

PRÉMIO THOMÉ-VILLAR

BOEHRINGER INGELHEIM 1993. SECÇÃO A

Estudos sobre o pulmão profundo em indivíduos infectados pelo HIV

BAGANHA M.F.¹, MARQUES M.A.T.¹, LEITE L.¹, ROBALO CORDEIRO C.¹, TEIXEIRA M.L.², MOTA PINTO A.³, ANJOS M.J.³, LIMA M.A.M.³, CORTE REAL R.⁴, SERRA E.⁴, MALCATA L.⁴, LOPES C.⁴, NUNES M.J.⁵, PÊGO A.¹, SANTOS ROSA M.A.¹, MELIÇO SILVESTRE A.⁴, ROBALO CORDEIRO A.J.A.¹

Centro de Pneumologia da Universidade de Coimbra
(Director: Prof. Doutor Robalo Cordeiro)

RESUMO

Face ao precoce envolvimento do aparelho respiratório na infecção HIV os AA pretenderam avaliar as eventuais perturbações exercidas pelo HIV no pulmão profundo ao longo desta afecção.

Com esta finalidade estudaram-se 25 indivíduos (21 homens e 4 mulheres) com uma média de idades de 35.6 ± 11.5 anos, dos quais dezoito eram fumadores e sete não fumadores (carga tabágica média de 20.0 ± 6.7 maços/ano), distribuídos por dois grupos, em função do seu estadio evolutivo, segundo a Classificação CDC (Grupo A-14 Assintomáticos e Grupo B-11 portadores de SIDA), através do seguinte protocolo:

- Determinação da celularidade total e percentual do líquido de lavagem broncoalveolar (LLBA).
- Fenotipagem das populações e subpopulações linfocitárias (CD2, CD19, CD4, CD8, CD2CD16, CD5CD19) e doseamento das imunoglobulinas A, G e M (IgA, IgG e IgM), do inibidor 1 das

¹ Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

² Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

³ Laboratório de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra.

⁴ Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

⁵ Serviço de Pneumologia do Hospital Militar de Coimbra.

Recebido para publicação em 94.6.15

proteases (α 1-Pi) e da neopterinina (NPT), tanto no LLBA como no sangue periférico.

- Avaliação no LLBA, da auto-fluorescência dos fagócitos alveolares.
- Exames bacteriológico, fúngico e parasitológico do LLBA.
- Realização de telerradiografia e tomografia axial computadorizada (TAC) torácicas com cortes de alta resolução (TAC-AR).

Dos resultados obtidos os AA permitem-se destacar:

- A presença de uma alveolite de características subclínicas na fase assintomática, com posterior normalização da distribuição percentual dos diferentes elementos celulares no decurso da doença.
- A progressiva queda das subpopulações T-CD4 e da relação CD4/CD8, tanto no LLBA como no sangue, acompanhada de percentagem permanentemente elevadas das células T-CD8.
- A queda, no LLBA, da actividade NK ligada às células T-CD2CD16 ao longo da infecção, com progressiva elevação da percentagem destes elementos celulares no sangue periférico.
- A contínua diminuição da subpopulação linfocitária B-CD5CD19, tanto no LLBA, como no sangue periférico.
- A genérica elevação dos níveis das Igs. Entre estes destaca-se o progressivo aumento da IgA, paralelamente à gravidade da infecção, quer no sangue quer no LLBA.
- Os valores de α 1-Pi e de NPT, sempre superiores nos portadores de SIDA em relação aos Assintomáticos, em qualquer dos meios biológicos considerados.
- A progressiva diminuição da autofluorescência dos fagócitos alveolares ao longo da infecção, particularmente nas determinações efectuadas acima dos mil canais.
- A presença de alterações em 85.7% das TAC-AR dos indivíduos Assintomáticos, o que apenas se verificou em relação a 28.6% das respectivas telerradiografias torácicas.
- A existência nas TAC-AR dos Assintomáticos, de imagens compatíveis com alveolite, mas somente nos indivíduos com taxas de linfócitos T-CD2 CD16 do LLBA superiores a 10%.

Finalmente, os AA procederam à discussão dos resultados obtidos com particular incidência nos mecanismos imunopatogénicos subjacentes às alterações já presentes na fase de latência clínica desta infecção e nas perturbações detectadas durante a sua evolução; no interesse da aplicação de alguns dos parâmetros estudados como marcadores evolutivos; e na utilidade da TAC-AR para uma correcta e completa avaliação destes doentes, particularmente na fase assintomática da infecção.

Palavras-chave: Sida, Lavagem Broncoalveolar, Alveolite Subclínica, Populações Linfocitárias, Imunoglobulinas A,G,M, Auto-Fluorescência dos Fagócitos Alveolares, Inibidor α 1 das Proteases, neopterinina, TAC com cortes de Alta Resolução.

SUMMARY

On account of the early involvement of the respiratory system in HIV infection, the authors tried to evaluate the abnormalities of the deep lung along this disease.

We studied 25 HIV positive individuals; 14 asymptomatic and 11 with AIDS, (Class I and II of the CDC respectively), in order to evaluate the abnormalities of the deep lung. This study was mainly addressed to

the BALF and in blood, concerning the cellular and humoral immunity and other markers (either immunologic or of inflammation); (Total and percentual cellularity, phenotypic characterisation of the lymphocyte populations and subpopulations — CD2, CD19, CD4, CD8, CD2CD16, CD5CD19), dosage of the immunoglobulins A,G,M, and of the α 1-Pi, and neopterin (NPT); evaluation of the auto-fluorescence of the alveolar phagocytes. Afterwards, the bacteriologic, mycotic and parasitologic exams of the BALF, and high resolution CT scans.

About the results we emphasise: A subclinical alveolitis in the asymptomatic phase of the disease; marked decrease of the T-CD4 cells and high percentages in blood of the T-CD8 cells; low activity of NK of the cells T-CD2CD16 cells in BALF and its increase in blood; global increase of Igs, α 1-Pi and NPT mainly in the AIDS phase; progressive fall of the auto-fluorescence of the alveolar phagocytes; signs of alveolitis (glass grounded pattern) in HR-CT scans of the patients with T-CD2CD16 countings superior to 10% in BALF. The authors discuss these results on basis of the immunopathogenic mechanisms and emphasise the interest of some of these parameters as valuable markers of the evolution of the disease, as well as the interest of the HR-CT scans in the evaluation of these patients.

Key-words: Aids, Balf, Subclinical Alveolitis, Immunoglobulins A,G,M; Auto-Fluorescence of the Alveolar Phagocytes, Lymphocytary Populations; α 1-Pi; Neopterin; HR-CT.

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus que infecta as células que exprimem receptores moleculares CD4, os quais constituem a principal estrutura de superfície susceptível de ligação a este vírus. Nestas circunstâncias, os linfócitos T-CD4 e a linha celular monocítica encontram-se mais expostos a esta infecção, embora outro grupo de células, no qual se incluem os linfócitos B, e as células dendríticas e de Langerhans e ainda os precursores timocitários, possa ser igualmente atingido através desta via. Entretanto, dados de investigação recentemente efectuadas vieram demonstrar que o HIV pode penetrar em células que não possuam receptores CD4, como as neurais, hepáticas e epiteliais, sugerindo assim que, teoricamente, todas as células humanas podem ser invadidas por este retrovírus.

Sob o ponto de vista clínico-evolutivo (Fig. 1), 50 a 70% dos indivíduos exibem, na sequência imediata da infecção primária uma síndrome aguda tipo "mononucleose-like" que se arrasta por três a seis semanas, associada a uma intensa virémia. Neste curto intervalo de tempo, durante o qual se inicia a resposta imune ao HIV,

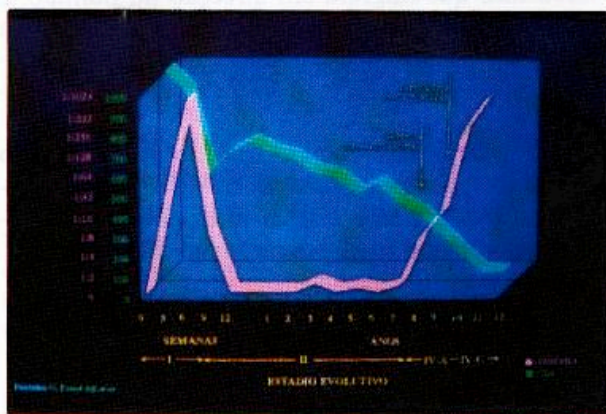


Fig. 1 — Perfil evolutivo da virémia e das células T-CD4 ao longo da infecção HIV.

desencadeia-se uma intensa disseminação do vírus em direcção aos órgãos linfoides, onde permanece sequestrado por um longo período de tempo.

A ausência de uma significativa virémia na fase evolutiva seguinte da afecção, coincidente, aliás, com uma aparente queda da replicação viral, prolonga-se, na maior parte dos doentes, ao longo

de oito a dez anos, durante os quais a maioria dos indivíduos permanece assintomática (Fig. 1). Infelizmente, esta latência clínica não é acompanhada de uma latência viral o que determina uma gradual deterioração do sistema imunológico expressa pela progressiva queda do número de células T-CD4 (Fig. 1). Assim, após cerca de oito anos de evolução, as lesões induzidas nos órgãos linfóides, nas quais se inclui a involução dos centros germinativos, conduzem ao desaparecimento da rede de células dendríticas e a uma depleção linfóide. Nesta fase o vírus regressa à corrente sanguínea, com nova elevação da virémia e aparecimento de sinais e sintomas constitucionais, severos e persistentes, de infecções oportunistas ou de neoplasias que caracterizam a fase de SIDA, cujo início precede a morte dois a três anos (Fig. 1).

OBJECTIVOS

Dado o facto de o HIV poder atingir o aparelho respiratório, quer após travessia da barreira alvéolo-capilar, como um virião extracelular livre, quer através de células circulantes por ele infectadas que migrem em direcção ao pulmão, e aí desencadear precocemente alterações de diversa natureza, propusemo-nos estudar o pulmão profundo destes indivíduos, tanto na fase assintomática como na de SIDA.

Ao abarcar este conjunto de doentes o estudo permitiu apreciar a evolução de diversos parâmetros e assim caracterizar as alterações que ocorrem nesta região orgânica ao longo da afecção.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 25 indivíduos (21 homens e 4 mulheres) com uma média de idades de 35.6 ± 11.5 anos, dos quais 18 eram fumadores e 7 não fumadores (carga tabágica média de 20.0 ± 6.7 maços/ano). Este conjunto foi distribuído por dois grupos em função do seu estadió evolutivo, segundo a classificação CDC, habitualmente adoptada para esta afecção. Nesta perspectiva, os doentes foram agrupados pela seguinte forma:

- Grupo A, constituído por 14 indivíduos (11 homens e 3 mulheres) com uma média de idades de 31.2 ± 4.4 anos. Todos se encontravam infectados pelo HIV1 e numa fase

assintomática (Classe II da classificação CDC). Eram ex-toxicodependentes e neles predominavam os fumadores (treze) sobre os não fumadores (um), com uma carga tabágica média de 19.4 ± 7.0 maços/ano.

- Grupo B, formado por 11 pacientes (10 homens e 1 mulher) com uma média de idades de 41.2 ± 15.3 anos. Oito deles tinham sido atingidos pelo HIV1, um pelo HIV2 e dois pelos HIV1 e HIV2, e, na sua totalidade, integravam a Classe IV da classificação CDC.

Sob o ponto de vista epidemiológico, nove eram heterossexuais (2 transfundidos e 2 toxicodependentes), 1 homossexual e 1 bissexual.

Quanto aos hábitos tabágicos, 6 não fumavam, enquanto que 5 eram fumadores, com uma carga tabágica de 21.4 ± 6.5 maços/ano.

Todos os indivíduos foram submetidos, para além da avaliação clínica, bioquímica do sangue, hematológica, telerradiográfica do tórax em dois planos perpendiculares (postero-anterior e lateral) e da expectoração (bacteriológico, fúngico e parasitológico), ao seguinte protocolo:

- Realização de broncofibroscopia destinada à obtenção de líquido de lavagem broncoalveolar (LLBA), onde se procedeu aos seguintes exames:
- Determinação da celularidade total e percentual
- Avaliação da imunidade celular através da contagem das populações e das subpopulações linfocitárias (CD2, CD19, CD4, CD8, CD4/CD8, CD5CD19, CD2CD16).
- Avaliação da imunidade humoral através do doseamento das imunoglobulinas A, G e M (IgA, IgG e IgM).
- Doseamento da neopterinina (NPT).
- Avaliação da auto-fluorescência dos fagócitos alveolares (F.A.).
- Observações bacteriológica, fúngica e parasitológica.
- Doseamento da NPT e do $\alpha 1$ -Pi sanguíneos, assim como o estudo das imunidades humoral e celular neste meio biológico através dos mesmos parâmetros utilizados para as mesmas avaliações no LLBA.
- Realização de Tomografia Axial Computorizada (TAC) torácica com cortes de alta resolução (TAC-AR).

A celularidade total e percentual do LLBA foi determinada por microscopia de luz.

O estudo das populações e subpopulações linfocitárias processou-se através de imunofenotipagem com anticorpos monoclonais (CD2, CD19, CD4, CD8, CD5 e CD16) e leitura efectuada num citómetro de fluxo (FACSTAR PLUS da firma BECKTON DICKINSON). A NPT foi doseada, após centrifugação e congelação a -20°C , por radioimunoanálise (RIA) segundo um método comercializado — IMMUTEST NEOPTERIN da firma HENNING BERLIN.

O doseamento das Igs A, G e M e do $\alpha 1$ -Pi foi realizado através de Nefelometria Laser. A auto-fluorescência das células fagocitárias do LLBA foi avaliada por citometria de fluxo (FACSTAR PLUS) com determinações acima dos 10, 100 e 1000 canais.

A TAC-AR foi obtida num aparelho SOMATON ART (SIEMENS) com matriz de imagem de 512×512 e cortes de 2mm de espessura, seriados, intervalados de 10 mm desde os vértices pulmonares até às hemicúpulas diafragmáticas. O tempo de aquisição foi de 3 segundos e utilizou-se um algoritmo de alta resolução. Para a realização deste exame os doentes encontravam-se em posição supina e as imagens, efectuadas em inspiração profunda, foram gravadas com centro de janela de -600 UH e largura de 1400.

Como controlo utilizaram-se os valores de referência do Laboratório de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra:

- Celularidade do LLBA: n.º total de células < $180/\text{mm}^3$; macrófagos - 80 a 90%; linfócitos - 10 a 15%; polimorfonucleares neutrófilos - 1 a 2%; eosinófilos - < 1%.
- Populações e subpopulações linfocitárias: B-10 a 12%; linfócitos T - 75%; CD4 - 40 a 45%; CD8 - 30 a 35%; CD2CD16 - cerca de 10%.

— Imunoglobulinas séricas: IgG - 988 a $1382\text{mg}\%$; IgA - 173 a $379\text{mg}\%$; IgM-50 a $158\text{mg}\%$.

— Neopterina sérica: $5.11 \pm 1.92\text{mmol/l}$.

— Inibidor $\alpha 1$ das proteases: 145 a $195\text{mg}\%$.

— Ainda neste contexto, as telerradiografias e as TACs torácicas foram referenciadas aos padrões utilizados no Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. No estudo estatístico dos resultados utilizaram-se o teste t de Student, para cálculo de médias e desvio padrão, e um programa comercial "STATSWORK" para análise de regressão linear.

RESULTADOS

— DA CELULARIDADE DO LLBA

A celularidade total (Quadro I) encontrava-se anormalmente elevada no Grupo A (479.8 ± 390.7 células/ mm^3), enquanto que no Grupo B apenas ultrapassava ligeiramente o limite superior da normalidade (233.6 ± 179.5 células/ mm^3).

A distribuição percentual correspondente a estes conjuntos celulares (Quadro I) mostrou um expressivo predomínio de macrófagos nos indivíduos Assintomáticos ($422.3 \pm 311.8/\text{mm}^3$ ou $90.1 \pm 5.6\%$) em relação aos portadores de SIDA ($183.6 \pm 146.4/\text{mm}^3$ ou $80.0 \pm 10.2\%$).

Quanto aos linfócitos (Quadro I), eles abundavam menos nos LLBAs dos Assintomáticos, tanto em valor absoluto ($37.0 \pm 40.5/\text{mm}^3$) como em percentagem ($6.1 \pm 3.6\%$), do que nos doentes com SIDA ($37.0 \pm 40.2/\text{mm}^3$ e $4.8 \pm 8.7\%$, respectivamente).

Os polimorfonucleares neutrófilos (Quadro I) eram mais abundantes, em valores absolutos, no Grupo A do que no Grupo B ($17.5 \pm 3.6.6$ vs

QUADRO I

Celularidade total e distribuição percentual dos elementos celulares do LLBA

GRUPO	Celular. Totais (cel/ mm^3)	Macrófa. (%)	Monócit. (%)	Linfóci. (%)	PMN-N (%)	Eosinófi. (%)
GRUPO A	479.8	90.1	1.2	6.1	2.5	0.2
	± 390.7	± 5.6	± 1.1	± 3.6	± 2.2	± 0.3
GRUPO B	233.6	80.0	1.5	14.8	3.7	0
	± 179.5	± 10.2	± 1.2	± 8.7	± 1.8	

$9.5 \pm 8.7/\text{mm}^3$), embora essa relação se invertesse quando analisada em termos percentuais (2.5 ± 2.2 vs $3.7 \pm 1.8\%$). Os monócitos revelaram uma distribuição idêntica à dos polimorfonucleares neutrófilos (Quadro I): um maior número destas células, em valor absoluto, nos LLBAs dos Assintomáticos (6.3 ± 10.0 vs $3.2 \pm 3.4/\text{mm}^3$) e uma ligeira diminuição nesse grupo dos valores percentuais (1.2 ± 1.1 vs $1.5 \pm 1.2\%$). Os eosinófilos (Quadro I), ausentes nos líquidos de lavagem broncoalveolar dos doentes portadores de SIDA, constituíam $0.2 \pm 0.3\%$ da percentagem do número total de células dos indivíduos do Grupo A, correspondente a 1.4 ± 3.0 eosinófilos/ mm^3 .

— DAS POPULAÇÕES E SUBPOPULAÇÕES LINFOCITÁRIAS

Os linfócitos B (CD19) apresentavam-se em maior número (Quadro II), embora sem diferenças estatísticas significativas, nos indivíduos do Grupo B em relação aos do Grupo A, tanto no LLBA (4.2 ± 3.8 vs $3.9 \pm 4.0\%$), como no sangue (9.7 ± 8.7 vs $7.9 \pm 3.0\%$). Já em relação aos linfócitos T (CD2) foi possível verificar (Quadro II) uma

QUADRO II

Populações linfocitárias T e B no LLBA e no sangue

GRUPO	CD2 (%)		CD19 (%)	
	LLBA	SANGUE	LLBA	SANGUE
GRUPO A	76.3	76.4	3.9	7.9
	± 12.7	± 6.6	± 4.0	± 3.0
GRUPO B	79.1	66.6	4.2	9.7
	± 14.7	± 15.1	± 3.8	± 8.7

expressiva queda da percentagem destas células no sangue dos doentes com SIDA ($66.6 \pm 15.1\%$) em comparação com a dos Assintomáticos ($76.4 \pm 6.6\%$), enquanto que no LLBA os respectivos valores se apresentavam praticamente sobreponíveis:

$76.3 \pm 12.7\%$ no Grupo A e $79.1 \pm 14.7\%$ no Grupo B. Os linfócitos T-CD4, com valores muito aproximados nos dois meios biológicos considerados (Quadro III), revelaram uma nítida queda, embora sem significado estatístico, ao longo da

afecção, tanto no LLBA ($19.9 \pm 10.7\%$ para o Grupo A e $8.3 \pm 11.7\%$ para o Grupo B) como no sangue ($18.6 \pm 6.5\%$ para o Grupo A e $6.2 \pm 8.0\%$ para o Grupo B). Pelo contrário, os linfócitos T-CD8, igualmente em percentagens idênticas no sangue e no LLBA dos dois grupos em análise (Quadro III), não apresentavam diferenças significativas quando se comparavam os valores detetados nos Assintomáticos com os dos portadores de SIDA (57.3 ± 17.2 vs $63.8 \pm 18.4\%$ no LLBA e 58.4 ± 10.2 vs $59.3 \pm 10.2\%$ no sangue). Nestas circunstâncias, a relação CD4/CD8 (Quadro III), sempre ligeiramente mais elevada no LLBA do que no sangue (0.4 ± 0.2 vs 0.3 ± 0.2 no Grupo A e 0.2 ± 0.3 v.s. 0.1 ± 0.1 no Grupo B), revelou valores anormalmente diminuídos, particularmente nas fases mais avançadas da afecção (0.4 ± 0.2 vs 0.3 ± 0.2 no LLBA e 0.3 ± 0.2 v.s. 0.1 ± 0.1 no sangue). O estudo da actividade "Natural Killer" (NK) ligada aos linfócitos T-CD2CD16 (Quadro IV) revelou uma evolução oposta com o decurso da doença, em função do meio biológico. Assim, enquanto ela diminuiu no LLBA ($9.1 \pm 8.2\%$ no Grupo A e $3.6 \pm 2.9\%$ no Grupo B), podia-se assistir ao seu aumento significativo ($p < 0.06$) no sangue ($4.2 \pm 3.2\%$ no Grupo A e $8.9 \pm 8.7\%$ no Grupo B).

Nestas condições, a percentagem de células T-CD2CD16 era superior no LLBA, em relação ao sangue, nos Assintomáticos (9.1 ± 8.2 vs $4.2 \pm 3.2\%$), respectivamente), podendo-se constatar uma evolução inversa nos doentes portadores de SIDA (3.6 ± 2.9 vs $8.9 \pm 8.7\%$). Os linfócitos B-CD5CD19 (Quadro V) eram mais numerosos no LLBA do que no sangue de qualquer dos grupos considerados ($6.3 \pm 7.2\%$ vs $1.8 \pm 1.6\%$ no Grupo A e $3.0 \pm 2.8\%$ vs $0.7 \pm 0.6\%$ no Grupo B). No entanto, com a evolução da doença os seus valores diminuam progressivamente, tanto no LLBA como no sangue (6.3 ± 7.2 vs $3.0 \pm 2.8\%$ e 1.8 ± 1.6 vs 0.7 ± 0.6 , respectivamente).

— DAS IMUNOGLOBULINAS

Os níveis de IgA (Quadro VI), genericamente muito elevados, aumentavam paralelamente à gravidade da afecção, tanto no sangue (396 ± 264 mg% no Grupo A e 770 ± 386 mg% no Grupo B) como no LLBA (0.8 ± 0.2 mg% nos Assintomáticos e 1.6 ± 1.5 mg% nos portadores de SIDA).

A IgG (Quadro VI) apresentava taxas séricas

QUADRO III

Subpopulações linfocitárias T-CD4 e T-CD8 e relação CD4/CD8 no LLBA e no sangue

GRUPO	CD4 (%)		CD8 (%)		CD4/CD8	
	LLBA	SANGUE	LLBA	SANGUE	LLBA	SANGUE
GRUPO A	19.9	18.6	57.3	58.4	0.4	0.3
	± 10.7	± 6.5	± 17.2	± 10.2	± 0.2	± 0.2
GRUPO B	8.3	6.2	63.8	59.3	0.2	0.1
	± 11.7	± 8.0	± 18.4	± 10.2	± 0.3	± 0.1

QUADRO IV

Subpopulação linfocitária T-CD2 CD16 (%) no LLBA e no sangue

GRUPO	LLBA	SANGUE
GRUPO A	9.1	4.2
	± 8.2	± 3.2
GRUPO B	3.6	8.9
	± 2.9	± 8.7

* p<0.01

QUADRO V

Subpopulação linfocitária B-CD5 CD19 (%) no LLBA e no sangue

GRUPO	LLBA	SANGUE
GRUPO A	6.3	1.8
	± 7.2	± 1.6
GRUPO B	3.0	0.7
	± 2.8	± 0.6

globalmente mais elevadas do que as normais, mas o seu comportamento era diverso em função do meio biológico analisado. Com efeito, enquanto que os seus valores eram praticamente sobrepostos no sangue (1960 ± 504 mg% no Grupo A e 1932 ± 693 mg% no Grupo B), foi possível assistir a um importante acréscimo desta imunoglobulina no LLBA dos portadores de SIDA (3.9 ± 4.7 mg%) em relação aos Assintomáticos (2.3 ± 1.4 mg%).

A IgM (Quadro VI) apenas doseada no sangue, revelou níveis que ultrapassavam sempre os valores habitualmente considerados dentro da normalidade, embora mais expressivamente nos indivíduos Assintomáticos (259 ± 180 mg%) do que nos do Grupo B (200 ± 177 mg%).

— DO INIBIDOR $\alpha 1$ DAS PROTEASES

Os níveis desta antiprotease (Quadro VII) aumentavam com a progressão da doença. Na verdade, os valores correspondentes ao Grupo B eram superiores ao do Grupo A, tanto no sangue, com diferenças significativas ($p < 0.009$) neste meio biológico (205 ± 24.4 mg% nos Assintomáticos vs

QUADRO VI

Imunoglobulinas A,G,M, no LLBA e no sangue

GRUPO	Ig A (mg%)		Ig G (mg%)		Ig M (mg%)	
	LLBA	SANGUE	LLBA	SANGUE	LLBA	SANGUE
GRUPO A	0.8	396	2.3	1960	-	259
	± 0.2	± 264	± 1.4	± 504		± 180
GRUPO B	1.6	770	3.9	1932	-	200
	± 1.5	± 386	± 4.7	± 693		± 177

QUADRO VII

 α 1-Pi (mg%) no LLBA e no sangue

GRUPO	LLBA	SANGUE
GRUPO A	0.54	205
	± 0.13	± 24.4
		*
GRUPO B	0.76	250
	± 0.30	± 45

* $p < 0.009$

250 \pm 45.0 mg% nos portadores de SIDA), como no LLBA (0.54 \pm 0.13 mg% para o Grupo A e 0,76 \pm 0.30 mg% para o Grupo B). Saliente-se que independentemente do grupo considerado, o α 1-Pi apresentou taxas séricas que ultrapassavam sempre o seu valor máximo normal (195 mg%).

— DA NEOPTERINA

A NPT (Quadro VIII) comportava-se de uma forma semelhante ao α 1-Pi. Com efeito, os valores detectados no sangue, invariavelmente superiores ao normal (5.11 \pm 1.92 mmol/l), aumentavam significativamente ($p < 0.002$) do Grupo A (16.2 \pm 11.5 mmol/l) para o Grupo B (80.3 \pm 77.3 mmol/l). No LLBA assistiu-se a uma evolução paralela (0.3 \pm 0.4 mmol/l no Grupo A e 0.5 \pm 0.5 mmol/l no Grupo B).

QUADRO VIII

Neopterina (nmol/l) no LLBA e no sangue

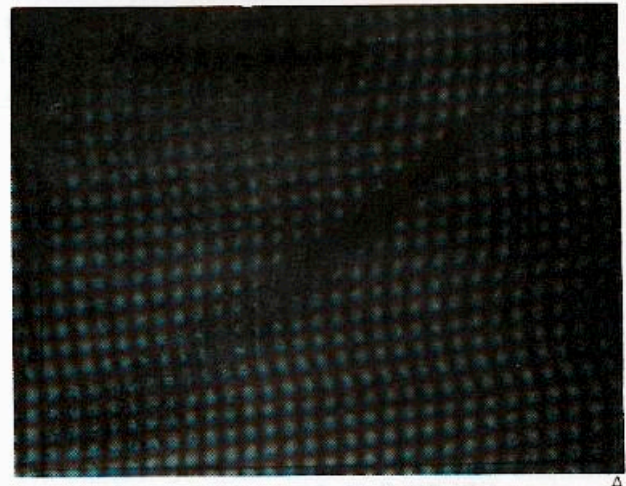
GRUPO	LLBA	SANGUE
GRUPO A	0.3	16.2
	± 0.4	± 11.5
		*
GRUPO B	0.5	80.3
	± 0.5	± 77.3

* $p < 0.02$

— DA AUTO-FLUORESCÊNCIA DOS FAGÓCITOS ALVEOLARES

Os indivíduos em fase assintomática revelaram sempre uma auto-fluorescência dos fagócitos al-

veolares, recolhidos por LBA, superior à dos portadores de SIDA, particularmente nas determinações efectuadas acima dos 1000 canais, como se pode constatar através do exemplo presente na Fig. 2.



A



B

Fig. 2 — Avaliação, em citometria de fluxo, da auto-fluorescência dos fagócitos alveolares de dois indivíduos infectados pelo HIV, um em fase de latência clínica (A) e outro na fase de SIDA (B).

A apreciação dos resultados obtidos (Quadro IX) evidencia, de facto, valores significativamente ($p < 0.0001$ para as análises realizadas acima dos 10 e 100 canais e $p < 0.002$ para além dos 1000 canais) mais elevados no Grupo A do que no Grupo B (88.3 \pm 9 vs 47.7 \pm 25%; 68.1 \pm 14.6 vs 21.4 \pm 29.7%; e 7.0 \pm 5.7 vs 2.3 \pm 5.0, correspondentes às avaliações

QUADRO IX

Auto-fluorescência dos fagócitos alveolares (%)

GRUPO	> 10 Canais	> 100 Canais	> 1000 Canais
GRUPO A	88.3 ± 9.0 *	68.1 ± 14.6 *	7.0 ± 5.7 **
GRUPO B	47.7 ± 25.4	21.4 ± 29.7	2.3 ± 5.0

* p < 0.0001

** p < 0.002

efectuadas acima dos 10, 100 e 1000 canais, respectivamente).

— DO ESTUDO BACTERIOLÓGICO, MICOLÓGICO E PARASITOLÓGICO DO LIBA

Os líquidos de lavagem broncoalveolar, tanto dos indivíduos Assintomáticos como dos portadores de SIDA, não continham fungos nem parasitas e os exames bacteriológicos efectuados apenas detectaram a presença de uma flora saprófita, sem germes patogénicos, não tendo sido reconhecida a existência de *Mycobacterium tuberculosis* em qualquer dos doentes.

— DO ESTUDO RADIOLÓGICO TORÁCICO

O estudo radiológico do tórax, conduzido através de telerradiografia e de TAC com cortes de alta resolução, incidiu apenas sobre os doentes que integravam o Grupo A, dado que através dele se procurou comparar o rendimento fornecido pelos dois métodos na avaliação de indivíduos HIV positivos clinicamente assintomáticos e, complementarmente, avaliar a sua importância na detecção de eventuais alterações compatíveis com processos de alveolite.

Quanto aos resultados dos exames telerradiográficos (Quadro X) foi possível constatar que a grande maioria (71.4%) deles se apresentava normal e que nos quatro casos (28.6%) em que se observaram alterações, estas correspondiam a imagens de opacidades, reticulares e focais em dois indivíduos, e mais extensas, embora localizadas, nos outros dois.

Pelo contrário, a 85.7% dos catorze casos estudados correspondiam TACs alteradas (doze indivíduos), sendo este exame normal em apenas duas situações (14.3%). Entre as perturbações assinaladas no Quadro X destaca-se a presença de imagens em vidro despolido, eventualmente tradutoras de alveolite, em cinco doentes. Entretanto, foi possível reconhecer nestes exames, para além das imagens em vidro despolido, um variado leque de alterações as quais atingiam dez indivíduos: consolidações localizadas, infiltrados reticulares e micronodulares, bronquectasias, formações bolhosas, adenopatias, calcificações e espessamentos pleurais. Curiosamente, a oito das dez telerradiografias (80%) enquadráveis nos critérios de normalidade correspondiam TACs alteradas. Destes achados, julgamos constituírem exemplos suficientemente demonstrativos as situações ilustradas pelas Figs. 3, 4 e 5, as quais representam três casos com telerradiografias normais e TACs portadoras das seguintes alterações: imagens em vidro despolido bronquectasias e formações bolhosas sugestivas de sequelas consecutivas a infecção por *Pneumocystis carinii*.

DISCUSSÃO

A metodologia utilizada neste estudo, ao incidir sobre indivíduos infectados pelo HIV distribuídos por dois grupos que correspondiam a outros tantos estádios evolutivos da afecção, permitiu uma apreciação dos resultados não só em relação a cada um dos conjuntos considerados isoladamente, como à variação dos diferentes parâmetros analisados ao longo da evolução da doença. É neste contexto que os resultados obtidos poderão justificar alguns comentários.

Em primeiro lugar, os elementos recolhidos a nível do pulmão profundo apontam para a existência de uma alveolite na fase assintomática da doença, expressa através de uma elevada quantidade de células fagocitárias, particularmente de macrófagos alveolares, o que, associada a uma elevação do número de monócitos neste meio biológico deixa pressupor a existência de um rápido turnover do eixo monocítico/macrofágico. Aliás, e de acordo com o envolvimento clínico que rodeava estas variações da celularidade nas regiões pulmonares mais distais durante a fase assintomática da afecção, ela assumia caracterís-

QUADRO X

Rendimento comparado da telerradiografia e da TAC torácicas em indivíduos HIV positivos assintomáticos (Classe II da Classificação CDC)

CASO	ESTADIO EVOLUTIVO	TELERADIOGRAFIA TORÁCICA	TAC TORÁCICA
ES	Classe II	S/ alterações	Vidro despolido. Infiltração reticular. Bolhas. Espessamento pleural
SB	Classe II	S/ alterações	S/ alterações
JORC	Classe II	Opacidade reticular focal	Reticulação (lobo médio)
VMSR	Classe II	S/ alterações	Adenopatias calcificadas bilares e carinais
MD	Classe II	Opacidade reticular focal	Vidro despolido. Micronodulação
MFB	Classe II	S/ alterações	Consolidação localizada.
PPF	Classe II	S/ alterações	Consolidação localizada.
MS	Classe II	Consolidação localizada	Consolidação localizada (segmento posterior do LIE). Adenopatias. Calcificações.
JRM	Classe II	S/ alterações	Vidro despolido
AM	Classe II	S/ alterações	S/ alterações
SHC	Classe II	Densificação do LSE	Vidro despolido. Bronquectasias. Bolhas
RRZ	Classe II	S/ alterações	Espessamento septal interalveolar. Enfisema pericatricial a nível dos vértices
MCRB	Classe II	S/ alterações	Vidro despolido
JCAM	Classe II	S/ alterações	Vidro despolido. Bronquectasias (segmento anterior de L.S.D. e do L.M.)

ticas que permitem, à semelhança de outras situações, o seu enquadramento no âmbito das alveolites subclínicas. Na verdade, foi reconhecido por alguns autores que estas populações macrofágicas, localmente expandidas e responsáveis pelos quadros de alveolite revelam uma actividade muito

particular após a sua infecção pelo HIV, sugerida, entre outros sinais por uma maior capacidade de apresentação antigénica, por uma acrescida expressão da determinante CD4 e por uma acentuada activação.

Estas perturbações funcionais dos macrófagos

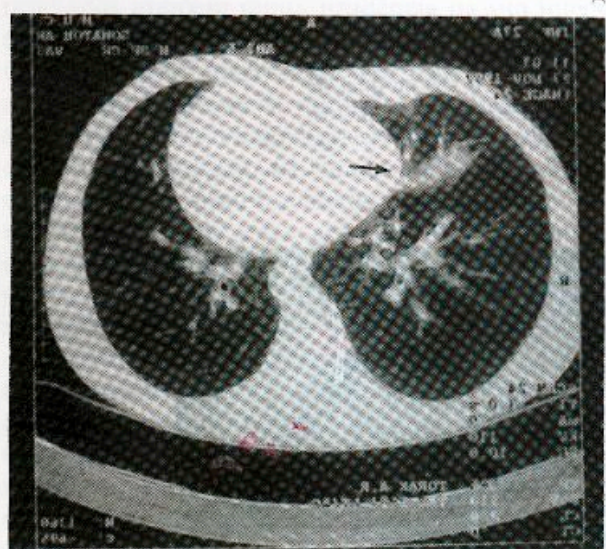


Fig. 3 — Telerradiografia torácica sem alterações apreciáveis (A) de um indivíduo infectado pelo HIV, em fase assintomática, e corte de TAC-AR correspondente (B) no qual se pode reconhecer uma imagem em vidro despolido sugestiva de alveolite (→).

alveolares, associadas a uma maior actividade de alguns dos mediadores biológicos da resposta imune sintetizados e libertados por estas células, acabam por originar um verdadeiro e fatal ciclo vicioso responsável pela expansão e perpetuação da infecção. Com efeito, e conforme se pode observar na Fig. 6, uma acrescida quantidade dos factores de estimulação do crescimento do ma-

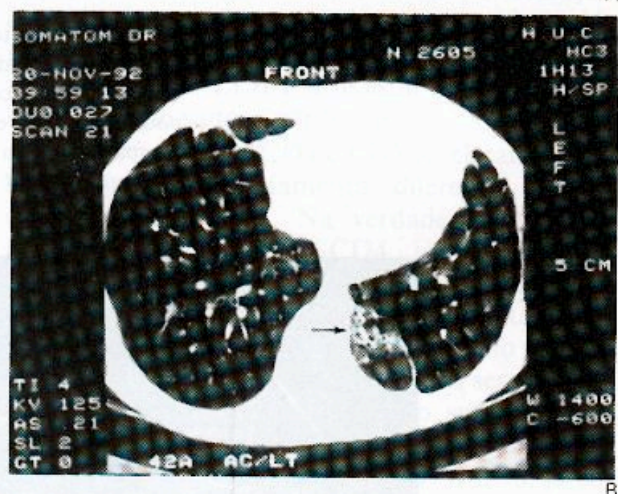
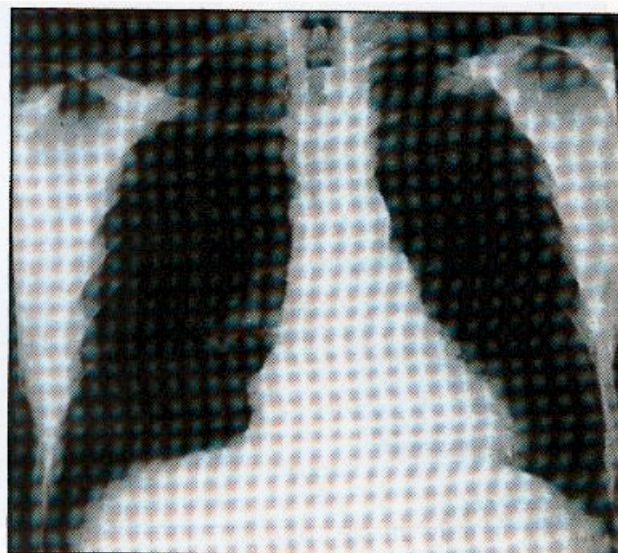


Fig. 4 — Telerradiografia torácica aparentemente normal (A) de um indivíduo infectado pelo HIV, mas em fase de latência clínica, cujo corte de TAC-AR (B) evidência a presença de lesões bronquetásticas (→).

cróforo e do granulócito (GM-CSF) e do factor de necrose tumoral α (TNF- α), sintetizados pelo macrófago com infecção HIV latente, atraem ao pulmão os monócitos periféricos; por sua vez, estes mediadores, associados à interleucina 6 (IL-6), virão a desencadear uma reactivação da expressão HIV nas células macrófágicas com infecção HIV latente criando um mecanismo responsável pela colonização dos macrófagos alveolares não infectados que tinham sido atraídos a esta região. Por isso este ciclo vicioso representa não só a fonte geradora da alveolite como da dissemina-

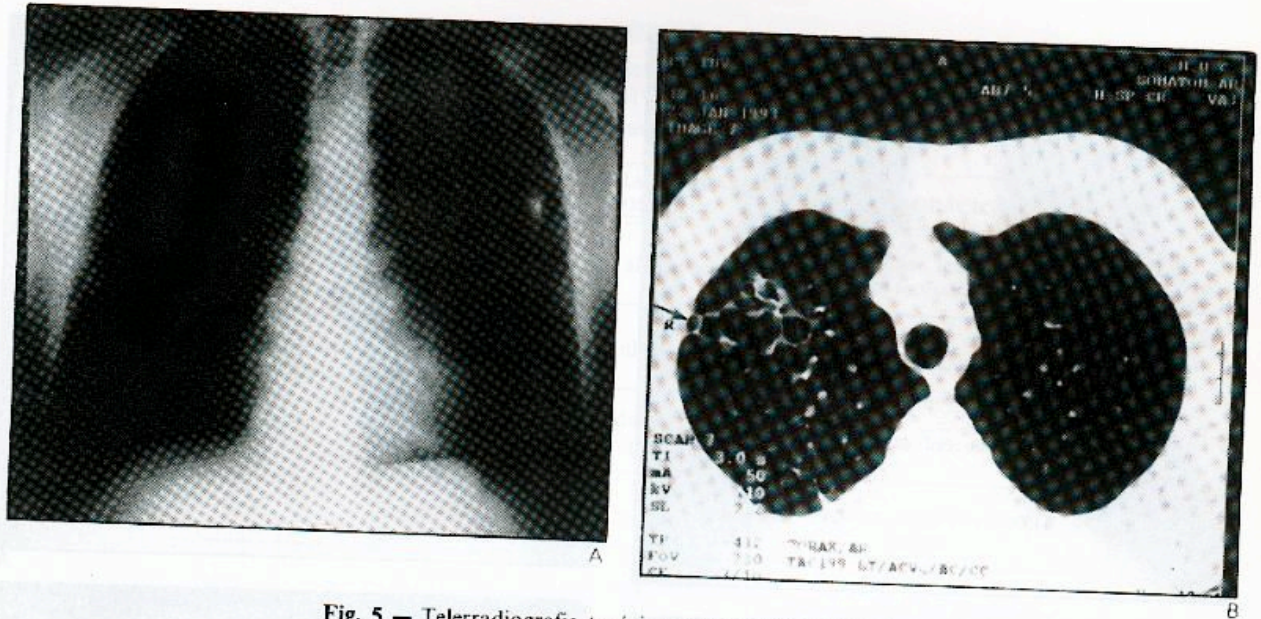


Fig. 5 — Telerradiografia torácica sem alterações evidentes (A) de um indivíduo infectado pelo HIV, em fase assintomática, e corte de TAC-AR (B) no qual se pode constatar a existência de formações bolhosas compatíveis com anterior infecção por *Pneumocystis carinii* (-).

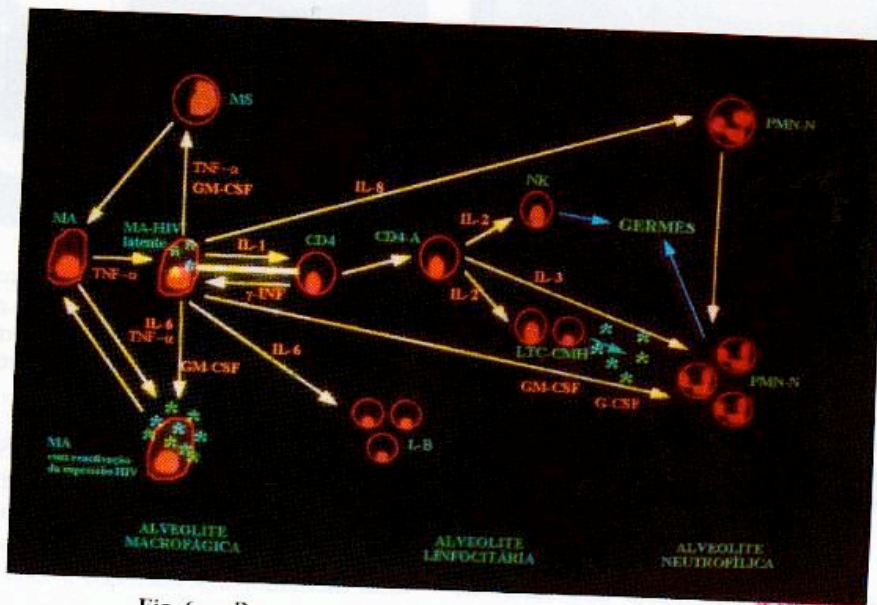


Fig. 6 — Proposta de um esquema representativo dos principais acontecimentos imunopatogénicos ao longo da infecção pelo HIV (esquema pessoal).

ção da infecção. Apesar disso, estes mantêm uma normal capacidade bactericida e apresentam-se mais activadas e com um acrescido poder

fagocitário na fase assintomática da doença. No entanto, ele virá a diminuir nos indivíduos com SIDA, particularmente nos portadores de qua-

dros pneumónicos. Mas para além da quebra de algumas das capacidades funcionais dos macrófagos alveolares ao longo da infecção pelo HIV, assiste-se igualmente a uma diminuição da quantidade destas células, como aliás se pode observar no nosso estudo, onde o espectro celular do LLBA no grupo que integrava indivíduos com SIDA veio a normalizar a sua distribuição percentual. Em certa medida, os resultados que obtivemos com a avaliação da auto-fluorescência dos fagócitos do LLBA, particularmente dos macrófagos alveolares, parecem acompanhar as variações, quantitativa e funcional, destas células ao longo da evolução da infecção. Na verdade, ela apresentava-se significativamente mais elevada na fase assintomática da doença do que nas fases mais avançadas, particularmente nas determinações acima dos mil canais. No entanto, estes resultados impõem muita prudência na sua interpretação, pois a auto-fluorescência ocorre espontaneamente nos macrófagos normais e pode aumentar na sequência de múltiplos fenómenos que se espriam entre a fagocitose de diversas substâncias e uma acrescida actividade metabólica. Ora, os indivíduos Assintomáticos, precisamente os que apresentavam uma auto-fluorescência mais elevada dos seus fagócitos alveolares, eram todos ex-toxicodependentes e na sua maioria fumadores, pelo que essa auto-fluorescência poderia não se encontrar exclusivamente relacionada com a infecção viral. Apesar disso, alguns elementos parecem depôr a favor desse relacionamento. Com efeito, pelo que diz respeito aos hábitos tabágicos, se é certo que nos doentes que integravam o Grupo A predominavam os fumadores (13/1) já no Grupo de indivíduos com SIDA eram mais numerosos os não fumadores (5/6) e a diminuição da auto-fluorescência neste conjunto atingia tanto os fumadores como os não fumadores.

Acresce, ainda, que o indivíduo não fumador do Grupo A comportava-se como os fumadores, isto é, com elevada auto-fluorescência dos seus fagócitos alveolares. Em relação à eventual influência da toxicodependência neste contexto, chama-se a atenção para o facto de todos os Assintomáticos serem ex-toxicodependentes há alguns anos e de terem abandonado há muito tempo o consumo de drogas através da via inalatória; por outro lado, três indivíduos, igualmente ex-toxicodependentes mas HIV negativos, que tivemos oportunidade de estudar, não revelavam

qualquer aumento da auto-fluorescência das células fagocitárias do LLBA.

Assim, a variação da auto-fluorescência destas células no decurso da infecção pelo HIV poderá eventualmente relacionar-se com o seu grau de activação ou com uma acrescida actividade metabólica. Aguardamos que os resultados de um estudo em curso dirigido a alguns aspectos funcionais destes elementos celulares possa contribuir para um definitivo esclarecimento deste fenómeno.

A taxa absoluta e percentual de linfócitos do LLBA nunca ultrapassou os limites da normalidade. No entanto foi possível reconhecer importantes variações a nível de algumas das suas populações e subpopulações, as quais, a par de outros ou paralelos desvios no sangue periférico, suscitam alguma reflexão. Assim, viria a detectar-se, em relação aos linfócitos T, uma dissociação evolutiva destas células em função do meio biológico considerado, já que, em oposição à sua normalidade no LLBA se assistia a uma progressiva queda no sangue periférico.

As subpopulações CD4 e CD8 revelaram, igualmente, um comportamento diferente quando comparadas entre si. Na verdade, e como se aguardava, as células T-CD4, já em reduzido número desde as fases iniciais da doença, continuavam a diminuir com a sua evolução, tanto no pulmão profundo como no sangue. Pelo contrário, os linfócitos T-CD8 mantiveram sempre, em qualquer dos meios, níveis muito superiores ao seu patamar de normalidade. Nestas circunstâncias, não admira que a relação CD4/CD8, já em acentuada queda nas etapas iniciais da infecção, viesse a baixar progressivamente da fase assintomática para a fase de SIDA, particularmente no sangue periférico. E como se pode reconhecer pelos resultados obtidos não foi só a diminuição das células T-CD4 que justificou a queda dessa relação, na medida em que a elevação do número de linfócitos T-CD8 viria a contribuir, igualmente, para essa alteração.

Esta queda das taxas de linfócitos T-CD4 resulta não só dos efeitos citopáticos directamente exercidos pelo HIV mas ainda de um complexo conjunto de mecanismos que inclui a morte celular programada, a formação de sincícios mediada pelo HIV, as perturbações dependentes da actividade de super-antígenos e, eventualmente, de fenómenos de anergia ou de auto-imunidade, e de uma provável resposta imune específica ao HIV

(citotoxicidade celular exercida por anticorpos, linfócitos T citolíticos específicos para o HIV e actividade ligada às células NK).

A progressiva diminuição quantitativa e funcional dos linfócitos T-CD4 a nível pulmonar acarreta consequências verdadeiramente dramáticas para o desfecho desta infecção, ao comprometer, irreversivelmente, as defesas anti-infecciosas, quer as que se dirigem aos germes endógenos e exógenos, particularmente aos oportunistas, quer as que contribuem para a luta anti-HIV. Com efeito, como se pode observar na Fig. 6, estas funções encontram-se adstritas, entre outros mecanismos, a duas populações de células T-CD8 (linfócitos T citotóxicos): os CD8 não restrictos ao complexo maior de histocompatibilidade (CMH) e aqueles que se encontram ligados ao CMH e que exercem uma actividade NK.

Ora, a diferenciação destas duas subpopulações de linfócitos T-CD8, bem como a sua proliferação e acumulação intrapulmonar, encontra-se dependente da estimulação exercida pela interleucina 2 (IL-2) sintetizada pelas células CD4 activadas pela interleucina 1 (IL-1) de origem macrófágica (Fig. 6). Assim, os sucessivos desvios de todos estes factores poderão explicar a progressiva queda da actividade NK ligada às células CD2CD16 que tivemos oportunidade de observar no decurso da infecção. Aliás, a dependência dos linfócitos T-citotóxicos dos T-CD4, sustentada pela IL2, é tão evidente que a sua queda ao longo da infecção pelo HIV é praticamente paralela (Fig. 7).

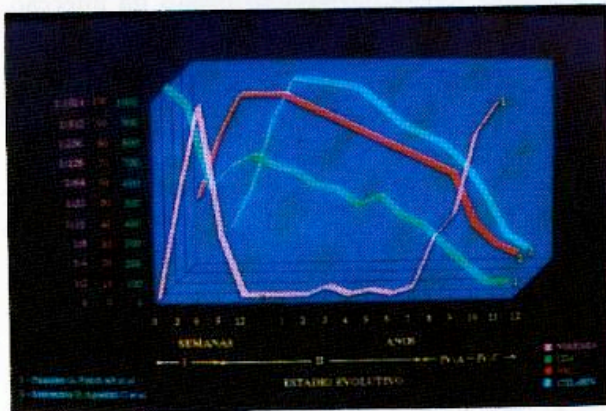


Fig. 7 — Relação entre os perfis evolutivos da viremia e das subpopulações linfocitárias T-CD4 e T-citotóxicas (adstrictas ou não ao CMH) ao longo da infecção pelo HIV.

Sendo a alveolite linfocitária característica dos estadios mais precoces desta infecção, poder-se-á admitir que, nestas circunstâncias, as células T-citotóxicas, cuja diferenciação e proliferação ainda se processa, nessas fases, a um ritmo superior ao normal, apesar das reconhecidas variações individuais, contribuam decisivamente para essa alveolite. Por isso se salienta o facto de termos verificado, ao relacionarmos os achados da TAC-AR com os diferentes parâmetros estudados nos indivíduos Assintomáticos, a presença de sinais compatíveis com alveolite (imagem em vidro despolido) em todos aqueles que apresentavam uma actividade NK ligada às células CD2CD16 superior a 10% e apenas nesses doentes (Quadro XI).

Cabe agora interrogarmo-nos sobre os mecanismos que terão determinado a sua elevação no sangue periférico à medida que se assistia à queda destes elementos celulares no LLBA.

Também neste caso, as perturbações da normal dinâmica linfocitária pulmonar que a infecção HIV acarreta poderão justificar os resultados obtidos, face à reconhecida importância por ela assumida no recrutamento dos linfócitos T-citotóxicos periféricos. Com efeito, um menor fluxo destas células em direcção ao pulmão profundo, consecutivo, entre outros eventuais mecanismos, a uma progressiva diminuição da estimulação indispensável a esse fenómeno, poderia só por si, justificar a sua paralela elevação no sangue periférico.

Quanto aos linfócitos B, a progressiva elevação do seu número em qualquer dos meios biológicos analisados poderá relacionar-se com o reconhecido aumento da produção de IL-6 a partir do macrófago infectado pelo HIV, sabendo-se a importância que esta monocina assume na activação policlonal das células B (Fig. 6). Curiosamente, os linfócitos B-CD5CD19, mais numerosos no LLBA do que no sangue e na fase assintomática da doença, viriam a diminuir com o agravamento da infecção, o que poderá sugerir a ausência de eventuais mecanismos auto-imunes no enquadramento patogénico desta patologia. O perfil evolutivo dos linfócitos B, tanto no LLBA como no sangue, ao longo da infecção pelo HIV, poderá justificar os desvios detectados nos níveis de Igs, embora se tenha reconhecido, como seria de aguardar, que o comportamento da IgA fosse aquele que mais se aproximou das células B.

Uma maior percentagem de polimorfonucleares neutrófilos no LLBA dos indivíduos com SIDA é

QUADRO XI

Relação entre a actividade NK do LLBA ligada às células CD₂CD₁₆ e a presença de sinais de alveolite na TAC de indivíduos HIV positivos assintomáticos (Classe II da Classificação CDC)

CASO	ESTADIO EVOLUTIVO	CD2 CD16(%) no LLBA	SINAIS DE ALVEOLITE
ES	Classe II	19.5	Vidro despolido
SB	Classe II	5.3	Ausente
JORC	Classe II	2.5	Ausente
VMSR	Classe II	0.9	Ausente
MD	Classe II	15.5	Vidro despolido
MFB	Classe II	9.7	Ausente
PPF	Classe II	1.0	Ausente
MS	Classe II	1.5	Ausente
JRM	Classe II	10.1	Vidro despolido
AM	Classe II	4.4	Ausente
SHC	Classe II	11.9	Vidro despolido
RRZ	Classe II	0.7	Ausente
MCRB	Classe II	16.7	Vidro despolido
JCAM	Classe II	27.2	Vidro despolido

comum nesta fase da doença, particularmente quando se desencadeiam processos infecciosos locais. Em tais circunstâncias (Fig. 6), estas células são atraídas ao pulmão através da interleucina 8 (IL-8) de origem macrofágica e aí se acumulam pela influência da interleucina 3 (IL-3) linfocitária (células CD4 activadas) e de factores de estimulação do crescimento dos granulócitos e dos ma-

crófagos (GM-CSF), podendo desencadear uma alveolite neutrofílica.

A importância da actividade antimicrobiana exercida por estas células através das proteases e radicais oxidantes libertados pelo seu aparelho lisosómico, parece incontroversa, particularmente nos indivíduos com SIDA, nos quais a actividade NK não adstricta ao CMH atinge os seus níveis

mais baixos. A manifesta exacerbação desta actividade inflamatória, expressa tanto no pulmão profundo como no sangue periférico e continuamente agravada pela evolução da doença, poderá justificar a presença dos elevados níveis de α 1-Pi que tivemos oportunidade de observar em qualquer destes meios desde os estadios iniciais da afecção e, ainda, a sua progressiva ascensão com a deterioração da situação clínica.

A neopterina revelou um comportamento semelhante ao do α 1-Pi, tanto no LLBA como no sangue, particularmente neste último meio, onde na fase de SIDA se viriam a detectar concentrações extremamente elevadas e significativamente afastadas das observadas nos indivíduos Assintomáticos, embora nestes ultrapassassem já o limite da normalidade.

O comportamento da neopterina neste contexto é simultaneamente curioso e de difícil interpretação. Com efeito, sabe-se que os seus níveis podem aumentar significativamente em diversas situações, nas quais se incluem os quadros clínicos genericamente caracterizados por uma resposta inflamatória ou por uma exacerbação imunitária. A sua produção está a cargo das células macrofágicas na sequência da activação destes elementos pelo γ -interferon de origem linfocitária, particularmente dos linfócitos T-CD4, embora se encontre demonstrado que outros factores, como o γ -interferon, o factor de necrose tumoral- α e os lipopolissacarídeos, possuem uma reconhecida capacidade de indução da libertação macrofágica de neopterina, o primeiro quando presente numa concentração cerca de mil vezes superior à do γ -interferon e o segundo através de um mecanismo que passa por uma maior resposta dos linfócitos T à estimulação, através da produção de IL-1.

Por isso se afigura difícil encontrar uma explicação que assegure uma correcta interpretação dos resultados obtidos, na medida em que nos quadros clínicos em análise os níveis de neopterina aumentavam à medida que diminuía o número de células encarregadas da sua produção e das que contribuem, em larga escala, para a síntese do γ -interferon.

Assim, a progressiva elevação dos níveis de neopterina ao longo desta afecção poderá resultar da activação de algumas vias alternativas e/ou complementares destinadas a compensar uma diminuição da síntese de γ -interferon consecutiva à contínua das células T-CD4. Entre elas

poderão assumir uma particular relevância as seguintes: aumento da produção de γ -interferon a partir de outros elementos celulares, como aqueles que desenvolvem uma actividade NK, o que estaria de acordo com a progressiva elevação do número de células CD2CD16 no sangue periférico dos nossos doentes; acrescida estimulação macrofágica pelo factor de necrose tumoral- α , cujos níveis se encontram substancialmente elevados nestes quadros patológicos; maior intervenção, neste contexto, do γ -interferon; e um eventual recurso macrofágico a mecanismos de auto-activação, a qual ocorre, nalguns casos, após fagocitose de algumas partículas susceptíveis de induzirem uma estimulação intracelular.

COMENTÁRIOS FINAIS

Na sequência da penetração orgânica do HIV desencadeia-se, normalmente, durante as semanas seguintes, uma síndrome clínica aguda decorrente da acentuada virémia que acompanha o processo de disseminação viral.

Após esta fase inicial, segue-se um período de latência clínica durante o qual os HIVs se encontram "sequestrados" a nível dos gânglios linfáticos e de outro tecido linfóide, participando igualmente neste processo determinados elementos celulares, entre os quais se destacam os monócitos e os macrófagos, células dotadas de uma apreciável capacidade de armazenamento deste vírus, em vacúolos intracitoplasmáticos, o que lhes confere uma destacada importância como reservatório do HIV e na perpetuação da infecção.

Só mais tarde, decorridos cerca de oito anos, e após a destruição dos centros germinativos, o desaparecimento da rede de células dendríticas foliculares e da conseqüente depleção linfóide, reaparece, aceleradamente aliás, uma acentuada virémia que acompanha a instalação da doença constitucional, na qual se enxertam, habitualmente pouco depois, as infecções oportunistas que conduzem à morte estes doentes.

No entanto, a apreciação dos resultados obtidos com este estudo permite reconhecer que mesmo durante o período de latência clínica, a que corresponde o conjunto de indivíduos Assintomáticos, e independentemente dos valores da virémia, se detectavam já importantes perturbações a nível do pulmão profundo destes doentes, cuja natureza e intensidade terão determinado altera-

ções estruturais dessa região não reconhecidas pelas metodologias correntes de análise ou porque foram a seu tempo subvalorizadas. Esta noção seria aliás confirmada pela observação dos cortes de TAC com alta resolução, os quais permitiram reconhecer a presença de alterações em 85.7% dos casos, alguns deles muito sugestivos da patologia subjacente (imagens típicas de alveolite, lesões compatíveis com infecções por *Pneumocystis carinii* ou pelo *Mycobacterium tuberculosis*, bronquectasias, etc), enquanto que 71.4% das telerradiografias torácicas se apresentavam normais. Este achado parece conferir à TAC torácica com cortes de alta resolução uma decisiva importância na correcta e completa avaliação dos indivíduos infectados pelo HIV durante o período de latência clínica.

A fase assintomática, embora ainda distante da dramática depleção celular característica dos doentes com SIDA, revelava já, quer no pulmão profundo, quer, mais acentuadamente, no sangue periférico, um notável grau de destruição dos linfócitos T-CD4, expresso pelos diminutos níveis que atingia a relação CD4/CD8. Ora, face à eventual participação na resposta imune à infecção HIV do tecido linfóide adstricto ao aparelho respiratório e dado que o pulmão representa, habitualmente, um importante reservatório de células macrofágicas, não nos repugna aceitar que sob o ponto de vista imunopatogénico esta infecção poderá assumir, nesta região, características particulares.

Com efeito, um conjunto de acontecimentos expressos pela presença de uma alveolite, pela permanente existência de uma acentuada percentagem de monócitos e de macrófagos atingidos pelo HIV, os quais, ao transmitirem a infecção entre si e às células atraídas ao pulmão profundo, promovem a disseminação e perpetuação da infecção através de um ciclo vicioso, pelo progressivo declínio da actividade citotóxica (adstricta ou não ao CMH), associado à contínua exposição desta região à influência do ambiente e da corrente circulatória poderão justificar que o pulmão constitua um órgão alvo da infecção por este vírus e que uma significativa quantidade destes doentes venha a falecer na sequência de graves infecções respiratórias, particularmente de natureza oportunista.

Nestas circunstâncias, as importantes e precoces alterações dos mecanismos de defesa do pulmão

profundo, as quais ocorrem já no período de latência clínica, deverão impôr uma rigorosa vigilância desta região orgânica e poderão aconselhar a utilização de medidas terapêuticas numa perspectiva de natureza preventiva. Assim por exemplo, não nos repugna aceitar a profilaxia medicamentosa das infecções intercorrentes nos indivíduos em fase assintomática, face à grave repercussão que elas desencadeiam através da estimulação induzida nos complexos mecanismos imunopatogénicos, nomeadamente a partir dos macrófagos alveolares.

As variações, tanto no LLBA como no sangue periférico, de alguns parâmetros estudados ao longo de duas fases desta afecção (latência clínica e SIDA) parecem apontar para o interesse da sua utilização como elementos de apreciação evolutiva da infecção HIV. Nesta perspectiva poderão ser considerados os valores dos linfócitos T-CD4, da relação CD4/CD8, da actividade citotóxica, da IgA e do α 1-Pi. Mas também a diminuição da celularidade do LLBA e os níveis de neopterinina, não só pelo facto de esta constituir um excelente marcador da actividade do sistema imunológico, ao reflectir a activação do eixo linfocítico/macrofágico, como pela constatação de que os seus valores se elevavam mais precocemente que a diminuição do número de células T-CD4, confere-lhes excelentes características para monitorizar a evolução desta doença.

Finalmente, seja-nos permitido salientar que apesar dos notáveis avanços adquiridos no conhecimento desta infecção muitos dos mecanismos de actuação do HIV e das relações que estabelece com o hospedeiro permanecem ainda no âmbito do desconhecimento, relegando para tempos mais longínquos o completo domínio desta afecção.

CONCLUSÕES

- A progressiva depleção dos órgãos linfóides que acompanha a fase de latência clínica constitui um decisivo e dramático mecanismo imunopatogénico na progressão da infecção pelo HIV.
- Durante a fase assintomática, os indivíduos infectados pelo HIV desenvolvem uma alveolite de características subclínicas predominantemente macrofágica e citotóxica.
- A TAC torácica com cortes de alta resolu-

ção revelou imagens compatíveis com alveolite nos indivíduos HIV positivos em fase de latência clínica que apresentassem percentagens de células T-CD2CD16 no LLBA superiores a 10%, sugerindo, assim a participação dos linfócitos T-CD8 não adstrictos ao CMH nessa alveolite.

- No conjunto das alterações das defesas pulmonares dos doentes portadores de SIDA, a destruição das células T-CD4 conduz ao progressivo declínio dos mecanismos citolíticos do pulmão profundo e decorrente instalação de graves infecções oportunistas e de outras lesões.
- A progressiva queda, com o decurso da doença, da percentagem de células T-CD2CD16

no LLBA fazia-se acompanhar de uma paralela elevação destes elementos celulares no sangue periférico, consecutiva, entre outros mecanismos, a uma eventual diminuição da capacidade de atracção dos linfócitos periféricos ao pulmão profundo com a evolução da afecção.

- A diminuição, tanto no LLBA como no sangue, das células T-CD4, da relação CD4/CD8, da actividade citotóxica, da percentagem de fagócitos, e da sua auto fluorescência no LLBA, assim como a elevação dos níveis de IgA, de α 1-Pi e de neopterina nestes meios biológicos, parecem constituir excelentes marcadores da evolução da infecção pelo HIV.

BIBLIOGRAFIA

- AGOSTINI C, TRENTIN L, ZAMBELLO R, SEMENZATO G — HIV and the lung (infectivity, pathogenic mechanisms and celular immune responses taking place in the lower respiratory tract) *Am. Rev. Resp. Dis.* 1993; 147:1038-1049.
- BAGANHA M.F., LEITE I., MARQUES M.A.T., SANTOS ROSA M.A., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Study of alveolar phagocytic cells in HIV positive asymptomatic individuals. Abstract Book of the IXth International Conference on AIDS and IVth STD World Congress (Berlin, 6 a 11.6.1993), PO-A25, 1993.
- BAGANHA M.F., LEITE I., MARQUES M.A.T., MOTA PINTO A., LIMA M.A.M., ANJOS A., CORTE REAL R., ROSA M.A.S., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Bronchoalveolar lavage fluid in the immunological evaluation of HIV positive individuals. Abstract Book of the 4th International Conference on Bronchoalveolar Lavage (Umea, 17 a 19.6.1993), 49, 1993.
- BAGANHA M.F., LEITE I., TEIXEIRA M.L., MARQUES M.A.T., PÊGO A., NUNES M.J., CORTE REAL R., MALCATA L., SERRA E., LOPES C., FERREIRA R., PESTANA B., CHIEIRA L., ABREU F., TELO MORAIS J.C., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — TAC de alta resolução vs astelerradiografia torácicas na avaliação de indivíduos infectados pelo HIV em fase sintomática. Actas do 2.º Congresso Nacional de Doenças Infecciosas (Póvoa de Varzim, 27 a 30.10.1993), 50, 1993.
- BAGANHA M.F., LEITE I., TEIXEIRA M.L., MARQUES M.A.T., PÊGO A., NUNES M.J., CORTE REAL R., MALCATA L., SERRA E., LOPES C., FERREIRA R., PAIVA B., CHIEIRA L., ABREU F., MORAIS J.C.T., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Interesse da TAC de alta resolução na avaliação de indivíduos infectados pelo HIV em fase assintomática. Actas do Simpósio da S.P.P.R. — Infecções Pulmonares (Figueira da Foz, 5 a 6.11.1993), C8, 1993.
- BAGANHA M.F., LEITE I., MARQUES M.A.T., MOTA PINTO A., LIMA M.A.M., ANJOS M.J., ROBALO CORDEIRO C., NUNES M.J., CORTE REAL R., MALCATA L., SERRA E., LOPES C., PÊGO A., PAIVA B., FERREIRA R., FRADINHO F., SILVESTRE M.J., CHIEIRA L., SANTOS ROSA M.A., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Alterações imunoglobulinicas (LLBA e sangue) em indivíduos infectados pelo HIV. Actas do Simpósio da S.P.P.R. — Infecções Pulmonares (Figueira da Foz, 5 a 6.11.1993) P23, 1993.
- BAGANHA M.F., MARQUES M.A.T., LEITE I., MOTA PINTO A., ANJOS M.J., LIMA M.A.M., ROBALO CORDEIRO C., NUNES M.J., CORTE REAL R., SERRA E., MALCATA L., LOPES C., LEITE C., PÊGO A., PESTANA B., FERREIRA R., FRADINHO F., SILVESTRE M.J., SANTOS ROSA M.A., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Estudo da activação dos fagócitos alveolares de indivíduos infectados pelo HIV através da auto-fluorescência. Actas do 2.º Congresso Nacional de Doenças Infecciosas (Póvoa de Varzim, 27 a 30.10.1993), 172, 1993.
- BAGANHA M.F., MARQUES M.A.T., LEITE I., ROBALO CORDEIRO C., MOTA PINTO A., ANJOS M.J., LIMA M.A.M., NUNO M.J., LEITE C., CORTE

- REAL R., SERRA E., MALCATA L., LOPES C., PÊGO A., FERREIRA R., PESTANA B., SILVESTRE M.J., FRADINHO F., SANTOS ROSA M.A., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Caracterização celular e fenotípica da alveolite no decurso da infecção pelo HIV. Actas do 2.º Congresso Nacional de Doenças Infecciosas (Póvoa de Varzim, 27 A 30.10.1993), 173, 1993.
- BAGANHA M.F., MARQUES M.A.T., LEITE I., MOTA PINTO A., LIMA M.A.M., ANJOS M.J., ROBALO CORDEIRO C., NUNES M.J., LEITE C., CORTE REAL R., SERRA E., MALCATA L., LOPES C., PÊGO A., FERREIRA R., PAIVA B., SILVESTRE M.J., FRADINHO F., SANTOS ROSA M.A., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Caracterização da alveolite subclínica em indivíduos infectados pelo HIV. Actas do Simpósio da SPPR — Infecções Pulmonares (Figueira da Foz, 5 a 6.11.1993), C9, 1993.
- BAGANHA M.F., MOTA PINTO A., PÊGO A., MARQUES M.A.T., SOUSA A., MACEDO M., ABREU F., ALCOBIA C., CANÁRIO D., ROBALO CORDEIRO C., LOUREIRO M., FERREIRA M., CHIEIRA L., SANTOS ROSA M.A. — Contribuição da Neopterina para o diagnóstico etiológico e para a interpretação patogénica das pleurisias. *O Médico*, 1991; 124:332-337.
- BAGANHA M.F., MOTA PINTO A., PÊGO M.A., MARQUES M.A.T., SANTOS ROSA M.A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Neopterin in tuberculous and neoplastic pleural fluids. *Lung*, 1992; 170:155-161.
- BAGANHA M.F., ROBALO CORDEIRO C., LEITE I., MARQUES M.A.T., MOTA PINTO A., ANJOS M.F., LEITE C., CORTE REAL R., SERRA E., MALCATA L., LOPES C., PÊGO A., NUNES M.J., PESTANA B., FERREIRA R., SILVESTRE M.J., ABREU F., SANTOS ROSA M.A., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Níveis de neopterina, séricos e do líquido de lavagem broncoalveolar, ao longo da infecção HIV. Resumos da XIX Reunião da Sociedade Portuguesa de Imunologia (Lisboa, 25 a 27.11.1993), 55, 1993.
- BAGANHA M.F., ROBALO CORDEIRO C., LEITE I., MARQUES M.A.T., MOTA PINTO A., ANJOS M.J., LEITE C., CORTE REAL R., SERRA E., MALCATA L., LOPES C., PÊGO A., NUNES M.J., PESTANA B., FERREIRA R., FRADINHO F., SILVESTRE M.J., ABREU F., SANTOS ROSA M.A., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Interesse da neopterina como marcador evolutivo da infecção pelo HIV. 2.º Congresso Nacional de Doenças Infecciosas (Póvoa de Varzim, 27 a 30.10.1993), 174, 1993.
- BAGANHA M.F., ROBALO CORDEIRO C., MARQUES M.A.T., LEITE I., MOTA PINTO A., LIMA M.A.M., ANJOS M.J., NUNES M.J., LEITE C., CORTE REAL R., SERRA E., MALCATA L., LOPES C., PÊGO A., PAIVA B., FERREIRA R., SILVESTRE M.J., FRADINHO F., SANTOS ROSA M.A., MELIÇO SILVESTRE A., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Perfil evolutivo da celularidade do pulmão profundo no decurso da infecção pelo HIV. Actas do Simpósio da SPPR — Infecções Pulmonares (Figueira da Foz, 5 a 6.11.1993), C10, 1993.
- DHONT J.L., DARRAS A., MULLIEZ P.H., HAYTE J.M., CRINQUETTE J. — Unconjugated pteridines in bronchoalveolar lavage as indicators of alveolar macrophage activation. *Chest* 1989; 95:348-351.
- FRANCI A.S. — The human immunodeficiency virus: Infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239:617-622.
- FUCHS D., BANEKOVICH M., HAUSEN A., HUTTERER J., REIBNEGGER G., WERNER E.R., GSCHVAIT F., DIERICH M., WACHTER H. — Neopterin estimation compared with the ratio of T - cell subpopulations in persons infected with human immunodeficiency virus I. *Clin. Chem.* 1988; 34:2415-2417.
- FUCHS D., HAUSEN A., REIBNEGGER G., WERNER E.R., DIERICH P., WACHTER H. — Neopterin as a marker for activated cell — mediated immunity: application in HIV infection. *Immunol. Today* 1988; 9:150-155.
- FUCHS D., SPIRA T.J., HAUSEN A., REIBNEGGER G., WERNER E.R., FELMAYER G.W., WACHETER H. — Neopterin as a predictiv marker for disease progression in human immunodeficiency virus type I infection. *Clin. Chem.* 1989; 35:1746-1749.
- HO WZ, CHERUKURI R., DOUGLAS S.D. — The macrophage and HIV-1. In "Macrophage - Pathogen Interations". Ed. Bruce S. Zwillig e Toby K. Eisenstein. New York. 1994; 569-587.
- HUBER C., BATCHELOR J.R., FUCHS D., HAUSEN A., LANG A., NIERDERWIESER D. — Immune response — associated production of neopterin. Release from macrophages primary under control of interferongama. *J. Exp. Med.* 1984; 160:310-316.
- JAIME PINA — Infecção pelo HIV e pulmão. Lisboa 1992; 1 vol: 317 pp.
- MOTA PINTO A. — A neopterina como marcador das respostas imunitárias e inflamatória. Coimbra 1990; 1 vol. 69 pp.
- MOTA PINTO A., SANTOS ROSA M.A., LEITE A.C.P., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Estudos da Neopterina em patologia pulmonar. *Archivos de Bronconeumologia* 1989; 25: suppl 1,61.
- MOTA PINTO A., SANTOS ROSA M.A., LEITE A.C.P., ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Neopterin studies on bronchoalveolar lavage fluid. *Europ. Resp. J.* 1989; 2.º Suppl 8, 847.
- PANTALEO G, GRAZIOSI C., FARCI A.S. — The immunopatogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328:327-335.

- ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Alveolites subclínicas. Perspectiva imunológica. Rev. Port. Imunoalerg. 1992; 3:73-85.
- ROBALO CORDEIRO A.J.A. — Macrófago alveolar. Alguns aspectos da sua fisiopatologia. 1981; 101:325-339.
- ROSENBERG Z.F., FANCI A.S. — Immunopathogenesis of HIV infection. FASEB 1991; 5:2382-2390.
- SEMENZATO G., AGOSTINI C. — Human retroviruses and lung involvement. Am. Rev. Resp. Dis. 1989; 139:1317-1322.
- TROPMAIR J., NACHBAUR K., HEROLD M., AULITZKY W., TIEG H., GASTE G., BIELING P., KOP-TAN B., MULL B., AULITZKY WO, ROKOS H., HUBER C. — In vitro and in vivo studies on the induction of neopterin biosynthesis by cytokines, alloantigens and lipopolysaccharide (LPS). Clin. Exp. Immunol, 1988; 74:392:397.
- TWIGG H.L., IWAMOTO G.K., SOLIMAN D.M. — Role of cytokines in alveolar macrophage accessory cell function in HIV — infected individuals. J. Immunol. 1992; 149:1462-1469.
- ZIEGLER I., HAMM V, BERNDT J. — Participation of pterins in the control of lymphocyte stimulation and lymphoblast proliferation. Cancer Res. 1983; 43:5356-5459.