios e mucosas (Mendonça, 2004).

Além disso, houve uma correlação positiva entre a espessura dos três epitélios e o estado nutricional, e entre o número de camadas de células e o IMC das mulheres, com ou sem AIDS na análise do epitélio esofágico e da epiderme. Como as principais substâncias alimentares são degradadas por meio de vias catabólicas convergentes com a função de síntese de ATP, e as células precisam de energia nesta forma para exercerem suas funções e permanecerem vivas, a insuficiência de substratos energéticos poderia contribuir para a diminuição de células de epitélios. Inúmeras mudanças nutricionais têm sido reportadas em pacientes com HIV/AIDS, como diminuição da ingestão, aumento da utilização ou excreção de nutrientes, deficiência de micronutrientes, perda de mineral ósseo e lipodistrofia (Roubenoff, 2000).

No epitélio cervical, no esofágico e na epiderme, a diminuição da espessura ocorreu devido a redução do número e volume das células que os constituem. Entendemos que, provavelmente, todas as células presentes nesses epitélios poderão estar diminuídas, inclusive as responsáveis pela imunidade local. Provavelmente o HIV causa hipotrofia nos diferentes epitélios pavimentosos estratificados. De maneira direta ou indireta, o vírus poderia induzir mecanismos moleculares que levassem a apoptose ou a redução da síntese de componentes intracelulares.

A diminuição da espessura do epitélio relacionada à causa de morte mostrou-se discordante no colo uterino, no esôfago e na pele. A espessura cervical foi menor nos casos com causa de morte neoplásica e digestiva, a esofágica nas causas cardiovascular e infecciosa, e na epiderme nas causas de morte infecciosa e digestiva. O desenvolvimento de patógenos locais no sistema digestório, a anorexia secundária decorrente de infecção sistêmica, e os processos patológicos que alteram a absorção e a utilização dos nutrientes (Kotler, 2000)

estão frequentemente associados às causas de morte infecciosa e digestiva. Esses fatores contribuem para o desenvolvimento de alterações nutricionais que podem ser evidenciadas através da análise da espessura do epitélio como observado neste estudo.

No entanto, o fato da grande maioria das pacientes, com ou sem AIDS, ter ido à óbito por causas infecciosas, pode ter comprometido a comparação dos demais parâmetros morfométricos com as diferentes causas de morte, já que um número reduzido de mulheres foi acometidas pelas demais causas.

O número de CL totais por mm² observadas no epitélio cervical, no esofagiano e na epiderme foi significativamente menor no grupo de mulheres com AIDS. Apesar de alguns estudos demonstrarem não existir diferença significativa na densidade de CL entre pacientes com ou sem AIDS (Galhardo *et al.*, 2004), a maioria, no entanto, afirma que durante a infecção pelo HIV as CL presentes em diferentes epitélios e mucosas apresentam uma acentuada diminuição em número (Charton-Bain *et al.*, 1998), evidenciando uma alteração sistêmica dessas células.

Várias são as hipóteses para tentar explicar a perda de CL durante infecções virais. Uma dessas hipóteses é que o HIV pode infectar diretamente as CL (Lehner *et al.*, 1991), exibindo um efeito citopático direto. Alternativamente, as CL, apresentadoras de antígeno, podem migrar do epitélio para tecidos linfóides regionais que irão estimular uma resposta imune (Olaitan *et al.*, 1996), diminuindo a densidade de CL epiteliais.

Alguns trabalhos demonstram ainda que existe uma relação inversa entre a densidade de CL e a carga viral. Essas alterações podem estar relacionadas com o diagnóstico da doença e seu estágio de evolução (Levi *et al.*, 2005). Embora a carga viral não estivesse disponível na maioria dos prontuários clínicos analisados, a principal causa de morte nos casos com AIDS foi a infecciosa, o que sugere que essas pacientes se encontravam numa fase mais avançada da doença, responsável pela diminuição das CL neste estudo.

Houve um aumento significativo na densidade de CL alteradas no epitélio esofágico de mulheres com AIDS. Essa alteração pode estar relacionada com fatores de ação local nesse epitélio. Segundo dados da literatura, as CL estão diminuídas em pacientes fumantes, sendo possível que somente a ação do HIV não tenha um impacto no número de células, e seja dependente da co-participação de outros agentes para provocar tais alterações (Taube *et al.*, 2006).

No epitélio cervical, as CL com morfologia alterada foram mais frequentes nos casos sem AIDS. A média do número de CL é descrita como reduzida no colo uterino de mulheres que apresentam neoplasia intraepitelial cervical (NIC), infecção pelo HPV ou HIV, ou ainda por ambos (Olaitan *et al.*, 1996; Spinillo *et al.*, 1993). A diminuição das CL cervicais em pacientes HIV positivas quando comparadas as mulheres HIV negativas têm sido descrita, inclusive em pacientes co-infectados pelo HPV (Rosini *et al.*, 1996; Spinillo *et al.*, 1993). Portanto, uma possível causa para a maior frequência de CL alteradas no grupo sem AIDS pode ser a ação de outro agente de lesão celular não avaliado neste estudo, como o HPV e as displasias/NIC.

Apenas no colo uterino, as mulheres não brancas apresentaram uma densidade de CL significativamente maior que as consideradas brancas. Os epitélios do tipo pavimento estratificado são formados mitoticamente a partir de células basais, que são levadas, pela proliferação contínua, em direção à superfície do epitélio, e em meio a essas células são encontradas as CL (Ximenes Filho *et al.*, 2004). Fatores constitucionais relacionadas às mulheres não brancas poderiam estar relacionados aos achados neste estudo. Na literatura aparentemente não existem relatos sobre a densidade de CL segundo a cor dos indivíduos.

Houve uma correlação positiva entre a densidade de CL alteradas e a idade de mulheres com ou sem AIDS. Durante o envelhecimento, são verificadas alterações na expressão de receptores celulares funcionalmente importantes, diminuição da população de

polimorfonucleares, redução na capacidade de produzir anticorpos, diminuição de células T maduras, defeitos na atividade das células *Natural Killers* e alteração na secreção de citocinas, fatores que levam a uma disfunção imune (Ginaldi *et al.*, 2001; De Martinis *et al.*, 2004). Desta forma, o aumento das alterações das CL com o avançar da idade pode ser atribuído as modificações imunológicas relacionadas ao processo de envelhecimento, ou ainda, à exposição por um tempo maior aos agentes nocivos que esses indivíduos podem estar submetidos.

Houve uma correlação negativa entre a densidade de CL e o IMC. Como as CL são células que desempenham uma função crucial na imunidade local, protegendo os epitélios e mucosas contra antígenos externos (Banchereau *et al.*, 2000), e a falta de alimento e a subnutrição debilitam o sistema imune (Ambrus Sr e Ambrus Jr, 2004; Gillespie e Kadiyala, 2005), provavelmente, as mulheres com AIDS apresentam menor número de CL devido à doença e à subnutrição.

As mulheres com AIDS apresentaram porcentagem de fibrose significativamente maior. Este aumento da neoformação de colágeno está associado com o aumento da ativação do sistema imune de forma crônica e com a inflamação nesses locais (Shacker *et al.*, 2005, Estes *et al.*, 2007). A estimulação por patógenos responsáveis por infecções oportunistas, comum em pacientes com AIDS, poderia sinalizar a quimiotaxia de células inflamatórias que liberariam citocinas e fatores de crescimento que ativam os fibroblastos resultando em fibrogênese (Rossi, 1998). Portanto, o aumento de fibrose pode ser um mecanismo de reparo das áreas onde houve redução dos constituintes epiteliais consequentes dos processos inflamatórios locais, mais frequentes nos casos com AIDS.

As mulheres que fizeram uso de terapia antiretroviral apresentaram espessura e número de células diminuídas na epiderme. A diminuição da espessura pode ser uma consequência dos diferentes medicamentos utilizados para o controle da AIDS, ou ainda ser

atribuída à subnutrição, já que a média do IMC dessas mulheres foi de $14,84 \pm 5,51 \text{ kg/m}^2$. Estes resultados também podem estar associados com a diminuição da densidade de CL nas mulheres que fizeram uso de terapia antiretroviral. Além disso, somando-se aos efeitos colaterais dermatológicos da HAART, a restauração do sistema imune pela terapia em pacientes HIV positivos pode causar um agravamento temporário da gravidade das desordens cutâneas inflamatórias e infecciosas (Kong e Myers, 2005), o que justificaria a redução de CL na epiderme dessas pacientes.

A HAART também mostrou-se relacionada com uma diminuição da porcentagem de fibrose na derme. A terapia antiretroviral tem prolongado a sobrevida em pacientes HIV positivos, e está associada com variadas modificações cutâneas (Kong e Myers, 2005). Recentes estudos têm reportado baixos níveis inflamatórios após o início do uso de terapia antiretroviral (Mehta *et al.*, 2005, Verma *et al.*, 2006). É concebível que a reconstituição imune induzida pela HAART pode resultar em uma atenuação da inflamação e o desenvolvimento de lesões oportunistas em diferentes locais, que em longo prazo pode atenuar a progressão da fibrose (Verma, 2006).

A ausência de dados clínicos relacionados a AIDS na maioria dos prontuários analisados, e os diferentes esquemas medicamentosos utilizados, realçam a importância da realização de novos estudos para o melhor conhecimento da influência da HAART, da contagem de células CD4^+ ou CD8^+ , e carga viral sobre os parâmetros analisados neste estudo. Sabe-se que o controle da replicação viral não é atingido em todos os pacientes. O grupo que requer mais cuidados em relação ao risco de desenvolver infecções oportunistas é representado pelos pacientes que não fazem uso de terapia antiretroviral, por não aderência a medicação, falha no esquema terapêutico devido a resistência viral, ou aqueles que fizeram o diagnóstico tardiamente. Nestes casos a deterioração do sistema imune pode ocorrer, e o risco de desenvolver infecções oportunistas ainda persiste (Candiani *et al.*, 2007).

A partir de estudos histoquímicos, morfométricos e imunohistoquímicos em pacientes autopsiadas com AIDS, concluímos que a AIDS causa alterações na estrutura dos epitélios avaliados e da matriz extracelular, contribuindo para alterações da imunidade local e sistêmica, o que favorece o aparecimento de sinais e infecções oportunistas no colo uterino, no esôfago e na pele durante o curso da doença.

Conclusões



Conclusões

Para o objetivo: *Comparar a espessura do epitélio, número de camadas e tamanho de células do colo uterino, do esôfago e da pele de mulheres com ou sem AIDS;*

- A espessura do epitélio cervical, esofagiano, e da epiderme, assim como o número de camadas e tamanho de células foram significativamente menores entre as mulheres com AIDS. Portanto, a diminuição da espessura ocorreu devido à redução do número e volume das células que os constituem.

Para o objetivo: *Comparar a quantidade de células de Langerhans totais e alteradas nos diferentes epitélios de mulheres com ou sem AIDS;*

- A densidade de células de Langerhans nos três epitélios analisados foi significativamente menor entre as mulheres com AIDS. Houve uma frequência aumentada de células de Langerhans alteradas no epitélio cervical, no esofagiano e na epiderme. Desta forma, durante a infecção pelo HIV, as células de Langerhans presentes em diferentes epitélios e mucosas apresentam uma acentuada diminuição em número.

Para o objetivo: *Comparar a porcentagem de tecido fibroso no colo uterino, esôfago e pele de mulheres com ou sem AIDS;*

- As mulheres com AIDS apresentaram um aumento da porcentagem de fibras colágenas nos três epitélios estudados. O aumento da neoformação de colágeno está associado com o aumento da ativação do sistema imune de forma crônica e com a inflamação nesses locais.

Para o objetivo: *Correlacionar os objetivos anteriores com a idade, o estado nutricional, e associar com a causa de morte das mulheres com ou sem AIDS;*

- Houve uma correlação negativa entre a idade e a espessura dos epitélios, número de camadas e tamanho de células. A correlação do IMC com essas variáveis foi positiva. Houve uma discordância entre as causas de morte nos diferentes parâmetros morfométricos analisados no colo uterino, no esôfago e na pele.

Portanto, concluímos que as alterações observadas no epitélio cervical, no esofágiano e na epiderme mostram-se semelhantes durante a AIDS. Este estudo fornece dados para maior entendimento do microambiente local, sua importância na prevenção de DIP, da contaminação contínua e ainda as influências relacionadas aos fatores constitucionais, possibilitando melhor conhecimento científico para o desenvolvimento de medidas de prevenção, controle e tratamento da AIDS.

Bibliografia



Ambrus, J. L. Sr., Ambrus, J. L. Jr. Nutrition and infectious diseases in developing countries and problems of acquired immunodeficiency syndrome. **Exp Biol Med**, 229: 464-472, 2004.

Aftergut, K., Cockerell, C.J. Update on the cutaneous manifestation of HIV infection. **Dermatol Clin**, 17: 445-471, 1999.

Ardavin, C., Del Hoyo, G. M. A, Martín, P.A, Anjuère, F. B, Ariasa, C. F., Marín, A. R.A, Ruiza, S., Parrillas, V., Hernández, H. Origin and differentiation of dendritic cells. **TRENDS Immunol**, 22(12): 691-700, 2001.

Bakari, M., Eligius, L., Mugusi, F., Aris, E., Chale, S., Magao, P., Josiah, R., Moshi, A., Swai, A., Pallangyo, N., Sandstrom, E., Mhalu, F., Biberfeld, G., Pallangyo, K. The prevalence and patterns of skins diseases in relation to CD4 counts among HIV-infected police officers in Dar es Salaam. **Trop Doct**, 33: 44-48, 2003.

Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y. J., Pulendran, B., Palucka, K. Immunobiology of dendritic cells. **Ann Rev Immunol**, 18: 767-811, 2000.

Benki, S., McClelland, R. S., Emery, S., Baeten, J. M., Richardson, B. A., Lavreys, L., Mandaliya, K., Overbaugh, J. Quantification of genital human immunodeficiency virus tipo 1 (HIV-1) DNA in specimens from women with low plasma HIV-1 RNA levels typical of HIV-1 nontransmitters. **J Clin Microbiol**, 44(12): 4357-4362, 2006.

Bonacini, M., Young, T., Laine, L. The causes of oesophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. **Arch Intern Med**, 151: 1567-1572, 1991.

Borisov, I., Shopova, E., Mainkhard, K. Problems of diagnosis and treatment of cervicitis. **Akush Ginekolog**, 38(1): 60-63, 1999.

Brasil, Ministério da Saúde. Aids em números. AIDS no Brasil (2006). **DST – Aids**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS13F4BF21PTBRIE.htm>>. Acessado em: 22 de janeiro de 2009.

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. **Programa Nacional de Controle de DST/AIDS**. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

Brito, A. M., Castilho, E. A., Szwarcwald, C. L. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. **Braz J infect Dis**, 9(1): 9-19, 2005.

Brito, A. M., Castilho, E. A., Szwarcwald, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Rev Soc Bras Med Trop**, 34(2): 207-217, 2000.

Candiani, T. M. S., Pinto, J., Cardoso, C. A. A., Carvalho, I. R., Dias, A. C. M., Carneiro, M., Goulart, E. A. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. **Cad Saúde Pública**, 23 (suppl.3):414-423, 2007.

Canini, S. R. M. S., Reis, R. B., Pereira, L. A., Gir, E., Pelá, N. T. R. Qualidade de vida de indivíduos com HIV/AIDS: uma revisão da literatura. **Rev Lat Am Enfermagem** 12 (6): 940-945, 2004.

Cardillo, M., Hagan, R., Abadi, J., Abadi, M. A. CD4 T cells count, viral load, and squamous intraepithelial lesions in women infected with the human immunodeficiency virus. **Cancer**, 93(2): 111-114, 2001.

Center for Disease Control (CDC). Deaths among persons with AIDS through. **HIV/AIDS Surveillance Supplemental Report**, 8 (1), 2002.

Chang, A. D., Drachenberg, C. I., James, S. P. Bacillary angiomatosis associated with extensive esophageal polyposis: a new mucocutaneous manifestation of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Am J Gastroenterol**, 91: 220-223, 1996.

Charton-Bain, M. C., Terris, B., Dauge, M. C. H., Marche, C., Walker, F., Bouchaud, O., Xerri, L., Potet, F. Reduced number of Langerhans cells in oesophageal mucosa from AIDS patients. **Histopathology**, 34: 399-404, 1999.

Chris, E., Forsmark, M. D. AIDS and the gastrointestinal tract. **Gastrointestinal AIDS**, 93(2): 143-148, 1993.

Cirrincone, C., Pimpinelli, N., Orlando, L., Romagnoli, P. Lamina propria dendritic cells express activation markers and contact lymphocytes in chronic periodontitis. **J Periodontol**, 73(1): 45-52, 2002.

Corti, M., Villafañe, M. F. El compromiso del esófago en la enfermedad HIV/SIDA. **Acta Gastroent Lat Amer**, 33: 2003.

Cury, P.M.; Pulido, C. F.; Furtado, V. M.; Da Palma, F. M. Autopsy findings in AIDS patients from a reference hospital in Brazil: analysis of 92 cases. **Pathol Res Pract**, 199:811-814, 2003.

De Martinis, M., Modesti, M., Ginaldi, L. Phenotypic and functional changes of circulating monocytes and polymorphonuclear leucocytes from elderly persons. **Immunol Cell Biol**, 82(4): 415-420, 2004.

Dourado, I., Veras, M. A., Barreira, D., Brito, A. M. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. **Rev Saúde Pública**, 40 (suppl):9-17, 2006.

Edwards, J. N. T., Morris, H. B. Langerhans cells and lymphocyte subsets in the female genital tract. **Br J Obstet Gynaecol**, 92: 974-982, 1985.

El-Serag, B.H., Johnston, D.E. Mycobacterium avium-complex esophagitis. **Am J Gastroenterol**, 92: 1561-1564, 1997.

Estes, J.D., Wietgreffe, S., Schacker, T., Southern, P., Beilman, G., Reilly, C., Milush, J.M., Lifson, J.D., Sodora, D.L., Carlis, J.V., Haase, A.T. Simian immunodeficiency virus-induced lymphatic tissue fibrosis is mediated by transforming growth factor beta 1-positive regulatory T cells and begins in early infection. **J Infect Dis**, 195(4):551-561, 2007.

Fezeu, L., Minkoulou, E., Baelkau, B., Kengne, A., Awah, P., Unwin, N. Association between socioeconomic status and adiposity in urban Cameroon. **Int J Epidemiol**, 35(1):105-111, 2006.

Garret, W. S., Chen, L. M., Kroschrwski, R., Ebersold, M., Turley, S., Trombetta, S., Galán, J. E., Melmann, I. Developmental control of endocytosis in dendritic cells by Cdc42. **Cell**, 102: 325-334, 2000.

Garófolo, A., Petrilli, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Rev Nutr**, 19 (5): 611-621, 2006.

Gillespie, S., Kadiyala, S. HIV/AIDS and food and nutrition security: from evidence to action. Washington (D. C.): **Internat Food Policy Res Institute**. 149 p., 2005.

Ginaldi, L., De Martinis, M., Modesti, M., Loreto, F., Corsi, M. P., Quagliano, D. Immunophenotypical changes of T lymphocytes in the elderly. **Gerontology**, 46: 242-248, 2000.

Goldstein, B., Berman, B., Sukenik, E., Frankel, S.J. Correlation of skin disorders with CD4 lymphocyte counts in patients with HIV/AIDS. **J Am Acad Dermatol**, 36: 262-264, 1997.

Gomides, M.D.A., Berbert, A.L.C.V., Mantese, S.A.O., Rocha, A., Ferreira, M.S., Borges, A.S. Dermatoses em pacientes com AIDS: Estudo de 55 casos. Uberlândia, MG, Brasil. **Rev Assoc Med Bras**, 48(1): 36-41, 2002.

Guimarães, J.V., Salge A.K.M., Penha D.S.G., Murta, E.F.C., Saldanha, J.C., Castro, E.C.C., Reis, M.A., Teixeira V.P.A. Thickness of the cervical epithelium of autopsied patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Ann Diag Pathol**, 11(4):258-61, 2007.

Henry, M., Tschachler, E. The skin immune system in the course of HIV-1 infection. **Photochem Photobiol**, 64:275-279, 1996.

Hsu, J. W-C., Pencharz, P. B., Macallan, D., Tomkins, A. M. (2005). Macronutrients and HIV/AIDS: A review of current evidence. **World Health Organization**. <<http://www.who.int/nutrition/topics/Papers%20Number%201%20%20Macronutrients.pdf>>. Acessado em: 10 setembro 2008.

Imam, M., Carpenter, C. C. J., Mayer, K. H., Fisher, A., Stein, M., Denforth, S. B. Hierarchical pattern of mucosal candida in HIV-seropositive women. **AM J Med**, 89(2): 142-146, 1990.

Junqueira, J. C., Carneiro, J. O Trato digestivo. In: **Histologia Básica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004. cap.15, p.292.

Kaiser, A.; Weng, L.P.; Brockhaus, W.; Wunsch, P. H. Opportunistic infections and HIV – associated malignancies. An evaluation of 58 autopsy cases within 10 years. **Med Klin**, 95: 482-486, 2000.

Kanitakis, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. **Eur J Dermatol**, 12(4):390-9, 2002.

Katz, D. R., Manini, M. I. P, Takahashi, M. D. F. Manifestações cutaneomucosas em doentes de AIDS. **Ann Bras Dermatol**, 61: 19-21, 1986.

Keller, R. Dendritic cells: their significance in health and disease. **Immunol Lett**, 78: 113-122, 2001.

Kohn, R. R. Cause of death in very old people. **Jama**, 247: 2793-2797, 1982.

Kong H.H., Myers, S.A. Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **Dermatol Ther**, 18: 58-66, 2005.

Kotler, D.P. Nutritional alterations associated with HIV infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 25(suppl 1): S81-87, 2000.

Kotler, D.P. Nutritional Management of patients with AIDS-related anorexia. **Semin Gastrointest Dis**, 9(4): 189-199, 1998.

Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N. O Doenças da imunidade. In: **Bases Patológicas das Doenças**.7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2005. cap.6, p.267.

Kumarasamy, N.,Solomon, S.,Madhivanan, P.,Ravikumar, B.,Thyagarajan, S. P.,Yesudian, P. Dermatologic manifestation among human immunodeficiency vírus patients in south India. **Int J Dermatol**, 39: 192-195, 2000.

Lederman, M. M., Valdez, H. Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. **JAMA**, 284:223-8, 2000.

Lehner, T., Hussain, L., Wilson, J., Chapman, M. Mucosal transmission of HIV (letter). **Nature**, 353: 709, 2006.

Levi, G., Feldman, J., Holman, S., Salarieh, A., Stricker, H.D., Alter, S., Minkoff, H. Relationship between HIV viral load and Langerhans cells of the cervical epithelium. **J Obstet Gynaecol Res**, 31(2): 178-184, 2005.

Levy, J. A. HIV pathogenesis: knowledge after two decades of research. **Adv Dent Res**, 19(1): 207-217, 2006.

Marins, J. R. P., Barros, M. B., Jamal, L. F., Chen, S., Hudes, E. S., Schwarzwald, C. L., Barbosa, A., Chequer, P., Teixeira, P., Hearst, N. Dramatic improvement in survival time for adult Brazilian AIDS patients. **AIDS**, 17(11):1675-82, 2003.

Masliah, E.; De Teresa, R. M.; Mallory, M. E.; Hansen, L. A. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. **AIDS**, 14: 69-74, 2000.

Mattos, R. A. Manifestações cutâneas da SIDA. In: Mattos RA, editor. **Dermatologia para o clínico**. São Paulo: Lemos; 255-277, 1997.

Memar, O., Cirelli, R., Lee, P., Tying, S.K. Cutaneous manifestations of HIV-I infection. **J Am Podiatr Med Assoc**, 85: 362-374, 1995.

Mehta, S.H., Thomas, D.L., Torbenson, M., Brinkley, S., Mirel, L., Chaisson, R.E., Moore, R.D., Sulkowski, M.S. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. **Hepatology**, 41: 123-131, 2005.

Mendonça, E. A. P. Representações médicas e de gênero na promoção da saúde no climatério/menopausa. **Ciênc Saúde Coletiva**, 9(3): 751-762, 2004.

Moore, K. L., Dalley, A.F. Abdomen. In: **Anatomia Orientada para Clínica**. 5.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2001. cap.2, p.225-229.

Cavellani, C.L. Análise do colo uterino, do esôfago e da pele de mulheres autopsiadas com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, 2009.

Osmond, D. Transmission of HIV in body fluids . In: Cohen, P. T., Sande, M. A.; Volberding, P. A. (ed.) **The AIDS knowledge base**. Waltham, Edwards Brothers, 1990, cap. 1.2.1, p. 1-3.

Olaitan, A., Johnson, M. A., MacLean, A., Poulter, L. W. The distribution of immunocompetent cells in the tract of HIV-positive women. **AIDS**, 10:759-764 , 1996.

Petersen, P.E., Strengthening the prevention of HIV/AIDS-related oral disease: a global approach. **Community Dent Oral Epidemiol**, 32: 399-401, 2004.

Pierre, P., Mellman, I. Developmental regulation of invariant chain proteolysis controls MHC class II trafficking in mouse dendritic cells. **Cell**, 93: 1135-1145, 1998.

Piguet, V., Blauvelt, A. Essential roles for dendritic cells in the pathogenesis and potential treatment of HIV disease. **J Invest Dermatol**, 119: 365-369, 2002.

Prakash, M., Patterson, S., Kapembwa, M. S. Macrophages are increased in cervical epithelium of women with cervicitis. **Sex Transm Infect**, 77(5): 366-369, 2001.

Pudney, J, Quayle, A. J., Andersen, D. J. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. **Biol Reprod**, 73: 1253-1263, 2005.

Raju, P.V.K., Rao, R., Ramani, T.V., Vandana, S. Skin disease: clinical indicator of immune status in human immunodeficiency virus (HIV) infection. **Int J Dermatology**, 44: 646-649, 2005.

Ramdial, P.K. Selected topics in HIV-associated skin pathology. **Current Diagnosti Pathology**, 6: 113-124, 2000.

Reis, M. A., Costa, R. S., Ferraz, A. S. Causes of death in renal transplant recipients: a study of 102 autopsies from 1968 to 1991. **J R Soc Med**, 88 (1): 24-27, 1995.

Reis, R. K., Gir, E. Dificuldades enfrentadas pelos parceiros sorodiscordantes ao HIV na manutenção do sexo seguro. **Rev Lat Am Enfermagem**, 13 (1): 32-7, 2005.

René, E., Marche, C., Regnier, B., Saimot, A. G., Vilde, J. L., Perrone, C., Michon, C., Wolf, M., Chevalier, T., Vallot, T., *et al.* Intestinal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a prospective study in 132 patients. **Dig Dis Sci**, 34: 773-780, 1989.

Rossi, M. A. Fibrosis and inflammatory cells in human chronic chagasic myocarditis: scanning electron microscopy and immunohistochemical observations. **Int J Cardiol**, 66: 183-194, 1998.

Rosini, S., Caltragrone, S., Tallini, G., Lattanzio, G., Demopoulos, R., Piantelli, M., Musiani, P. Depletion of stromal and intraepithelial antigen-presenting cells in cervical neoplasia in human immunodeficiency virus infection. **Hum Pathol**, 27(8): 834-838, 1996.

Roubenoff, R., Acquired immunodeficiency syndrome wasting, functional performance, and quality of life. **Am J Manag Care**, 6: 1003-1016, 2000.

Santo, A. H., Pinheiro, C. E., Jordani, M. S. **Causas básicas e associadas de morte por AIDS**, Estado de São Paulo, Brasil, 1998. *Rev Saúde Pública*, 34(6): 581-88, 2000.

Satynarayana, A.; Kalghatgi, A. T.; Malaviya, A. K.; Bhardwaj, J. R.; Muralidhar, A.; Jawed, K. Z.; Chatyterjee, T.; Trehan, A.; Sirohi, D. Needle necropsy in AIDS. **Indian J Pathol Microbiol**, 46: 416-19, 2003

Schacker, T.W., Reilly, C., Beilman, G.J., Taylor, J., Skarda, D., Krason, D., Larson, M., Haase, A.T. Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HAART-associated change in peripheral CD4 cell count. **AIDS**, 19(18):2169-2171, 2005.

Schaible, U. E., Kaufmann, S. H. E. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *Plos Medicine*, 4(5): 115, 2007.

Spinillo, A., Tenti, P., Zappatore, R., De Seta, F., Silini, E., Guaschino, S. Langerhans cells counts and cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. **Gynecol Oncol**, 48(2): 210-213, 1993.

Tanowitz, H. B., Simon, D., Wittner, M. Medical management of AIDS patients: gastrointestinal manifestations. **Med Clin North Am**, 76: 45-62, 1992.

Taube, J. M., Nichols, A.D., Bornman, L.S., Bornman, D.M., Jackson, J.B. Langerhans cell density and high-grade vulvar intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. **J Cutan Pathol**, 34: 565-570, 2007.

Turley, S. J., Inaba, K., Garret, W. S., Ebersold, M., Unternaehrer, J., Steinman, R. M., Mellman, I. Transport of peptid-MHC class II complexes in developing dendritic cells. *Science*, 288: 522-527, 2000.

Verma, S., Wang, C.H., Govindarajan, S., Kanel, G., Squires, K., Bonacini, M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C vírus-coinfected patients? **Clin Infect Dis**, 42: 262-270, 2006.

Verma S. HAART attenuates liver fibrosis in patients with HIV/HCV co-infection: fact or fiction? **J Antimicrob Chemother**, 58: 496-501, 2006.

Ximenes Filho, J. A., Ferreira, F. V., Rocha Filho, F. D., Tsuji, D. H., Sennes, L. U. Células de Langerhans no epitélio da prega vocal humana: estudo imunoistoquímico. **Rev Bras Otorrinolaringol**, 70 (5): 585-588, 2004.

Yazdanpanah, Y., Chêne, G., Losina, E., Goldie, S.J., Merchadou, L.D., Alfandari, S., Seage, G.R 3rd., Sullivan, L., Marimoutou, C., Paltiel, A.D., Salamon, R., Mouton, Y., Freedberg, K.A. Incidence of primary opportunistic infections in two human immunodeficiency vírus-infected French clinical cohorts. **Int J Epidemiol**, 30: 864-871, 2001.

Wilcox, C. M., Monkmuller, K. E. Diagnosis and management of esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. **South Med J**, 91 (11): 1002-1008, 1998.

World Health Organization (2003). Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS: **Report of a technical consultation.**

<http://www.who.int/nutrition/publications/Content_nutrient_requirements.pdf>. Acessado em: 10 setembro 2008.

Zaidi, S. A., Cervia, J. S. Diagnosis and management of infectious esophagitis associated with human immunodeficiency virus infection. **J Int Assoc Physicians AIDS Care**, 1(2):53-62, 2002.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)