

**Universidade Federal do Triângulo Mineiro**

**INFLUÊNCIA DA AIDS E DO GÊNERO NO EPITÉLIO  
ESOFAGIANO DE PACIENTES AUTOPSIADOS**

*Laura Penna Rocha*

**Uberaba - MG**

**Junho/2010**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

**Laura Penna Rocha**

**INFLUÊNCIA DA AIDS E DO GÊNERO NO EPITÉLIO  
ESOFAGIANO DE PACIENTES AUTOPSIADOS**

**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 Mestre.**

**Orientador: Vicente de Paula Antunes Teixeira**

**Co-orientadora: Camila Lourencini Cavellani**

**Uberaba - MG**

**Junho/2010**

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

R574i Rocha, Laura Penna  
Influência da AIDS e do gênero no epitélio esofágico de pacientes  
autopsiados / Laura Penna Rocha. - - 2010.  
89 f. : tab. ; graf. ; fig.

Dissertação (Mestrado em Patologia Geral) - Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2010.  
Orientador: Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Camila Lourencini Cavellani

1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 2. Atrofia. 3. Células de  
Langerhans. 4. Esôfago. 5. Imunidade. 6. Imunoglobulinas. I. Título. II.  
Teixeira, Vicente de Paula Antunes. III. Cavellani, Camila Lourencini.

CDU 616.98:578.828HIV

**“Quando o sol da compreensão alumia essa estrada, cada qual recebe a luz de acordo com o seu mérito e chega à etapa que lhe foi destinada na compreensão da verdade. Quando se lhe revela claramente o mistério da essência dos seres, a fornalha deste mundo se transmuda em jardim de flores. Quem se esforça verá a amêndoa na casca dura. Já não se preocupa consigo mesmo, mas ergue a vista para o rosto do amigo. Em cada átomo verá o todo; e meditará sobre milhares de segredos brilhantes”.**

**Farid Attar, A conferência dos pássaros, 1987**

Aos meus pais, Ricardo e Newma  
e aos meus irmãos Livia e Lucas

Por acreditarem em meu potencial e por me apoiarem em todas as etapas da minha vida,  
tornando esta caminhada mais tranquila, alegre e agradável.

*“A um homem nada se pode ensinar. Tudo o  
que podemos fazer é ajudá-lo a encontrar  
as coisas dentro de si mesmo.”*

*Galileu*

A minha co-orientadora Camila

Pela amizade, pela convivência agradável e por me ajudar a compreender o universo da pesquisa e da docência.

*"Não podemos fazer grandes coisas na Terra.  
Tudo que podemos fazer são pequenas  
coisas com muito amor."*

*Madre Teresa*

Ao meu orientador Vicente

Pelas sugestões e conselhos durante a realização deste trabalho e pelo incentivo em meu futuro profissional.

*“Uma nova filosofia, uma forma de vida, não se dá por nada. É preciso pagar caro por ela, e só a adquirimos com muita paciência e grande esforço.”*

*Fiódor Dostoiévski*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço:

A Deus pelo aprendizado eterno, pelos momentos felizes e por colocar no meu caminho pessoas extremamente especiais.

Aos meus pais Ricardo e Newma, que sempre estiveram ao meu lado, pelo exemplo, amor, carinho, compreensão, apoio e incentivo. Agradeço por tentarem me guiar sempre na direção da felicidade, me ajudando a superar os obstáculos, a desviar-me dos espinhos e a seguir em frente.

Ao meu pai, em especial, agradeço também pela colaboração direta no desenvolvimento da Tese de Mestrado através do auxílio na utilização de vários programas de computador, tirando dúvidas e me ajudando a solucionar problemas.

Aos meus irmãos Lucas e Lívia pela amizade, por alegrarem a minha vida e por serem exemplos de caráter e de indivíduos que se esforçam para alcançar seus objetivos, acreditando que podem fazer a diferença.

Ao Caetano, que esteve ao meu lado nos últimos cinco anos, pela compreensão, carinho, apoio e por ser um exemplo de indivíduo que respeita e se esforça para ajudar todos a sua volta, seja familiares, amigos ou seus pacientes.

A minha co-orientadora Camila Lourencini Cavellani por estar me acompanhando desde a minha iniciação científica. Durante estes três anos e meio de convivência pude aprender com a Camila não só como uma pesquisa deve ser desenvolvida ou como uma aula deve ser ministrada, mas também a importância da organização, dedicação, paciência, educação e humildade.

Ao meu orientador Vicente de Paula Antunes Teixeira por ter aberto as portas da disciplina de Patologia Geral para mim, pelas sugestões, pelos conselhos, pelo incentivo em minha profissão e por ser o exemplo de dedicação ao ensino e a pesquisa.

As demais professoras da disciplina de Patologia Geral Rosana Rosa Miranda Corrêa e Marlene Antônia dos Reis pela elegância em suas críticas e por sempre estarem dispostas a ajudar, tirar dúvidas e dar sugestões.

Aos colegas e amigos da pós-graduação, Aline da Silva Almeida, Ana Paula Espíndula, Camila Souza de Oliveira Guimarães, Débora Tavares de Resende e Silva Abate, Élia Cláudia de Souza Almeida, Janaína Grazielle Pacheco Olegário, Humberto Aparecido Faria, Juliana Reis

Machado, Livia Ferreira Oliveira, Livia Helena de Moraes Pereira, Luciana Santos Ramalho, Marco Túlio Brazão Silva, Marcos Cezar Jammal, Renata Beatriz Silva, Sérgio Sargenti Neto e Willian Rocha de Oliveira por nunca negarem ajuda e por tornarem o ambiente mais leve e alegre.

A todos os alunos da graduação que passaram pela disciplina de Patologia Geral em especial aos alunos de iniciação científica, Ana Teresa de Melo e Silva, Nayara Candida Gomes e Leandro de Resende Yamamoto por me ajudarem a perceber através do treinamento didático e co-orientações como a profissão de docente e pesquisador é bonita, interessante e agradável.

Aos funcionários da disciplina de Patologia Geral: Aloísio, Edson, Elenemar, Eliana, Liliane, Lourimar, Maria Helena, Pedro, Vandair e Sônia pela ajuda imensurável, paciência e boa vontade.

Aos demais familiares e amigos pelo carinho, por acreditarem em mim e por torcerem por minha felicidade.

Aos Professores das disciplinas de pós-graduação pelo empenho em dividir seus conhecimentos, transmitir suas experiências e incentivar os alunos a exercerem suas profissões com competência e amor.

A Universidade Federal do Triângulo Mineiro por me acolher durante os últimos seis anos e por me conceder a oportunidade de usufruir de toda sua estrutura física e humana.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

### **Apoio Financeiro**

O presente trabalho foi realizado com os recursos financeiros da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), do Programa de Reestruturação e Expansão das Universidades Federais (REUNI), 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**

|   |               |
|---|---------------|
| <b>LISTA DE FIGURAS.....</b>  | <b>ixi</b>    |
| <b>LISTA DE TABELAS .....</b>   | <b>ixvi</b>   |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>                                  | <b>ixviii</b> |
| <b>RESUMO .....</b>   | <b>xx</b>     |
| <b>ABSTRACT .....</b>   | <b>xxi</b>    |
| <b>INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>1</b>      |
| 1.1 A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).....                    | 2             |
| 1.2 Epidemiologia da AIDS.....  | 4             |
| 1.3 O esôfago .....   | 7             |
| 1.4 Imunidade local do esôfago.....   | 8             |
| 1.5 A autópsia na infecção HIV/AIDS e o estudo do epitélio esofágiano ..... | 10            |
| 1.6 Hipótese.....   | 12            |
| 1.7 Objetivos.....  | 13            |
| <b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>  | <b>14</b>     |
| 2.1 Dados gerais da amostra .....   | 15            |
| 2.2 Causas de morte .....   | 16            |
| 2.3 Preparação do material .....  | 16            |
| 2.4 Análise morfométrica .....  | 17            |
| 2.5 Imuno-histoquímica.....   | 18            |
| 2.7 Análise estatística .....   | 21            |
| 2.8 Aspectos éticos.....  | 21            |
| 2.9 Normas para a confecção do manuscrito.....                              | 21            |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESULTADOS .....</b>                    | <b>23</b> |
| <b>DISCUSSÃO .....</b>                     | <b>50</b> |
| <b>CONCLUSÃO .....</b>                     | <b>62</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA .....</b>                  | <b>65</b> |
| <b>ANEXOS .....</b>                        | <b>78</b> |
| <b>TRABALHOS RELACIONADOS À TESE .....</b> | <b>82</b> |

**LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1.** Mensuração da espessura e contagem de camadas celulares do epitélio esofágico através do sistema analisador de imagens Imaje J de pacientes autopsiados com e sem AIDS, no período de 1982 a 2008.....17
- Figura 2.** Mensuração da porcentagem de expressão de IgA secretória no epitélio esofágico, através do sistema analisador de imagens KS-300 (Kontron-Zeiss), de pacientes autopsiados com e sem AIDS, no período de 1982 a 2009.....19
- Figura 3.** Média das idades dos pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.....21
- Figura 4.** Distribuição em subnutridos e normonutridos de 16 mulheres sem AIDS, 12 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009.....23
- Figura 5.** Média dos valores de IMC de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 12 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.....23

- Figura 6.** Comparação entre os gêneros, de valores do exame de contagem de linfócitos T CD4+ (cel/mm<sup>3</sup>) de 5 mulheres e 22 homens com AIDS autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009.....27
- Figura 7.** Comparação entre os gêneros, de valores do exame de carga viral (cópias/ml de sangue) de 5 mulheres e 14 homens com AIDS autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009..... 27
- Figura 8.** Espessura (µm) do epitélio esofágiano de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.....30
- Figura 9.** Número de camadas celulares do epitélio esofágiano de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.....30
- Figura 10.** Diâmetro médio das células (µm) do epitélio esofágiano de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.....31
- Figura 11.** Espessura, número de camadas celulares e diâmetro médio celular do epitélio esofágiano de pacientes com e sem AIDS.....32

- Figura 12.** Número de CL totais/mm<sup>2</sup> no epitélio esofágiano de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009..... 35
- Figura 13.** Porcentagem de CL imaturas/mm<sup>2</sup> no epitélio esofágiano de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009..... 35
- Figura 14.** Imunomarcção de células de Langerhans no epitélio esofágiano de pacientes com e sem AIDS do sexo feminino..... 36
- Figura 15.** Expressão de imunoglobulina IgA secretória no epitélio esofágiano de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009..... 38
- Figura 16.** Expressão de imunoglobulina IgG secretória no epitélio esofágiano de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009..... 38

- Figura 17.** Expressão de imunoglobulinas IgM secretória no epitélio esofágiano de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009..... 39
- Figura 18.** Imunomarcção de IgA, IgG e IgM secretória no epitélio esofágiano de uma paciente do gênero feminino sem AIDS e de uma paciente do gênero feminino com AIDS..... 40
- Figura 19.** Correlações entre idade e espessura do epitélio e IMC e espessura do epitélio nos grupos de pacientes do gênero feminino e masculino, independente da AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009..... 42
- Figura 20.** Correlações entre idade e CL/mm<sup>2</sup> totais do epitélio e IMC e CL/mm<sup>2</sup> totais do epitélio nos grupos de pacientes do gênero feminino e masculino, independente da AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009..... 43
- Figura 21.** Correlações entre idade e IgA secretória e IMC e IgA secretória no epitélio esofágiano nos grupos de pacientes do gênero feminino e masculino, independente da AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009..... 44
- Figura 22.** Correlações entre idade e IgG secretória e IMC e IgG secretória no epitélio esofágiano nos grupos de pacientes do gênero feminino e masculino, independente da AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009..... 45

**Figura 23.** Correlações entre idade e IgM secretória e IMC e IgM secretória no epitélio esofágico nos grupos de pacientes do gênero feminino e masculino, independente da AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009..... 46

**LISTA DE TABELAS**

- Tabela 1.** Distribuição das causas de morte de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.....25
- Tabela 2.** Distribuição das alterações no esôfago encontradas nos laudos de autópsia, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.....26
- Tabela 3.** Espessura ( $\mu\text{m}$ ), número de camadas celulares e diâmetro médio das células ( $\mu\text{m}$ ) do epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.....29
- Tabela 4.** Número de CL totais/ $\text{mm}^2$  e porcentagem de CL imaturas/ $\text{mm}^2$  células do epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.....34
- Tabela 5.** Expressão de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM secretória no epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS,

no período de 1982 a 2009.....37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ATP: Adenosina trifosfato

CDC: Centro de Controle de Doenças

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CL: Células de Langerhans

CL/mm<sup>2</sup>: Células de Langerhans por milímetro quadrado

DAB: Peroxidase Diaminobenzidina

DIP: Doenças Infecciosas e Parasitárias

DNA: Ácido Desoxirribonucléico

dp: Desvio Padrão

H: Kruskal Wallis

HAART: Terapia anti-retroviral de alta potência

HC: Hospital de Clínicas

HC/UFTM: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

HE: Hematoxilina-eosina

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IgA: Imunoglobulina A

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

IMC: Índice de Massa Corporal

IL1: Interleucina-1

IL6: Interleucina-6

Kg/m<sup>2</sup>: Quilograma por metro quadrado

MAC: Complexo *Mycobacterium avium*

Max: Máximo

Med: Mediana

Min: Mínimo

mm<sup>2</sup>: Milímetro quadrado

mm<sup>3</sup>: Milímetro cúbico

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAS: Ácido Periódico De Shiff

PPG: Processos Patológicos Gerais

PS: Picro-sírius

RNA: Ácido ribonucléico

rS: Coeficiente de Correlação de Spearman

t: Teste “t” de Student

T: Mann Whitney

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

$\mu$ m: micrômetro

$\mu$ L: microlitro

X: Média

$\chi^2$ : Qui-quadrado

## Resumo

**Introdução:** Indivíduos do gênero masculino com AIDS são mais frequentemente acometidos por doenças infecciosas do que o gênero feminino, sendo que o esôfago é o órgão dentro do tubo digestório, que com maior frequência é acometido por infecções oportunistas durante a síndrome. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da AIDS e do gênero na imunidade local do epitélio esofágico. **Metodologia:** Foram recuperados fragmentos de esôfago de 29 mulheres e 37 homens autopsiados num hospital universitário entre 1980 e 2009, os quais foram divididos em grupos com ou sem AIDS. Foi realizada a imunomarcagem de IgA, IgG, IgM e células de Langerhans (CL), utilizando-se respectivamente os anticorpos anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM e anti-S100. Para a mensuração do epitélio esofágico e contagem das camadas celulares do epitélio, foi utilizado o software *Image J*. **Resultados:** Os pacientes com AIDS, independente do gênero, apresentaram um aumento da expressão de imunoglobulinas e uma redução das CL, da espessura e do número de camadas celulares no epitélio esofágico. Os homens com AIDS apresentaram a expressão de IgA, IgG e IgM secretória inferior as mulheres com AIDS, e uma redução mais intensa das CL. **Conclusão:** As mulheres apresentam uma melhor imunidade local esofágica que os homens. A AIDS possivelmente ocasiona alterações imunológicas e morfológicas no epitélio esofágico em ambos os gêneros, no entanto, as mulheres permanecem com alguns parâmetros imunitários esofágicos mais preservados, o que pode justificar a maior frequência de internações por causas infecciosas em homens quando comparados as mulheres durante a infecção pelo HIV.

**Palavras-chave:** AIDS, Atrofia, Células de Langerhans, Esôfago, Imunoglobulinas.

**Abstract:**

**Introduction:** Individuals of the male gender who have AIDS are more frequently stricken by infectious diseases than those of the female gender, being the esophagus the organ inside the digestive tube, which is more commonly stricken by opportunistic infections during the syndrome. The aim of this study was to assess the influence of AIDS and of the gender in the local immunity of the esophageal epithelium. **Methodology:** Fragments of 29 autopsied women and 37 autopsied men's esophagus were collected at a university hospital between the years of 1980 to 2009, those of which were divided into groups: with or without AIDS. The IgA, IgG, IgM and Langerhans cells (LC) were immunostaining, with the usage of anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM and anti-S100. To measure the esophageal epithelium and to count the cellular layers of the epithelium, the software Imaje J was used. **Results:** The patients who had AIDS, regardless of their gender, showed an increase in the immunoglobulins expression and a reduction in the LC, in the thickness and in the number of cellular layers of the esophageal epithelium. On the other hand, among those individuals who had AIDS, the men presented an inferior expression of secretory IgA, IgG e IgM when compared to women, and a more intense reduction of the LCs. **Conclusion:** Women have shown a better local esophageal immunity than men. The AIDS probably causes immunological and morphological alterations in the esophageal epithelium in both genders, however, women remain with some esophageal immune parameters best preserved, which may justify the more frequent hospital admissions due to infectious causes between men when compared to women during the HIV infection.

**Key Words:** AIDS, Atrophy, Esophagus, Immunoglobulins, Langerhans cells.

# *INTRODUÇÃO*

### 1.1. 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 sinais, 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).

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, que necessita da enzima transcriptase reversa para se multiplicar, a qual é responsável pela transcrição do RNA viral para uma fita de DNA, que se integrará ao genoma do hospedeiro. Esse retrovírus possui a capacidade de infectar linfócitos do tipo T CD4+, causando a destruição da célula através de seu mecanismo de multiplicação. Com níveis reduzidos de linfócitos T CD4+ aparecem as infecções oportunistas, e abaixo de 200 células/ $\mu$ L ou o desenvolvimento de uma das doenças definidoras da síndrome independente da contagem de células T CD4+, tem-se o quadro de AIDS (CDC, 2002).

Em indivíduos infectados pelo HIV, quanto menor for o nível de linfócitos T CD4+, maior o risco de se desenvolver AIDS. 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, facilitando a transmissão da doença (Canini *et al.*, 2004; Nobre *et al.*, 2003). 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).

Pacientes não tratados com infecção pelo vírus HIV avançada possuem frequentemente contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, níveis elevados de RNA do HIV no plasma e manifestações clínicas indicativas de imunocomprometimento grave. Neste cenário, as infecções oportunistas são comuns (Nobre *et al.*, 2003).

Nos primeiros anos da epidemia, 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 de 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).

Desde novembro de 1996, quando a HAART tornou-se disponível para todos os pacientes com AIDS e portadores do HIV no Brasil, observou-se uma redução de 38% na mortalidade e de 80% nos casos de infecções oportunistas associadas a síndrome (Marins *et al.*, 2003; Nobre *et al.*, 2003). A proporção de mortes atribuídas a doenças definidoras da AIDS continua a diminuir, com complicações crônicas como doenças hepáticas e renais se tornando importantes contribuintes para a mortalidade na era HAART (Selik, Byers e Dworkin, 2002).

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).

## 1.2. Epidemiologia da AIDS

A infecção pelo HIV e a AIDS representam um fenômeno global, dinâmico e instável, cuja 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 pela AIDS 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). Hoje é sabido que a infecção causada pelo HIV não se limita à identidade sexual, mas sim aos comportamentos adotados (Gir *et al.*, 2004).

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, há 544.846 casos acumulados de AIDS de 1980 a junho de 2009 e somente no ano de 2008, 34.480 novos casos foram diagnosticados no país (Ministério da Saúde, 2010).

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 1 mulher (Ministério da Saúde, 2000). Atualmente se observa uma proporção de 1:1 no Brasil e em outras partes do mundo onde a epidemia tem características similares aquelas encontradas em nosso país (Nunes *et al.*, 2004; Ndinda *et al.*, 2007). Este fenômeno de rápida e crescente infecção pelo HIV em mulheres tem sido denominado *feminização* e sua principal causa é a vulnerabilidade biológica e socioeconômica das mulheres em algumas culturas (Penniman *et al.*, 2007).

Outro fenômeno observado na dinâmica da epidemia do HIV/AIDS é a infecção frequente e progressiva de pessoas mais jovens, mulheres em particular, que tem sido denominado de *juvenilização* (Iyaniwura e Mautin, 2008; Wong *et al.*, 2008). A infecção atingiu inicialmente grupos populacionais com melhores condições sócio-econômicas (McManus e Dhar, 2008; Ghabili, Shoja e Kamran, 2008) e, gradualmente, atingiu grupos menos privilegiadas, tais como as pessoas mais pobres e com menor nível educacional, fenômeno que tem sido chamado *pauperização* (Tladi, 2006; Ippolito *et al.*, 2001). Em paralelo com a *pauperização* da epidemia, um outro fenômeno importante é *ruralização*, ou seja, um número crescente de infecções em pessoas que vivem em áreas rurais e pequenos municípios (Lam e Liu, 1994).

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 ingestão de alimentos como a absorção de nutrientes ou metabolismo intermediário (Kotler, 1998).

Existem várias razões possíveis para a desnutrição em indivíduos infectados com o HIV. Entre elas: patógenos locais na cavidade oral ou esôfago, doenças do sistema nervoso central afetando mecanismos da alimentação ou percepção da fome, anorexia secundária decorrente de infecção sistêmica, má absorção, medicamentos e fatores sociais (Kotler, 1998). Além disso, pacientes com AIDS são mais suscetíveis a infecções e conseqüentemente a processos inflamatórios. Durante os processos inflamatórios ocorre um aumento na síntese de mediadores imunológicos de resposta pró-inflamatória, sendo que alguns deles como o Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e 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.

Entre os pacientes internados, homens e mulheres com HIV/AIDS mostram diferenças em variáveis como a idade, as causas de internação, o tempo de internação, as infecções oportunistas, o desfecho (mortalidade e morbidade) e alfabetização (Penniman *et al.*, 2007).

Estudos em pacientes com AIDS hospitalizados revelam que homens apresentam tempo de hospitalização maior e são internados mais frequentemente por causas infecciosas do que as mulheres (Nunes *et al.*, 2010). Já as mulheres com AIDS são internadas mais frequentemente por causas não infecciosas, especialmente não relacionadas a infecções oportunistas (Betz *et al.*, 2001; Buchacz *et al.*, 2008; Gebo, Diener-West e Moore, 2001; Nunes *et al.*, 2010). Um outro estudo com pacientes com AIDS mostrou uma maior porcentagem de óbitos associados a doenças do aparelho digestório em homens (Santo, Pinheiro e Jordani, 2000). Além disso, homens apresentam uma pior qualidade da aderência ao tratamento e menor contagem de linfócitos T CD4+

quando comparados as mulheres, o que reflete um pior *status* imune no gênero masculino (Nunes *et al.*, 2010).

Evidências clínicas e experimentais sugerem que a reatividade imune é mais reforçada em mulheres do que em homens, uma vez que linfócitos e monócitos mostram uma maior atividade apresentadoras de antígenos e maior respostas mitogênica no gênero feminino. As mulheres têm níveis mais elevados de imunoglobulinas que os homens, uma produção de anticorpos mais efetiva tanto para a estimulação antigênica primária como para a secundária. Dessa forma, as mulheres apresentam uma maior proteção contra infecções (Zandman-Goddard, Peeva e Shoenfeld, 2007).

### **1.3. O esôfago**

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 em geral, as mesmas camadas que o resto do trato digestório. Da região interna para a externa encontramos o epitélio pavimentoso estratificado, lâmina própria, muscular da mucosa, submucosa e camadas musculares. 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).

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

Os sintomas esofagianos mais comuns em pacientes com AIDS são a disfagia e a odinofagia, os quais estão relacionados com infecções oportunistas. Estas infecções são as causas mais frequentes de complicações gastrointestinais e são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com AIDS (Bonacine, Young e Laine, 1991; Rene *et al.*, 1989). As causas mais frequentes de disfagia e odinofagia são infecções por *Candida albicans*, *Citomegalovirus*, *Herpes simples*, *Papiloma vírus humano*, complexo *Mycobacterium avium* intracelular, *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 frequentes de esofagites em indivíduos com AIDS, mas já foram descritas infecções por complexo *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium tuberculosis*, *Rochalimaea henselae* e *Nocardia* (Chang, Drachenberg e James, 1996; El-Serag e Johnston, 1997; Kim, Minamoto e Grieco, 1991).

#### **1.4. Imunidade local do esôfago**

A resposta imune a agentes infecciosos ocorre através de dois mecanismos conhecidos por imunidade inata e imunidade adaptativa. A primeira delas é desempenhada por barreiras naturais, como o tecido cutâneo, mucosas e tecido linfóide; já a segunda está

relacionada com a produção de anticorpos e citocinas por linfócitos B e linfócitos T CD4+ e CD8+ (Machado *et al.* 2004). Neste contexto, as alterações do epitélio esofágiano podem estar relacionadas com uma diminuição tanto da imunidade inata como da imunidade adquirida deste órgão.

A morfologia do epitélio esofágiano, em especial a espessura, pode influenciar o aparecimento de doenças esofágicas, pois as células epiteliais constituem uma barreira física, importante na defesa contra patógenos (Wagner *et al.*, 2008). Dessa forma, quanto mais delgado é o epitélio, mais facilmente os microorganismos conseguem atravessá-lo.

As células de Langerhans (CL) são um tipo de células dendríticas que têm funções que envolvem apresentação de antígeno e estimulação de resposta T dependente (Ximenes Filho *et al.*, 2004), estando presentes na maioria dos epitélios pavimentosos, como por exemplo, no esôfago (Charton-Bain *et al.*, 1998). A morfologia dessas células varia de acordo com seu estágio de maturação, sendo possível diferenciar as células maduras das imaturas (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 HIV precisa atravessar a superfície das mucosas para alcançar locais mais adequados para a replicação, as CL possuem um importante papel nos estágios iniciais da infecção pelo HIV (Piguet e Blauvelt, 2002). Isso acontece devido ao fato de que as CL imaturas possuem um sistema endocítico altamente ativo, com a função de processamento antigênico (Pierre e Mellman, 1998; Garret *et al.*, 2000; Turley *et al.*, 2000). Após o contato com o antígeno, são ativadas e se tornam células apresentadoras de antígenos maduras (Piguet e Blauvelt, 2002).

A infecção pelo HIV induz ativação e disfunção de células B, resultando em hipergamaglobulinemia (Lane *et al.*, 1983; Bélec *et al.*, 1995; Notermans *et al.*, 2001), sendo que os níveis sorológicos de IgA, IgG e IgM se mostram significativamente

aumentados nestes pacientes (Skokanová *et al.*, 1993). As imunoglobulinas em mucosas constituem a primeira linha de defesa imunológica contra as infecções, devido sua ação neutralizante, sendo que a natureza do epitélio mucoso parece ser um importante mecanismo de infecção e neutralização do HIV-1 nestas superfícies. No entanto, o papel da imunidade humoral no controle e na progressão clínica da infecção pelo HIV ainda é muito discutido e controverso, havendo informações escassas sobre a expressão de imunoglobulinas em mucosas de pacientes com AIDS (Bomsel *et al.*, 1998; De Milito, 2004).

O que se sabe é que HIV estabelece uma infecção crônica e latente que não é eliminada pelas defesas imunitárias do hospedeiro. O vírus provoca danos ao sistema imunológico, por meio de seu efeito citopático direto e de mecanismos patogênicos indiretos. Tanto a imunidade celular quanto a humoral são incapazes de controlar a infecção pelo HIV, resultando em exaustão de diversas funções de linfócitos e aumento da susceptibilidade a infecções secundárias e oportunistas (De Milito, 2004).

### **1.5. A autópsia na infecção HIV/AIDS e o estudo do epitélio esofágico**

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 pela 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 (Kaiser *et al.*, 2000; Masliah *et al.*, 2000).

Em estudos anteriores abordando o colo uterino de mulheres com AIDS, foi observado que essas pacientes possuem um epitélio cervical mais delgado em comparação com mulheres sem AIDS (Guimarães *et al.*, 2007). Como o esôfago é revestido por um epitélio pavimentoso estratificado, ou seja, semelhante ao que reveste a porção externa do colo uterino, esperamos encontrar neste estudo, o epitélio esofágico mais delgado em pacientes com AIDS. A partir disso, investigar se a diminuição da espessura do epitélio ocorre apenas no colo uterino ou em outros locais do organismo e se além da redução da espessura do epitélio, que estaria relacionada à imunidade inata, outras alterações imunológicas também estariam ocorrendo no epitélio esofágico de pacientes com AIDS.

A partir destes dados, é interessante avaliar a influência da AIDS e do gênero na imunidade local do esôfago. Os resultados obtidos neste estudo fornecerão bases científicas para uma melhor compreensão do microambiente local, do mecanismo de cura de lesões e o desenvolvimento de terapias que visem à redução de complicações esofágicas na infecção pelo HIV.

### **Hipótese**

Existe uma diminuição da imunidade local do esôfago de pacientes com AIDS autopsiados, sendo que estas alterações imunológicas são mais acentuadas no gênero masculino. Entendemos que a própria ação do HIV, concomitante a imunossupressão desenvolvida e às doenças infecciosas, frequentes em pacientes acometidos pela AIDS, podem induzir alterações na espessura, no número de camadas de células epiteliais, no volume médio das células epiteliais, no número de células de Langerhans e na expressão de imunoglobulinas no epitélio esofágico.

### **Objetivo Geral**

Analisar, as características histopatológicas, morfométricas e imuno-histoquímicas do epitélio esofágiano de pacientes autopsiados com AIDS.

### **Objetivos Específicos**

- I. Avaliar as causas de morte e características epidemiológicas e antropométricas dos pacientes com e sem AIDS autopsiados;
- II. Comparar a frequência das alterações esofágicas entre os pacientes do gênero feminino e masculino, com e sem AIDS e comparar os níveis de carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ entre os gêneros, no grupo de pacientes com AIDS.
- III. Realizar a morfometria da espessura do epitélio, contagem do número de camadas de células epiteliais e análise do diâmetro médio das células epiteliais do esôfago de pacientes autopsiados, avaliando a influência da AIDS e do gênero;
- IV. Realizar a contagem de células de Langerhans totais e porcentagem de células de Langerhans imaturas ou alteradas no epitélio esofágico de pacientes autopsiados, avaliando a influência da AIDS e do gênero;
- V. Quantificar a expressão de IgA, IgG e IgM secretórias no epitélio esofágico de pacientes autopsiados, avaliando a influência da AIDS e do gênero;
- VI. Correlacionar a espessura do epitélio, o número de células de Langerhans totais e a expressão de IgA, IgG e IgM no epitélio esofágico com a faixa etária e o Índice de Massa Corporal (IMC) dos pacientes do gênero feminino e masculino, com e sem AIDS.

*CASUÍSTICA E  
MÉTODOS*

## 2.1 Dados gerais da amostra

Foram revistos 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 1982 a 2009. Foram selecionados 29 indivíduos do gênero feminino e 37 do gênero masculino, com idades entre 18 e 54 anos, os quais foram divididos em quatro grupos: (1) mulheres sem AIDS (n=16) (2), mulheres com AIDS (n=13), homens sem AIDS (3) (n=15) e homens com AIDS (4) (n=22). Esta seleção foi iniciada pelos casos mais recentes, uma vez que os fragmentos de esôfago armazenados estariam mais preservados e em melhores condições para as análises histoquímicas e imuno-histoquímicas que seriam realizadas posteriormente. Os pacientes com ou sem AIDS foram pareados de acordo com a idade e a cor. Foram excluídos deste estudo os casos em que os protocolos e as autópsias estavam incompletos, pacientes com idade inferior a 18 anos ou superior a 54 anos, os casos em que os pacientes apresentavam doença de Chagas ou cirrose em ambos os grupos e as que apresentavam esofagite no grupo sem AIDS.

Informações relativas à idade, ao peso corporal, à altura, ao índice de massa corporal (IMC), à causa de morte e as alterações do esôfago foram recuperadas dos laudos de autópsia, enquanto que os valores dos últimos exames de carga viral e contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> foram recuperados dos prontuários clínicos. O IMC foi calculado pela relação entre o peso corporal (kg) e o quadrado da altura (m). Os pacientes com o IMC abaixo de 18,5 kg/m<sup>2</sup> foram considerados subnutridos, e acima deste valor, normonutridos (Fezeu *et al.*, 2006).

Nos casos estudados, para o diagnóstico de AIDS foi necessário que o paciente apresentasse a contagem de linfócito T CD4<sup>+</sup> abaixo de 350 células/μL ou na autópsia, independente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, a evidência de pelo menos uma das

doenças definidoras de AIDS (CDC, 2002) como:

- 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).

## **2.2 Causas de morte**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a causa básica de morte como "a doença ou lesão que inicia a cadeia de eventos patológicos que conduziram diretamente a morte" (OMS, 1994). Neste estudo, as causas de morte foram agrupadas em cardiovascular, infecciosa, digestória, neoplásica e outras (Kohn, 1982; Reis *et al.*, 1995), como, por exemplo, choque anafilático e complicação cirúrgica. Para o agrupamento dessas causas foi considerada no laudo de autópsia a descrição do processo que atuou como determinante para a causa de morte.

## **2.3 Preparação do material**

O esôfago dos pacientes selecionados neste estudo foi recuperado no arquivo de peças da Disciplina de Patologia Geral - UFTM e seccionado transversalmente em um

local onde o epitélio se encontrava preservado.

Os fragmentos foram fixados em formaldeído 10% e posteriormente 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 µm de espessura. Os fragmentos foram capturados em lâminas de vidro com Poli-L Lisina<sup>®</sup> e processados para a histoquímica e imuno-histoquímica.

Para a análise histoquímica foi realizada a coloração de Hematoxilina-Eosina (HE).

#### **2.4 Análise morfométrica**

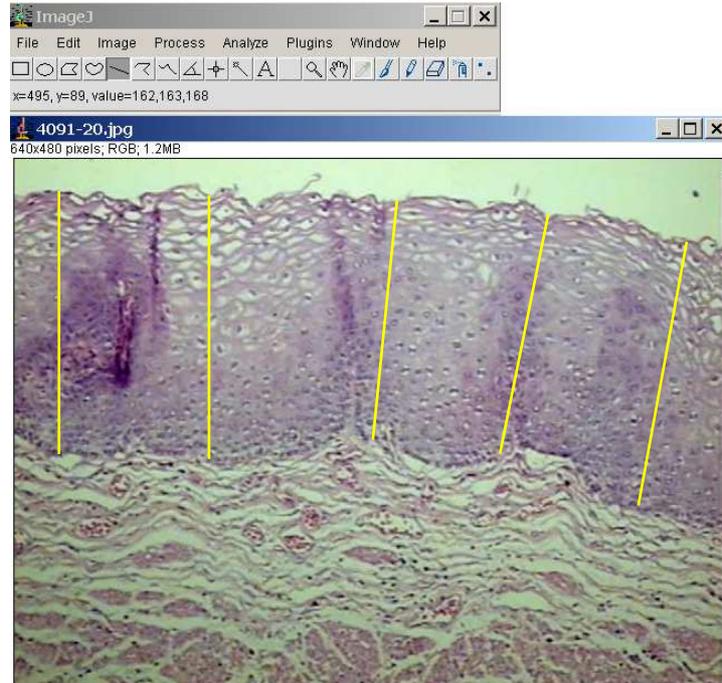
Para a análise da espessura, contagem de camadas celulares e diâmetro médio das células do epitélio esofágico, a imagem dos campos foi capturada utilizando-se uma câmara de vídeo acoplada a um microscópio de luz comum e as medidas foram realizadas utilizando-se um sistema analisador de imagens interativo Image J<sup>®</sup>.

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 17 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.

Para verificar a ocorrência de cortes tangenciais, a morfologia das camadas histológicas do esôfago (epitélio pavimentoso estratificado, lâmina própria, muscular da mucosa, submucosa e camadas musculares) foi observada, sendo excluídos os casos em que a morfologia do epitélio não era compatível com as secções perpendiculares.

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

camadas 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 médio das células epiteliais foi obtido dividindo-se a espessura do epitélio pelo número de camadas celulares.



**Figura 1** - Mensuração da espessura e contagem de camadas celulares do epitélio esofágico através do sistema analisador de imagens Image J<sup>®</sup> de pacientes autopsiados com e sem AIDS, no período de 1982 a 2008 ( HE 400X).

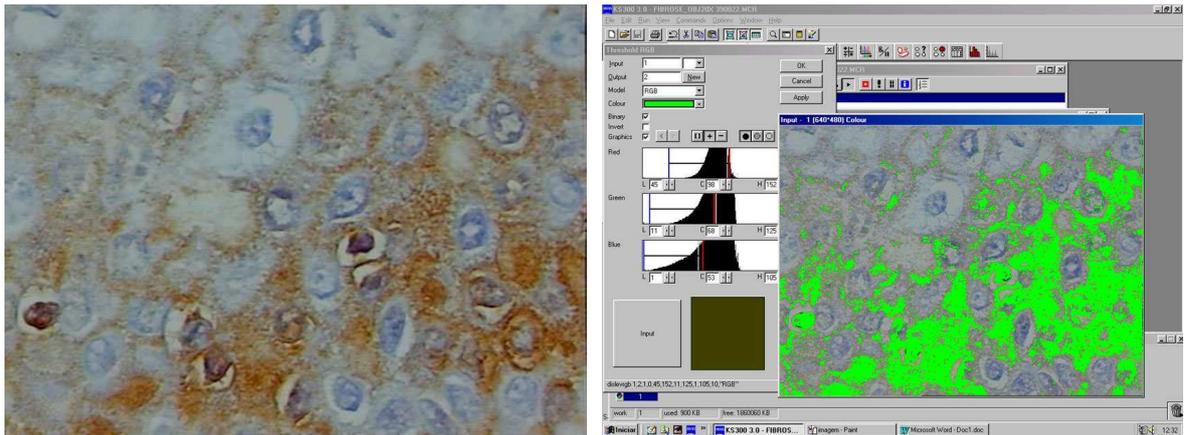
## 2.5 Imuno-histoquímica

Para a avaliação da expressão de IgA, IgG, IgM e das células de Langerhans (CL), foram utilizados os anticorpos anti IgA, anti IgG, anti IgM (Erviagas<sup>®</sup>) e anti S-100 (Dako<sup>®</sup>) em concentrações de 1/1000, 1/1000, 1/800 e 1/400 respectivamente. Os cortes de 4µm foram fixados nas lâminas com Poli-L Lisina<sup>®</sup>, posteriormente desparafinizados em xilol e hidratados em álcoois com concentrações decrescentes até água destilada. No

processo de recuperação antigênica, foi utilizado o tampão tripsina para IgA, IgG e IgM, no qual os fragmentos permaneceram 40 minutos em temperatura ambiente. Para a recuperação antigênica das CL foi utilizado o tampão citrato, no qual os fragmentos permaneceram 20 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 2 horas. O material foi lavado novamente com 0,05m + Triton X-100 0,05% e incubado com anticorpo secundário (LSAB+System-HRP-DAKO<sup>®</sup>) por 30 minutos. O complexo Estreptavidina-Biotina (LSAB+System-HRP-DAKO<sup>®</sup>) ficou agindo também por 30 minutos. Após esta fase, o material foi incubado com o substrato da peroxidase Diaminobenzidina (DAB), a temperatura ambiente, por 1,5 minuto. Passado esse tempo, as lâminas foram colocadas em água destilada, processadas histologicamente e montadas em Entelan.

A área de expressão das imunoglobulinas imuno-marcadas apresentava uma coloração acastanhada devido à precipitação do substrato cromógeno (DAB). Esta coloração foi marcada pelo observador utilizando-se o sistema analisador de imagens interativo KS-300 (Kontron-Zeiss<sup>®</sup>) em objetiva de 40x (aumento final de 1.600x). Cada fragmento foi dividido em 5 partes, utilizando-se uma caneta de retro projetor, e em cada parte foram analisados 6 campos, totalizando 30 campos analisados em cada lâmina. A quantificação da expressão de imunoglobulinas foi realizada seguindo-se a camada basal do epitélio, onde havia uma maior expressão de IgA, IgG e IgM secretórias. Após a marcação, o software expressava o resultado em porcentagem de área marcada (Figura 2).



**Figura 02:** Mensuração da porcentagem de expressão de IgA secretória no epitélio esofágiano, através do sistema analisador de imagens KS-300 (Kontron-Zeiss), de pacientes autopsiados com e sem AIDS, no período de 1982 a 2009.

As CL marcadas positivamente na imuno-histoquímica foram contadas em toda a extensão do corte e expressas em número de células/área ( $\text{mm}^2$ ). Para o cálculo da área, foi utilizada uma régua de 1.000  $\mu\text{m}$  que permitiu saber o diâmetro da área do campo observado pela microscopia de luz comum. Posteriormente, foi obtida a área do campo em  $\mu\text{m}^2$  através da fórmula  $A = \pi \times r^2$  que em seguida foi convertida para  $\text{mm}^2$ .

As CL maduras caracterizavam-se por uma forma irregular, estrelada, exibindo prolongamentos citoplasmáticos longos e delgados que partiam do corpo celular seguindo direções variadas. Já as CL imaturas ou com morfologia alterada apresentavam-se com formato arredondado e prolongamentos citoplasmáticos curtos (Ardavin *et al.*, 2001; Keller, 2001; Cirrincione *et al.*, 2002).

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 imaturas ou com morfologia alterada em cada campo de toda a extensão do epitélio esofágiano.

## 2.6 Análise estatística

Para a análise estatística foi elaborada uma planilha eletrônica no *Microsoft Excel*<sup>®</sup>. As informações foram analisadas utilizando-se o programa eletrônico *SigmaStat*<sup>®</sup> versão 2.03. As variáveis quantitativas foram testadas para verificar a distribuição normal, através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Em casos de distribuição normal e variâncias semelhantes, foi utilizado o teste paramétrico, "t" de Student na comparação entre dois grupos. Neste tipo de distribuição, os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão ( $X \pm dp$ ). Nos casos em que a distribuição não foi normal, ou quando foi normal, mas com variâncias não semelhantes, foi utilizado o teste não paramétrico, Mann-Whitney (T) na comparação entre dois grupos. Neste tipo de distribuição os resultados foram expressos em mediana e valores mínimos e máximos (Med - Min-Max). A correlação entre duas variáveis com distribuição não normal foi analisada pelo teste de Spearman ( $r_s$ ). As variáveis qualitativas foram expressas em proporções, sendo estas comparadas pelo teste exato de Fisher. Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças em que a probabilidade (p) foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ).

## 2.8. 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).

## 2.9. Normas para a confecção do manuscrito

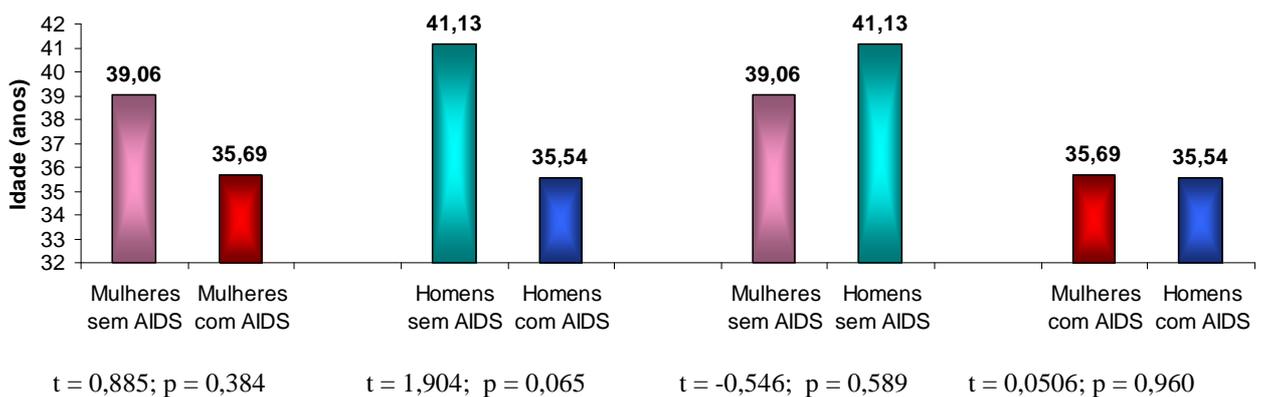
Para a elaboração escrita do trabalho, foram consultadas as normas da ABNT-NBR 14724:2002, e do Curso de Pós Graduação em Patologia da UFTM.

*RESULTADOS*

**Características gerais da amostra**

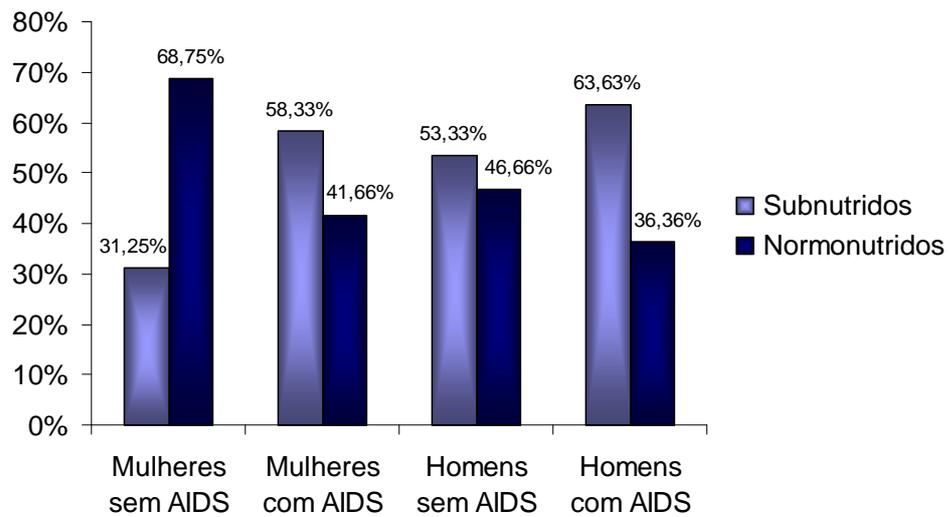
Durante a revisão dos laudos de autópsia, embora tenha sido encontrado um número maior de pacientes masculinos com AIDS em todas as décadas analisadas, houve um aumento de casos de AIDS mais evidente no gênero feminino com o decorrer dos anos. Foram selecionados para este estudo, os casos de autópsia mais recentes, sendo que das 29 pacientes do gênero feminino, 16 (55,17%) eram referentes a mulheres sem AIDS e 13 (44,82%) a mulheres com AIDS e dos 37 pacientes do gênero masculino, 15 (40,54) se tratavam de homens sem AIDS e 22 (59,45) de homens com AIDS.

Foi observado que a idade das mulheres convergiu para  $39,06 \pm 11,47$  anos no grupo sem AIDS e para  $35,69 \pm 8,34$  anos no grupo com AIDS e a idade dos homens convergiu para  $41,13 \pm 9,44$  anos no grupo sem AIDS e  $35,54 \pm 8,27$  anos no grupo com AIDS, ambos os gêneros sem diferença significativa. Na comparação entre mulheres e homens sem AIDS e entre mulheres e homens com AIDS também não foi observada diferença significativa (Figura 3).



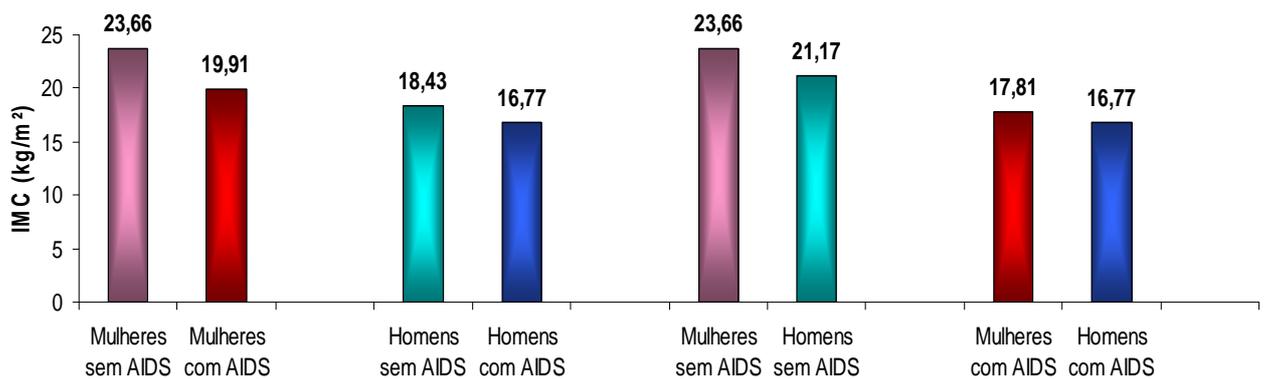
**Figura 3** – Média das idades dos pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.

Em relação ao IMC, não houve diferença significativa entre a proporção de pacientes subnutridos e normonutridos quando o grupo sem AIDS foi comparado ao com AIDS, em ambos os gêneros (Figura 4). Foi observado que o IMC das pacientes do gênero feminino convergiu para  $23,66 \pm 5,81$  kg/m<sup>2</sup> no grupo sem AIDS e para  $19,91 \pm 4,20$  kg/m<sup>2</sup> no grupo com AIDS, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Já o IMC dos pacientes do gênero masculino convergiu para 18,43 (16,77 - 27,16) kg/m<sup>2</sup> no grupo sem AIDS e para 16,77 (13,60 – 31,77) kg/m<sup>2</sup> no grupo com AIDS, havendo diferença significativa entre os grupos (Figura 5).



Mulheres: Teste de Fisher, p = 1,000      Homens: Teste de Fisher, p = 1,000

**Figura 4** – Distribuição em subnutridos e normonutridos de 16 mulheres sem AIDS, 12 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009.



t = 1,888; p = 0,070      T = 367,000; p = 0,012      t = 1,376; p = 0,179      T = 250,000; p = 0,155

**Figura 5** – Média dos valores de IMC de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 12 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.

Em relação à causa de morte, dentre as mulheres sem AIDS, observou-se que, 6 (37,50%) foram à óbito por causas cardiovasculares (ex: enfarte hemorrágico pulmonar e hemorragia subaracnóide), 6 (37,50%) por causas infecciosas (ex: broncopneumonia aguda e traqueobronquite purulenta), 2 (12,50%) por neoplasias (ex: adenocarcinoma gástrico e mieloma múltiplo) e 2 (12,50%) foram à óbito por outras causas (ex: choque anafilático e complicação cirúrgica). Já no grupo de mulheres com AIDS, 13 (100%) foram a óbito por doenças infecciosas (ex: tuberculose e meningoencefalite). Em relação aos homens, entre os pacientes sem AIDS, 1 (6,66%) foi à óbito por causa digestória, (ex: úlceras gástricas perfuradas) 6 (37,50%) por causas cardiovasculares (ex: tromboembolismo pulmonar e hemorragia cerebral parenquimatosa), 5 (33,33%) por causas infecciosas (ex: pneumonia e broncopneumonia) e 6 (40,00%) por causas neoplásicas (ex: Linfoma não Hodgkin e neoplasia de próstata). Já entre os homens com AIDS, 1 (4,54%) foi à óbito por causa cardiovascular (ex: infarto do miocárdio), 20 (90,90%) por causas infecciosas (ex: tuberculose disseminada e neurotoxoplasmose) e 1 (4,54%) por outras causas (ex: enfisema pulmonar) (Tabela 1). A causa infecciosa de morte foi mais frequente em pacientes com AIDS independente do gênero, não havendo diferença significativa quando as mulheres com AIDS foram comparadas aos homens com AIDS.

**Tabela 1** – Distribuição das causas de morte de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.

| Causas de óbito       | Mulheres         |                  | Homens           |                  |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                       | <i>Sem AIDS</i>  | <i>Com AIDS</i>  | <i>Sem AIDS</i>  | <i>Com AIDS</i>  |
| <i>Digestória</i>     | -                | -                | 1 (6,66%)        | -                |
| <i>Cardiovascular</i> | 6 (37,50%)       | -                | 3 (20,00%)       | 1 (4,54%)        |
| <i>Infecciosa</i>     | 6 (37,50%)       | 13 (100%)        | 5 (33,33%)       | 20 (90,90%)      |
| <i>Neoplásica</i>     | 2 (12,50%)       | -                | 6 (40,00%)       | -                |
| <i>Outras</i>         | 2 (12,50%)       | -                | -                | 1 (4,54%)        |
| <i>Total</i>          | <b>16 (100%)</b> | <b>13 (100%)</b> | <b>15 (100%)</b> | <b>22 (100%)</b> |

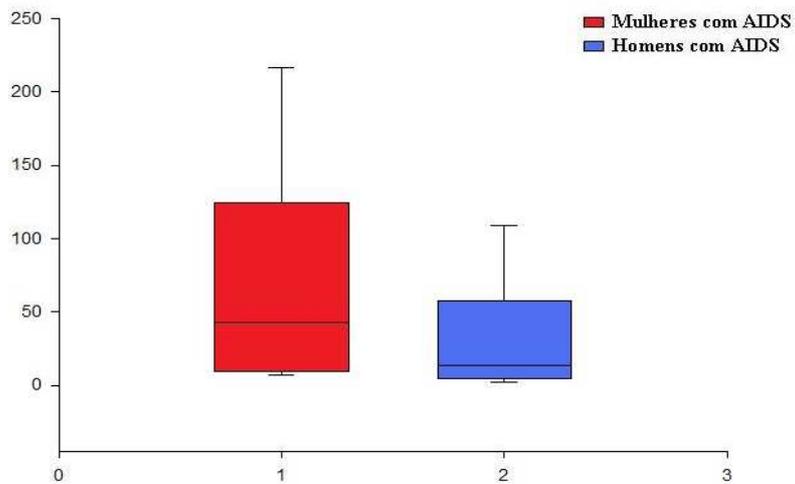
Os pacientes com AIDS apresentaram maior frequência de alterações esofagianas, sendo que neste grupo, a maior parte das alterações estava relacionada com inflamação ou doenças infecciosas. As mulheres sem AIDS apresentaram maior frequência de alterações esofagianas que os homens sem AIDS, no entanto, nenhuma destas alterações estava relacionada a doenças infecciosas. Já as mulheres com AIDS apresentaram menor frequência de alterações esofagianas totais que os homens com AIDS, sendo que a esofagite ulcerada se mostrou mais frequente entre as mulheres e a candidíase esofágica mais frequente nos homens (Tabela 2).

**Tabela 2** – Distribuição das alterações no esôfago encontradas nos laudos de autópsia, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.

| Alterações no esôfago      | Mulheres   |            | Homens    |             |
|----------------------------|------------|------------|-----------|-------------|
|                            | Sem AIDS   | Com AIDS   | Sem AIDS  | Com AIDS    |
| <i>Hiperemia</i>           | -          | -          | 1 (6,66%) | 2 (9,09%)   |
| <i>Úlcera</i>              | 2 (12,5%)  | -          | -         | 1 (4,54%)   |
| <i>Embolia de vasos</i>    | 1 (6,25%)  | -          | -         | -           |
| <i>Erosão da mucosa</i>    | -          | -          | -         | 1 (4,54%)   |
| <i>Esofagite ulcerada</i>  | -          | 4 (30,76%) | -         | 4 (18,18%)  |
| <i>Candidíase</i>          | -          | 2 (15,38%) | -         | 4 (18,18%)  |
| <i>Total de alterações</i> | 3 (18,75%) | 6 (46,15%) | 1 (6,66%) | 12 (54,54%) |

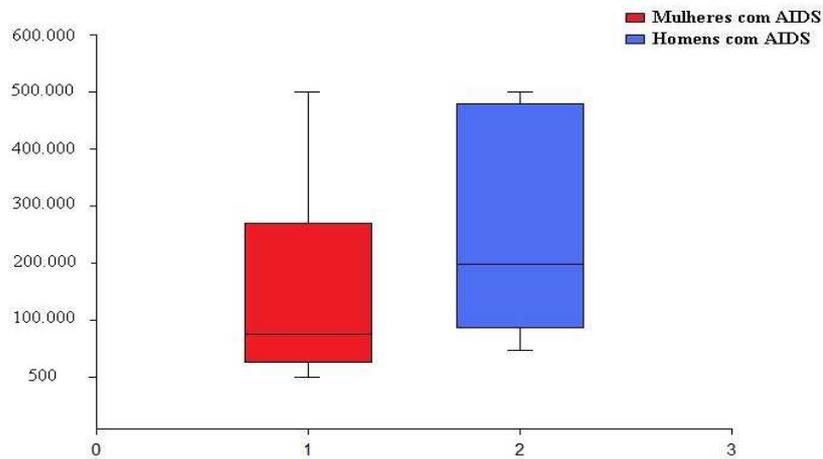
Obs: Nem todos os pacientes tiveram alterações relatadas e algumas tiveram mais de uma alteração

Do prontuário clínico dos pacientes com AIDS foi possível recuperar os valores dos últimos exames de contagem de linfócitos T CD4+ de 5 mulheres e de 22 homens e do último exame de carga viral de 5 mulheres e de 14 homens. As mulheres apresentaram valores de contagem de linfócitos T CD4+ superior e valores de carga viral inferior quando comparadas aos homens. A contagem de linfócitos T CD4+ convergiu para 43,00 (11 – 217) (cel/mm<sup>3</sup>) nas mulheres e para 13,50 (2 – 109) (cel/mm<sup>3</sup>) nos homens, porém sem diferença significativa (Figura 6). Já os valores de carga viral convergiram para 74.962,00 (500 - 500.000) (cópias/ml de sangue) nas mulheres e para 198.673,50 (46.743 -500.000) (cópias/ml de sangue) nos homens, também sem diferença significativa entre os gêneros (Figura 7).



T = 87,000; p = 0,303

**Figura 6** – Comparação entre os gêneros, de valores do exame de contagem de linfócitos T CD4+ (cel/mm<sup>3</sup>) de 5 mulheres e 22 homens com AIDS autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009.



T = 34,500; p = 0,163

**Figura 7** – Comparação entre os gêneros, de valores do exame de carga viral (cópias/ml de sangue) de 5 mulheres e 14 homens com AIDS autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009.

### **Avaliação Morfométrica**

A espessura do epitélio esofágico mostrou-se significativamente reduzida em pacientes com AIDS, independente do gênero. As mulheres com AIDS apresentaram espessura do epitélio esofágico significativamente menor quando comparadas aos homens com AIDS, enquanto que nas mulheres sem AIDS a espessura do epitélio esofágico foi maior quando comparadas aos homens sem a síndrome, porém sem diferença significativa (Tabela 3, Figuras 8 e 11).

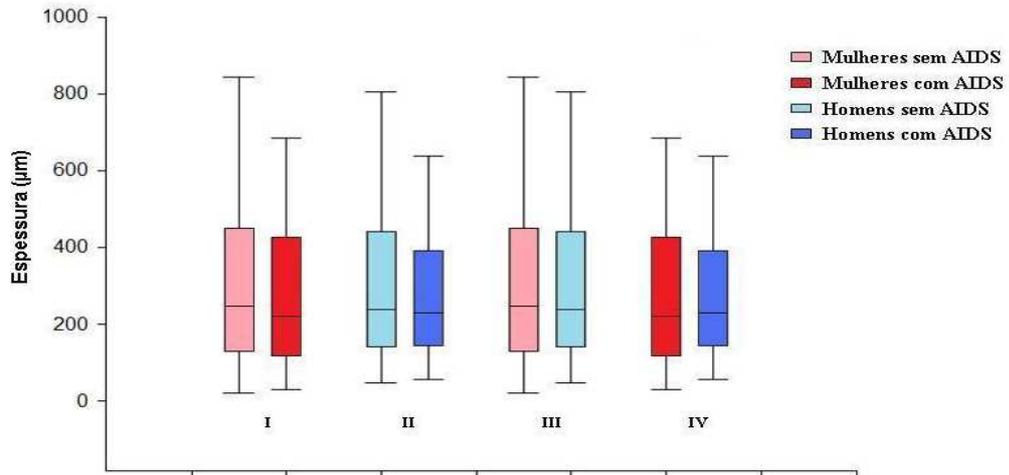
Somente as mulheres com AIDS apresentaram número de camadas celulares do epitélio esofágico significativamente menor quando comparadas as mulheres sem AIDS. Entre os pacientes sem AIDS, as mulheres apresentaram número de camadas celulares significativamente maior que os homens. Não foi observada diferença significativa neste parâmetro quando homens e mulheres com AIDS foram comparados entre si (Tabela 3, Figuras 9 e 11).

Os pacientes com AIDS independente do gênero apresentaram diâmetro médio das células significativamente maior que os não acometidos pela síndrome e os homens independentemente da AIDS apresentaram diâmetro médio das células significativamente maior quando comparados as mulheres (Tabela 3, Figura 10 e 11).

**Tabela 3:** Espessura ( $\mu\text{m}$ ), número de camadas celulares e diâmetro médio das células ( $\mu\text{m}$ ) do epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.

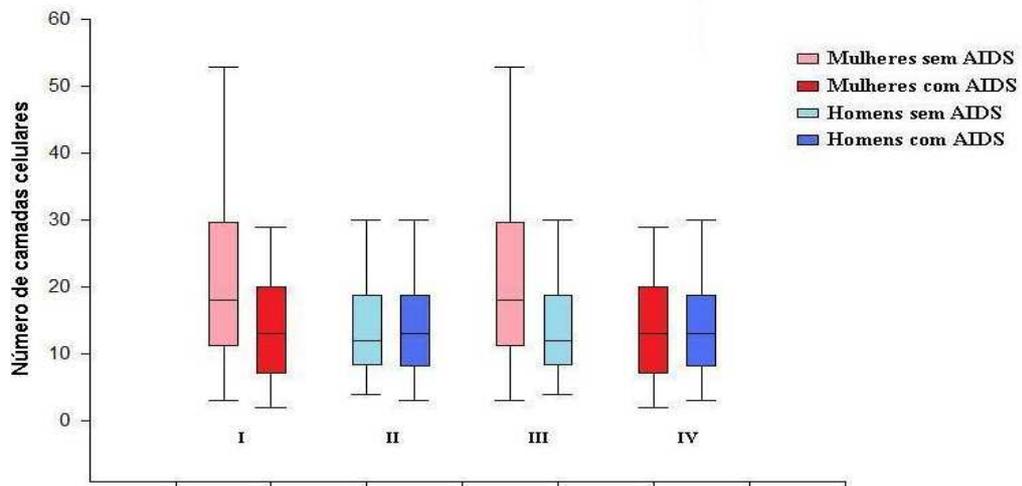
| Grupos   |          | Sem AIDS                                | Com AIDS                               |
|--|----------|---|--|
|  |          | Med (min – max)                         | Med (min – max)                        |
| <i>Espessura (<math>\mu\text{m}</math>)</i>                  | Mulheres | 247,07 (22,70-842,68) <sup>I,III</sup>  | 219,75 (30,01-684,29) <sup>I,IV</sup>  |
|  | Homens   | 238,34 (49,10-805,88) <sup>II,III</sup> | 229,73 (57,50-637,04) <sup>II,IV</sup> |
| <i>Número de camadas celulares</i>                           | Mulheres | 18,00 (3,00-53,00) <sup>V, VII</sup>    | 13,00 (2,00-29,00) <sup>V, VIII</sup>  |
|  | Homens   | 12,00 (4,00-30,00) <sup>VI, VII</sup>   | 13,00 (3,00-30,00) <sup>VI, VIII</sup> |
| <i>Diâmetro médio das células (<math>\mu\text{m}</math>)</i> | Mulheres | 13,01 (5,14-26,51) <sup>IX, XI</sup>    | 17,67 (7,80-38,45) <sup>IX, XII</sup>  |
|  | Homens   | 17,48 (4,56-96,98) <sup>X, XI</sup>     | 17,77 (5,68-74,36) <sup>X, XII</sup>   |

<sup>I</sup>: T = 2051560,500 p = 0,036; <sup>II</sup>: T = 6449083,000 p = 0,031; <sup>III</sup>: T = 3042753,000 p = 0,384; <sup>IV</sup>: T = 3080861,000 p = 0,012; <sup>V</sup>: T = 1066706,000 p < 0,001; <sup>VI</sup>: T = 6183128,000 p = 0,013; <sup>VII</sup>: T = 3749525,000 p < 0,001; <sup>VIII</sup>: T = 2343740,000 p = 0,999; <sup>IX</sup>: T = 1811043,000 p = 0,001; <sup>X</sup>: T = 6440537,000 p = 0,045; <sup>XI</sup>: T = 1932578,500 p = 0,001; <sup>XII</sup>: T = 2139970,000 p = 0,001.



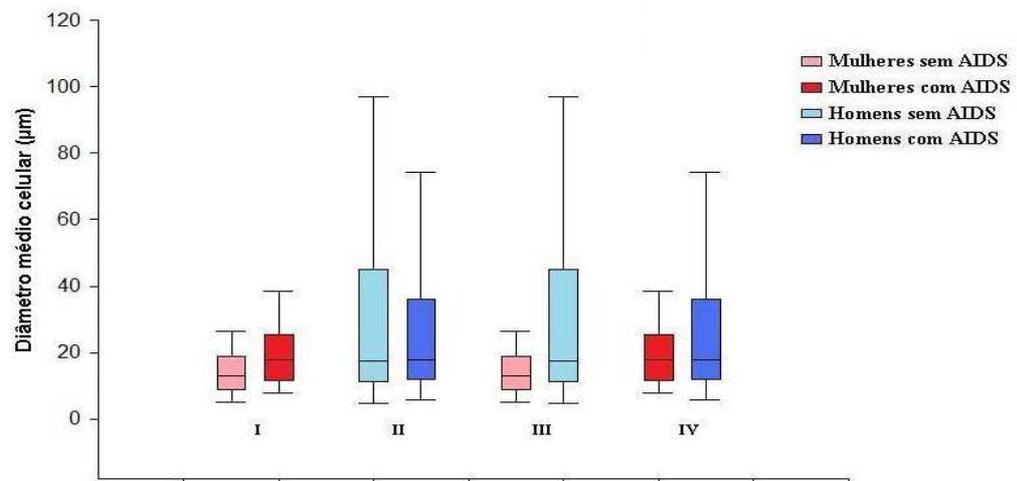
I - T = 2051560,500 p = 0,036; II - T = 6449083,000 p = 0,031; III - T = 3042753,000 p = 0,384; IV - T = 3080861,000 p = 0,012

**Figura 8:** Espessura (µm) do epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.



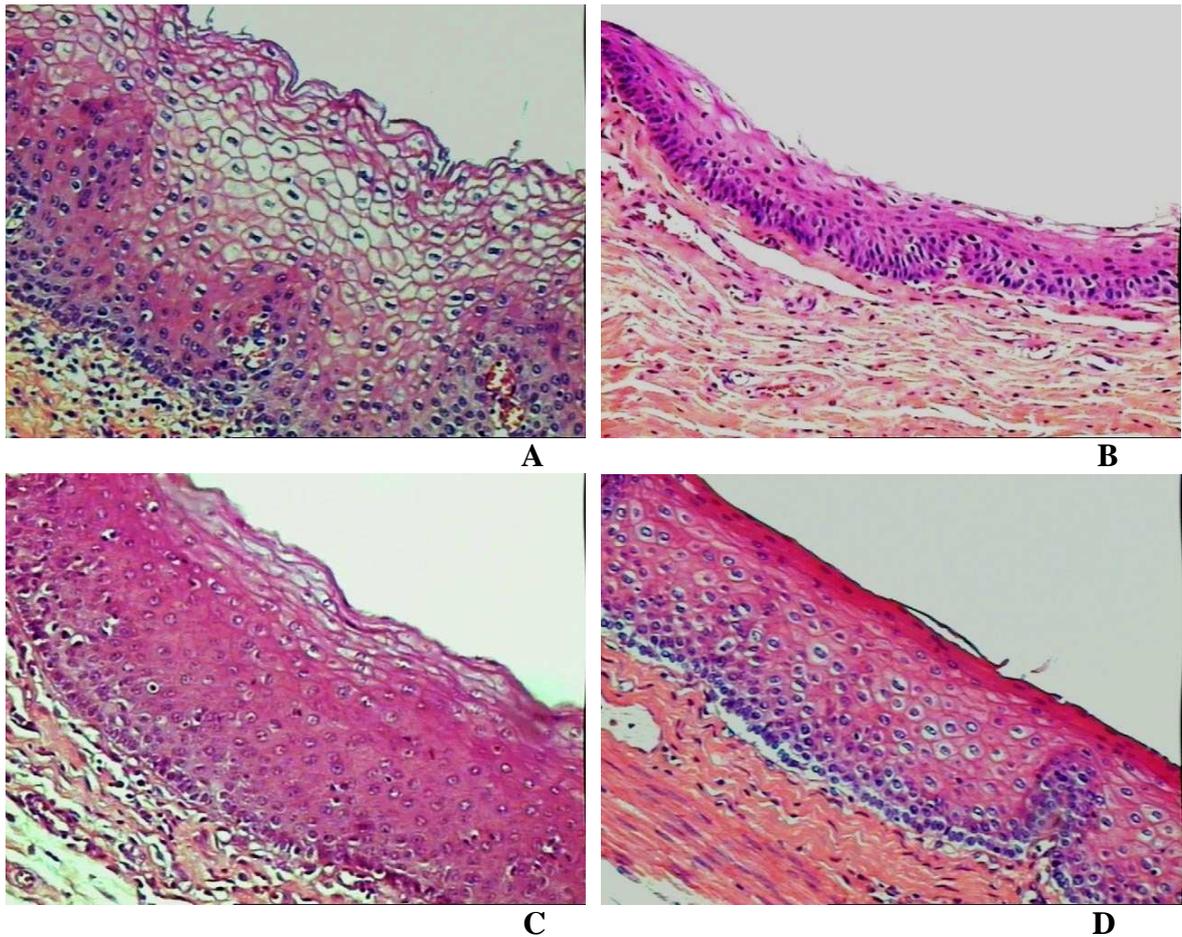
I - T = 1066706,000 p < 0,001; II - T = 6183128,000 p = 0,013; III - T = 3749525,000 p < 0,001; IV - T = 2343740,000 p = 0,999

**Figura 9:** Número de camadas celulares do epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.



**I** -  $T = 1811043,000$   $p = 0,001$ ; **II** -  $T = 6440537,000$   $p = 0,045$ ; **III** -  $T = 1932578,500$   $p = 0,001$ ; **IV** -  $T = 2139970,000$   $p = 0,001$ .

**Figura 10:** Diâmetro médio das células ( $\mu\text{m}$ ) do epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.



**Figura 11:** Espessura, número de camadas celulares e diâmetro médio celular do epitélio esofágico de pacientes com e sem AIDS.

A: Paciente do sexo feminino, sem AIDS. B: Paciente do sexo feminino, com AIDS. C: Paciente do sexo masculino, sem AIDS. D: Paciente do sexo masculino, com AIDS (HE, 400x).

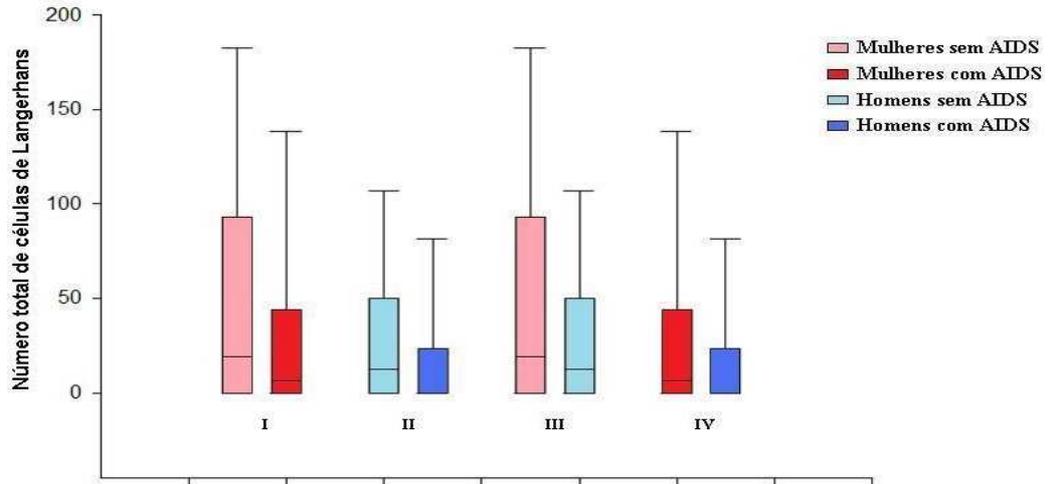
O número de CL totais/mm<sup>2</sup> no epitélio esofágiano foi significativamente menor nos casos com AIDS, independente do gênero. As mulheres, independente da AIDS apresentaram um maior número de CL totais/mm<sup>2</sup> no epitélio esofágiano quando comparadas aos homens. No entanto, foi observada diferença significativa apenas quando homens e mulheres sem AIDS foram comparados (Tabela 4, Figura 12 e 14).

Em relação à morfologia das CL, em todos os grupos foram observadas CL imaturas ou com morfologia alterada e CL maduras ou com morfologia normal. Entretanto, a porcentagem de CL imaturas ou com a morfologia alterada/mm<sup>2</sup> mostrou-se aumentada em pacientes com AIDS, independente do gênero, quando comparados aos sem AIDS. Este aumento foi significativo apenas em mulheres com AIDS quando comparadas as sem AIDS (Tabela 4, Figura 13 e 14).

**Tabela 4:** Número de CL totais/mm<sup>2</sup> e porcentagem de CL imaturas/mm<sup>2</sup> células do epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.

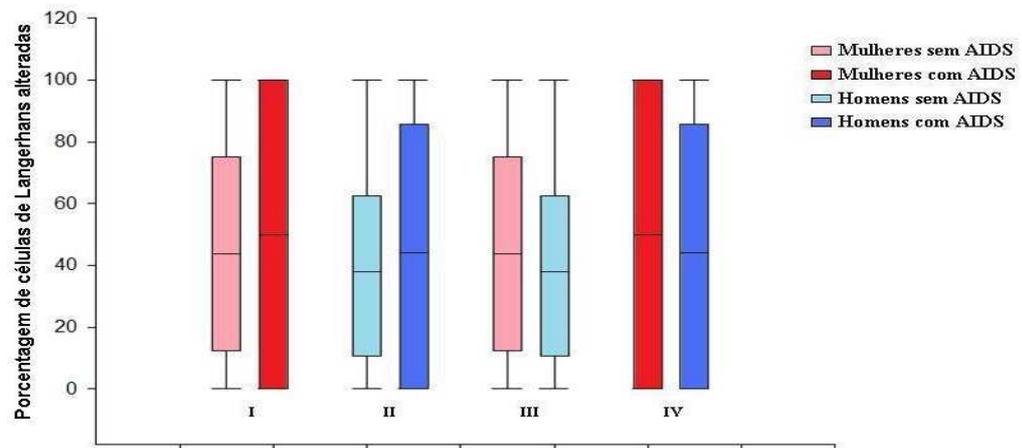
| Grupos                             |          | Sem AIDS                              | Com AIDS                             |
|------------------------------------|----------|---------------------------------------|--------------------------------------|
|                                    |          | Med (min – max)                       | Med (min – max)                      |
| <i>CL totais/mm<sup>2</sup></i>    | Mulheres | 18,86 (0,00-182,34) <sup>I,III</sup>  | 6,28 (0,00-138,33) <sup>I,IV</sup>   |
|                                    | Homens   | 12,57 (0,00-106,89) <sup>II,III</sup> | 0,00 (0,00-81,74) <sup>II,IV</sup>   |
| <i>CL imaturas ou alterada (%)</i> | Mulheres | 43,75 (0,00-100) <sup>V, VII</sup>    | 50,00 (0,00-100) <sup>V, VIII</sup>  |
|                                    | Homens   | 38,00 (0,00-100) <sup>VI, VII</sup>   | 44,00 (0,00-100) <sup>VI, VIII</sup> |

<sup>I</sup>: T = 94894,000 p<0,001; <sup>II</sup>: T = 349446,500 p<0,001; <sup>III</sup>: T = 168052,500 p<0,001; <sup>IV</sup>: T = 181395,000 p = 0,559; <sup>V</sup>: T = 42880,500 p = 0,014; <sup>VI</sup>: T = 113856,500 p = 0,063; <sup>VII</sup>: T = 83323,000 p = 0,057; <sup>VIII</sup>: T = 51598 p = 0,063.



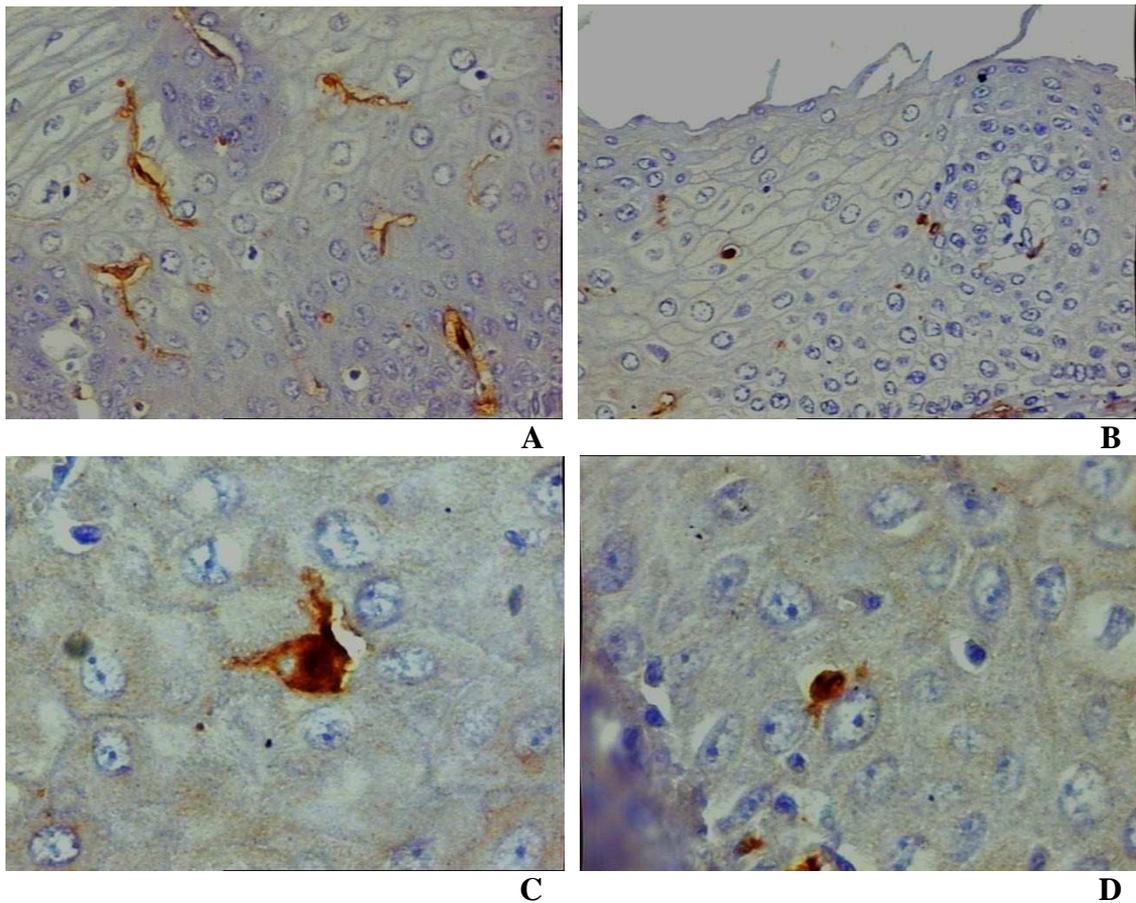
I: T = 94894,000 p<0,001; II: T = 349446,500 p<0,001; III: T = 168052,500 p<0,001; IV: T = 181395,000 p = 0,559

**Figura 12:** Número de CL totais/mm<sup>2</sup> no epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.



I: T = 42880,500 p = 0,014; II: T = 113856,500 p = 0,063; III: T = 83323,000 p = 0,057; IV: T = 51598 p = 0,063.

**Figura 13:** Porcentagem de CL imaturas/mm<sup>2</sup> no epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.



**Figura 14:** Imunomarcção de células de Langerhans no epitélio esofágiano de pacientes com e sem AIDS do sexo feminino.

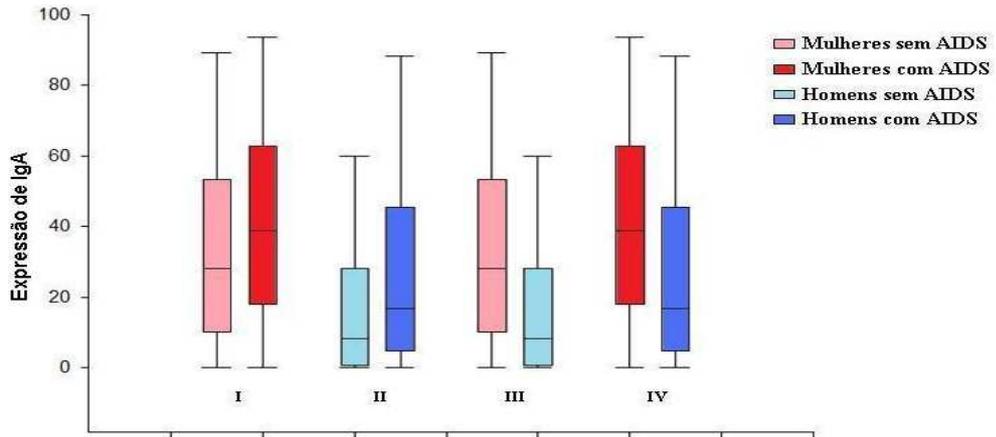
A: CL predominantemente maduras em uma paciente sem AIDS. B: CL predominantemente imaturas ou com a morfologia alterada em uma paciente com AIDS (anti-S100, 800x). C: CL madura em uma paciente sem AIDS. D: CL imatura ou com a morfologia alterada em uma paciente com AIDS (anti-S100, 1.600x).

Os pacientes com AIDS, independente do gênero, apresentaram expressão significativamente aumentada de IgA, IgG e IgM secretória no epitélio esofágico quando comparados aos sem AIDS. As mulheres com e sem AIDS apresentaram expressão significativamente maior das imunoglobulinas analisadas que os homens com e sem AIDS, respectivamente (Tabela 5, Figura 15, 16, 17 e 18).

**Tabela 5:** Expressão de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM secretória no epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.

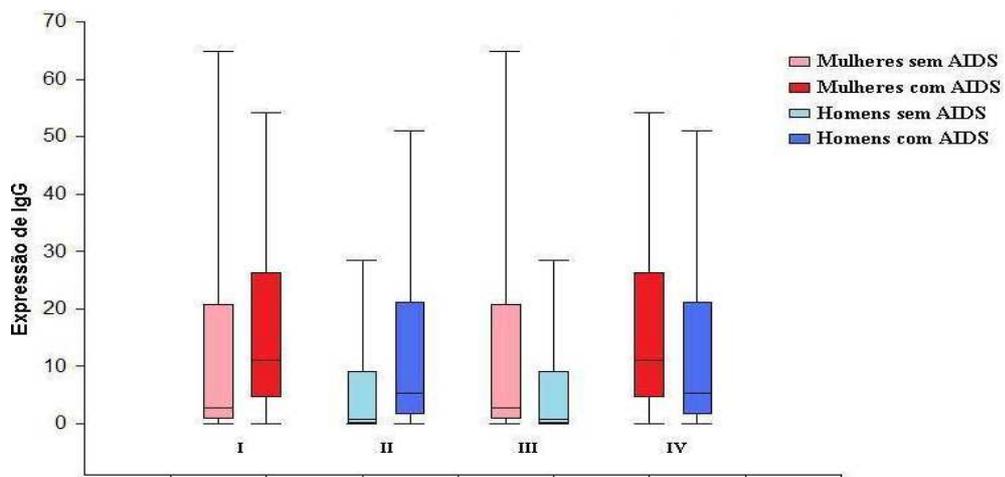
| Grupos  |          | Sem AIDS                             | Com AIDS                              |
|---------|----------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|         |          | Med (min – max)                      | Med (min – max)                       |
| IgA (%) | Mulheres | 28,05 (0,17-89,09) <sup>I, III</sup> | 38,90 (0,05-93,61) <sup>I, IV</sup>   |
|         | Homens   | 8,38 (0,01-60,05) <sup>II, III</sup> | 16,82 (0,11-88,41) <sup>II, IV</sup>  |
| IgG (%) | Mulheres | 2,81 (0,05-64,77) <sup>V, VII</sup>  | 10,97 (0,01-54,21) <sup>V, VIII</sup> |
|         | Homens   | 0,74 (0,01-28,55) <sup>VI, VII</sup> | 5,23 (0,01-50,91) <sup>VI, VIII</sup> |
| IgM (%) | Mulheres | 0,62 (0,01-6,11) <sup>IX, XI</sup>   | 0,68 (0,01-26,60) <sup>IX, XII</sup>  |
|         | Homens   | 0,15 (0,01-7,06) <sup>X, XI</sup>    | 0,32 (0,01-14,53) <sup>X, XII</sup>   |

<sup>I</sup>: T = 194844,000 p<0,001; <sup>II</sup>: T = 138571,500 p<0,001; <sup>III</sup>: T = 103203,000 p<0,001; <sup>IV</sup>: T = 265086,000 p<0,001; <sup>V</sup>: T = 223598,000 p<0,001; <sup>VI</sup>: T = 115051,500 p<0,001; <sup>VII</sup>: T = 114921,500 p<0,001; <sup>VIII</sup>: T = 250820,500 p<0,001; <sup>IX</sup>: T = 163843,000 p<0,001; <sup>X</sup>: T = 144290,000 p<0,001; <sup>XI</sup>: T = 113612 p<0,001; <sup>XII</sup>: T = 204779,500 p<0,001.



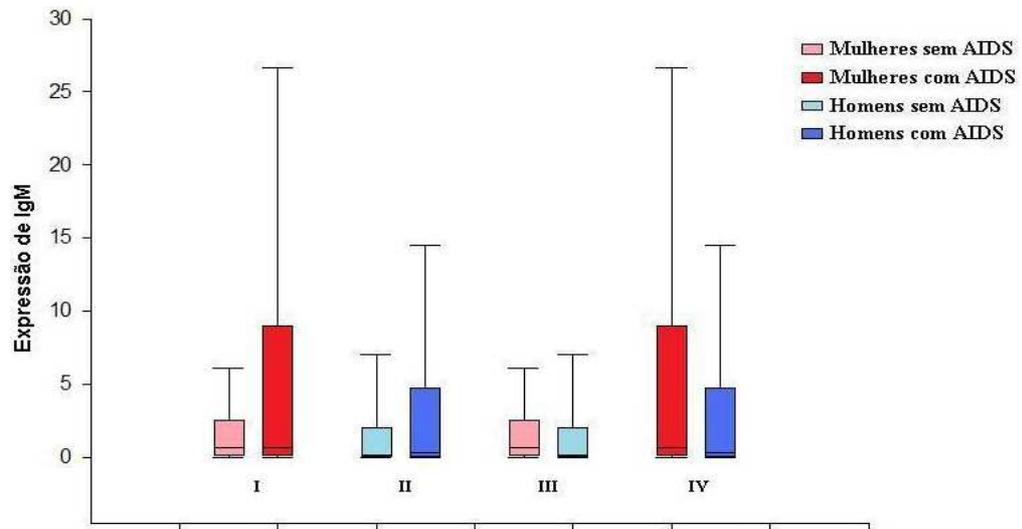
I: T = 194844,000 p<0,001; II: T = 138571,500 p<0,001; III: T = 103203,000 p<0,001; IV: T = 265086,000 p <0,001

**Figura 15:** Expressão de imunoglobulina IgA secretória no epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.



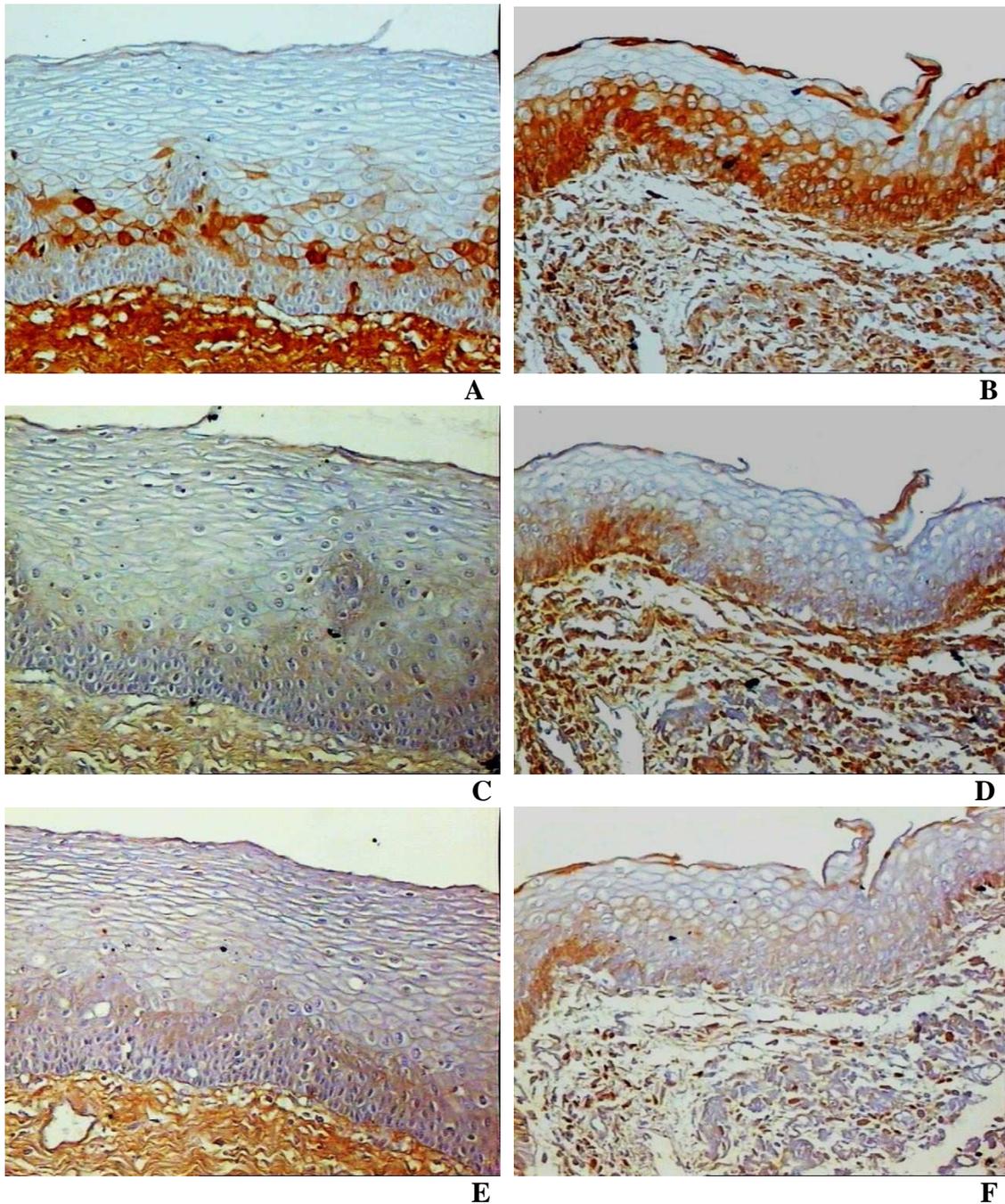
I: T = 223598,000 p<0,001; II: T = 115051,500 p<0,001; III: T = 114921,500 p<0,001; IV: T = 250820,500 p<0,001

**Figura 16:** Expressão de imunoglobulina IgG secretória no epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.



I: T = 163843,000 p<0,001; II: T = 144290,000 p<0,001; III: T = 113612 p<0,001; IV: T = 204779,500 p<0,001.

**Figura 17:** Expressão de imunoglobulinas IgM secretória no epitélio esofágico de pacientes autopsiados no HC/UFTM, entre os grupos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, no período de 1982 a 2009.



**Figura 18:** Imunomarcção de IgA, IgG e IgM secretória no epitélio esofágico de uma paciente do gênero feminino sem AIDS (A, C e E, respectivamente) e de uma paciente do gênero feminino com AIDS (B, D e F, respectivamente) (anti-IgA, anti-IgG e anti-IgM, 400x).

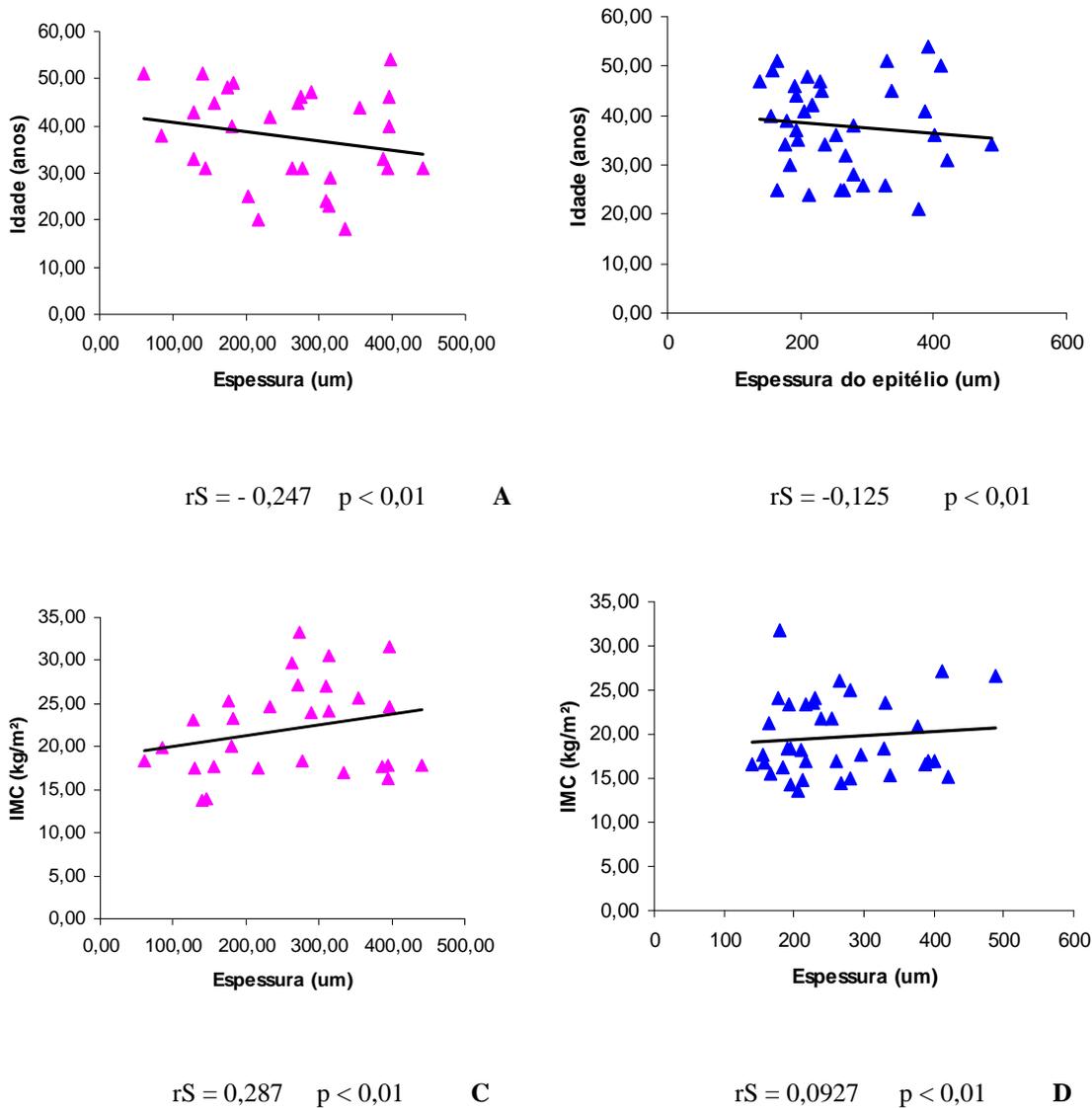
Foi observada uma correlação negativa e significativa entre espessura do epitélio esofágico e a idade e uma correlação positiva e significativa entre a espessura do epitélio e o IMC tanto em mulheres quanto em homens independente da AIDS (Figura 19).

A idade mostrou-se correlacionada positivamente e significativamente com o número total de CL tanto no grupo de mulheres quanto de homens, independente da AIDS. Já a correlação entre IMC e número total de CL foi positiva e significativa no grupo de mulheres e negativa, porém não significativa no grupo de homens (Figura 20).

Houve uma correlação negativa e significativa entre IgA secretória no epitélio e idade e entre IgA secretória no epitélio e IMC tanto nos pacientes do gênero feminino quanto do masculino independente da AIDS (Figura 21).

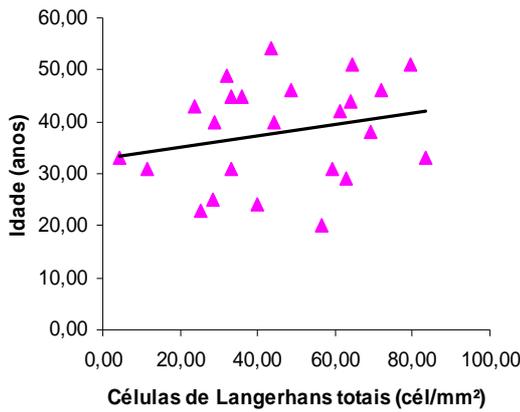
A correlação entre idade e IgG secretória no epitélio foi positiva, porém não significativa nas mulheres e negativa e significativa nos homens, enquanto que a correlação entre IgG secretória no epitélio e IMC foi negativa e significativa tanto nas mulheres quanto nos homens independente da AIDS (Figura 22).

Quando a idade foi correlacionada a IgM secretória no epitélio, foi observada uma correlação positiva, porém não significativa nas mulheres e negativa e significativa nos homens. Já a correlação entre IgM secretória no epitélio e IMC foi negativa e significativa nas mulheres e positiva e não significativa nos homens (figura 23).

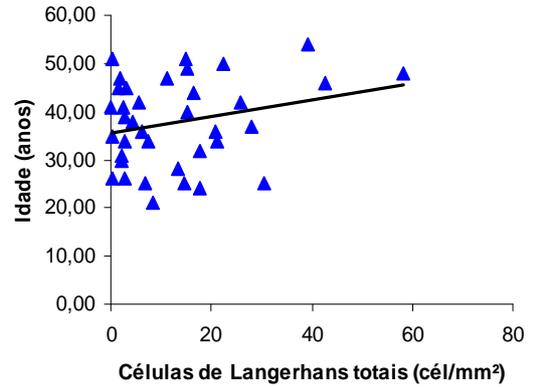


**Figura 19:** Correlações entre idade e espessura do epitélio e IMC e espessura do epitélio nos grupos de pacientes do gênero feminino e masculino, independente da AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009:

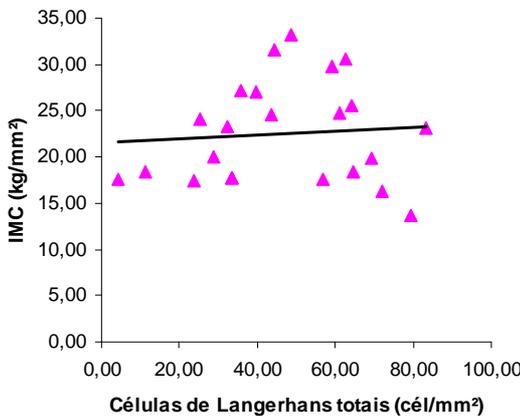
- A:** Correlação entre idade e espessura do epitélio de pacientes do gênero feminino
- B:** Correlação entre idade e espessura do epitélio de pacientes do gênero masculino
- C:** Correlação entre IMC e espessura do epitélio de pacientes do gênero feminino
- D:** Correlação entre IMC e espessura do epitélio de pacientes do gênero masculino



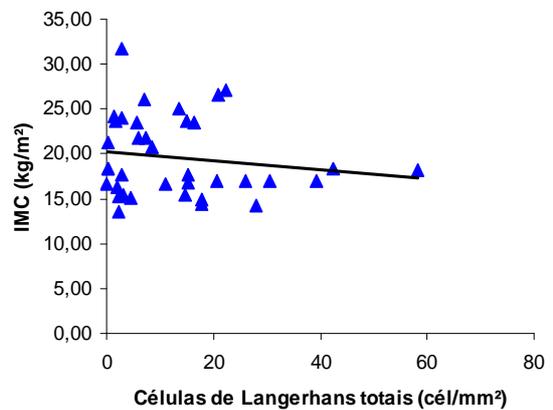
$r_s = 0,222$   $p < 0,01$  **A**



$r_s = 0,122$   $p < 0,01$  **B**



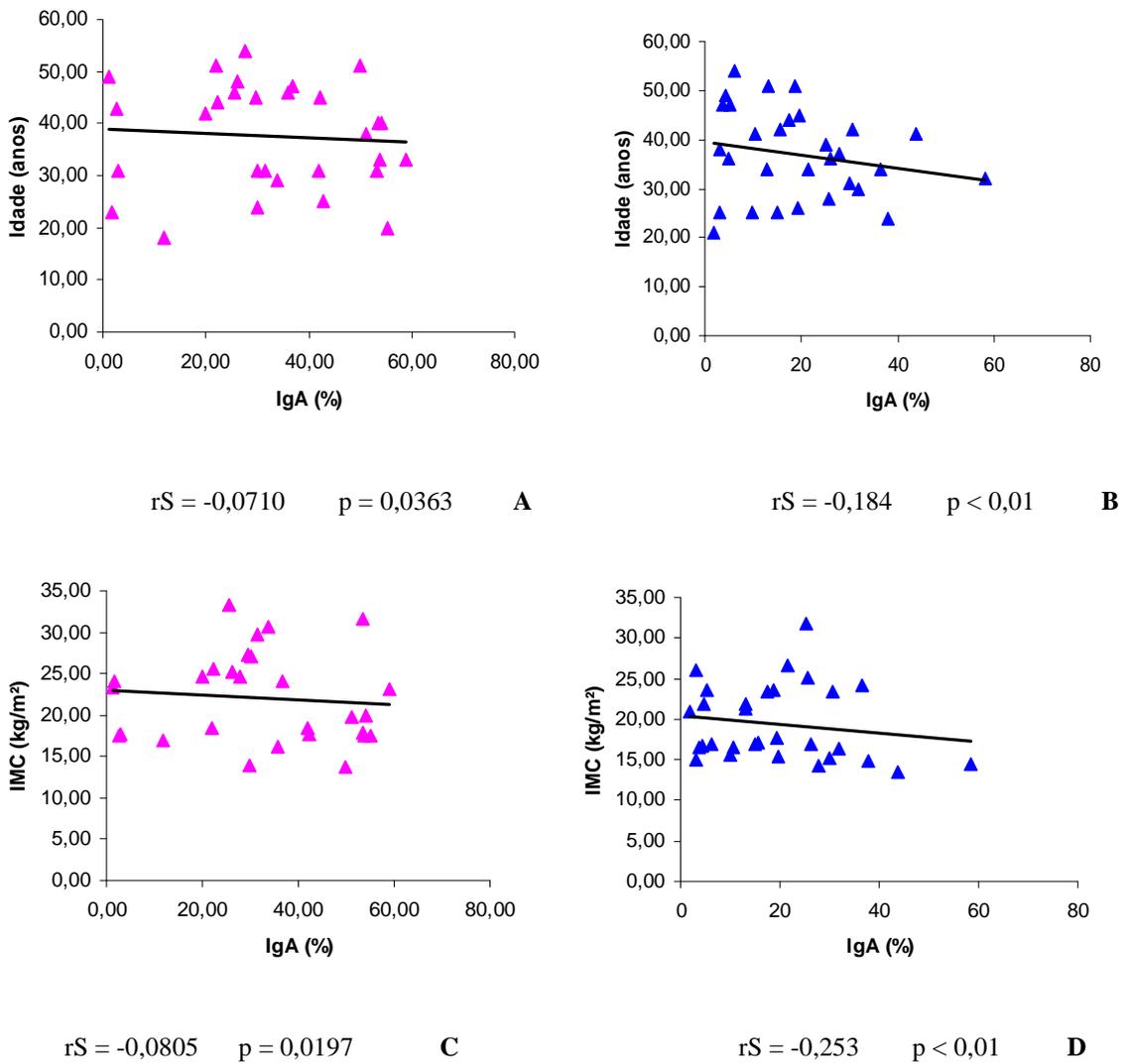
$r_s = 0,147$   $p < 0,01$  **C**



$r_s = -0,0351$   $p = 0,221$  **D**

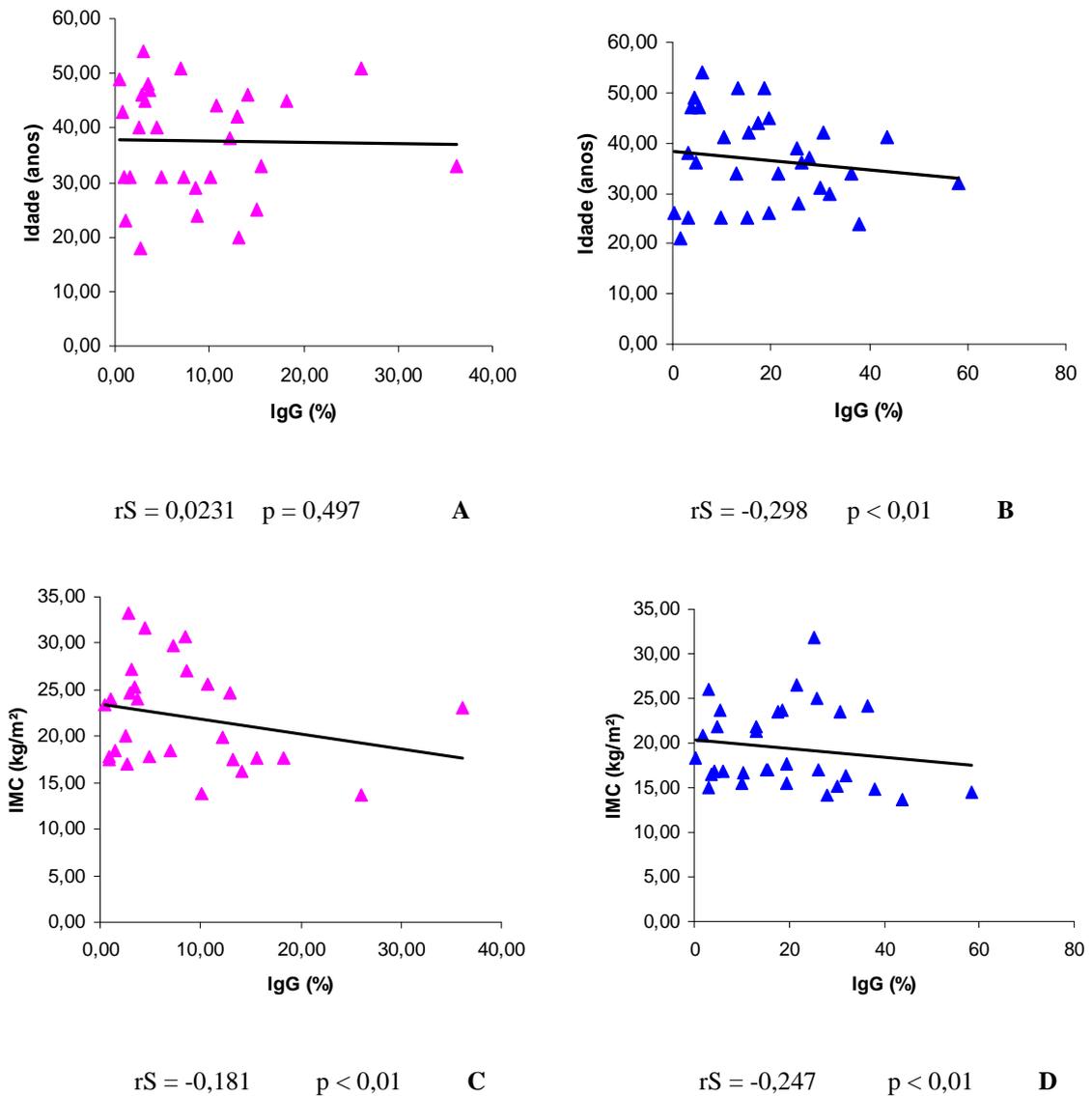
**Figura 20:** Correlações entre idade e CL/mm<sup>2</sup> totais do epitélio e IMC e CL/mm<sup>2</sup> totais do epitélio nos grupos de pacientes do gênero feminino e masculino, independente da AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009:

- A:** Correlação entre idade e CL/mm<sup>2</sup> totais do epitélio de pacientes do gênero feminino
- B:** Correlação entre idade e CL/mm<sup>2</sup> totais do epitélio de pacientes do gênero masculino
- C:** Correlação entre IMC e CL/mm<sup>2</sup> totais do epitélio de pacientes do gênero feminino
- D:** Correlação entre IMC e CL/mm<sup>2</sup> totais do epitélio de pacientes do gênero masculino



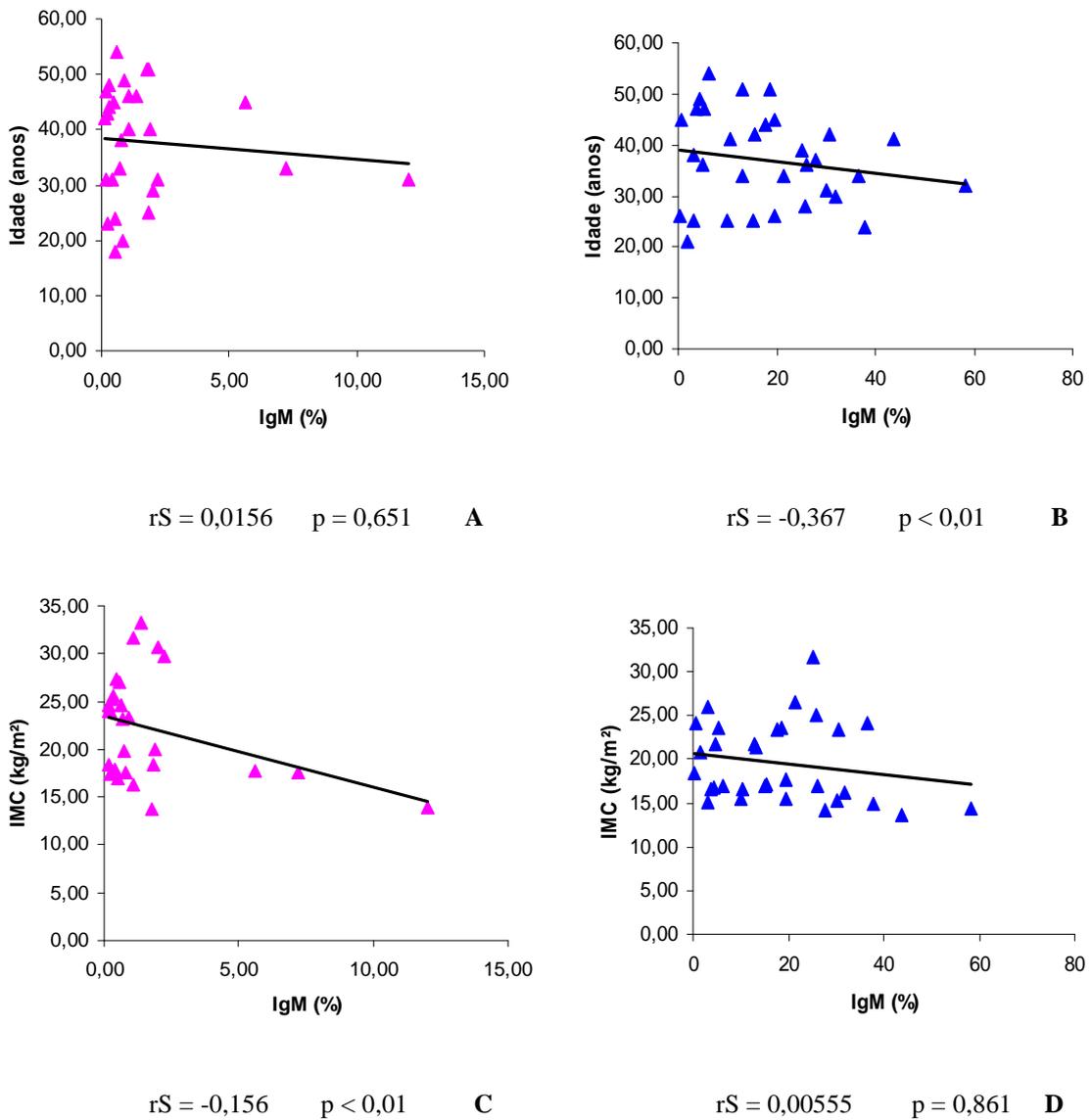
**Figura 21:** Correlações entre idade e IgA secretória e IMC e IgA secretória no epitélio esofágico nos grupos de pacientes do gênero feminino e masculino, independente da AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009:

- A:** Correlação entre idade e IgA secretória no epitélio de pacientes do gênero feminino
- B:** Correlação entre idade e IgA secretória no epitélio de pacientes do gênero masculino
- C:** Correlação entre IMC e IgA secretória no epitélio de pacientes do gênero feminino
- D:** Correlação entre IMC e IgA secretória no epitélio de pacientes do gênero masculino



**Figura 22:** Correlações entre idade e IgG secretória e IMC e IgG secretória no epitélio esofágico nos grupos de pacientes do gênero feminino e masculino, independente da AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009:

- A:** Correlação entre idade e IgG secretória no epitélio de pacientes do gênero feminino
- B:** Correlação entre idade e IgG secretória no epitélio de pacientes do gênero masculino
- C:** Correlação entre IMC e IgG secretória no epitélio de pacientes do gênero feminino
- D:** Correlação entre IMC e IgG secretória no epitélio de pacientes do gênero masculino



**Figura 23:** Correlações entre idade e IgM secretória e IMC e IgM secretória no epitélio esofágico nos grupos de pacientes do gênero feminino e masculino, independente da AIDS, autopsiados no HC/UFTM, no período de 1982 a 2009:

- A:** Correlação entre idade e IgM secretória no epitélio de pacientes do gênero feminino
- B:** Correlação entre idade e IgM secretória no epitélio de pacientes do gênero masculino
- C:** Correlação entre IMC e IgM secretória no epitélio de pacientes do gênero feminino
- D:** Correlação entre IMC e IgM secretória no epitélio de pacientes do gênero masculino

*DISCUSSÃO*

No presente trabalho, foram selecionados pacientes autopsiados no HC da UFTM no período de 1982 a 2009. Tem-se observado um processo de feminização da AIDS, que leva a um aumento rápido e progressivo da AIDS entre as mulheres (Penniman et al., 2007). No entanto, apesar de este fenômeno ter sido observado nos laudos de autópsia, ainda foi encontrado um maior número de pacientes do gênero masculino que foram a óbito devido a AIDS.

Os pacientes pertencentes ao grupo com AIDS, independente do gênero, apresentaram média de idade discretamente mais baixa em relação aos do grupo sem a síndrome, não havendo diferença significativa entre os grupos. Um estudo que avaliou a progressão da expectativa de vida de pacientes com AIDS no Brasil mostrou que a média de sobrevivência para os diagnosticados antes de 1989 era de apenas cinco meses, mas passou para dezesseis meses em 1995 e já em 1996, quando apenas começava a distribuição do "coquetel", o estudo indicou 58 meses de sobrevida (Marins *et al.*, 2002). 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).

Além disso, um fenômeno observado na dinâmica da epidemia da AIDS é a infecção frequente e progressiva de pessoas mais jovens, mulheres em particular (Iyaniwura e Mautin, 2008; Wong *et al.*, 2008). Entretanto, no presente estudo, foram observadas idades semelhantes em ambos os gêneros, no grupo de pacientes com AIDS.

No que diz respeito ao estado nutricional, 31,25 % das mulheres sem AIDS foram consideradas subnutridas, enquanto que entre as mulheres com AIDS, observou-se uma proporção de 58,33% para subnutrição. Em relação aos homens, no grupo sem AIDS, 53,33% eram subnutridos, enquanto que no grupo com AIDS, 63,63% tinham o IMC

indicativo de subnutrição. Além disso, a média dos valores de IMC foi maior no grupo de pacientes sem AIDS em comparação com os pacientes com AIDS, independente do gênero. Estes dados estão de acordo com a literatura, pois a subnutrição é uma complicação comum em infecções pelo HIV, sendo que sua patogenia é multifatorial e está relacionada com processos patológicos que afetam tanto a entrada de nutrientes como absorção de nutrientes ou metabolismo intermediário (Kotler, 1998).

A mortalidade de pacientes com AIDS está em grande parte relacionada a infecções oportunistas graves e a neoplasias decorrentes do comprometimento do sistema imunológico, sendo que informações sobre a determinação da causa básica de morte aumentam o espectro das ações preventivas possíveis (Santo, Pinheiro e Jordani, 2000). A grande maioria de pacientes com AIDS, em ambos os gêneros, foram a óbito por causas infecciosas. Em conformidade, protocolos de autópsias de pacientes imunossuprimidos revelaram as doenças infecciosas e parasitárias como a principal causa de morte (Reis *et al.*, 1995).

O aparecimento de alterações no esôfago foi mais freqüente no grupo com AIDS em ambos os gêneros, sendo que a esofagite ulcerada e candidíase foram as alterações mais frequentes. As úlceras esofagianas se apresentam com frequência em pacientes com AIDS, podendo ter várias etiologias, destacando-se as de causas infecciosas. Os principais agentes etiológicos de esofagites ulceradas são Citomegalovirus e Herpes simples (Agha, Lee e Nostrant, 1986; Onge e Bezaehler, 1982; Wilcox *et al.*, 1990). A *Cândida albicans* é o agente etiológico mais comum de esofagite em pacientes com AIDS, costuma manifestar-se por odinofagia e disfagia e, em geral, coincide com lesões na cavidade oral. Os fungos do gênero *Cândida* são habitantes normais na microbiota do tubo digestório. Alterações na imunidade mediada por células facilitam a aderência destes fungos às células epiteliais por meio de seus tubos germinativos, iniciando assim, sua ação patogênica. A candidíase

começa a se tornar evidente em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 400 células/mm<sup>3</sup> (Tavitian, Raufman e Rosenthal, 1986).

Já entre os pacientes sem AIDS, a maioria das alterações não estava relacionada à doenças infecciosas, podendo ser citadas, úlceras agudas e alterações locais da circulação sanguínea, como embolia de vasos e hiperemia. 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 infecções oportunistas (Miller, 1999).

As mulheres com AIDS apresentaram menor frequência de alterações esofagianas que os homens com AIDS. Estudos em pacientes com AIDS hospitalizados revelam que homens apresentam tempo de hospitalização maior e são internados mais frequentemente por causas infecciosas do que as mulheres (Nunes *et al.*, 2010), o que pode indicar que os homens com AIDS possivelmente apresentam uma menor imunidade que as mulheres com AIDS. Além disso, um estudo que avaliou as causas associadas de morte em óbitos de pacientes com AIDS mostrou que os homens apresentavam uma maior frequência de doenças infecciosas e parasitárias e doenças do aparelho digestório como causas associadas de morte quando comparados as mulheres (Santo, Pinheiro e Jordani, 2000).

As mulheres com AIDS apresentaram valores de contagem de linfócitos T CD4+ superiores e valores de carga viral inferiores quando comparadas aos homens com AIDS. O aumento da carga viral precede a diminuição dos linfócitos T CD4+, sendo que altos níveis de RNA do HIV no plasma indicam pior prognóstico (Saag *et al.*, 1996; Piatak *et al.*, 1993). Estudos indicam uma pior qualidade da aderência ao tratamento e menor contagem de linfócitos T CD4+ em homens quando comparados as mulheres, estes dados refletem um pior status imune no gênero masculino (Nunes *et al.*, 2010).

Nos casos com AIDS houve uma redução da espessura do epitélio esofágiano, desta forma, as células epiteliais que constituem uma barreira física, importante na defesa contra patógenos (Wagner *et al.*, 2008), podem ter esta função reduzida em pacientes com AIDS. As mulheres sem AIDS apresentam maior espessura epitelial que os homens sem AIDS, entretanto, durante a infecção pelo HIV, a redução da espessura do epitélio esofágiano foi mais intensa nas mulheres.

As células epiteliais do esôfago de pacientes com AIDS poderiam estar reduzidas em número em decorrência da apoptose, já que o efeito citopático da infecção pelo HIV está associado com este processo de morte celular (Laurent-Crawford *et al.*, 1991). No entanto, no presente estudo, a ocorrência de apoptose de células do epitélio esofágiano poderia estar ocorrendo mais intensamente em mulheres acometidas pela síndrome, uma vez que a redução de camadas de células epiteliais foi observada apenas neste gênero durante a AIDS. Não houve diferença entre os gêneros quando este parâmetro foi avaliado em pacientes com AIDS.

No grupo de pacientes sem AIDS, as mulheres apresentaram maior espessura de epitélio e maior número de camadas de células epiteliais quando comparadas aos homens. Estes resultados podem estar relacionados com a ação do estrogênio, cujos níveis são mais elevados nas mulheres. Uma das consequências da diminuição dos níveis de estrogênio, observado durante a menopausa, é a atrofia de epitélios e mucosas (Mendonça, 2004), dessa forma, os menores níveis de estrogênio nos homens, poderia ser responsável por estes resultados.

O diâmetro médio das células epiteliais mostrou-se significativamente maior nos pacientes com AIDS quando comparados aos sem AIDS. A citopatogênese do HIV está associada à entrada de cátions monovalentes osmoticamente ativos, K<sup>+</sup> e Na<sup>+</sup> nas células infectadas, pois o vírus é capaz de induzir alterações no transporte de íons através da

membrana plasmática (Choin *et al.*, 1998; Voss *et al.*, 1996). O aumento da quantidade de íons no interior das células leva a uma maior entrada de água na célula para equilibrar a osmolaridade, ampliando o volume total das células (Voss *et al.*, 1996). *In vitro*, o mecanismo citopático mais comum do HIV é um processo chamado de degeneração “*balloon*”, onde as células se incham além dos limites de sua integridade da membrana e sofrem lise celular (Garry, 1989; Levy, 1993; Rasheed, Gottlieb e Garry, 1986; Somasundaran e Robinson, 1987). O aumento do volume celular neste caso parece ser irreversível na maioria das células, embora haja uma hipótese de que essas células podem superar as alterações no volume celular, sobrevivendo e tornando-se uma população de células cronicamente infectadas (Garry, 1989). Os pacientes do gênero masculino apresentaram diâmetro médio celular significativamente maior que as mulheres, o que mostra que esta alteração de volume em decorrência do efeito citopático do HIV parece ser mais grave nos homens.

Na amostra analisada, os pacientes com AIDS, independente do gênero, tiveram redução do número total de CL no epitélio esofágico, quando comparados aos pacientes sem a síndrome. As CL são um tipo de células dendríticas, que estão presentes na maioria dos epitélios pavimentosos e têm funções que envolvem apresentação de antígeno e a estimulação de resposta T dependente (Ximenes Filho *et al.*, 2004). Durante a infecção pelo HIV, a mucosa esofágica sofre uma diminuição da imunidade local resultante de alterações morfológicas e redução em número de células relacionadas com a resposta imune como as CL (Charton-Bain *et al.*, 1998).

Várias são as hipóteses para tentar explicar a perda de CL durante infecções virais. Uma dessas hipóteses é que o HIV possa infectar diretamente as CL causando a morte celular, o que está relacionado ao efeito citopático direto do vírus (Lehner *et al.*, 1991; Brown, Trichel e Barrat-Boyes, 2007). 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 nos epitélios.

As mulheres, independente da AIDS, apresentaram um maior número total de CL no epitélio esofágiano quando comparadas aos homens, o que pode ser mais um indício de melhor imunidade esofágiana em mulheres. A reatividade imune é mais reforçada no gênero feminino, sendo que linfócitos e monócitos mostram uma maior atividade apresentadora de antígenos (Zandman-Goddard, Peeva e Shoenfeld, 2007), dessa forma, as CL que são células apresentadoras de antígenos, poderiam estar aumentadas em número, devido a maior reatividade imune.

Os pacientes com AIDS, independente do gênero, apresentaram uma maior porcentagem de CL com morfologia arredondada e prolongamentos citoplasmáticos curtos, no entanto, esta diferença foi significativa apenas quando as mulheres sem e com AIDS foram comparadas entre si. Estas características podem estar relacionadas tanto com CL imaturas, como com alterações morfológicas observadas nessas células durante a AIDS. Além da redução de número das CL durante a AIDS, também ocorrem alterações morfológicas nessas células, o que sugere uma diminuição de suas funções, principalmente referente à apresentação de antígenos. Isto resulta em uma diminuição da imunidade local, o que pode ser a base para o aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas (Charton-Bain *et al.*, 1998).

Uma característica patológica marcante induzida pela replicação viral persistente do HIV é a ativação aberrante de células do sistema imunológico. Dentre essas células, os linfócitos B são gravemente danificados e mostram sinais de alterações fenotípicas e funcionais (De Milito, 2004; Lane *et al.*, 1983), resultando em hipergamaglobulinemia (Ammann *et al.*, 1984). Entretanto, a maior parte dos anticorpos que estão em excesso, não são HIV antígeno-específico, refletindo apenas em uma ativação policlonal generalizada de

células B, causada pela infecção sistêmica pelo HIV (Lane *et al.*, 1983; Shirai *et al.*, 1992; Yarchoan, Redfield e Broder, 1986).

No presente estudo, foi observado um aumento significativo de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM secretória no epitélio esofágico de pacientes com AIDS. Estes dados indicam que o aumento de imunoglobulinas não ocorre apenas na circulação sanguínea, mas também na mucosa esofágica de pacientes com AIDS.

A IgA secretória, molécula efetora mais importante do sistema imune associado a mucosa, juntamente com a IgM secretória formam a primeira linha de defesa imunológica em superfícies mucosas contra microorganismos patogênicos, incluindo vírus (Brandtzaeg, 1997). Dessa forma, uma maior expressão de imunoglobulinas no epitélio esofágico pode estar relacionada a uma tentativa de melhorar a imunidade local. Entretanto, nos pacientes com AIDS, tanto a imunidade celular quanto a humoral são incapazes de controlar a infecção (De Milito, 2004) e embora uma proporção dos anticorpos secretados tenha ação neutralizante (Nara, 1996), grande parte das imunoglobulinas aumentadas podem estar exercendo funções inespecíficas.

O papel da imunidade humoral no controle e na progressão clínica da infecção pelo HIV ainda é muito discutido e controverso (De Milito, 2004). Se por um lado o aumento de IgA, IgG e IgM secretória no epitélio esofágico poderia evitar a ocorrência de infecções oportunistas neste órgão, por outro, esta proteção parece ser ineficiente, uma vez que pacientes com AIDS frequentemente apresentam manifestações gastrointestinais decorrentes de infecções oportunistas (Bonacine, Young e Laine, 1991; Rene *et al.*, 1989).

Tanto nos pacientes com AIDS como nos sem AIDS, as mulheres apresentaram expressão significativamente maior de IgA, IgG e IgM secretória no epitélio esofágico que os homens. Estes dados sugerem que o gênero feminino possui uma imunidade local esofágica mais preservada, mesmo durante a AIDS, pois apesar de grande parte das

imunoglobulinas serem inespecíficas, uma proporção permanece exercendo funções neutralizantes (Nara, 1996). É bem estabelecido que os hormônios sexuais afetam numerosas órgãos e tipos de células, incluindo células B e T (Alves *et al.*, 1985; Matera, 1996). O estrogênio é um hormônio esteróide que parece regular a auto-reatividade de células B, promovendo expansão e ativação de células B da zona marginal de tecidos linfóides (Grimaldia *et al.*, 2005).

O presente estudo demonstrou uma correlação negativa e significativa entre a espessura do epitélio esofágico e a idade em ambos os gêneros, independente da AIDS. Pacientes mais velhos apresentaram epitélio esofágico mais delgado. Os tecidos gradualmente passam por mudanças de acordo com a idade, sendo que, na pele, essas alterações são mais facilmente reconhecidas (Gonçalves, 1991; Trelles *et al.*, 1998). É importante considerar que apesar de algumas alterações estruturais da pele estarem relacionadas à exposição ao sol ou influências ambientais, grande parte destas alterações são inerentes ao envelhecimento (Shuster, Black e McVitie, 1975). Assim, como o esôfago é revestido por um epitélio semelhante ao que reveste a pele, ou seja, pavimentoso estratificado, possivelmente as alterações de espessura observadas na epiderme com o avançar da idade poderiam estar ocorrendo também no epitélio esofágico.

Além disso, no caso do gênero feminino, estes dados também podem ser explicados pelo fato de que mulheres de meia idade passam por uma fase de transição fisiológica do período reprodutivo para o não reprodutivo. Esta fase, denominada climatério, é caracterizada por mudanças hormonais (diminuição de estrogênio e progesterona), alterações vaginais e cessação da menstruação (menopausa). A insuficiência estrogênica provoca alguns sinais e sintomas, entre eles, hipotrofia dos epitélios, mucosa e colágeno (Mendonça, 2004).

O IMC mostrou-se correlacionado positivamente e significativamente com a espessura do epitélio em ambos os gêneros, independente da AIDS. Quanto menor é o IMC menor é a espessura do epitélio esofágico. Como as principais substâncias alimentares (carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos) são degradadas, por meio de vias catabólicas convergentes com a função de síntese de ATP (Nelson e Cox, 2000) e as células precisam de energia na forma de ATP para exercer suas funções e permanecerem vivas, a insuficiência de substratos energéticos poderia contribuir para a diminuição do número e do volume das células de epitélios, aumentando deste modo, a vulnerabilidade de indivíduos subnutridos expostos ao HIV em adquirir esta infecção.

No presente estudo foi encontrada uma correlação positiva e significativa entre a idade e o número total de CL no epitélio esofágico. Com o avançar da idade ocorre um comprometimento do funcionamento normal de vários órgãos e sistemas em termos tanto quantitativos como qualitativos (Malaguarnera *et al.*, 2000). O sistema imune não é uma exceção, sendo que as mudanças observadas com o avançar da idade são coletivamente conhecidas como imunossenescência. Embora alguns parâmetros imunológicos sejam deteriorados, outros permanecem inalterados ou até mesmo aumentam durante o envelhecimento. O sistema imune inato (macrófagos e neutrófilos), por exemplo, encontra-se preservado durante o envelhecimento (Pawelec *et al.*, 2002). As CL são células que conectam o sistema imune inato e adaptativo, provavelmente estas células não são alteradas com o avançar da idade, assim como as células do sistema imune inato.

A correlação entre IMC e número total de CL foi positiva e significativa no grupo de mulheres, não havendo correlação significativa no grupo de homens. Quanto menor o IMC dos pacientes, menor o número total de CL no epitélio esofágico. 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), a falta de alimento e a

subnutrição podem debilitar o sistema imune contribuindo para a redução destas células (Ambrus Sr e Ambrus Jr, 2004; Gillespie e Kadiyala, 2005). Estudos em ratos e humanos sugerem que a desnutrição calórico-protéica resulta em imunossupressão para o hospedeiro, sendo que a apoptose tem sido apontada como um importante mediador na imunossupressão observada em diversas doenças. Em um estudo que teve como objetivo caracterizar a apoptose de macrófagos em modelo de ratos com desnutrição protéico-calórica foi sugerido que a desnutrição induz a apoptose de macrófagos (Rivadeneira *et al.*, 2001). Possivelmente, as CL também estariam sofrendo apoptose devido à desnutrição.

A expressão de IgA no epitélio esofágico mostrou-se correlacionada negativamente e significativamente com a idade em ambos os gêneros independente da AIDS. Já a correlação entre a expressão de IgG e IgM no epitélio esofágico e a idade foi negativa e significativa apenas nos homens. Com o avançar da idade são verificadas alterações na expressão de receptores celulares funcionalmente importantes, diminuição da população de polimorfonucleares e redução quantitativa e qualitativa progressiva na capacidade de produzir anticorpos, fatores que levam a uma disfunção imune (Ginaldi *et al.*, 2001; De Martinis *et al.*, 2004; Wesksler, 1981; Wikby, 1994). Dessa forma, quanto maior a idade menor a capacidade de produção de imunoglobulinas pelos linfócitos B.

Algumas citocinas pró-inflamatória como o Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e Interleucinas-1 e 6 (IL-1 e IL-6) provocam redução do apetite (Garófolo e Petrilli, 2006), o que pode contribuir para a subnutrição. Além disso, estas citocinas estão relacionadas à manifestações clínicas sistêmicas como febre, citopenias, hepatoesplenomegalia, hipergamaglobulinemia policlonal, disfunção hepática e renal (Gidvani, Tyree e Bhowmick, 2001). Dessa forma os pacientes subnutridos, principalmente os com AIDS, possivelmente apresentam níveis mais elevados destas citocinas contribuindo para o aumento da expressão de imunoglobulinas no epitélio.

Uma melhor compreensão das modificações silenciosas no epitélio esofágiano durante a AIDS é valiosa, não só para o desenvolvimento de modalidades terapêuticas, mas também para uma melhor compreensão dos diferentes mecanismos de cura para um grande número de lesões esofágicas em homens e mulheres com AIDS.

Vários estudos constataam que os homens, em geral, padecem mais de condições graves e crônicas de saúde do que as mulheres e também morrem mais do que elas pelas principais causas de morte (Courtenay, 2000; Laurenti, Mello-Jorge e Gotlieb, 2005; Luck, Bamford e Williamson, 2000). Apesar disso, observa-se que a presença de homens nos serviços de atenção primária à saúde é menor do que a das mulheres (Figueiredo, 2005; Pinheiro et al., 2002). Alguns autores associam esse fato à própria socialização dos homens, em que o cuidado não é visto como uma prática masculina (Courtenay, 2000; Lyra-da-Fonseca *et al.*, 2003; Tellería, 2003). No entanto, além de se cuidarem menos, os homens apresentam uma maior fragilidade biológica que as mulheres, pois a reatividade imune é mais reforçada no gênero feminino, o que oferece maior proteção contra infecções (Zandman-Goddard, Peeva e Shoenfeld, 2007).

De acordo com as análises realizadas, as mulheres naturalmente apresentam uma melhor imunidade local esofágica que os homens. A AIDS possivelmente ocasiona alterações imunológicas e morfológicas no epitélio esofágico em ambos os gêneros, no entanto, as mulheres permanecem com uma melhor imunidade esofágica, segundo a maioria dos parâmetros avaliados. Dessa forma, pacientes com AIDS, em especial do gênero masculino, necessitam de uma maior atenção pelos profissionais de saúde, pois desenvolvem uma redução mais acentuada da imunidade local esofágica, o que pode levar a um aumento da suscetibilidade destes indivíduos a infecções oportunistas no esôfago.

## *CONCLUSÕES*

A partir da análise de fragmentos de esôfagos de 16 mulheres sem AIDS, 13 mulheres com AIDS, 15 homens sem AIDS e 22 homens com AIDS, podemos concluir que:

- I. Os pacientes com AIDS, independente do gênero, apresentaram maior frequência de causas infecciosas de morte e média de idade e IMC discretamente menores, mostrando que apesar dos avanços científicos, a AIDS é uma doença que ainda está relacionada com imunossupressão e provoca mortes prematuras e subnutrição;
- II. A maior frequência de alterações esofagianas, menores valores de contagem de linfócitos T CD4+ e maiores valores de carga viral nos homens quando comparados às mulheres refletem um pior *status* imune no gênero masculino;
- III. A diminuição da espessura do epitélio e do número de camadas celulares, observadas nos pacientes com AIDS, pode favorecer a penetração de agentes infecciosos contribuindo para o aparecimento de sinais e sintomas esofagianos. A imunidade local inata se mostrou mais prejudicada nas mulheres, entre os pacientes com AIDS, segundo a análise da espessura e do número de camadas de células epiteliais.
- IV. A redução no número de células de Langerhans e uma maior frequência de células de Langerhans imaturas ou com a morfologia alterada entre os pacientes com AIDS possivelmente estão relacionadas ao efeito citopático do HIV. Nos grupos de pacientes sem e com AIDS os homens apresentaram uma pior imunidade local, segundo a análise do número total de células de Langerhans.
- V. A expressão aumentada de IgA, IgG e IgM secretória no epitélio esofágico não ocorre apenas na circulação sanguínea, mas também na mucosa esofágica de pacientes com AIDS. Nos grupos de pacientes sem e com AIDS os homens apresentaram uma pior imunidade local adaptativa, segundo a análise da expressão de IgA, IgG e IgM secretória no epitélio esofágico.

- VI. Com o aumento da idade, ocorre um prejuízo na imunidade local esofagiana, o que é observado pela redução da espessura epitelial e da expressão de IgA no epitélio esofagiano em ambos os gêneros e redução da expressão de IgG e IgM apenas no gênero masculino. Entretanto, alguns parâmetros permanecem inalterados ou até mesmo aumentam, como por exemplo, o número de células de Langerhans;
- Quanto menor é o IMC do paciente pior é a imunidade local do esôfago, o que é observado pela redução da espessura epitelial em ambos os gêneros e do número de células de Langerhans apenas no gênero feminino. No entanto, ocorre um aumento na expressão de imunoglobulinas, o que pode estar relacionado com a ação de algumas citocinas que podem estar aumentadas em pacientes subnutridos.

*BIBLIOGRAFIA*

AGHA, F. P., LEE, H. H., NOSTRANT, T. T. Herpetic esophagitis: a diagnosis challenge in immunocompromised patients. **Am J Gastroenterol**, 81: 246-253, 1986.

AHMED, A.S., PENHALE, W.J., TALAL, N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases: Mechanisms of sex hormone action. **Am J Pathol**, 121: 531–551, 1985.

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.

AMMANN, A.J., SCHIFFMAN, G., ABRAMS, D., VOLBERDING, P., ZIEGLER, J., CONANT, M. B-cell immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. **JAMA**, 251: 1447-1449, 1984.

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.

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.

BÉLEC, L., DUPRÉ, T., PRAZUCK, T., TÉVI-BÉNISSAN, C., KANGA, J.M., PATHEY, O., LU, X.S., PILLOT, J. Cervicovaginal overproduction of specific IgG. Human immunodeficiency virus (HIV) contrasts with normal or impaired IgA local response in HIV infection. **J Infect Dis**, 1995, 172: 691–697.

BETZ, M.E., GEBO, K.A., BARBER, E., SKLAR, P., FLEISHMAN, J.A., REILLY, E.D., CHRISTOPHER MATHEWS, W. Patterns of diagnoses in hospital admissions in a multistate cohort of HIVpositive adults in 2001. **Med Care**, 43(Suppl 9): III3–III14, 2005.

BOMSEL, M., HEYMAN, M., HOCINI, H., LAGAYE, S., BELEC, L., DUPONT, C., DESGRANGES, C. Intracellular neutralization of HIV transcytosis across tight epithelial barriers by anti-HIV immunoglobulin envelop protein IgA or IgM. **Immunity**, 9: 277-287, 1998.

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

BRANDTZAEG, P. Mucosal immunity in the female genital tract. **J Reprod Immunol**, 36: 23–50, 1997.

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

BROWN, K.N., TRICHEL, A., BARRATT-BOYES, S.M. Parallel loss of myeloid and plasmacytoid dendritic cells from blood and lymphoid tissue in simian AIDS. **J Immunol**, 178: 6958-67, 2007.

BUCHACZ, K., BAKER, R.K., MOORMAN, A.C., RICHARDSON, J.T., WOOD, K.C., HOLMBERG, S.D., BROOKS, J.T. For the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994–2005. **AIDS**, 22: 1345–1354, 2008.

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): 940-5, 2004.

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.

CHOI, B., GATTI, P.J., HAISLIP, A.M., FERMIN, C.D., GARRY, R.F. Role of potassium in human immunodeficiency virus production and cytopathic effects. **Virology**, 247:189-199, 1998.

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

CIRRINCIONE, 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., VILLAFANE, M. F. El compromiso del esôfago en la enfermedad HIV/SIDA. **Acta Gastroent Lat Amer**, 33: 211-220, 2003.

COURTENAY, W.H. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. **Soc Sci Med**, 50: 1385-401, 2000.

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.

DE MILITO, A. B lymphocyte dysfunctions in HIV infection. **Curr HIV Res (Current HIV research)**, 2: 11-21, 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.

EL-SERAG, B.H., JOHNSTON, D.E. Mycobacterium avium-complex esophagitis. **Am J Gastroenterol**, 92: 1561-1564, 1997.

FEZEU, L., MINKOULOU, E., BAEKKAU, B., KENGNE, A., AWAH, P., UNWIN, N. Association between socioeconomic status and adiposity in urban Cameroon. **Int J Epidemiol**, 35 (1):105-111, 2006.

FIGUEIREDO, W. Assistência à saúde dos homens: um desafio para os serviços de atenção primária. **Ciênc Saúde Coletiva**, 10: 105-9, 2005.

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), 2006.

GARRETT, W. S., CHEN, L. M., KROSCHRWSKI, R., EBERSOLD, M., TURLEY, S., TROMBETTA, S., GALÁN, J. E., MELLMAN I. Developmental control of endocytosis in dendritic cells by Cdc42. **Cell**, 102: 325-334, 2000.

GARRY, R.F. Potential mechanisms for the cytopathic properties of HIV. **AIDS**, 3: 683-694, 1989.

GEBO, K.A., DIENER-WEST, M., MOORE, R.D. Hospitalization rates in an urban cohort after the introduction of highly active antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 27:143-152, 2001.

GHABILI, K., SHOJA, M.M., KAMRAN, P. The Iranian female high school students' attitude towards people with HIV/AIDS: A cross-sectional study. **AIDS Res Ther**, 5: 15, 2008.

GIDVANI, V.K., TYREE, M.M., BHOWMICK, S.K. Castleman's disease: atypical manifestation in an 11-year-old girl. **South Med J**, 94(2): 250-3, 2001.

GILLESPIE, S., KADIYALA, S. HIV/AIDS and food and nutrition security: from evidence to action. Washington (D. C.): **International Food Policy Research Institute (IFPRI)**, p 149, 2005.

GINALDI, L., LORETO, M.F., CORSI, M.P., MODESTI, M., MARTINIS, M. Immunosenescence and infectious disease. **Microbes Infect**, 3 (10): 851-857, 2001.

GIR, G., CANINI, S. R. M. S., PRADO, M. A., CARVALHO, M. J., DUARTE, G., REIS, R. K. A feminização da AIDS: conhecimento de mulheres soropositivas sobre a transmissão e prevenção do HIV-1. **DST - J bras Doenças Sex Transm**, 16(3): 73-76, 2004.

GRIMALDIA, C.M., HILLB, L., XUB, X., PEEVAB, E., DIAMONDA, B. Hormonal modulation of B cell development and repertoire selection. **Molecular Immunology**, 42: 811-820, 2005.

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.

GONÇALVES, A.P. Envelhecimento cutâneo cronológico. **An Bras Dermatol**, 1991; 66: 4S-6S.

IPPOLITO, G., GALATI, V., SERRAINO, D., GIRARDI, E. The changing picture of the HIV/AIDS epidemic. **Ann N Y Acad Sci**, 946: 1–12, 2001.

IYANIWURA, C.A., MAUTIN, G. Sexual activity and other related practices among youth corpsers in Nigeria. **West Afr J Med**, 27:13–19, 2008.

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

KAISER, A., WENG, L.P., BROCKAUS, 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.

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

KIM, J., MINAMOTO, G.Y., GRIECO, M.H. Nocardial infection as of a complication of AIDS: report of six cases and review. **Rev Infect Dis**, 13: 624-629, 1991.

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. Doenças da imunidade. In: **Bases Patológicas das Doenças**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, cap.6, p.267, 2005.

LAM, N.S., LIU, K.B. Spread of AIDS in rural America, 1982–1990. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 7: 485–490, 1994.

LANE, H.C., MASUR, H., EDGAR, L.C., WHALEN, G., ROOK, A.H., FAUCI, A.S. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, **N Engl J Med**, 309: 453–458, 1983.

LAURENT-CRAWFORD, A.G., KRUST, B., MULLER, S., RIVIERE, Y., REY-CUILLE, M.A., BECHET, J.M., MONTAGNIER, L., HOVANESSIAN, A.G. The cytopathic effect of HIV is associated with apoptosis. **Virology(New York, NY)**, 185 (22): 829-839, 1991.

LAURENTI, R., MELLO-JORGE, M.H.P., GOTLIEB, S.L.D. Perfil epidemiológico da morbi-mortalidade masculina. **Ciênc Saúde Coletiva**, 10: 35-46, 2005.

LEHNER, T., HUSSAIN, L., WILSON, J., CHAPMAN, M. Mucosal transmission of HIV (letter). **Nature**, 353: 709, 2006.

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

LEVY, J.A. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **Microbiol Rev**, 57: 183-289, 1993.

LUCK, M., BAMFORD, M., WILLIAMSON, P. In: Men's health: perspectives, diversity and paradox. London. **Blackwell Sciences**, 2000.

LYRA-DA-FONSECA, J.L.C., LEÃO, L.S., LIMA, D.C., TARGINO, P., CRISÓSTOMO, A., SANTOS, B. Homens e cuidado: uma outra família? In: Acosta AR, Vitale MA, organizadores. Família: redes, laços e políticas públicas. São Paulo: **Instituto de Estudos Especiais, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo**, 79-91, 2003.

MACHADO, P.R.L., ARAÚJO, M.I.A., CARVALHO, L., CARVALHO, E.M. Immune response mechanisms to infections. **An Bras Dermatol**, 79:647-664, 2004.

MALAGUARNERA, L., FERLITO, L., IMBESI, R., GULIZIA, G., MAURO, S., MALAGUARNERA, M., MESSINA, A. Immunosenescence: A review. **Arch Gerontol Geriatr**, 32: 1-14, 2000.

MARINS, J.R.P., BARROS, M.B., JAMAL, L.F., CHEN, S., HUDES, E.S., SCHWARCOWALD, 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.

MATERA, L. Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells. **Life Sci**, 59: 599-614, 1996.

MCMANUS, A., DHAR, L. Study of knowledge, perception and attitude of adolescent girls towards STIs/ HIV, safer sex and sex education: A cross sectional survey of urban adolescent school girls in South Delhi, India. **BMC Womens Health**, 8:12, 2008.

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

MILLER, O., GONÇALVES, R. R. Doenças Infecciosas. In: **Laboratório para o Clínico**. 8. ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, cap. 28, p. 351-352, 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. AIDS. **Bol Epidemiológico**, 13 (3): 36-52, 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. AIDS. **Bol Epidemiológico**, Anexo I - A epidemia de aids no Brasil. p. 42-48, 2010.

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.

MOORE, K.L., DALLEY, A.F. Abdome. In: **Anatomia Orientada para Clínica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.2, p. 225-229, 2001.

NARA, P. Humoral immunity to HIV-1: lethal force or Trojan horse? In: Gupta S, ed. Immunology of HIV infection. New York: **Plenum Medical**; p. 243-76, 1996.

NDINDA, C., UZODIKE, U.O., CHIMBWETE, C., POOL, R. For the Microbicide Development Programme. Gender relations in the context of HIV/AIDS in rural South Africa. **AIDS Care**, 19:844-849, 2007.

NELSON, D.L., COX, M.M. Fosforilação Oxidativa e Fotofosforilação. In: **Lehninger Princípios de Bioquímica**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, cap.19, p.515, 2002.

NOBRE, V., BRAGA, E., RAYES, A., SERUFO, J. C., GODOY, P., NUNES, N., ANTUNES, C. M., LAMBERTUCCI, J. R. Opportunistic infections in patients with aids admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 45 (2), 2003.

NOTERMANS, D.W., DE JONG, J.J., GOUDSMIT, J., BAKKER, M., ROOS, M.T., NIJHOLT, L., CREMERS, J., HELTINGS, J.A., DANNER, S.A., DE RONDE, A. Potent antiretroviral therapy initiates normalization of hypergammaglobulinemia and a decline in HIV type 1-specific antibody responses. **AIDS Res Hum Retroviruses (AIDS research and human retroviruses)**, 17: 1003-8, 2001

NUNES, C.L.X., GONÇALVES, L.A., SILVA, P.T., BINA, J.C. Clinical-epidemiological characteristics of a group of HIV/AIDS infected women in Salvador-Bahia. **Rev Soc Bras Med Trop**, 37: 436-440, 2004.

NUNES, A.A., MELO, I.M., SILVA, A.L.A.S., REZENDE, L.S.A., GUIMARÃES, P.B., SILVA-VERGARA, M.L. Hospitalizations for HIV/AIDS: Differences Between Sexes. **Excerpta Medica Inc**, 7 (1), 2010.

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.

ONGE, G. S., BEZAHLER, G. H. Giant esophageal ulcer associated with cytomegalovirus. **Gastroenterology**, 83: 127-130, 1982.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: 10a revisão. São Paulo: EDUSP; 2, 1994.

PAWELEC, G., BARNETT, Y., FORSEY, R., FRASCA, D., GLOBERSON, A., MCLEOD, J., CARUSO, C., FRANCESCHI, C., FULOP, T., GUPTA, S., MARIANI, E., MOOCHEGANI, E., SOLANA, R. T cells and aging. **Front Biosci**, 7: d1056-d1183, 2002.

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.

PINHEIRO, R.S., VIACAVAL, F., TRAVASSOS, C., BRITO, A.S. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. **Ciênc Saúde Coletiva**, 7: 687-707, 2002.

PENNIMAN, T.V., TAYLOR, S.L., BIRD, C.E., BECKMAN, R., COLLINS, R.L., CUNNINGHAM W. The associations of gender, sexual identity and competing needs with healthcare utilization among people with HIV/AIDS. **J Natl Med Assoc**, 99: 419-427, 2007.

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

PIATAK, M., SAAG, M.S., LIFSON, J.A. High levels of HIV-1 in plasma during all stages infection determined by competitive PCR. **Science**, 259: 1749-54, 1993

RASHEED, S., GOTTLIEB, A.A., GARRY, R.F. Cell killing by ultraviolet-inactivated human immunodeficiency virus. **Virology**, 154: 395-400, 1986.

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. Intestinal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a prospective study in 132 patients. **Dig Dis Sci**, 34: 773-780, 1989.

RIVADENEIRA, D.E., GROBMYER, S.R., NAAMA, H.A., MACKRELL, P.J., MESTRE, J.R., STAPLETON, P.P., DALY, J.M. Malnutrition-induced macrophage apoptosis. **Surgery**, 129:617-25, 2001.

SAAG, M.S., HOLODNIY, M., KURITZKES, D.R., O'BRIEN, W.A., COOMBS, R., POSCHER, M.E., JACOBSEN, D.M., SHAW, G.M., RICHMAN, D.D., VOLBERDING, P.A. HIV viral load markers in clinical practice. **Nat Med**, 2 (6): 625-27, 1996.

SANTO, A.H., PINHEIRO, C.E.E., JORDANI, M.S. Causas básicas e associadas de morte por Aids, Estado de São Paulo, Brasil, 1998. **Rev. Saúde Pública**, 34 (6), 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.

SELIK, R.M., BYERS, R.H. JR., DWORKIN, M.S. Trends in diseases reported on US death certificates that mentioned HIV infection, 1987–1999. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 29: 378–387, 2002.

SHIRAI, A., COSENTINO, M., LEITMAN-KLINMAN, S.F., KLINMAN, D.M. Human immunodeficiency virus infection induces both polyclonal and virus-specific B cell activation, **J Clin Invest**, 89, 561–566, 1992.

SHUSTER, S., BLACK, M.M., MCVITIE, E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. **Br J Dermatol**, 93(6): 639-43, 1975.

SKOKANOVÁ, V., KAMÍNKOVÁ, J., VACEK, Z., STANKOVÁ, M. Immunologic study in HIV-positive patients. Hypergammaglobulinemia in HIV infection. **Cas Lek Cesk (Casopis lekaru ceskych)**, 132: 369-72, 1993.

SOMASUNDARAN, M., ROBINSON, H.L. A major mechanism of human immunodeficiency virus-induced cell killing does not involve cell fusion. **J Virol**, 61: 3114-3119, 1987.

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

TAVITIAN, A., RAUFMAN, J.P., ROSENTHAL, L.E. Oral candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann Intern Med**, 104 (1): 54-5, 1986.

TELLERÍA, J.M. Reflexiones autocríticas acerca de una investigación sobre la búsqueda de atención y demandas en salud de hombres en Santa Cruz de La Sierra - Bolivia. In: Cáceres CF, Cueto M, Ramos M, Vallas S, editors. La salud como derecho ciudadano: perspectivas y propuestas desde América Latina. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; p. 165-72, 2003.

TLADI, L.S. Poverty and HIV/AIDS in South Africa: An empirical contribution. **Sahara J**, 3: 369–381, 2006.

TRELLES, M.A., RIGAU, J., MELLOR, T.K., GARCIA, L. A clinical and histological comparison of flashscanning versus pulsed technology in carbon dioxide laser facial skin resurfacing. **Dermatol Surg**, 24(1):43-9, 1998.

TURLEY, S.J., INABA, K., GARRETT, 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.

WAGNER, C., ISERMANN, K., FEHRENBACH, H., ROEDER, T. Molecular architecture of the fruit fly's airway epithelial immune system. **BMC Genomics**, 9:446, 2008.

WILCOX, C.M., DIEHL, D.L., CELLO, J.P., MARGERETTEN, W., JACOBSON, M.A. Cytomegalovirus esophagitis in patients with AIDS. A clinical, endoscopic and pathologic correlation. **Ann Intern Med**, 113: 589-593, 1990.

WEKSLER, M. The senescence of the immune system. **Hosp Pract**, 16: 53–58, 1981.

WIKBY, A., JOHANSSON, B., FERGUSON, F., OLSSON, J. Age-related changes in immune parameters in a very old population of Swedish people: a longitudinal study. **Exp Gerontol**, 29 (5): 531-541, 1994.

WILCOX, C. M., MÖNKMÜLLER, K. E. Diagnosis and management of esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. **South Med J**, 91 (11), 1998.

WONG, L.P., CHIN, C.K., LOW, W.Y., JAAFAR, N. HIV/AIDS-related knowledge among Malaysian young adults: Findings from a nationwide survey. **Medscape J Med**, 10:148, 2008.

VOSS, T.G., FERMIN, C.D., LEVY, J.A., VIGH, S., CHOI, B., GARRY, R.F. Alteration of intracellular potassium and sodium concentrations correlates with induction of cytopathic effects by human immunodeficiency virus. **J Virol**, 70: 5447-5454, 1996.

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), 2004.

YARCHOAN, R., REDFIELD, R.R., BRODER, S. Mechanisms of B cell activation in patients with acquired immunodeficiency syndrome and related disorders, **J Clin Invest**, 78: 439–447, 1986.

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.

ZANDMAN-GODDARD, G., PEEVA, E., SHOENFELD, Y. Gender and autoimmunity. **Autoimmunity Reviews**, 6: 366–372, 2007.

# 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](#)