

ROGÉRIO DE OLIVEIRA GONDAK

**AVALIAÇÃO DAS CÉLULAS DE LANGERHANS NA LÍNGUA DE
PACIENTES AUTOPSIADOS COM AIDS EM ESTÁGIO AVANÇADO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Estomatopatologia, na área de concentração em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Pablo Agustín Vargas.

PIRACICABA

2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

Bibliotecária: Elis Regina Alves dos Santos – CRB-8a. / 8099

G586a Gondak, Rogério de Oliveira.
Avaliação das células de Langerhans na língua de pacientes autopsiados com AIDS em estágio avançado / Rogério de Oliveira Gondak. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2010.

Orientador: Pablo Agustin Vargas.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Síndrome de imunodeficiência adquirida. 2. Autopsia. 3. Imunoistoquímica. I. Vargas, Pablo Agustin. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(eras/fop)

Título em Inglês: Expression of Langerhans cells in the tongue of autopsied patients with advanced AIDS

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Acquired immunodeficiency syndrome. 2. Autopsy. 3. Immunohistochemistry

Área de Concentração: Patologia

Titulação: Mestre em Estomatopatologia

Banca Examinadora: Pablo Agustin Vargas, Thais Mauad, Edgard Graner

Data da Defesa: 29-07-2010

Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 29 de Julho de 2010, considerou o candidato ROGÉRIO DE OLIVEIRA GONDAK aprovado.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Pablo Agustin Vargas".

Prof. Dr. PABLO AGUSTIN VARGAS

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Thaís Mauad".

Profa. Dra. THAÍS MAUAD

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Edgard Graner".

Prof. Dr. EDGARD GRANER

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho principalmente a minha querida esposa **CINTIA** e aos meus pais **WALDEMAR** e **MARIA** que tanto contribuíram na minha evolução e no meu crescimento profissional.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (FOP/UNICAMP), na pessoa do seu diretor Prof. Dr. **Francisco Haiter Neto**.

Ao coordenador do curso de pós-graduação de Estomatopatologia da FOP-UNICAMP, Prof. Dr. **Ricardo Della Coletta**, pela maestria no trato com os alunos e plenos aconselhamentos.

Ao meu orientador Prof. Dr. **Pablo Agustin Vargas**, pela orientação, formação, aprimoramento intelectual e científico.

À Prof^a. Dr^a. **Thais Mauad**, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo aprendizado, senso crítico e vasto conhecimento fornecido.

Ao Dr. **Burns**, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio estatístico.

À Dr^a. **Sheila**, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela calma, inteligência e plena disposição quando solicitada.

Ao Prof. Dr. **Rogério Jorge**, coordenador do Curso de Estomatologia da Associação dos Cirurgiões-dentistas de Campinas, pela oportunidade clínica e amizade.

Às técnicas do Laboratório de Imunoistoquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo **Sandra** e **Esmeralda** pelo fundamental apoio técnico.

Ao Prof. Dr. **Edgard Graner** pela calma, plenitude e grande exemplo de pesquisador.

Minha gratidão aos professores Dr. **Márcio Ajudarte Lopes** e Dr. **Jacks Jorge Junior** pelos preciosos ensinamentos clínicos prestados.

Ao Prof. Dr. **Oslei Paes de Almeida** pela capacitação técnica e pela grande dedicação fornecida.

E meus sinceros agradecimentos aos colegas da pós-graduação **Marco Aurélio Carvalho de Andrade, Wilfredo Alejandro Gonzalez Arriagada, Katya Pulido Díaz, Rose Mara Ortega, Sibebe Nascimento de Aquino, Julianna Joanna de Carvalho Moraes, Tânia Cristina Benetti Soares, Ana Lucia Noronha Francisco, Ana Terezinha Marques Mesquita, Jorge Esquiche León, Alan Roger dos Santos Silva, Adriele Ferreira Gouvêa, Ana Carolina Prado Ribeiro, Camila Maria Beder Ribeiro, Renato Nicolás Hopp, Bruno Augusto Benevenuto de Andrade, Victor Hugo Toralrizo e Mario José Romañach Gonzalez Sobrinho** pela grande amizade, respeito e pelos momentos de alegria e motivação.

A **todos**, rendo minhas melhores e sinceras homenagens.

“Para ser educador, na acepção completa do termo, é preciso, sobretudo acreditar. Acreditar que é possível transformar cada um de nossos aprendizes em seres humanos melhores”.

Gabriel Chalita

RESUMO

A língua de pacientes com AIDS é acometida freqüentemente por infecções oportunistas e neoplasias. O objetivo deste estudo foi quantificar as células de Langerhans (CL) presentes em regiões lesionais e não lesionais na língua de pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada, correlacionando a diminuição das CL com a presença de patologias infecciosas em diferentes regiões da língua (anterior, média, posterior e lateral) e comparar estes achados com a língua de pacientes HIV negativos. Foram utilizadas neste trabalho as línguas de 40 pacientes autopsiados com AIDS divididos em 04 grupos (10 com candidose lingual, 10 com herpes lingual, 10 com leucoplasia pilosa oral e 10 sem lesões em língua) e as línguas de 23 pacientes autopsiados (grupo controle) que morreram por outras patologias não associadas à AIDS e que não apresentaram patologias em língua. Realizamos estudo imunoistoquímico com os marcadores HLA-DR, CD1a e CD83 para identificar as CL e quantificá-las por meio de análise histomorfométrica. O índice de positividade foi obtido através da leitura de 7 campos seqüenciados orientados por ocular micrométrica. As células positivas foram contadas para cada um dos anticorpos nas quatro diferentes regiões da língua e os resultados expressos em células positivas por área de epitélio e por comprimento de membrana basal. O anticorpo HLA-DR mostrou a presença média das CL na língua dos pacientes com AIDS (LA=24,28/mm² e 3,64/mm, LM=24,60/mm² e 3,68/mm, LP=20,95/mm² e 3,14/mm, LL=19,84/mm² e 2,97/mm) e no grupo controle (LA=68,18/mm² e 10,23/mm, LM=60,73/mm² e 9,11/mm, LP=62,94/mm² e 9,44/mm, LL=50,24/mm² e 7,53/mm). O anticorpo CD1a mostrou a presença média das CL na língua dos pacientes com AIDS (LA=17,30/mm² e 2,59/mm, LM=21,11/mm² e 3,16/mm, LP=13,48/mm² e 2,02/mm, LL=15,55/mm² e 2,33/mm) e no grupo controle (LA=205,38/mm² e 30,81/mm, LM=218,36/mm² e 32,75/mm, LP=167,29/mm² e 25,09/mm, LL=223,60/mm² e 33,54/mm). O anticorpo CD83 mostrou a presença média das CL na língua dos pacientes com AIDS (LA=6,19/mm² e 0,92/mm, LM=6,34/mm² e 0,95/mm, LP=6,82/mm² e 1,02/mm,

LL=7,14/mm² e 1,07/mm) e no grupo controle (LA=68,18/mm² e 10,23/mm, LM=68,46/mm² e 10,27/mm, LP=69,28/mm² e 10,39/mm, LL=63,49/mm² e 9,52/mm), sendo que foram extremamente significantes as diferenças entre ambos os grupos em todas as regiões e anticorpos estudados ($p < 0,001$). Portanto, podemos concluir que as CL estavam degeneradas e diminuídas em número em todas as regiões da língua e em todos os grupos com AIDS em relação ao grupo controle e as lesões infecciosas orais oportunistas não influenciaram na depleção das CL nas línguas.

Palavras-chave: AIDS, células de Langerhans, Língua, HLA-DR, CD1a, CD83.

ABSTRACT

The tongues of AIDS patients can be affected by opportunistic infections and neoplasms. Objectives: to quantify and compare the expression of Langerhans cells (LC) in lesional and non lesional areas in the tongue from patients with and without AIDS (control group), using autopsy material. Methods: we analysed the expression of CD1a, HLA-DR and CD83 using immunohistochemistry to identify and quantify LC in the tongues of AIDS patients (n=40), which were divided into 04 groups (10 lingual candidiasis, 10 lingual herpes, 10 oral hairy leukoplakia and 10 none lesions), and 23 tongues from HIV-negative controls. The immunoreactivity rate was obtained after reading at least seven fields sequenced driven ocular micrometer. The positive LC were detected in the lingual surface epithelium in four different regions (anterior, middle, posterior and lateral) and the results expressed as positive cells per area of epithelium and basement membrane length. Results: LC showed the following immunoreactivity for CD1a in the tongue of AIDS patients (LA=17.30/mm² and 2.59/mm, LM=21.11/mm² and 3.16/mm, LP=13.48/mm² and 2.02/mm, LL=15.55/mm² and 2.33/mm), and in the control group (LA=205.38/mm² and 30.81/mm, LM=218.36/mm² and 32.75/mm, LP=167.29/mm² and 25.09/mm, LL=223.60/mm² and 33.54/mm); HLA-DR (AIDS patients) (LA=24.28/mm² and 3.64/mm, LM=24.60/mm² and 3.68/mm, LP=20.95/mm² and 3.14/mm, LL=19.84/mm² and 2.97/mm), and the control group (LA=68.18/mm² and 10.23/mm, LM=60.73/mm² and 9.11/mm, LP=62.94/mm² and 9.44/mm, LL=50.24/mm² and 7.53/mm); CD83 (AIDS patients) (LA=6.19/mm² and 0.92/mm, LM=6.34/mm² and 0.95/mm, LP=6.82/mm² and 1.02/mm, LL=7.14/mm² and 1.07/mm), and the control group (LA=68.18/mm² and 10.23/mm, LM=68.46/mm² and 10.27/mm, LP=69.28/mm² and 10.39/mm, LL=63.49/mm² and 9.52/mm). The statistical analysis identified significant differences in the both groups and in all regions, and among the 3 antibodies (p<0.001). Conclusions: LC were degenerated and reduced in number in all regions of the tongue of AIDS patients in relation to the

control group and the depletion of LC in the tongues of AIDS patients is not associated with oral opportunistic infections.

Key words: AIDS, Langerhans cells, tongue, HLA-DR, CD1a, CD83.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC: Célula Apresentadora de Antígeno
AVC: Acidente Vascular Cerebral
AVCH: Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
C3: Componente do Complemento 3
CCR5: Receptor do tipo 5 de quimiocina com domínio CC
CCR6: Receptor do tipo 6 de quimiocina com domínio CC
CCR7: Receptor do tipo 7 de quimiocina com domínio CC
CO: Candidose Oral
CD: Célula Dendrítica
CDC: Centro de Controle de Doenças
CDc: Célula Dendrítica convencional
CDp: Célula Dendrítica plasmocitóide
CL: Célula de Langerhans
CXCR4: Receptor do tipo 4 de quimiocina com domínio CXC
DNA: Ácido desoxirribonucléico
EBV: Vírus Epstein-Barr
Fc-IgG: Fragmento Cristalizável da Imunoglobulina G
FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GM-CSF: Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Monócitos
HAART: Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HIV-1: Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1
HIV-2: Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2
HIV+: HIV soropositivo
HIV-: HIV soronegativo
H&E: Hematoxilina & Eosina
HPV: Vírus do Papiloma Humano
HSV-1: Vírus Herpes Simples tipo 1
HSV-2: Vírus Herpes Simples tipo 2

ICAM-1: Molécula de Adesão Intercelular 1
IgSF: Super Família das Imunoglobulinas
IL-1a: Interleucina 1a
IL-2: Interleucina 2
IL-4: Interleucina 4
IL-6: Interleucina 6
IL-7: Interleucina 7
LA: Língua Anterior
LM: Língua Média
LP: Língua Posterior
LPS: Lipopolissacarídeo bacteriano
LL: Língua Lateral
LPO: Língua Pilosa Oral
LTR: seqüência longa repetitiva de DNA terminal
M-CSF: Fator Estimulante de Colônias de Macrófagos
MHC I: Complexo de Histocompatibilidade Principal de Classe I
MHC II: Complexo de Histocompatibilidade Principal de Classe II
MIP-3 β : Proteína Inflamatória Macrofágica 3 beta
OMS: Organização Mundial da Saúde
PCR: Reação em Cadeia da Polimerase
RNA: Ácido ribonucléico
RRP: Receptor de Reconhecimento Padrão
SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIP: Sistema Imune da Pele
SVOC: Serviço de Verificação de Óbitos da Capital
TGF- α : Fator de Transformação do Crescimento alfa
TGF- β 1: Fator de Transformação do Crescimento beta 1
TLR: Receptor *Toll like*
TNF α : Fator de Necrose Tumoral alfa
TNF β : Fator de Necrose Tumoral beta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
2 REVISÃO DA LITERATURA	03
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA AIDS	03
2.2 HIV	03
2.3 PATOGENIA DA AIDS	04
2.4 MORFOLOGIA DA LÍNGUA	05
2.5 MANIFESTAÇÕES ORAIS DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS	06
2.5.1 Candidose	07
2.5.2 Infecção Herpética	08
2.5.3 Leucoplasia Pilosa Oral	10
2.6 CÉLULAS DENDRÍTICAS	12
2.6.1 Células de Langerhans	16
2.6.1.1 Células de Langerhans e marcadores imunoistoquímicos	18
2.6.1.2 Células de Langerhans e AIDS	20
3 PROPOSIÇÃO	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4 PACIENTES E MÉTODOS	27
4.1 AUTÓPSIA NOS CASOS DE AIDS	27
4.2 REGISTRO DOS DADOS CLÍNICOS E DAS AUTÓPSIAS	28
4.3 IMUNOFENOTIPAGEM DE LINFÓCITOS	28
4.4 PROCESSAMENTO DAS LÍNGUAS	28
4.4.1 Dissecção	28
4.4.2 Processamento Histológico	28
4.5 IMUNOISTOQUÍMICA	29
4.5.1 Protocolo Imunoistoquímico	29
4.6 ANÁLISE MICROSCÓPICA	31

4.6.1	Quantificação das Células de Langerhans	31
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
5	RESULTADOS	33
5.1	GRUPO CONTROLE (SEM AIDS)	33
5.2	GRUPOS COM AIDS	44
5.2.1	Grupo HIV positivo sem lesões em língua	44
5.2.2	Grupo HIV positivo com candidose lingual	51
5.2.3	Grupo HIV positivo com herpes lingual	58
5.2.4	Grupo HIV positivo com leucoplasia pilosa oral	64
5.3	RESULTADOS COMPARATIVOS	71
6	DISCUSSÃO	75
7	CONCLUSÕES	83
	REFERÊNCIAS	85
	ANEXOS	101

1 INTRODUÇÃO

As células de Langerhans (CL) são um subconjunto das células dendríticas (CD) originadas de precursores mielóides e linfóides, distribuídas no sangue, linfa, órgãos linfóides e na maioria dos tecidos não linfóides, incluindo membranas mucosas e pele. Constituem uma família de células apresentadoras de antígenos (APCs) com capacidade para interagir com os linfócitos T e B e modular as suas respostas (Lins *et al.*, 2004).

Na infecção pelo HIV, as células de Langerhans podem desempenhar vários papéis, incluindo a provável captação inicial do HIV, transporte para os linfonodos e posterior transferência para células T, desempenhando um importante papel no sistema imune (Harman *et al.*, 2006). De acordo com alguns autores, as lesões orais observadas em pacientes infectados pelo HIV-1 podem estar diretamente relacionadas à injúria das CL (Ramsauer *et al.*, 1991).

Pacientes com AIDS poderão apresentar alguma lesão oral durante o curso da doença, com um impacto negativo na qualidade de vida (Yengopal & Naidoo, 2008). Zhang *et al.* (2009) detectaram as seguintes lesões orais em 203 pacientes com AIDS: candidose oral (n=134), herpes simples (n=45), estomatite ulcerativa (n=30), patologias em glândulas salivares (n=23), leucoplasia pilosa oral (n=20), gengivite necrotizante (n=12), sarcoma de Kaposi (n=6) e eritema gengival linear (n=4).

A proposta deste trabalho foi avaliar por meio de imunistoquímica a densidade das CL nas línguas de pacientes com e sem AIDS e associar esta densidade com as diferentes alterações patológicas presentes nestas línguas, as quais foram obtidas de pacientes autopsiados entre 1997 a 2009, no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA AIDS

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) teve início na década de 80 e há cerca de 33,4 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo todo. Dentro da população soropositiva, 31,3 milhões são adultos, 2,1 milhões têm menos de 15 anos e 15,7 milhões são do gênero feminino. O número de pacientes novos infectados anualmente tem se mantido estável e o aumento da população infectada explica-se pelo maior tempo de sobrevivência do paciente HIV positivo (UNAIDS/WHO, 2009).

A África Sub Saariana concentra cerca de 22,4 milhões dos pacientes HIV positivos no seu território, enquanto a América Latina apresenta cerca de 2 milhões de pacientes infectados. No Brasil, de 1980 a junho de 2007 foram notificados 474.273 casos de AIDS no país. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a epidemia do Brasil concentrada, com taxa de prevalência da infecção pelo HIV de 0,6% na população de 15 a 49 anos. Dentre todos os casos notificados no Brasil, a razão entre os gêneros vem diminuindo de forma progressiva. Em 1985, havia 15 casos da doença em homens para 1 em mulher. Atualmente a relação é de 1,5 para 1. Em ambos os gêneros, a maior parte dos casos concentra-se na faixa etária de 25 a 49 anos. Porém, nos últimos anos, tem-se verificado aumento percentual de casos na população acima de 50 anos (Ministério da Saúde, 2009; UNAIDS/WHO, 2009).

2.2 HIV

O HIV é um retrovírus pertencente à família *lentiviridae* e pode ser classificado em HIV-1 e HIV-2. O tipo 1 é amplamente disseminado pelo mundo principalmente associado a AIDS nos EUA, Europa e África central, enquanto que o

tipo 2 é mais comum principalmente na África Ocidental e em países com laços históricos e comerciais com essa região (Harries & Maher, 1996).

O HIV é um vírus esférico com núcleo eletrodenso rodeado por um capsídeo protéico, e envolvido por um envelope lipídico derivado da célula infectada. O núcleo contém quatro proteínas, incluindo a p24 e p17, duas fitas de RNA e uma enzima transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral em DNA, permitindo assim que o vírus possa integrar-se ao genoma da célula hospedeira. No envelope lipídico há duas glicoproteínas, gp120 e gp41, que são fundamentais para a infecção das células pelo HIV. O genoma RNA contém aproximadamente 10.000 pares de bases, com 2 LTR (*Long Terminal Repeats sequences*) e 9 regiões, sendo 3 delas codificadoras de proteínas (gag, pol e env) e outras 6 regiões reguladoras (tat, rev, nef, vpr, vif). As regiões gag, pol e env codificam as proteínas virais p24, p17, gp120, gp41 e as enzimas transcriptase reversa, proteases e integrases (Freed, 2001; Montagnier, 2002).

2.3 PATOGENIA DA AIDS

A AIDS é caracterizada por uma imunodepressão profunda, que afeta primariamente a imunidade celular, devido a uma perda acentuada de células T CD4+ e de um comprometimento da função das células T auxiliares sobreviventes. Isso ocorre porque a glicoproteína gp120 presente na membrana do HIV tem afinidade pelas moléculas CD4+ dos linfócitos. Essa proteína liga-se a outras moléculas da superfície celular, ou seja, os co-receptores, para que o vírus consiga entrar na célula. Duas moléculas de superfície celular, a CCR5 (receptores das β -quimiocinas) e CXCR4 (receptores de α -quimiocinas) exercem esse papel, formando um novo local de reconhecimento em gp120 para esses co-receptores. Outra proteína denominada de gp41 auxilia no processo de fusão do vírus com a membrana celular das células T ou macrófagos alvo. Após a fusão, o cerne viral contendo o genoma do HIV entra no citoplasma celular (Cayabyab *et al.* 2004).

Uma vez dentro da célula, o genoma viral sofre transcrição reversa, levando a formação de cDNA (DNA pró-viral). Em células T quiescentes, o cDNA pode permanecer em uma forma epissômica linear. Nas células T em divisão, o cDNA adquire uma forma circular, entra no núcleo e integra-se ao genoma do hospedeiro. Embora a redução acentuada de células T CD4+ possa ser responsável pela maior parte da imunodeficiência nos estágios avançados da infecção pelo HIV, há evidências de defeitos qualitativos nas células T até mesmo em indivíduos assintomáticos. Tem sido demonstrada uma aparente disfunção nas células T *helper* de pacientes HIV+ assintomáticos independentes do número de células CD4 e do estado clínico (Clerici *et al.* 1989; Clerici & Shearer 1993).

2.4 MORFOLOGIA DA LÍNGUA

A língua é um órgão muscular, composto por músculos estriados esqueléticos intrínsecos e extrínsecos. Os músculos intrínsecos são confinados à língua e os extrínsecos (genioglosso, estiloglosso, palatoglosso, hipoglosso) fazem parte do esqueleto ósseo. Os músculos intrínsecos, genioglosso, estiloglosso e hipoglosso são inervados pelo nervo hipoglosso e o músculo palatoglosso pelo vago e outros do plexo faríngeo (Sicher & DuBrul, 1991).

A superfície inferior da língua, relacionada ao soalho bucal, é coberta por uma fina camada de mucosa não ceratinizada a qual é possível visualizar as veias profundas da língua. O dorso da língua pode ser dividido em dois terços anteriores ou parte palatina, e o terço posterior ou parte faríngea. A mucosa da parte palatina é parcialmente ceratinizada e é caracterizada pela presença de inúmeras papilas. As papilas filiformes são elevações cônicas, papilares, em forma de fios e ceratinizadas. Dispersas entre as papilas filiformes, existem proeminências isoladas avermelhadas chamadas papilas fungiformes que não são ceratinizadas, contém botões gustativos e são mais numerosas no ápice da língua. As papilas folhadas apresentam-se como uma série de sulcos paralelos de mucosa, em cada margem lateral da língua, próxima da inserção da prega do músculo palatoglosso.

As maiores papilas localizam-se imediatamente em frente ao sulco terminal e são denominadas circunvaladas. A parte faríngea não é ceratinizada e é coberta por suaves elevações produzidas por uma camada de tecido linfóide. A junção das partes palatina e faríngea é marcada por um sulco em forma de V chamado sulco terminal. O ângulo do sulco terminal é direcionado posteriormente, na linha mediana, próximo ao ângulo, onde pode ser vista uma pequena depressão chamada de forame cego. Este é o local primordial de desenvolvimento da glândula tireóide (Berkovitz *et al.* 2004).

2.5 MANIFESTAÇÕES ORAIS DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS

As manifestações orais observadas nos pacientes infectados pelo HIV estão associadas com patógenos oportunistas, supressão imunológica, efeitos colaterais de determinados fármacos ou de natureza idiopática. A prevalência e incidência das lesões variam, dependendo das diferenças geográficas, hábitos e características de comportamento, ou do protocolo terapêutico aplicado ao paciente (Glick & Muzyka, 1994).

Pindborg (1989) formulou a primeira classificação das manifestações bucais associadas à infecção pelo vírus HIV. A classificação baseou-se em fatores etiológicos e foi dividida em lesões fúngicas, bacterianas, virais, neoplásicas e de origem desconhecida. Scully *et al.* (1991) e Glick (1996) relataram que as manifestações bucais mais freqüentemente associadas ao HIV são candidose, leucoplasia pilosa oral e doença periodontal.

As lesões orais são facilmente acessíveis e podem ser, na maior parte dos casos, facilmente diagnosticadas com alto grau de confiabilidade apenas por achados clínicos (EC Clearinghouse, 1993).

Pacientes infectados por HIV possuem 20% a 50% de chance de apresentar alguma lesão na cavidade bucal durante a progressão da doença (Itin & Lautenschlager, 1997). Faria *et al.* (2005) avaliaram a presença de alterações histopatológicas na língua de 92 pacientes que morreram com AIDS em estágio

avançado. Os autores encontraram patologias na língua de 75% dos cadáveres sendo as mais comuns: leucoplasia pilosa oral (n=42), candidose (n=31), glossite crônica não específica (n=29), ulceração crônica não específica (n=17) e herpes simples (n= 10).

2.5.1 Candidose

A candidose oral é a infecção oportunista mais comum em pacientes com AIDS (Coogan & Sweet, 2002) e tem sido relatada em adultos com uma prevalência variando de 1,5 a 56% (Muzyka *et al.*, 2001). A variabilidade na prevalência pode ser atribuída a vários fatores incluindo características sócio-demográficas e clínicas do grupo estudado e dos métodos de diagnóstico aplicados (Campo *et al.*, 2002).

As três principais variantes encontradas de candidose oral são: pseudomembranosa, eritematosa e queilite angular. Uma rara variante de candidose denominada hiperplásica foi descrita por Reichart *et al.* (1994), sendo uma forma mais severa de candidose pseudomembranosa e caracterizada pelo acúmulo de placas que não podem ser removidas e podem coalescer formando amplas áreas com aparência branca ou amarela típica. As variantes pseudomembranosa e eritematosa podem ocorrer simultaneamente enquanto a queilite angular aparece como fissuras avermelhadas e difusas nas comissuras labiais.

A candidose atinge principalmente os pacientes cuja contagem de CD4 está abaixo de 200 células/ μ L. O grau de imunodeficiência determina a recorrência e a severidade da infecção fúngica (Bravo, 2006; Hung 2005). De acordo com Ranganathan & Hemalatha (2006), a candidose pode ser utilizada como um marcador clínico para definir a severidade da infecção pelo HIV.

Gabler *et al.* (2008) realizaram um estudo para avaliação de incidência, localização anatômica e espécie de candidose oral em 67 pacientes com contagem de CD4 abaixo de 200 células/ μ L. Os resultados mostraram que 50,7% dos

pacientes possuíam candidose oral. A forma pseudomembranosa foi a manifestação clínica mais comum de candidose oral, seguida pela forma eritematosa e a queilite angular. A língua foi a região bucal mais afetada pela infecção fúngica e a espécie etiológica mais comum foi a *Candida albicans*.

Faria *et al.* (2005) analisaram a língua de 92 pacientes autopsiados com AIDS em estágio avançado e verificaram a presença de candidose oral em 31 pacientes (33,6%). A língua lateral e anterior foram as áreas mais acometidas (30,7 e 29,3%, respectivamente). O estudo histopatológico demonstrou um grande número de microrganismos concentrados no epitélio lingual com pouco ou nenhum infiltrado inflamatório agudo.

A terapia antifúngica tópica também é efetiva para o tratamento da candidose oral em pacientes com contagem de células CD4 acima de 150 a 200 células/ μ L e nos casos de supressão imunológica mais severa, o tratamento sistêmico deve ser instituído (Abel *et al.*, 1999).

Desde a introdução da HAART, a candidose oral tem diminuído a incidência em pacientes portadores do HIV (Cauda *et al.*, 1999; Schmidt-Westhausen *et al.*, 2000; Pomarico *et al.*, 2009). Dois mecanismos contribuem para este achado: a reconstituição do sistema imune pela HAART e o efeito antifúngico da terapia. A HAART resulta num aumento dos níveis de linfócitos T CD4+, auxiliando o sistema imune, e os inibidores de proteases interferem na secreção de proteinases aspárticas que são as principais proteases secretadas pela *C. albicans*, dificultando a proliferação e a patogenicidade fúngica (Flint *et al.*, 2006).

2.5.2 Infecção Herpética

As manifestações orais do HSV-1 e HSV-2 são encontradas tanto em pacientes imunocompetentes quanto naqueles imunodeficientes, embora as lesões típicas observadas entre os pacientes imunodeficientes geralmente tornam-se mais severas, de longa duração e necessitam de intervenções diferenciadas. A manifestação recorrente pode ser intraoral ou labial. As lesões podem apresentar-

se como grandes úlceras confluentes por mais de 2 ou 3 semanas. Essas úlceras podem ser encontradas em qualquer região da mucosa oral e podem ser circundadas por margens brancas elevadas. O diagnóstico pode ser difícil devido à aparência atípica. Cultura e biópsia podem ser necessárias e o tratamento consiste na administração de drogas antivirais até a resolução das lesões (Palella *et al.*, 1998).

Em casos especialmente graves, a infecção herpética pode atingir o cérebro, causando encefalite ou produzir lesões viscerais disseminadas. O HSV-1 pode estar localizado em muitos outros sítios, inclusive na conjuntiva (ceratoconjuntivite) e no esôfago quando uma sonda nasogástrica for introduzida através da cavidade oral infectada (Buckley, 2002).

Siegel *et al.* (1992) consideraram as infecções por HSV-1 e HSV-2 extremamente comuns em pacientes infectados pelo HIV. Em muitos casos, o HSV envolve a reativação do vírus latente. A frequência da recorrência do HSV-1 e HSV-2 depende principalmente do sítio afetado, ou seja, em regiões orofaciais o HSV-1 reativa mais comumente que o HSV-2, enquanto em regiões sacrais o HSV-2 é mais reativo (Lafferty *et al.*, 1987). O HSV-2 reativa de três a cinco vezes mais em pacientes com AIDS do que indivíduos não acometidos pela doença (Augenbraun *et al.*, 1995). Especialmente em pacientes HIV positivos, o diagnóstico de lesões suspeitas por HSV podem ser confirmadas por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), muito útil na determinação de encefalite por HSV e infecções incomuns (Aurelius *et al.*, 1991).

Faria *et al.* (2005) encontraram uma incidência de 10,8% de herpes lingual em estudo com 92 pacientes autopsiados com AIDS. As regiões anteriores e posteriores da língua foram as mais afetadas (31,6% cada). Histopatologicamente, as lesões por herpes simples em língua podem ser caracterizadas como lesões ulceradas, com a presença de ceratinócitos balonizantes e intenso infiltrado inflamatório misto. Inclusões intranucleares são comumente observadas e células ductais de glândulas salivares menores podem ser acometidas pelo HSV.

Husak *et al.* (1998) descreveram um caso de paciente HIV+ com contagem de células T CD4+ de 382 células/ μ L e carga viral de 94.000 cópias/ml de sangue que apresentou recorrência do HSV-2 e desenvolvimento de tumor incomum em região lateral de língua, muito semelhante ao carcinoma de células escamosas, sendo a confirmação do diagnóstico para HSV-2 feito via PCR e o paciente tratado posteriormente com sucesso.

O efeito da HAART no controle do HSV em pacientes com HIV-1 ainda não está bem estabelecido. Posavad *et al.* (2004) avaliaram o efeito da HAART no controle do HSV em 28 pacientes tratados com HAART e 49 não tratados. O nível de carga viral do HSV foi similar nestes dois grupos e os pacientes tratados com HAART relataram a presença das lesões herpéticas por um tempo menor. No entanto, a reativação do HSV foi maior nos pacientes tratados.

Miller *et al.* (2006) investigaram a presença de HSV-1 através de PCR na saliva de 58 pacientes com HIV a fim de investigar a prevalência, quantidade e risco para desenvolvimento de herpes. Os autores notaram uma maior detecção do HSV-1 em pacientes com menor contagem de linfócitos CD4+ (n=9) e altos níveis de carga viral do HSV-1 em pacientes portadores de lesões orais (n=7).

2.5.3 Leucoplasia Pilosa Oral

A leucoplasia pilosa oral (LPO) foi descrita pela primeira vez por Greenspan *et al.* (1984) em um grupo de homossexuais masculinos jovens. Relataram um tipo inusitado de lesão branca, crônica, quase patognomônica de infecção por HIV. Mais de 60% dos pacientes desenvolveram a doença num período de quatro anos.

A LPO é uma infecção oportunista causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV) comumente encontrada em pacientes infectados pelo HIV (Reichart *et al.*, 1989; Feigal *et al.*, 1991). É uma lesão assintomática que tem um importante valor prognóstico na AIDS (Dias *et al.*, 2006). Clinicamente apresenta traços brancos com áreas leucoplásicas enrugadas e espessas não removíveis, assintomática e

comumente localizadas em borda lateral e/ou ventral da superfície lingual. Alguns autores descreveram tais lesões em outras áreas da mucosa oral como mucosa labial, soalho bucal, palato mole e faringe (Ramos-Gomez, 2002; Piperi *et al.*, 2010). A histopatologia da LPO inclui a hiperparaceratose, acantose com células balonizantes na camada espinhosa e uma escassa resposta inflamatória (Fonseca *et al.*, 2000).

Epstein-Barr vírus (EBV) é um herpes vírus humano oncogênico que infecta persistentemente mais de 95% dos adultos do mundo inteiro (Greenspan *et al.*, 1985). O EBV está associado à síndrome da mononucleose infecciosa, linfomas malignos e carcinoma nasofaríngeo. A sobreinfecção fúngica é freqüentemente observada e ocorre principalmente em pacientes imunossuprimidos (Syrjanen *et al.*, 1989; King *et al.*, 1994). Para a patogênese da LPO, nem a infecção por HIV ou imunodeficiência é requerida (Eisenberg *et al.*, 1992; Lozada-Nur *et al.*, 1994).

Dias *et al.* (2001) investigaram a presença de infecções por EBV em bordas laterais de línguas clinicamente normais de 50 pacientes com AIDS. Mudanças nucleares foram notadas em 12 pacientes (24%) em ambos os lados da língua. Esses autores sugeriram que a citopatologia pode ser usada como método diagnóstico para a fase subclínica da LPO.

Segundo Scully *et al.* (1991) a LPO pode estar associada linfopenia, baixa contagem de linfócitos T CD4+ e candidose. Itin & Lautenschlager (1997) relataram que a presença de LPO está associada a uma contagem de linfócitos T CD4+ menor que 300 células/ μ L.

LPO associada ao HIV é caracterizada por uma marcante redução na contagem de células de Langerhans, comparada com o número de células no epitélio oral não envolvido do mesmo sujeito ou de sujeitos infectados por HIV controles (Riccardi *et al.*, 1990; Pimpinelli *et al.*, 1991).

Walling *et al.* (2004) realizam um estudo com 16 pacientes infectados por HIV e 2 pacientes não infectados por HIV que apresentavam alterações em língua compatíveis com LPO. Foram realizadas biópsias das áreas acometidas e posteriormente os pacientes foram tratados com valaciclovir (1000 mg por via oral

de 8/8 horas por 28 dias). No final do tratamento foram realizadas novas biópsias das mesmas regiões inicialmente biopsiadas ou que ainda havia persistência da LPO. O tratamento com valaciclovir foi descontinuado e uma terceira biópsia foi obtida entre 28 e 42 dias das mesmas áreas acessadas na primeira e segunda biópsias. Todas as amostras foram analisadas por HE e o diagnóstico definitivo obtido por métodos moleculares que comprovaram a presença do EBV. Em todas as amostras foram realizadas a contagem das células de Langerhans após a aplicação da imunistoquímica (marcador CD1a) a qual demonstrou uma relação entre a inibição da replicação do EBV e o aumento na contagem das células de Langerhans independente da infecção por HIV.

2.6 CÉLULAS DENDRÍTICAS

As células dendríticas (CD) constituem uma família de células apresentadoras de antígenos (APCs) oriundas de progenitores hematopoiéticos da medula óssea com capacidade para interagir com os linfócitos T e B e modular as suas respostas (Sousa *et al.*, 1999).

Ardavin *et al.* (2001) relatam que as células dendríticas podem originar-se de monócitos ou precursores monocíticos do sangue periférico, quando tratados com GM-CSF (Fator Estimulador de Colônia para Granulócitos e Monócitos), IL-4 e TNF- α , de células mielóides CD34+, quando cultivadas com GM-CSF, IL-4 e TGF- β , e de precursores linfóides tímicos pluripotentes, a partir da ação da IL-7 e TNF- α .

Segundo Keller (2001), a linhagem mielóide CD11+ e CD1a+ é a precursora direta das células de Langerhans, dando origem a estas quando devidamente estimuladas pelo TNF- α e GM-CSF.

A heterogeneidade das células dendríticas resulta da existência de linhagens celulares distintas e diferenças nos estágios de maturação (Keller, 2001). Misery & Dezutter-Dambuyant (1995) e Mcllellan & Kämpgen (2000) afirmaram que as células dendríticas derivam de precursores mielóides e linfóides.

As células dendríticas apresentam ancestrais comuns aos macrófagos, mas especializadas na apresentação de antígenos aos linfócitos T. Sua localização nos órgãos linfóides, por exemplo, é compatível com essa função. Obviamente no processo de apresentação, as CD secretam citocinas com efeitos pleiotrópicos, mas até mesmo essa atividade de liberação de mediadores é conseqüente e subsidiária da atividade primordial que é englobar antígenos e apresentá-los. Vista desta maneira, a ligação entre células dendríticas e linfócitos é forte e inexorável. Talvez essa interdependência entre os dois tipos celulares explique a surpreendente simultaneidade com que surgem, na evolução, os mecanismos de recombinação que dão origem às imunoglobulinas e receptores de linfócitos T e os genes do MHC (Matsunaga & Rahman, 1998).

Estudos realizados por Bjorck *et al.* (1998) demonstraram vias comuns de desenvolvimento entre linfócitos B e células dendríticas, reforçando a idéia de que as células dendríticas podem ser obtidas a partir de precursores linfóides. Todavia, estas células não expressam a molécula CD8 em sua superfície. As células dendríticas derivadas de precursores mielóides encontradas no timo expressavam CD8, enquanto no baço observam-se células dendríticas CD8 positivas e CD8 negativas (Traver *et al.*, 2000; Fogg *et al.*, 2006).

As CD estão presentes na maioria dos órgãos não linfóides, incluindo a pele, onde são chamadas de células de Langerhans, e o interstício de órgãos vascularizados como o coração. Tais células também são encontradas no sangue, na linfa e em todos os órgãos linfóides, onde nas áreas de células T recebem a denominação de células interdigitantes (Inaba *et al.*, 1986).

As CD dos tecidos não linfáticos podem migrar para os órgãos linfóides pelas vias sangüínea e/ou linfática, sendo assim capazes de estimular a resposta imune primária e secundária tanto nesses órgãos como nos tecidos periféricos (Hart, 1997; Sousa *et al.*, 1999).

As propriedades funcionais das CD são: captação, processamento e apresentação antigênica, migração celular, expressão de moléculas co-estimuladoras, interação com linfócitos T, secreção de citocinas e ativação da

resposta imune específica (Banchereau & Steinman, 1998; Katou *et al.*, 2000; Séguier *et al.*, 2000a; Séguier *et al.*, 2000b).

As CD apresentam um núcleo ovóide ou denteado com cromatina frouxa e um citoplasma abundante exibindo mitocôndrias proeminentes, múltiplas organelas citoplasmáticas, como vesículas e túbulos e, usualmente, poucos lisossomos, embora estes últimos sejam encontrados em maior número nas células dendríticas presentes no tecido conjuntivo de órgãos não linfóides. A presença de endossomos e lisossomos essenciais para o processamento antigênico foi relatada por Hart (1997) e Banchereau & Steinman (1998).

As CD podem ser subdivididas em diferentes subpopulações, que possuem como característica fenotípica comum a expressão da molécula CD11c. As principais diferenças fenotípicas entre as subpopulações de células dendríticas são a expressão diferencial dos marcadores CD11b, CD8 e B220. As CD que expressam B220 apresentam quantidades intermediárias da molécula CD11c em sua superfície, e são denominadas “células dendríticas plasmocitóides” (CDp). As CD caracterizadas pela alta expressão de CD11c são denominadas “células dendríticas convencionais” (CDc) e subdivididas em células CD8 positivas e CD8 negativas, sendo que as células CD8 negativas expressam a molécula CD11b. Há ainda populações de CD caracterizadas pela expressão de CD4, concomitante ou não, com a expressão de CD8. As diferentes subpopulações de células dendríticas apresentam, além das diferenças fenotípicas, algumas diferenças funcionais e em seu desenvolvimento (Shortman & Liu, 2002; Shortman & Naik, 2007).

As CDp possuem a capacidade de apresentar antígenos e estimular respostas imunes adaptativas enquanto as CDc possuem propriedades funcionais diferentes das primeiras. Estas propriedades estão associadas à expressão diferencial de receptores do tipo TRL (*toll-like receptors*) entre os diferentes subtipos de CD. As CDp expressam quantidades significativamente maiores de TLR-7 e TLR-9 do que as CDc, o que as torna especializadas no reconhecimento de ácidos nucléicos derivados de patógenos, especialmente ácidos nucléicos virais. A ativação dos TLR-7 e -9, pela ligação com seus antagonistas, induz a produção

de grandes quantidades de interferons do tipo I e citocinas envolvidas na proteção contra infecções virais. Devido a estas características, as CDp são reconhecidas como células envolvidas na proteção contra este tipo de infecção (Ito *et al.*, 2005; Cao & Liu, 2007).

Na ausência de sinais inflamatórios ou infecções, as CD possuem um fenótipo caracterizado pela baixa expressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade principal de classe II (MHC II) e das moléculas co-estimuladoras como CD80, CD86 e CD40. Quando sinais inflamatórios estão presentes ou as CD são expostas a componentes derivados de patógenos, como o lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) ou RNA dupla fita, seu fenótipo sofre uma alteração significativa, com um aumento na expressão de MHC II e moléculas co-estimuladoras (Guermonprez *et al.*, 2002).

Quando maduras, as CD diminuem sua capacidade de capturar antígenos e migram para os linfonodos. Durante o processo de maturação a expressão do receptor de quimiocina CCR6 diminui e a expressão do receptor CCR7 aumenta. A quimiocina MIP-3 β , ligando-se ao CCR7, guia a migração das CD maduras para os linfonodos e sua fixação nas áreas de células T (Dieu *et al.*, 1998). Dessa forma, o processo de maturação das células dendríticas integra-se ao processo de migração das mesmas em direção às áreas T dos linfonodos, fazendo com que a probabilidade do encontro com um linfócito T antígeno-específico aumente.

Linfócitos B e T são os principais mediadores da atividade imunológica, sendo esta, em grande parte, dependente da interação com CD (Banchereau & Steinman, 1998; Lanzavecchia, 2001). Tais células possuem privilegiada localização na maioria dos tecidos, além de sua capacidade de captar, processar e apresentar antígenos, o que as torna peças-chave na atividade imunológica. Os receptores de reconhecimento de padrões (RRP) expressos pelas CD incluem os TLR, *C-type lectins* e o CD1a, os quais reconhecem características moleculares específicas expressas em patógenos (Colonna, 2006). Além disso, esses receptores também estão envolvidos no reconhecimento de antígenos relacionados

a doenças autoimunes (TLR7). Assim, essas células não só são cruciais na indução da imunidade, mas também têm um papel fundamental na indução de tolerância imunológica central e periférica (Lau, 2005).

2.6.1 Células de Langerhans

As células de Langerhans representam um subconjunto de células dendríticas, que residem no interior da epiderme e mucosas, servindo como um mecanismo protetor nesta barreira física, participando tanto da resposta inata quanto a adquirida, agindo como sentinelas imunológicas (Merad *et al.*, 2002; Merad, 2005). Tais células pertencem à família das células apresentadoras de antígenos (APC) originadas de progenitores da medula óssea com capacidade para interagir com os linfócitos T e B, e modular as suas respostas (Ardavin *et al.*, 2001; Cirrincione *et al.*, 2002).

As células de Langerhans localizam-se preferencialmente na epiderme e constituem cerca de 3% de todas as células epidérmicas (Babi, 1998). Estão presentes no epitélio estratificado escamoso, onde estão largamente distribuídas na camada basal e suprabasal desse epitélio, incluindo tecidos da boca, faringe e esôfago (Cutler & Jotwan, 2004) e não apresentam *turnover* alto (Bongiorno *et al.*, 2008).

As CL interagem com ceratinócitos basais e suprabasais através da E-caderina (molécula de adesão celular) e é regulada positivamente pela citocina TGF- α (Lins *et al.*, 2004). Derivados microbianos e citocinas permitem uma aceleração no processo que conduz a apresentação de peptídeos associados ao MHC de classe II na superfície das CL (Cella *et al.*, 1997).

Ginhoux *et al.* (2006), utilizando um modelo de inflamação de pele, demonstraram que as células de Langerhans podem ser geradas a partir de monócitos.

As células de Langerhans são capazes de processar antígenos estranhos presentes nas mucosas e na pele, gerar um aumento da expressão de

MHC classe II e de moléculas co-estimulatórias, e deslocarem-se para os nódulos linfáticos de drenagem para iniciar respostas imunes e sensibilizar células T específicas (Schuler & Steinman, 1985; Merad, 2004).

As principais funções das células de Langerhans são: captação, processamento, apresentação antigênica, migração celular, expressão de moléculas co-estimulatórias, interação com linfócitos T, secreção de citocinas e ativação da resposta imune específica (Hart, 1997; Banchereau & Steinman, 1998).

De acordo com Holíková *et al.* (2001), as células de Langerhans desempenham fundamental importância contra a invasão bacteriana constituindo a primeira linha de defesa devido sua configuração e maquinaria de captura e apresentação antigênica.

As células de Langerhans migram mesmo durante o estado de equilíbrio para manter ou induzir a tolerância periférica para os antígenos da pele, os quais podem ser críticos para prevenção da doença autoimune neste órgão (Steinman *et al.*, 2003). A migração e transporte de antígenos da pele para os linfonodos é uma importante característica das CL e é orquestrado por eventos que envolvem a liberação de citocinas, quimiocinas e seus respectivos receptores (Romani *et al.*, 2001). Os ceratinócitos desempenham um papel importante no controle da homeostase das CL produzindo M-CSF e TGF- β 1 (Ginhoux *et al.*, 2006; Kaplan *et al.*, 2007).

As células de Langerhans exibem aspectos ultra-estruturais peculiares como núcleo denteado ou lobulado, aparelho de Golgi bem desenvolvido, ausência de melanossomas e de tonofilamentos e presença de grânulos de Birbeck, sendo esta característica considerada exclusiva e aparentemente relacionada com o processo de endocitose de partículas estranhas (Misery & Dezutter-Dambuyant, 1995).

As células de Langerhans podem ser classificadas em tipo 1, que apresentam muitos prolongamentos dendríticos, com citoplasma eletrolúcido, numerosos grânulos de Birbeck e usualmente são encontrados na camada suprabasal do epitélio ou tipo 2 que apresentam poucos dentritos, um citoplasma

mais eletrodenso, poucos grânulos de Birbeck e principalmente localizadas na camada basal (Lombardi *et al.*, 1993).

A idade, alguns agentes farmacológicos, incluindo corticosteróides, ciclosporinas e retinóides, a radiação ultravioleta e a maioria das drogas imunossupressoras reduzem a população e a função das CL (Suzuki *et al.*, 2000).

2.6.1.1 Células de Langerhans e marcadores imunoistoquímicos

A molécula de superfície CD1a constitui o mais importante marcador imunoistoquímico na identificação das células de Langerhans no epitélio humano. A expressão desse antígeno sobre as células precursoras monocíticas é induzida por citocinas, como o TNF- α , a IL-1a, a IL-6 e o GM-CSF, secretadas pelos ceratinócitos. A expressão da molécula CD1a manifesta-se desde a primeira etapa da transição da célula precursora para a célula de Langerhans propriamente dita (Lombardi *et al.*, 1993).

Dentre as isoformas de CD1, o CD1a é uma molécula predominantemente expressa em células de Langerhans na epiderme, bem como no epitélio de certos tecidos como brônquios, gengiva, conjuntiva, vagina e cérvix (Peña-Cruz *et al.*, 2003).

De acordo com Difranco *et al.* (1985), os marcadores que melhor identificam as células de Langerhans são as glicoproteínas de superfície CD1, especialmente a CD1a, que parece ser exclusiva das referidas células e seus precursores, em contraste com a proteína S-100 que identifica CL e células de origem neural.

Além da apresentação de peptídeos associados ao MHC, há mais um sistema de apresentação de antígenos lipídicos. A molécula não-polimórfica semelhante à classe I CD1 é expressa em várias APCs e epitélios e apresenta antígenos lipídicos às populações incomuns de linfócitos T não-restritos ao MHC. Estudos em linhas clonadas derivadas de linfócitos T indicam que várias células podem reconhecer antígenos lipídicos apresentados por células CD1+, estas

incluem linfócitos T CD4+ e CD8+ (Athanasios-Platsis *et al.*, 1995; Merad *et al.*, 2005).

Vários autores relataram que uma série de marcadores para células de Langerhans podem ser identificados pela técnica da imunistoquímica: receptores de superfície para Fc-IgG e C3, participantes da captação antigênica, antígenos de histocompatibilidade classe I e classe II (HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP) envolvidos na apresentação antigênica aos linfócitos T, moléculas de superfície CD54 (ICAM-1), CD11a (LFA-1) e CD29 (VLA), responsáveis pelos mecanismos de interação celular, moléculas citoplasmáticas como o antígeno CD68, e os antígenos de superfície CD45, comum aos leucócitos, CD4, originalmente restrito aos linfócitos T *helper* e CD25, que constitui um receptor para IL-2, sendo por isso considerado um marcador de ativação celular (Pitigala-Arachchi *et al.*, 1989; Lombardi *et al.*, 1993; Merad, 2005).

A marcação CD68 das células de Langerhans limita-se a uma distribuição perinuclear, enquanto que nos macrófagos essa marcação é mais citoplasmática e difusa (Hart, 1997).

Weiping *et al.* (2005) demonstraram a maturação de CD expostas a LPS com a utilização da proteína CD83 que é expressa durante o processo de diferenciação das CD. CD83 é um membro da IgSF (Superfamília de Imunoglobulinas), consistindo de um único polipeptídeo de 187 aminoácidos cuja deficiência promove a redução na geração de células T CD4+, sugerindo que o CD83 regula a diferenciação de células T no timo (Fujimoto *et al.*, 2002; Senechal *et al.*, 2004). No entanto, permanece indeterminada a razão pela qual a expressão de CD83 é especificamente sustentada em CD, mas não em monócitos, macrófagos e células B (Weiping *et al.*, 2005). A expressão de CD83 é induzida por citocinas inflamatórias e regulada por moléculas co-estimuladoras tais como CD80 e CD86 durante a maturação das CD, sugerindo um importante papel do CD83 na indução específica de respostas imunes (Zinser *et al.*, 2004). Células dendríticas maduras são caracterizadas por aumento na expressão de CD83 e CD86 (Fahrbach *et al.*, 2007).

Sérquier *et al.* (2003) utilizaram um marcador para CL denominado langerina (CD207), localizado subcelularmente nos grânulos de Birbeck. Esse anticorpo monoclonal é uma proteína específica das CL e cálcio dependente. Ao investigarem, *in situ*, a quantidade desse marcador e compará-lo com o marcador CD1a, os autores encontraram um aumento significativo de CD1a ligado às CL, quando comparado à molécula langerina ligada à mesma célula.

O anticorpo HLA-DR tem sido usado como marcador de células de Langerhans em muitas investigações de diferentes doenças (Bergfelt *et al.*, 1994; Gilhar *et al.*, 1994). As CL são fortemente reativas para HLA-DR, assim como outros tipos celulares como macrófagos, linfócitos B e algumas células T (Klareskog *et al.*, 1981; Sontheimer *et al.*, 1986).

2.6.1.2 Células de Langerhans e AIDS

Devido à sua localização, as CL são potencialmente as primeiras células a encontrar o vírus da imunodeficiência humana (HIV) durante a transmissão sexual (Fahrbach *et al.*, 2007).

A infecção do organismo pelo HIV caracteriza-se pela seletiva depleção de linfócitos T CD4, sugerindo um tropismo específico e efeito citopático desse vírus para com essa subclasse de células T. Em adição aos linfócitos T e monócitos-macrófagos, outras células como as pertencentes à família dendrítica, células de Langerhans e foliculares, também têm sido relatado na literatura como possíveis alvos de infecção do HIV (Chou *et al.*, 2000).

O vírus da imunodeficiência humana possui mecanismos evoluídos para evitar a detecção imune. As CL são utilizadas como um “cofre” para transportar o vírus a partir da periferia diretamente para o alvo da infecção. O tráfico do HIV dentro das CL varia de acordo com o estado de ativação das células. A observação de que CL ativadas podem mediar a trans-infecção sugere um importante papel para essas células no aumento da transmissão do HIV associada a outras doenças sexualmente transmissíveis (Frank & Pope, 2002; Fahrbach *et al.*, 2007).

Dréno *et al.* (1988) quantificaram as células de Langerhans em pele clinicamente normal e determinaram o número de linfócitos T4 no plasma de 24 pacientes infectados com HIV e relacionaram os dados com o estágio da doença segundo a classificação do CDC (Centro de Controle de Doenças) em estágios: I - infecção aguda, II - infecção assintomática, III - linfadenopatia persistente generalizada, IV - características sistêmicas, doença neurológica, infecções secundárias, cânceres secundários e outras condições. As CL apresentaram uma menor quantificação nos pacientes em estágios III e IV quando comparada aos pacientes no estágio II. Desta forma, os autores sugeriram que a mensuração das CL na epiderme de pacientes infectados pelo HIV pode ser utilizada como uma valiosa ferramenta para prognóstico da infecção.

Daniels *et al.* (1987) avaliaram a presença das células de Langerhans em áreas de tecido lesional e não lesional da mucosa oral, buscando comprovar falhas na imunidade em pacientes imunodeprimidos. Biópsias realizadas em 23 pacientes homossexuais do gênero masculino com leucoplasia pilosa oral compuseram a amostra da pesquisa. O grupo controle foi composto pelo tecido normal removido da área adjacente à lesão de 12 dos pacientes do grupo afetado. Os anticorpos monoclonais anti HLA-DR, HLA-QD e o antígeno T6, utilizados para identificar as células de Langerhans, foram usados nas reações. Em todas as áreas lesionais, as CL não estavam presentes ou se apresentaram em número reduzido em pelo menos um dos anticorpos. Nas áreas não lesionais da mucosa oral, as CL foram detectadas com todos os três anticorpos em 11 dos 12 pacientes do grupo controle e foram encontradas com um número aparentemente normal com pelo menos 1 dos anticorpos. Houve uma estreita relação entre a ausência de CL e resultados positivos para o vírus Epstein-Barr (EBV), para o antígeno do papiloma vírus e para a *Candida albicans* presentes no epitélio. O estudo concluiu que as CL estavam ausentes ou muito reduzidas nas lesões de leucoplasia pilosa oral. A ausência de CL funcionais pode ser importante na patogênese da LPO e interferir na patogênese da AIDS.

Em experimentos com células dendríticas expostas ao HIV *in vitro* e *in vivo*, Knight *et al.* (1990) observaram falhas na apresentação de outros antígenos ou mitógenos na estimulação das células T. Dessa forma, os autores especularam que a perda funcional das células apresentadoras de antígenos pareceu ser fundamental na insuficiência de recrutamento e ativação dos linfócitos T nas respostas imunes.

Müller *et al.* (1993) avaliaram o conteúdo *in situ* de células do sistema retículo endotelial e células linfáticas da pele de oito pacientes HIV positivos assintomáticos, três pacientes com AIDS e onze voluntários saudáveis. O número de células intra-epidérmicas positivas para o CD68, CD3, CD8, CD25-(IL2R) e HLA-DR mostrou-se independente do número de linfócitos T CD4+ no sangue periférico. A gravidade da imunodeficiência apresentou relação inversa com o número de células de Langerhans. Pacientes HIV positivos assintomáticos mostraram um número de CL maior que os pacientes com AIDS.

Spörri *et al.* (1994) investigaram a presença de células de Langerhans e células antígeno positivo para o HIV-1 na mucosa oral de 20 pacientes HIV-1 positivos e compararam os resultados com 20 indivíduos saudáveis. Os anticorpos monoclonais anti CD1a, HLA-DR, CD3, e p24 foram usados para identificar as células de Langerhans, células T e antígenos HIV-1, respectivamente. Os pesquisadores verificaram que na mucosa oral de pacientes HIV-1 soropositivos houve uma significativa redução das células CD1a positivas quando comparados com os indivíduos saudáveis. As células antígeno positivo para HIV-1 não foram detectadas em nenhum dos pacientes. Segundo os autores, a redução das CL na mucosa oral de pacientes HIV-1 positivos é provavelmente associada pela infecção pelo HIV-1, assim como as freqüentes ocorrências de desordens da mucosa oral em pacientes infectados pelo HIV-1 podem ser causadas pela redução do número e/ou funções das CL.

O HIV infecta e replica nas CL (Chou *et al.*, 2000; Becker *et al.*, 1988), resultando em disfunção (Macatonia *et al.*, 1989; Blauvelt *et al.*, 1995) ou perda das mesmas no epitélio oral (Spörri *et al.*, 1994).

Charton-Bain *et al.* (1998) observaram que a mucosa esofágica de pacientes HIV positivos era freqüentemente acometida por infecções oportunistas e resolveram avaliar as células de Langerhans dessa região. Trinta biópsias da mucosa esofágica de 29 pacientes HIV positivos foram obtidas e comparadas com 17 biópsias de pacientes HIV negativos. As CL foram detectadas através de reação imunoistoquímica utilizando o anticorpo anti CD1a para a sua detecção. A quantificação das CL foi realizada através de estudos morfométricos. As CL da mucosa esofágica dos pacientes HIV positivos mostraram uma significativa diminuição quando comparadas com os controles HIV negativos. Os autores sugeriram que as CL do esôfago são um alvo preferencial para a infecção pelo HIV, sendo que suas alterações podem fornecer dados sobre a patogenia, diminuição da imunidade e da ocorrência de infecções oportunistas no esôfago.

Chou *et al.* (2000) avaliaram a suscetibilidade do epitélio oral à infecções oportunistas em pacientes HIV soropositivos. Oito pacientes HIV+ e dois HIV- (grupo controle) participaram da pesquisa. Áreas de tecido lesional e de tecido não lesional de pacientes HIV+ foram removidos por meio de biópsias. Os marcadores fenotípicos CD1a, HLA-DR e CD86 para CL da mucosa oral, a proteína p17 para o HIV e CD45RO para as células T de memória foram utilizados nas reações. Houve uma significativa relação entre a detecção do p17, diminuição das CL e a presença da leucoplasia pilosa. Os achados desse estudo suportaram a hipótese das CL da mucosa oral serem o alvo da infecção pelo HIV. As mudanças citopáticas das CL causadas pela infecção pelo HIV podem contribuir para a diminuição seletiva das CL e prejudicar a proteção imunológica da mucosa contra a proliferação de microorganismos causadores de lesões bucais e associados com a presença do HIV.

Galhardo *et al.* (2004) avaliaram se as alterações na população celular do sistema imune da pele (SIP) e da epiderme imunoativada ocorriam na pele normal de indivíduos HIV positivos. Os autores utilizaram 45 biópsias de pele normal do braço de pacientes HIV positivos e 15 biópsias de indivíduos saudáveis. Os pacientes HIV positivos foram divididos em três grupos, de acordo com a sua

contagem de células sanguíneas CD4 (<200, 200-499 e ≥ 500 / μL) e 31 pacientes HIV positivos que faziam uso de antirretrovirais no período da pesquisa. Os cortes histológicos foram corados com hematoxilina-eosina para análise morfológica e as reações imunoistoquímicas foram realizadas para avaliar a frequência de macrófagos, CL e subtipos dos linfócitos CD. Nenhum dos três grupos de pacientes HIV positivos diferiu estatisticamente do grupo controle quanto à presença de macrófagos, CL e subtipos de linfócitos CD. Os autores sugeriram que alterações no sistema imune central não são necessariamente refletidas no sistema imune da pele de doentes infectados pelo HIV devido não haver evidência da diminuição da população do SIP no referido estudo.

Walling *et al.* (2004) demonstraram que a infecção por EBV conduz a uma diminuição das células de Langerhans na leucoplasia pilosa oral em pacientes HIV positivos. Os autores afirmaram que esta diminuição foi independente das cargas virais do HIV. Eles demonstraram que o tratamento para o EBV, independente do HIV, levou a um aumento na densidade das células de Langerhans, e que a cessação do tratamento para o EBV e a consequente reinfecção pelo EBV levou a um declínio recorrente das células de Langerhans. Segundo os autores, a infecção por EBV em pacientes HIV positivos leva à diminuição das células de Langerhans nas áreas infectadas devido ao EBV, sem qualquer relação com o vírus HIV.

3 PROPOSIÇÃO

3.1 OBJETIVO GERAL

As células de Langerhans possuem um importantíssimo papel no sistema imune humano e estão diretamente envolvidas na patogênese do vírus HIV. A diminuição do número e/ou função das células de Langerhans na língua de pacientes infectados pelo HIV pode estar relacionada com o aparecimento de doenças infecciosas oportunistas comuns em indivíduos imunocomprometidos. Entretanto, as informações encontradas na literatura ainda não são conclusivas. Utilizando uma ampla amostra, o presente estudo pretende avaliar quantitativamente as células de Langerhans no epitélio lingual de pacientes com e sem AIDS.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A partir da análise microscópica das línguas de pacientes autopsiados HIV positivos e negativos, o presente estudo teve por objetivos:

1. Quantificar, por meio de análise histomorfométrica, as células de Langerhans imunomarcadas pelos anticorpos HLA-DR, CD1a e CD83;
2. Comparar o número médio de células de Langerhans nas diferentes regiões da língua (LA, LM, LP e LL) nos pacientes com HIV e candidose, HIV e lesões herpéticas, HIV e leucoplasia pilosa oral, HIV sem lesões em língua e pacientes sem HIV e sem lesões em língua;
3. Avaliar a participação das células de Langerhans no desenvolvimento de infecções oportunistas orais.

4 PACIENTES E MÉTODOS

Foram utilizadas neste estudo as línguas de 40 pacientes autopsiados com AIDS em estágio avançado sendo divididos em 04 grupos: 10 com candidose lingual, 10 com herpes lingual, 10 com leucoplasia pilosa oral e 10 sem lesões em língua. Além disso, foram coletadas as línguas de 23 pacientes que morreram por outras patologias não associadas à AIDS (grupo controle) e que não apresentaram lesões linguais. As línguas foram coletadas no período de 1997 a 2009, no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e obtiveram aprovação na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPESQ) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo de pesquisa número: 0624/09) e no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (protocolo de pesquisa número: 070/09).

4.1 AUTÓPSIA NOS CASOS DE AIDS

O patologista utilizou todos os equipamentos de proteção individual como vestuário habitual, gorro, máscara cirúrgica, óculos de proteção e dois pares de luvas.

Os instrumentais aplicados, assim como a área de trabalho foram limpos com álcool 80% ou hipoclorito de sódio. As luvas e as roupas foram pessoalmente desprezadas e os órgãos de checagem colocados em formol a 10%.

4.2 REGISTROS DOS DADOS CLÍNICOS E DAS AUTÓPSIAS

Os dados clínicos dos pacientes autopsiados como gênero, idade, patologias existentes ou pré-existentes assim como *causa mortis* e achados das autópsias foram coletados da Folha Frontal Padrão do Departamento de Patologia da FMUSP e dos prontuários digitais do Hospital das Clínicas de São Paulo.

4.3 IMUNOFENOTIPAGEM DE LINFÓCITOS

Os dados laboratoriais de imunofenotipagem de linfócitos T CD4+, T CD8+ e razão CD4/CD8 dos 40 pacientes HIV+ autopsiados foram obtidos nos registros médicos do Hospital das Clínicas de São Paulo. Consideraram-se apenas os dados do último exame de imunofenotipagem realizado antes da morte de cada paciente. O material utilizado para a realização do exame foi o sangue e o método empregado para contagem foi o de citometria de fluxo por triplamarcação.

4.4 PROCESSAMENTO DAS LÍNGUAS

4.4.1 Dissecção

Após a incisão primária, inspeção das cavidades torácicas e abdominais, iniciou-se a retirada dos órgãos em monobloco. Os ramos do arco aórtico, traquéia e esôfago foram removidos em conjunto com a língua que foi dissecada separadamente.

4.4.2 Processamento histológico

As línguas foram fixadas em formalina 10% por 24 horas e posteriormente realizados quatro a seis cortes transversais nas regiões anterior (LA), média (LM), posterior (LP) e lateral (LL) de acordo com a figura 01. Todos os

fragmentos foram incluídos em parafina e realizados cortes histológicos de 5 µm de espessura e corados com H&E e cortes de 3 µm de espessura os quais foram submetidos à imunohistoquímica.

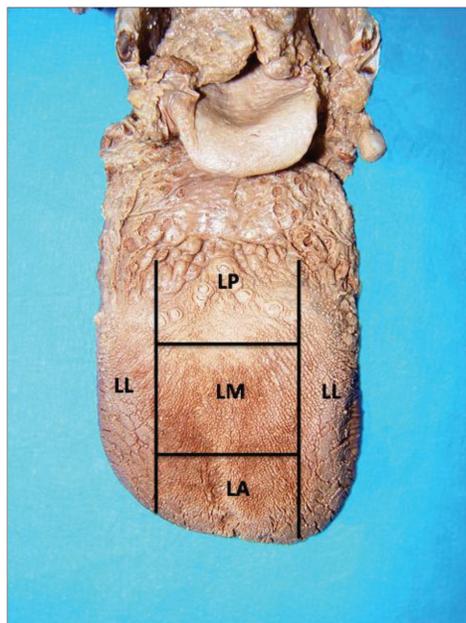


Figura 01. Divisões da Língua.

O diagnóstico histopatológico dos grupos estudados foi realizado em pesquisa anterior por Faria *et al.* (2005), porém todas as lâminas foram revisadas.

4.5 IMUNOISTOQUÍMICA

4.5.1 Protocolo das reações imunohistoquímicas

As reações para a marcação das CL foram realizadas no Laboratório de Imunohistoquímica do Departamento de Patologia da FMUSP e a posterior quantificação das CL foi efetuada no Laboratório de Patologia Oral do Departamento de Diagnóstico da FOP/UNICAMP. O seguinte protocolo foi instituído para aplicação dos anticorpos HLA-DR, CD1a e CD83: inicialmente foram obtidos cortes parafinados de 3 µm de espessura e montados em lâminas

silanizadas. Em seguida realizou-se a desparafinização em xilol em 2 banhos de 10 minutos. A próxima etapa consistiu na hidratação dos cortes em etanol absoluto, etanol a 90%, etanol a 70%, etanol a 50% e lavagens em água corrente e destilada. O bloqueio da peroxidase endógena ocorreu em água oxigenada (10 volumes) em 5 banhos de 5 minutos cada. A recuperação antigênica foi realizada apenas para os anticorpos CD1a e CD83 por meio de fervura em panela a vapor (Pascal, Dako), com solução de ácido cítrico 10mM/pH 6,0 por 50 minutos, deixando esfriar até atingir a temperatura ambiente, seguida por lavagens em água corrente e destilada e solução salina tamponada com fosfato pH 7,4 (PBS). Posteriormente incubou-se o anticorpo primário diluído com solução de albumina a 1% e azida sódica a 0,1% em PBS, em câmara úmida por 18 horas a 4°C. Após término da incubação foram realizadas 3 lavagens em solução de PBS por 3 minutos.

Para cada anticorpo foi utilizado a seguinte diluição: HLA-DR (clone TLA. 1B5, Dako, 1:500); CD1a (clone 010, Dako, 1:80); CD 83 (clone 1H4b, Novocastra, 1:20). As lâminas foram incubadas com anticorpos secundários conjugados com peroxidase (LSAB + *System-HRP, Mouse/Rabbit*, Dako) por 30 minutos a 37°C, seguido de 3 lavagens em tampão PBS. Após isso, as lâminas foram incubadas com *Streptavidin-HRP* (Dako) por mais 30 minutos, e reveladas com substrato cromogênico (3,3 diaminobenzidina – DAB, Sigma), 120 mg por 100 ml de PBS mais 2 ml de água oxigenada 10 volumes por 3 a 5 minutos a 37°C em câmara escura, seguida por lavagens em água corrente e destilada. As lâminas foram contra-coradas com Hematoxilina de Harris por 1 minuto e lavadas em água corrente e destilada. Os cortes foram desidratados em 3 banhos de álcool absoluto (1 minuto cada banho), diafanizados em 3 banhos de xilol (1 minuto cada banho) e montados com lamínulas e resina sintética (*Entellan*, Merck).

Um controle negativo, do mesmo tecido analisado, foi incluído em cada série de colorações imunohistoquímicas, com a omissão do anticorpo primário.

4.6 ANÁLISE MICROSCÓPICA

4.6.1 Quantificação das células de Langerhans

A quantificação das células com positividade para os anticorpos HLA-DR, CD1a e CD83 foi realizada utilizando-se microscópio de luz (Carl Zeiss) com objetiva de 40x e ocular reticulada PK 8x (Reichert, Áustria) composta de 10 linhas paralelas e 100 pontos perfazendo uma extensão de 150 μ m e área de 22.500 μ m² (figura 02). O índice de positividade foi obtido através da leitura de 7 campos seqüenciados e a escolha da região foi determinada pela integridade estrutural do tecido e positividade mais evidente. As células positivas foram contadas para cada um dos anticorpos nas quatro diferentes regiões da língua e os resultados expressos em células positivas por área de epitélio em mm² e por comprimento de membrana basal em mm. Após a determinação do número médio de células de Langerhans/mm² e de células de Langerhans/mm, os diferentes grupos foram comparados estatisticamente.

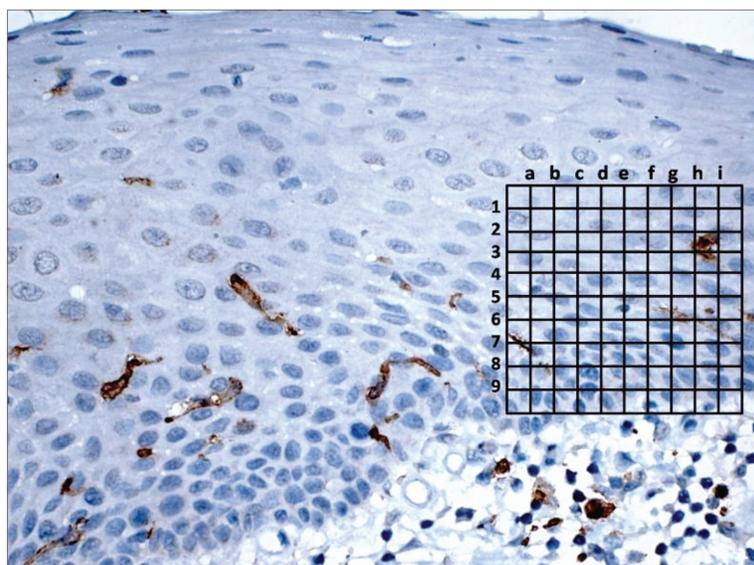


Figura 02. Ocular micrométrica (modelo PK 8x, Reichert) posicionada em epitélio lingual até a membrana basal (imunoistoquímica, 320x).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o método estatístico dividiu-se amostra em cinco grupos: grupo HIV+ com candidose (n=10), grupo HIV+ com herpes (n=10), grupo HIV+ com leucoplasia pilosa oral (n=10), grupo HIV+ sem lesões orais (n=10) e grupo controle (n=23). Calculou-se a média aritmética e os respectivos desvios-padrão do número das células de Langerhans por milímetro quadrado de epitélio e em mm por comprimento de membrana basal epitelial. Foi utilizado o *software* SPSS versão 15.0 para aplicação dos testes paramétricos ANOVA e não paramétricos de Mann-Whitney. Para todos os testes estatísticos considerou-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 GRUPO CONTROLE (HIV NEGATIVO)

A tabela 01 mostra os dados dos 23 pacientes do grupo controle autopsiados em relação ao gênero, idade, *causa mortis* e as principais patologias presentes. Das 23 autópsias realizadas no SVOC da FMUSP, 14 pacientes (60,87%) eram do gênero masculino e 9 pacientes (39,13%) do gênero feminino. A relação homem: mulher foi de 1,55:1. A média de idade foi de 66,17 anos \pm 12,55 (mínimo de 49 anos e máximo de 94 anos).

Tabela 01. Gênero, idade, *causa mortis* e patologias presentes nos prontuários dos pacientes do grupo controle.

Registro (caso)	Gênero	Idade (anos)	<i>Causa mortis</i>	Patologias presentes
HC 08/0203	M	57	Choque hipovolêmico	Coagulopatia; insuficiência hepática; cirrose hepática
HC 08/0212	M	60	Infarto agudo do miocárdio	Miocardíopatia isquêmica; aterosclerose; hipertensão arterial crônica
HC 08/0214	M	71	Peritonite aguda	Colecistite aguda purulenta; calculose biliar
HC 08/0284	M	58	Acidente vascular cerebral hemorrágico	Aterosclerose generalizada; hipertensão arterial crônica
HC 08/0287	M	80	Tromboembolismo pulmonar	Acidente vascular cerebral prévio
HC 08/0288	M	83	Trombose de veia cava	Neoplasia mediastinal; aterosclerose generalizada
HC 08/0305	M	59	Infarto agudo do miocárdio	Oclusão arterial crônica; aterosclerose generalizada; diabetes melito
HC 08/0318	F	51	Infarto cerebral	Arteriosclerose grave; diabetes melito
HC 08/0339	M	76	Pneumonia	Pneumopatia crônica; diabetes melito; hipertensão arterial sistêmica
HC 08/0385	M	68	Edema agudo de pulmão	Insuficiência renal; neoplasia renal metastática
HC 08/0387	F	60	Hemorragia	Hipertensão arterial sistêmica

			subaracnóidea	
HC 08/0390	F	58	Sepse	Hemorragia subaracnóidea; aneurisma em comunicante anterior; hipertensão arterial sistêmica
HC 08/0392	M	78	Pulmão de choque	Necrose isquêmica intestinal; aneurisma de aorta abdominal
HC 08/0401	F	57	Miocardiopatia dilatada	Miocardiopatia dilatada
HC 08/0402	F	73	Broncopneumonia	Diabetes melito; hipertensão arterial sistêmica
HC 08/0416	M	51	Choque séptico	Pancreatite crônica; aterosclerose generalizada
HC 08/0421	F	51	Sepse	Gangrena gasosa em membro inferior direito; trombose arterial em membro inferior direito; neoplasia maligna metastática disseminada
HC 08/0430	M	68	Choque séptico	Infecção de ferida operatória em membro inferior direito; trombose arterial aguda em membro inferior direito
HC 08/0435	F	60	Choque hipovolêmico	Hemotórax volumoso à esquerda; diabetes melito; aterosclerose generalizada
HC 08/0446	M	74	Insuficiência respiratória aguda	Derrame pleural; neoplasia maligna
HC 09/0050	M	49	Choque séptico	Broncopneumonia; cirrose hepática; alcoolismo crônico; hepatocarcinoma; diabetes melito
HC 09/0266	F	94	Pneumonia	Pneumonia
HC 09/0267	F	86	Insuficiência cardíaca congestiva	Insuficiência cardíaca congestiva

Resultados da análise imunoistoquímica para os anticorpos HLA-DR, CD1a e CD83 nos casos do grupo controle.

HLA-DR

A média de células HLA-DR+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes do grupo controle foi respectivamente

68,18/mm² e 10,23/mm na LA; 60,73/mm² e 9,11/mm na LM; 62,94/mm² e 9,44/mm na LP; 50,24/mm² e 7,53/mm na LL (tabelas 02 e 03; figuras 03 e 04).

Tabela 02. Células HLA-DR+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes do grupo controle.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 08/0203	6,35	6,35	6,35	0
HC 08/0212	63,49	57,14	44,44	31,74
HC 08/0214	19,04	31,74	12,69	12,69
HC 08/0284	50,79	31,74	50,79	146,03
HC 08/0287	63,49	133,33	152,38	114,29
HC 08/0288	6,35	19,04	25,39	12,69
HC 08/0305	50,79	12,69	6,35	31,74
HC 08/0318	95,23	50,79	31,74	50,79
HC 08/0339	253,97	69,84	260,32	101,59
HC 08/0385	0	6,35	0	6,35
HC 08/0387	101,59	107,94	57,14	57,14
HC 08/0390	31,74	25,39	12,70	44,44
HC 08/0392	69,84	63,49	19,04	19,04
HC 08/0401	126,98	139,68	63,49	57,14
HC 08/0402	31,74	63,49	50,79	31,74
HC 08/0416	31,74	57,14	57,14	25,39
HC 08/0421	31,74	44,44	101,59	19,04
HC 08/0430	279,37	133,33	57,14	165,08
HC 08/0435	95,23	165,08	146,03	44,44
HC 08/0446	50,79	63,49	234,92	69,84
HC 09/0050	19,04	12,70	6,35	0
HC 09/0266	19,04	38,09	31,74	6,35
HC 09/0267	69,84	63,49	19,04	107,94

Tabela 03. Células HLA-DR+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes do grupo controle.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 08/0203	0,95	0,95	0,95	0
HC 08/0212	9,52	8,57	6,66	4,76
HC 08/0214	2,85	4,76	1,90	1,90
HC 08/0284	7,61	4,76	7,61	21,9
HC 08/0287	9,52	20	22,86	17,14
HC 08/0288	0,95	2,85	3,81	1,90
HC 08/0305	7,61	1,90	0,95	4,76
HC 08/0318	14,29	7,61	4,76	7,61
HC 08/0339	38,1	10,48	39,05	15,24
HC 08/0385	0	0,95	0	0,95
HC 08/0387	15,24	16,19	8,57	8,57
HC 08/0390	4,76	3,81	1,90	6,66
HC 08/0392	10,48	9,52	2,85	2,85
HC 08/0401	19,05	20,95	9,52	8,57
HC 08/0402	4,76	9,52	7,61	4,76
HC 08/0416	4,76	8,57	8,57	3,81
HC 08/0421	4,76	6,66	15,24	2,85
HC 08/0430	41,90	20	8,57	24,76
HC 08/0435	14,29	24,76	21,9	6,66
HC 08/0446	7,61	9,52	35,24	10,48
HC 09/0050	2,85	1,90	0,95	0
HC 09/0266	2,85	5,71	4,76	0,95
HC 09/0267	10,48	9,52	2,85	16,19

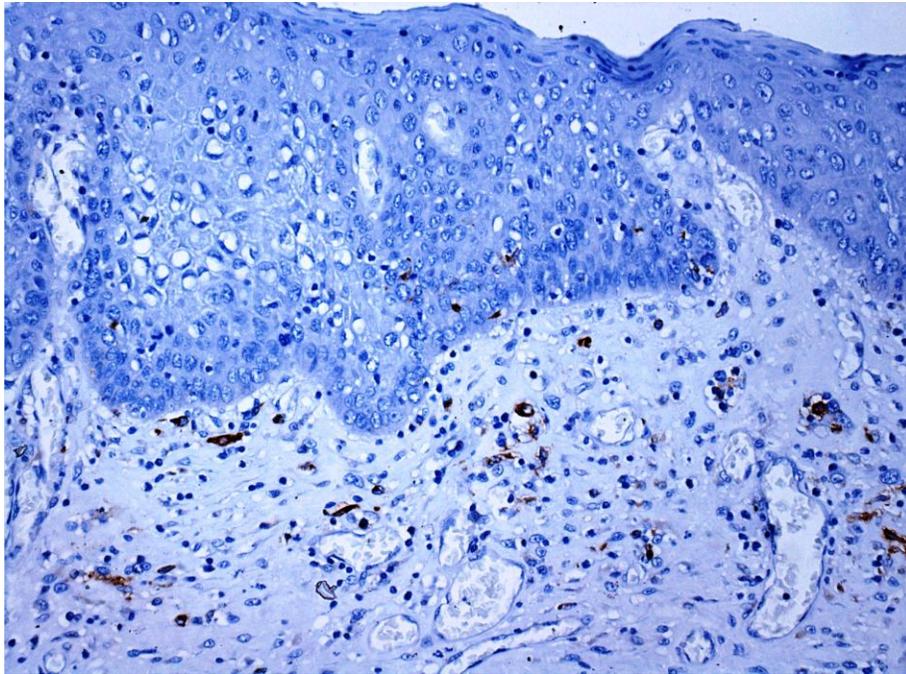


Figura 03. CL HLA-DR+ no epitélio da região LA de paciente do grupo controle (200x).

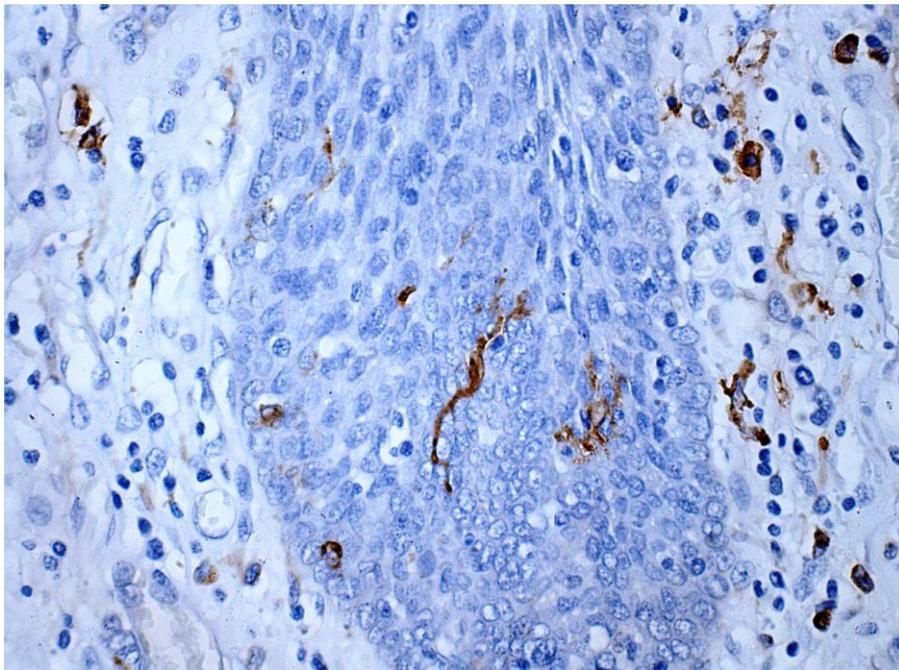


Figura 04. Células HLA-DR+ no epitélio lingual e tecido conjuntivo de paciente controle. Estas células apresentam aspecto dendrítico na camada suprabasal e ovóide junto à camada basal (400x).

CD1a

A média de células CD1a+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes do grupo controle foi respectivamente 205,38/mm² e 30,81/mm na LA; 218,36/mm² e 32,75/mm na LM; 167,29/mm² e 25,09/mm na LP; 223,6/mm² e 33,54/mm na LL (tabelas 04 e 05, figura 05).

Tabela 04. Células CD1a+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes do grupo controle.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 08/0203	292,06	171,43	101,59	292,06
HC 08/0212	165,08	285,71	82,54	279,37
HC 08/0214	50,79	184,13	63,49	120,63
HC 08/0284	260,32	203,17	95,23	311,11
HC 08/0287	406,35	342,86	311,11	228,57
HC 08/0288	177,78	139,68	120,63	260,32
HC 08/0305	266,67	146,03	209,52	228,57
HC 08/0318	215,87	292,06	330,16	241,27
HC 08/0339	317,46	317,46	228,57	349,21
HC 08/0385	139,68	196,83	133,33	184,13
HC 08/0387	133,33	279,37	114,29	234,92
HC 08/0390	165,08	57,14	31,74	44,44
HC 08/0392	241,27	114,29	234,92	209,52
HC 08/0401	222,22	730,16	444,44	419,05
HC 08/0402	171,43	63,49	215,87	101,59
HC 08/0416	88,88	126,98	88,88	95,23
HC 08/0421	82,54	69,84	69,84	146,03
HC 08/0430	285,71	279,37	44,44	158,73
HC 08/0435	196,83	304,76	285,71	222,22
HC 08/0446	412,70	171,43	380,95	393,65
HC 09/0050	76,19	165,08	133,33	253,97
HC 09/0266	177,78	184,13	76,19	171,43
HC 09/0267	177,78	196,83	50,79	196,83

Tabela 05. Células CD1a+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes do grupo controle.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 08/0203	43,81	25,71	15,24	43,81
HC 08/0212	24,76	42,86	12,38	41,90
HC 08/0214	7,62	27,62	9,52	18,10
HC 08/0284	39,05	30,48	14,29	46,67
HC 08/0287	60,95	51,43	46,67	34,29
HC 08/0288	26,67	20,95	18,10	39,05
HC 08/0305	40	21,90	31,43	34,29
HC 08/0318	32,38	43,81	49,52	36,19
HC 08/0339	47,62	47,62	34,29	52,38
HC 08/0385	20,95	29,52	20	27,62
HC 08/0387	20	41,90	17,14	35,24
HC 08/0390	24,76	8,57	4,76	6,66
HC 08/0392	36,19	17,14	35,24	31,43
HC 08/0401	33,33	109,50	66,67	62,86
HC 08/0402	25,71	9,52	32,38	15,24
HC 08/0416	13,33	19,05	13,33	14,29
HC 08/0421	12,38	10,48	10,48	21,90
HC 08/0430	42,86	41,90	6,66	23,81
HC 08/0435	29,52	45,71	42,86	33,33
HC 08/0446	61,90	25,71	57,14	59,05
HC 09/0050	11,43	24,76	20	38,10
HC 09/0266	26,67	27,62	11,43	25,71
HC 09/0267	26,67	29,52	7,62	29,52

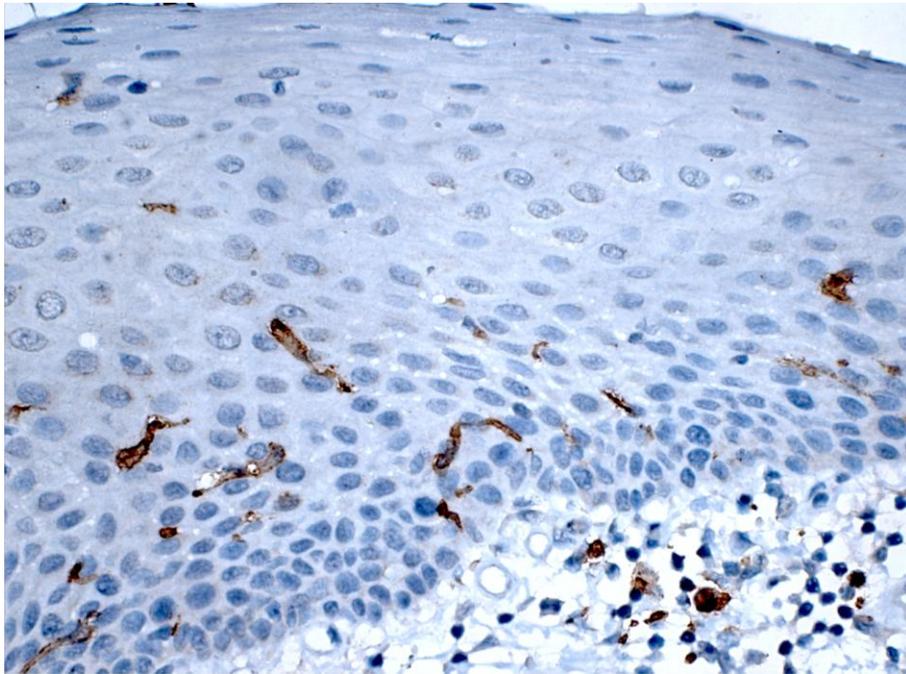


Figura 05. Células CD1a+ coradas em marrom na LL de paciente do grupo controle (400x).

CD83

A média de células CD83+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes do grupo controle foi respectivamente 68,18/mm² e 10,23/mm na LA; 68,46/mm² e 10,27/mm na LM; 69,28/mm² e 10,39/mm na LP; 63,49/mm² e 9,52/mm na LL (tabelas e figuras 06 e 07).

Tabela 06. Células CD83+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes do grupo controle.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 08/0203	19,04	190,48	25,39	82,54
HC 08/0212	44,44	31,74	76,19	19,04
HC 08/0214	12,69	38,09	25,39	114,29
HC 08/0284	38,09	31,74	44,44	139,68
HC 08/0287	50,79	196,83	152,38	31,74
HC 08/0288	38,09	44,44	44,44	44,44
HC 08/0305	165,08	76,19	101,59	31,74
HC 08/0318	120,63	38,09	133,33	31,74
HC 08/0339	38,09	12,69	25,39	69,84
HC 08/0385	76,19	44,44	19,04	63,49
HC 08/0387	63,49	69,84	57,14	31,74
HC 08/0390	57,14	31,74	31,74	38,09
HC 08/0392	69,84	25,39	19,04	12,69
HC 08/0401	31,74	25,39	50,79	38,09
HC 08/0402	25,39	31,74	38,09	25,39
HC 08/0416	139,68	133,33	76,19	95,23
HC 08/0421	38,09	38,09	44,44	25,39
HC 08/0430	184,13	190,48	285,71	260,32
HC 08/0435	38,09	19,04	31,74	25,39
HC 08/0446	165,08	101,59	152,38	139,68
HC 09/0050	6,35	31,74	25,39	31,74
HC 09/0266	107,94	107,94	82,54	38,09
HC 09/0267	38,09	63,49	50,79	69,84

Tabela 07. Células CD83+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes do grupo controle.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 08/0203	2,85	28,57	3,81	12,38
HC 08/0212	6,66	4,76	11,43	2,85
HC 08/0214	1,90	5,71	3,81	17,14
HC 08/0284	5,71	4,76	6,66	20,95
HC 08/0287	7,61	29,52	22,86	4,76
HC 08/0288	5,71	6,66	6,66	6,66
HC 08/0305	24,76	11,43	15,24	4,76
HC 08/0318	18,10	5,71	20	4,76
HC 08/0339	5,71	1,90	3,81	10,48
HC 08/0385	11,43	6,66	2,85	9,52
HC 08/0387	9,52	10,48	8,57	4,76
HC 08/0390	8,57	4,76	4,76	5,71
HC 08/0392	10,48	3,81	2,85	1,90
HC 08/0401	4,76	3,81	7,61	5,71
HC 08/0402	3,81	4,76	5,71	3,81
HC 08/0416	20,95	20	11,43	14,29
HC 08/0421	5,71	5,71	6,66	3,81
HC 08/0430	27,62	28,57	42,86	39,05
HC 08/0435	5,71	2,85	4,76	3,81
HC 08/0446	24,76	15,24	22,86	20,95
HC 09/0050	0,95	4,76	3,81	4,76
HC 09/0266	16,19	16,19	12,38	5,71
HC 09/0267	5,71	9,52	7,61	10,48

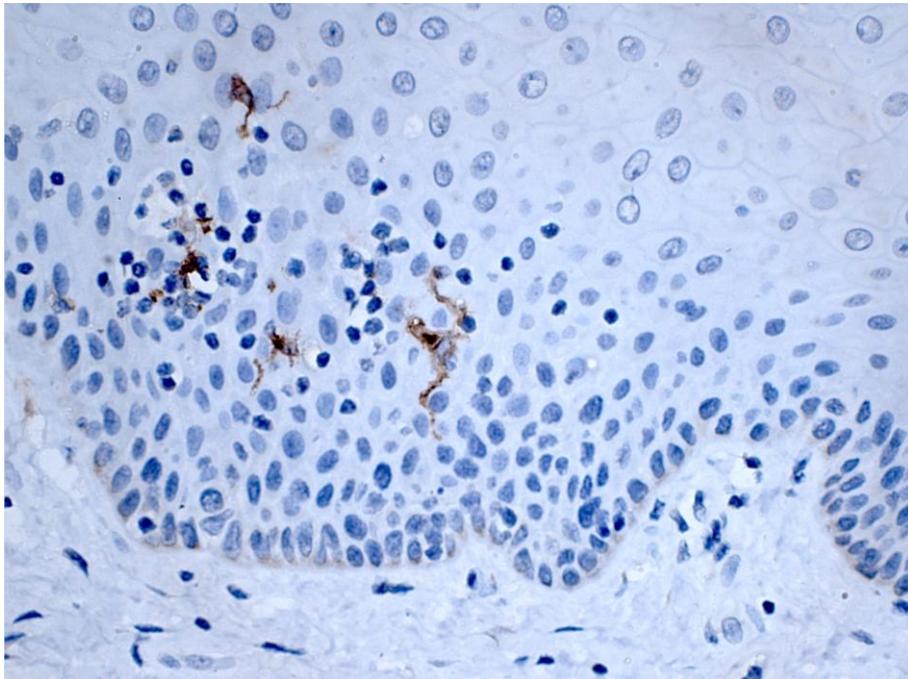


Figura 06. CL CD83+ na LA de paciente do grupo controle (400x).

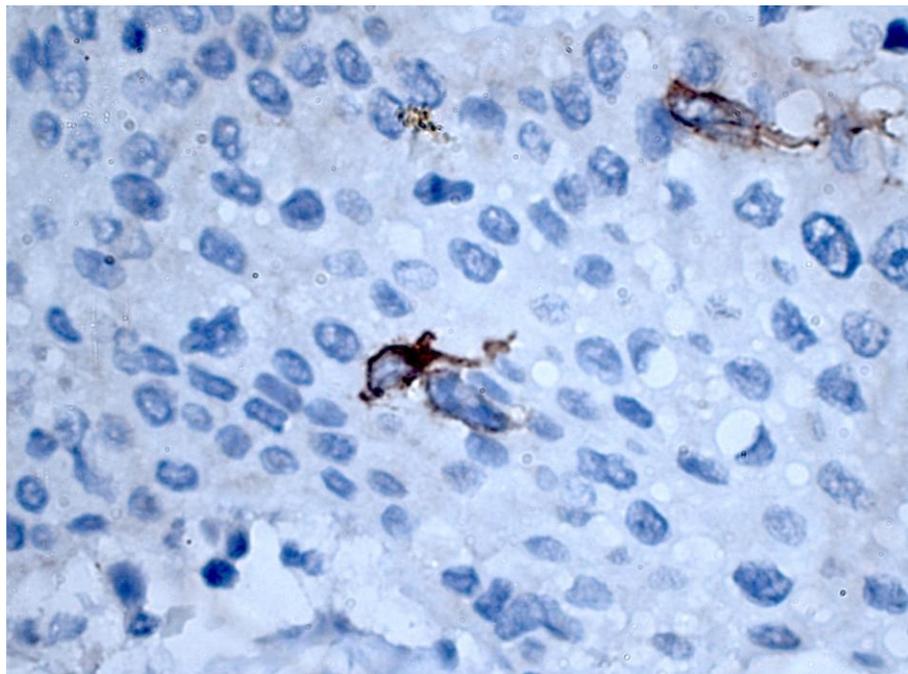


Figura 07. Padrão de marcação citoplasmática das CL pelo anticorpo CD83 (1000x).

5.2 GRUPOS COM AIDS

Para compor os grupos com AIDS foram utilizadas as línguas de 40 pacientes autopsiados na FMUSP e divididos em quatro grupos (HIV+ sem lesões em língua, HIV+ com candidose lingual, HIV+ com herpes lingual e HIV+ com LPO). Da população estudada, 29 pacientes (72,5%) eram do gênero masculino e 11 pacientes (27,5%) do gênero feminino. A relação homem:mulher foi de 2,63:1. A idade média foi de 37,2 anos \pm 10,37 para o gênero masculino e 33,81 anos \pm 8,28 para o gênero feminino. Quanto aos valores de linfócitos T CD4+, a média encontrada foi de 74,06 células/ μ L. A média de linfócitos T CD8+ foi de 490,46 células/ μ L e a média da razão CD4/CD8 foi de 0,21 \pm 0,35. O exame de imunofenotipagem não foi realizado em 8 pacientes (20%).

5.2.1 Grupo HIV positivo sem lesões em língua

A tabela 08 mostra os dados dos 10 pacientes do Grupo HIV positivo sem lesões em língua autopsiados em relação ao gênero, idade, *causa mortis* e os principais achados sistêmicos dos prontuários. Das 10 autópsias realizadas no SVOC da FMUSP, 8 pacientes (80%) eram do gênero masculino e 2 pacientes (20%) do gênero feminino. A relação homem: mulher foi de 4:1. A média de idade foi de 40,20 anos \pm 13,19 (mínimo de 26 anos e máximo de 69 anos).

Tabela 08. Gênero, idade, *causa mortis* e principais patologias presentes nos prontuários dos pacientes do grupo HIV+ sem lesões em língua.

Registro (caso)	Gênero	Idade (anos)	Causa mortis	Patologias presentes
HC 97/0481	M	69	Tuberculose disseminada	Tuberculose disseminada; úlceras esofágicas
HC 97/0523	M	38	Pneumonia bacteriana	Caquexia; condiloma acuminado no pênis
HC 97/0883	M	30	Meningite	Abscesso pulmonar; arteriosclerose
HC 97/1008	M	52	Choque Séptico	Broncopneumonia; micobacteriose disseminada; CMV
HC 97/1068	M	29	Insuficiência Respiratória	Broncopneumonia; micobacteriose disseminada; CMV
HC 97/1290	F	47	Choque séptico	Broncopneumonia; choque séptico; meningite
HC 97/1520	M	43	Choque séptico	Micobacteriose disseminada
HC 99/0364	F	30	Broncopneumonia	Broncopneumonia; arteriosclerose
HC 99/0412	M	38	Choque séptico	Histoplasmose disseminada; choque séptico
HC 00/0985	M	26	Sarcoma de Kaposi	Traqueíte aguda por <i>Aspergillus</i> ; candidose em trato gastrointestinal

Imunofenotipagem de linfócitos T em pacientes HIV+ sem lesões

A média de linfócitos T CD4+ nos pacientes que não desenvolveram lesões orais foi de 88 cels/ μ L. O valor mínimo foi de 3 cels/ μ L e o máximo de 434 cels/ μ L. A média da razão CD4/CD8 foi de 0,34 (tabela 09).

Tabela 09. Análise da Imunofenotipagem de linfócitos T CD4+ (cels/ μ L), T CD8+ (cels/ μ L) e razão CD4/CD8 dos pacientes com HIV sem lesões orais.

Registro (caso)	CD4 Absoluto	CD8	Razão CD4/CD8
HC 97/0481	134 cels/ μ L	279 cels/ μ L	0,48
HC 97/0523	12 cels/ μ L	948 cels/ μ L	0,01
HC 97/0883	4 cels/ μ L	512 cels/ μ L	0,01
HC 97/1008	56 cels/ μ L	29 cels/ μ L	1,97
HC 97/1068	77 cels/ μ L	617 cels/ μ L	0,12
HC 97/1290	48 cels/ μ L	529 cels/ μ L	0,09
HC 97/1520	ENR	ENR	ENR
HC 99/0364	24 cels/ μ L	357 cels/ μ L	0,07
HC 99/0412	434 cels/ μ L	1499 cels/ μ L	0,29
HC 00/0985	3 cels/ μ L	59 cels/ μ L	0,05

*ENR: exame não realizado

Resultados da análise imunoistoquímica para os anticorpos HLA-DR, CD1a e CD83 nos casos sem lesões linguais em pacientes autopsiados com AIDS

HLA-DR

A média de células HLA-DR+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que não desenvolveram lesões em língua foi respectivamente 20,95/mm² e 3,14/mm na LA; 22,86/mm² e 3,43/mm na LM; 14,6/mm² e 2,19/mm na LP; 16,51/mm² e 2,48/mm na LL (tabelas 10 e 11).

Tabela 10. Células HLA-DR+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ sem lesões em língua.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0481	50,79	31,75	25,40	12,70
HC 97/0523	25,40	6,35	6,35	6,35
HC 97/0883	12,70	50,79	50,79	44,44
HC 97/1008	12,70	50,79	12,70	12,70
HC 97/1068	6,35	12,70	12,70	50,79
HC 97/1290	12,70	19,05	6,35	0
HC 97/1520	63,49	25,40	12,70	12,70
HC 99/0364	6,35	0	0	19,05
HC 99/0412	6,35	25,40	6,35	0
HC 00/0985	12,70	6,35	12,70	6,35

Tabela 11. Células HLA-DR+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ sem lesões em língua.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0481	7,62	4,76	3,81	1,90
HC 97/0523	3,81	0,95	0,95	0,95
HC 97/0883	1,90	7,62	7,62	6,67
HC 97/1008	1,90	7,62	1,90	1,90
HC 97/1068	0,95	1,90	1,90	7,62
HC 97/1290	1,90	2,86	0,95	0
HC 97/1520	9,52	3,81	1,90	1,90
HC 99/0364	0,95	0	0	2,86
HC 99/0412	0,95	3,81	0,95	0
HC 00/0985	1,90	0,95	1,90	0,95

CD1a

A média de células CD1a+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que não desenvolveram lesões em língua foi respectivamente 12,7/mm² e 1,9/mm na LA; 16,51/mm² e 2,47/mm na LM; 12,06/mm² e 1,81/mm na LP; 12,7/mm² e 1,9/mm na LL (tabelas 12, 13; figura 08).

Tabela 12. Células CD1a+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ sem lesões em língua.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0481	12,70	69,84	6,35	44,44
HC 97/0523	12,70	6,35	12,70	0
HC 97/0883	12,70	25,40	6,35	57,14
HC 97/1008	25,40	19,05	12,70	6,35
HC 97/1068	6,35	6,35	19,05	0
HC 97/1290	31,75	19,05	12,70	0
HC 97/1520	6,35	19,05	31,75	12,70
HC 99/0364	0	0	0	0
HC 99/0412	6,35	0	0	0
HC 00/0985	12,70	0	19,05	6,35

Tabela 13. Células CD1a+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ sem lesões em língua.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0481	1,90	10,48	0,95	6,66
HC 97/0523	1,90	0,95	1,90	0
HC 97/0883	1,90	3,81	0,95	8,57
HC 97/1008	3,81	2,85	1,90	0,95
HC 97/1068	0,95	0,95	2,85	0
HC 97/1290	4,76	2,85	1,90	0
HC 97/1520	0,92	2,85	4,76	1,90
HC 99/0364	0	0	0	0
HC 99/0412	0,95	0	0	0
HC 00/0985	1,90	0	2,85	0,95

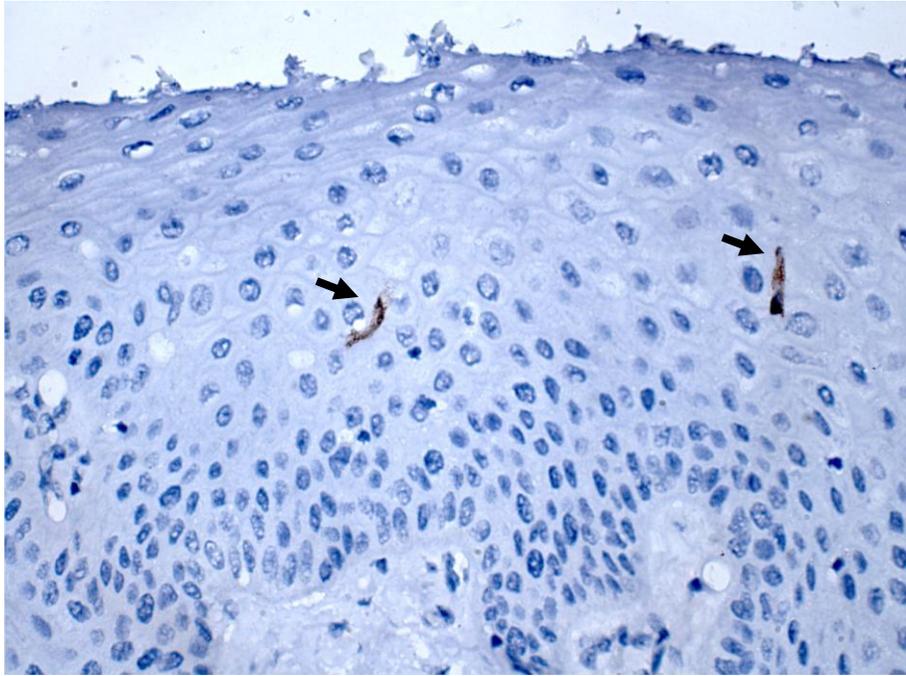


Figura 08. Reduzida quantidade de CL (setas) na LL de paciente HIV+ sem lesões linguais imunomarcadas pelo anticorpo CD1a (400x).

CD83

A média de células CD83+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que não desenvolveram lesões em língua foi respectivamente 5,08/mm² e 0,76/mm na LA; 5,08/mm² e 0,76/mm na LM; 6,98/mm² e 1,05/mm na LP; 6,98/mm² e 1,05/mm na LL (tabelas 14 e 15).

Tabela 14. Células CD83+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ sem lesões em língua.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0481	0	12,70	6,35	6,35
HC 97/0523	12,70	6,35	25,40	6,35
HC 97/0883	6,35	6,35	6,35	12,70
HC 97/1008	0	0	0	0
HC 97/1068	0	0	0	0
HC 97/1290	0	6,35	0	0
HC 97/1520	6,35	0	12,70	12,70
HC 99/0364	0	0	0	0
HC 99/0412	6,35	6,35	6,35	0
HC 00/0985	19,05	12,70	12,70	31,75

Tabela 15. Células CD83+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ sem lesões em língua.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0481	0	1,90	0,95	0,95
HC 97/0523	1,90	0,95	3,81	0,95
HC 97/0883	0,95	0,95	0,95	1,90
HC 97/1008	0	0	0	0
HC 97/1068	0	0	0	0
HC 97/1290	0	0,95	0	0
HC 97/1520	0,95	0	1,90	1,90
HC 99/0364	0	0	0	0
HC 99/0412	0,95	0,95	0,95	0
HC 00/0985	2,86	1,90	1,90	4,76

5.2.2 Grupo HIV positivo com candidose lingual

A tabela 16 mostra os dados dos 10 pacientes autopsiados do grupo HIV positivo com candidose em língua em relação ao gênero, idade, *causa mortis* e os principais achados sistêmicos dos prontuários. Das 10 autópsias realizadas no SVOC da FMUSP, 6 pacientes (60%) eram do gênero masculino e 4 pacientes (40%) do gênero feminino. A relação homem: mulher foi de 1,5:1. A média de idade foi de 34,60 anos \pm 6,23 (mínimo de 26 anos e máximo de 45 anos).

Tabela 16. Gênero, idade, *causa mortis* e principais patologias presentes nos prontuários dos pacientes do grupo HIV+ com candidose lingual.

Registro (caso)	Gênero	Idade (anos)	Causa mortis	Patologias presentes
HC 97/0314	M	33	Tuberculose pulmonar	Pneumocistose pulmonar; pancreatite crônica
HC 97/0441	F	30	Neurotoxoplasmose	Tuberculose ganglionar; neurotoxoplasmose
HC 97/0707	F	31	Broncopneumonia	Broncopneumonia; neurotoxoplasmose; caquexia
HC 97/0885	F	35	Choque hipovolêmico	Pneumocistose; derrame pleural
HC 97/0905	F	26	Neurotoxoplasmose	Tuberculose; citomegalovirose
HC 98/1274	M	35	Broncopneumonia	Broncopneumonia; linfoma de Burkitt
HC 98/1301	M	29	Choque séptico	Choque séptico; tuberculose disseminada
HC 99/0193	M	44	Choque séptico	Linfoma não-Hodgkin disseminado; candidose esofágica
HC 99/0254	M	38	Neurocriptococose	Neurocriptococose; pneumocistose
HC 00/0406	M	45	Pneumonia estafilocócica abscedante	Neurotoxoplasmose; septicemia por <i>Stafilococcus aureus</i>

Os casos de candidose encontrados neste grupo de pacientes com AIDS foram confirmados pelas colorações de PAS, Grocott e Mucicarmim. A tabela 17 mostra as regiões da língua afetadas pela candidose. A localização mais

comumente afetada foi a LL (44,44%), seguida pela LA (27,77%), LM (16,66%) e LP (11,11%).

Tabela 17. Regiões da língua afetadas pela candidose.

Registro (caso)	Regiões da língua afetadas pela candidose
HC 97/0314	LL
HC 97/0441	LA, LM e LP
HC 97/0707	LA, LP e LL
HC 97/0885	LL
HC 97/0905	LA, LM e LL
HC 98/1274	LA
HC 98/1301	LM e LL
HC 99/0193	LL
HC 99/0254	LA e LL
HC 00/0406	LL

Imunofenotipagem de linfócitos T em pacientes HIV+ com candidose

A média de linfócitos T CD4+ nos pacientes que desenvolveram candidose foi de 37 cels/ μ L. O valor mínimo foi de 3 cels/ μ L e o máximo de 78 cels/ μ L. A média da razão CD4/CD8 foi de 0,10 (tabela 18).

Tabela 18. Análise da Imunofenotipagem de linfócitos T CD4+ (cels/ μ L), T CD8+ (cels/ μ L) e razão CD4/CD8 dos pacientes HIV+ com candidose lingual.

Registro (caso)	CD4 Absoluto	CD8	Razão CD4/CD8
HC 97/0314	5 cels/ μ L	387 cels/ μ L	0,01
HC 97/0441	34 cels/ μ L	364 cels/ μ L	0,09
HC 97/0707	3 cels/ μ L	308 cels/ μ L	0,01
HC 97/0885	ENR	ENR	ENR
HC 97/0905	ENR	ENR	ENR
HC 98/1274	ENR	ENR	ENR
HC 98/1301	36 cels/ μ L	252 cels/ μ L	0,14
HC 99/0193	66 cels/ μ L	269 cels/ μ L	0,25
HC 99/0254	ENR	ENR	ENR
HC 00/0406	78 cels/ μ L	516 cels/ μ L	0,15

*ENR: exame não realizado

Resultados da análise imunoistoquímica para os anticorpos HLA-DR, CD1a e CD83 nos casos de candidose lingual em pacientes autopsiados com AIDS

HLA-DR

A média de células HLA-DR+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que desenvolveram candidose foi respectivamente 14,6/mm² e 2,19/mm na LA; 12,7/mm² e 1,9/mm na LM; 18,41/mm² e 2,76/mm na LP; 10,8/mm² e 1,62/mm na LL (tabelas 19 e 20).

Tabela 19. Células HLA-DR+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ com candidose.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0314	6,35	12,70	19,05	6,35
HC 97/0441	19	19,05	19,05	38,10
HC 97/0707	19	0	19,05	0
HC 97/0885	12,70	12,70	19,05	19,05
HC 97/0905	12,70	6,35	12,70	12,70
HC 98/1274	0	0	0	0
HC 98/1301	44,40	63,49	69,84	12,70
HC 99/0193	12,70	6,35	6,35	6,35
HC 99/0254	19,05	6,35	19,05	6,35
HC 00/0406	0	0	0	6,35

Tabela 20. Células HLA-DR+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ com candidose.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0314	0,95	1,90	2,86	0,95
HC 97/0441	2,86	2,86	2,86	5,71
HC 97/0707	2,86	0	2,86	0
HC 97/0885	1,90	1,90	2,86	2,86
HC 97/0905	1,90	0,95	1,90	1,90
HC 98/1274	0	0	0	0
HC 98/1301	6,67	9,52	10,50	1,90
HC 99/0193	1,90	0,95	0,95	0,95
HC 99/0254	2,86	0,95	2,86	0,95
HC 00/0406	0	0	0	0,95

CD1a

A média de células CD1a+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que desenvolveram lesões fúngicas

foi respectivamente 23,49/mm² e 3,52/mm na LA; 40/mm² e 6/mm na LM; 20,3/mm² e 3,05/mm na LP; 20,95/mm² e 3,14/mm na LL (tabelas 21 e 22, figura 09).

Tabela 21. Células CD1a+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ com candidose.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0314	19,05	0	0	0
HC 97/0441	6,35	19,05	0	107,94
HC 97/0707	12,70	12,70	6,35	12,70
HC 97/0885	12,70	19,05	6,35	6,35
HC 97/0905	6,35	19,05	12,70	0
HC 98/1274	0	0	0	6,35
HC 98/1301	38,10	171,40	95,20	19,05
HC 99/0193	95,24	63,49	63,50	50,80
HC 99/0254	31,75	76,19	12,70	6,35
HC 00/0406	12,70	19,05	6,35	0

Tabela 22. Células CD1a+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ com candidose.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0314	2,86	0	0	0
HC 97/0441	0,95	2,86	0	16,19
HC 97/0707	1,90	1,90	0,95	1,90
HC 97/0885	1,90	2,86	0,95	0,95
HC 97/0905	0,95	2,86	1,90	0
HC 98/1274	0	0	0	0,95
HC 98/1301	5,71	25,70	14,3	2,86
HC 99/0193	14,3	9,52	9,52	7,62
HC 99/0254	4,76	11,40	1,90	0,95
HC 00/0406	1,90	2,86	0,95	0

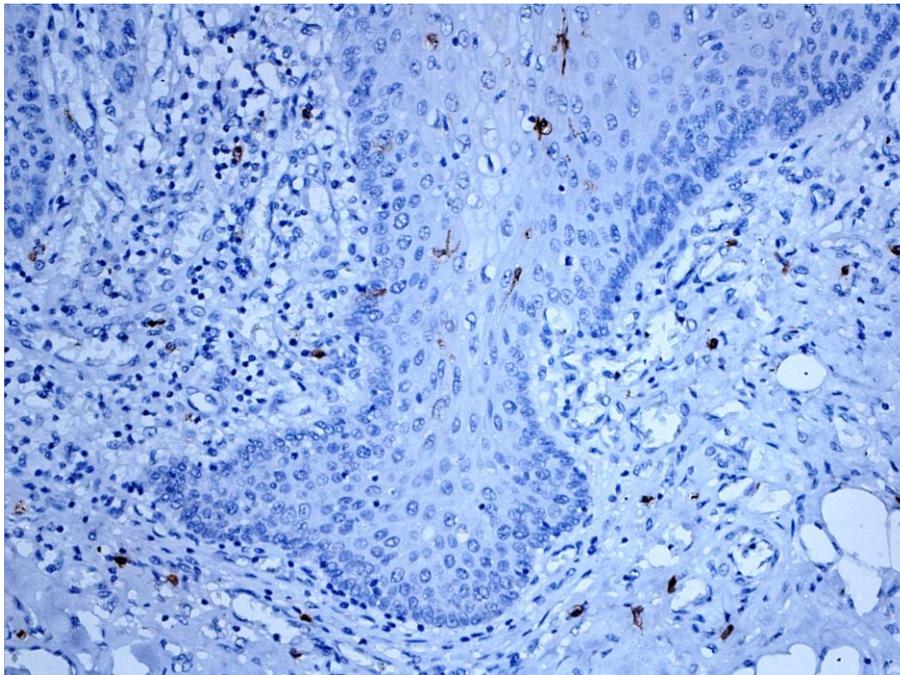


Figura 09. Células CD1a+ no epitélio da região LM de paciente HIV+ com candidose lingual (200x).

CD83

A média de células CD83+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que desenvolveram lesões fúngicas foi respectivamente $8,89/\text{mm}^2$ e $1,33/\text{mm}$ na LA; $9,52/\text{mm}^2$ e $1,43/\text{mm}$ na LM; $9,52/\text{mm}^2$ e $1,43/\text{mm}$ na LP; $9,52/\text{mm}^2$ e $1,43/\text{mm}$ na LL (tabelas 23 e 24; figura 10).

Tabela 23. Células CD83a+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ com candidose.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0314	0	0	0	0
HC 97/0441	0	19,05	0	12,70
HC 97/0707	25,40	0	12,70	0
HC 97/0885	6,35	6,35	6,35	6,35
HC 97/0905	6,35	6,35	0	0
HC 98/1274	12,70	12,70	12,70	12,70
HC 98/1301	0	12,70	19,05	12,70
HC 99/0193	6,35	12,70	12,70	19,05
HC 99/0254	12,70	25,40	19,05	19,05
HC 00/0406	19,05	0	12,70	12,70

Tabela 24. Células CD83+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ com candidose.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0314	0	0	0	0
HC 97/0441	0	2,86	0	1,90
HC 97/0707	3,81	0	1,90	0
HC 97/0885	0,95	0,95	0,95	0,95
HC 97/0905	0,95	0,95	0	0
HC 98/1274	1,90	1,90	1,90	1,90
HC 98/1301	0	1,90	2,86	1,90
HC 99/0193	0,95	1,90	1,90	2,86
HC 99/0254	1,90	3,81	2,86	2,86
HC 00/0406	2,86	0	1,90	1,90

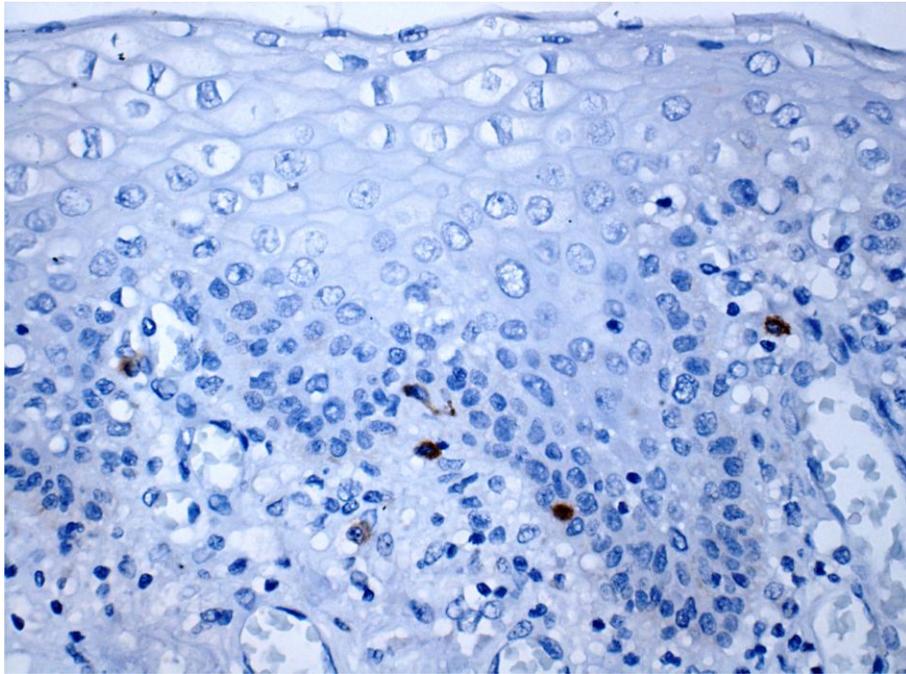


Figura 10. Escassez de células CD83+ no epitélio da região LL de paciente HIV+ com candidose lingual (aumento 400x).

5.2.3 Grupo HIV positivo com herpes lingual

A tabela 25 mostra os dados dos 10 pacientes do grupo HIV positivo com herpes lingual autopsiados em relação ao gênero, idade, *causa mortis* e os principais achados sistêmicos dos prontuários. Das 10 autópsias realizadas no SVOC da FMUSP, 6 pacientes (60%) eram do gênero masculino e 4 pacientes (40%) do gênero feminino. A relação homem: mulher foi de 1,5:1. A média de idade foi de 34,70 anos \pm 8,09 (mínimo de 25 anos e máximo de 46 anos).

Tabela 25. Gênero, idade, *causa mortis* e principais patologias presentes nos prontuários dos pacientes do grupo HIV+ com herpes lingual.

Registro (caso)	Gênero	Idade (anos)	Causa mortis	Patologias presentes
HC 97/0487	M	44	Choque séptico	Choque séptico; pneumonia por <i>P. carinii</i>
HC 97/0535	F	28	Choque séptico	Caquexia; candidose
HC 97/0783	M	31	Broncopneumonia	Broncopneumonia; neurotoxoplasmose; caquexia
HC 97/0904	F	29	Tuberculose disseminada	Tuberculose disseminada; choque séptico
HC 97/1320	M	40	Choque séptico	Broncopneumonia; meningite
HC 98/0072	F	44	Tromboembolismo pulmonar	Tromboembolismo pulmonar; arteriosclerose
HC 98/0413	M	26	Pneumocistose	Pneumocistose; choque séptico; CMV; micobacteriose; caquexia
HC 99/0027	M	34	Choque séptico	Histoplasmose disseminada
HC 99/0342	M	46	Neurocriptococose	Neurocriptococose; broncopneumonia
HC 99/0363	F	25	Choque séptico	Choque séptico; pneumocistose; toxoplasmose; citomegalovirose

A tabela 26 mostra as regiões da língua afetadas pelo HSV. As localizações mais afetadas foram a LA (31,57%) e LP (31,57%), seguida pela LL (21,05%), e LM (15,78%).

Tabela 26. Regiões da língua afetadas pelo HSV.

Registro (caso)	Regiões da língua afetadas pelo HSV
HC 97/0487	LA
HC 97/0535	LP
HC 97/0783	LM e LP
HC 97/0904	LA e LL
HC 97/1320	LA
HC 98/0072	LP e LL
HC 98/0413	LM e LP
HC 99/0027	LA
HC 99/0342	LA, LP e LL
HC 99/0363	LA, LM, LP e LL

Imunofenotipagem de linfócitos T em pacientes HIV+ com herpes

A média de linfócitos T CD4+ nos pacientes que desenvolveram lesões herpéticas foi de 111 cels/ μ L. O valor mínimo foi de 10 cels/ μ L e o máximo de 375 cels/ μ L. A média da razão CD4/CD8 foi de 0,15 (tabela 27).

Tabela 27. Análise da Imunofenotipagem de linfócitos T CD4+ (cels/ μ L), T CD8+ (cels/ μ L) e razão CD4/CD8 dos pacientes com herpes.

Registro (caso)	CD4 Absoluto	CD8	Razão CD4/CD8
HC 97/0487	45 cels/ μ L	123 cels/ μ L	0,37
HC 97/0535	21 cels/ μ L	278 cels/ μ L	0,08
HC 97/0783	ENR	ENR	ENR
HC 97/0904	ENR	ENR	ENR
HC 97/1320	375 cels/ μ L	1736 cels/ μ L	0,22
HC 98/0072	21 cels/ μ L	692 cels/ μ L	0,03
HC 98/0413	15 cels/ μ L	181 cels/ μ L	0,08
HC 99/0027	ENR	ENR	ENR
HC 99/0342	290 cels/ μ L	1161 cels/ μ L	0,25
HC 99/0363	10 cels/ μ L	324 cels/ μ L	0,03

*ENR: exame não realizado

Resultados da análise imunoistoquímica para os anticorpos HLA-DR, CD1a e CD83 nos casos de herpes lingual em pacientes autopsiados com AIDS

HLA-DR

A média de células HLA-DR+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que desenvolveram lesões herpéticas foi respectivamente 25,4/mm² e 3,81/mm na LA; 19,7/mm² e 2,95/mm na LM; 15,87/mm² e 2,38/mm na LP; 19,05/mm² e 2,86/mm na LL (tabelas 28 e 29).

Tabela 28. Células HLA-DR+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ com herpes.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0487	6,35	0	6,35	0
HC 97/0535	0	6,35	0	12,70
HC 97/0783	31,75	25,40	12,70	19,05
HC 97/0904	88,89	44,40	50,79	57,14
HC 97/1320	38,10	31,70	38,10	31,75
HC 98/0072	6,35	19	6,35	6,35
HC 98/0413	44,44	38,10	44,44	38,10
HC 99/0027	25,40	31,70	0	25,40
HC 99/0342	12,70	0	0	0
HC 99/0363	0	0	0	0

Tabela 29. Células HLA-DR+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ com herpes.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0487	0,95	0	0,95	0
HC 97/0535	0	0,95	0	1,90
HC 97/0783	4,76	3,81	1,90	2,86
HC 97/0904	13,33	6,67	7,62	8,57
HC 97/1320	5,71	4,76	5,71	4,76
HC 98/0072	0,95	2,86	0,95	0,95
HC 98/0413	6,66	5,71	6,67	5,71
HC 99/0027	3,81	4,76	0	3,81
HC 99/0342	1,90	0	0	0
HC 99/0363	0	0	0	0

CD1a

A média de células CD1a+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que desenvolveram lesões herpéticas foi respectivamente 26,03/mm² e 3,9/mm na LA; 19,68/mm² e 2,95/mm

na LM; 15,87/mm² e 2,38/mm na LP; 23,49/mm² e 3,52/mm na LL (tabelas 30 e 31).

Tabela 30. Células CD1a+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ com herpes.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0487	0	0	6,35	0
HC 97/0535	19,05	6,35	6,35	38,10
HC 97/0783	25,40	38,10	25,40	120,63
HC 97/0904	38,10	25,40	19,05	25,39
HC 97/1320	12,70	12,70	12,70	12,70
HC 98/0072	19,05	12,70	31,75	12,70
HC 98/0413	44,44	19,05	19,05	19,05
HC 99/0027	57,14	44,44	0	6,35
HC 99/0342	0	6,35	0	0
HC 99/0363	44,44	31,75	38,1	0

Tabela 31. Células CD1a+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ com herpes.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0487	0	0	0,95	0
HC 97/0535	2,86	0,95	0,95	5,71
HC 97/0783	3,81	5,71	3,81	18,1
HC 97/0904	5,71	3,81	2,86	3,81
HC 97/1320	1,90	1,90	1,90	1,90
HC 98/0072	2,86	1,90	4,76	1,90
HC 98/0413	6,67	2,86	2,86	2,85
HC 99/0027	8,57	6,67	0	0,95
HC 99/0342	0	0,95	0	0
HC 99/0363	6,67	4,76	5,71	0

CD83

A média de células CD83+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que desenvolveram lesões herpéticas foi respectivamente 3,81/mm² e 0,57/mm na LA; 4,44/mm² e 0,67/mm na LM; 7,62/mm² e 1,14/mm na LP; 8,25/mm² e 1,24/mm na LL (tabelas 32 e 33; figura 11).

Tabela 32. Células CD83+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ com herpes.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0487	0	0	6,35	6,35
HC 97/0535	6,35	6,35	6,35	0
HC 97/0783	6,35	6,35	12,70	6,35
HC 97/0904	6,35	6,35	12,70	19,05
HC 97/1320	0	0	0	0
HC 98/0072	0	0	6,35	0
HC 98/0413	6,35	6,35	6,35	25,40
HC 99/0027	6,35	12,70	12,70	19,05
HC 99/0342	6,35	6,35	6,35	6,35
HC 99/0363	0	0	6,35	0

Tabela 33. Células CD83+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ com herpes.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0487	0	0	0,95	0,95
HC 97/0535	0,95	0,95	0,95	0
HC 97/0783	0,95	0,95	1,90	0,95
HC 97/0904	0,95	0,95	1,90	2,86
HC 97/1320	0	0	0	0
HC 98/0072	0	0	0,95	0
HC 98/0413	0,95	0,95	0,95	3,81
HC 99/0027	0,95	1,9	1,90	2,86
HC 99/0342	0,95	0,95	0,95	0,95
HC 99/0363	0	0	0,95	0

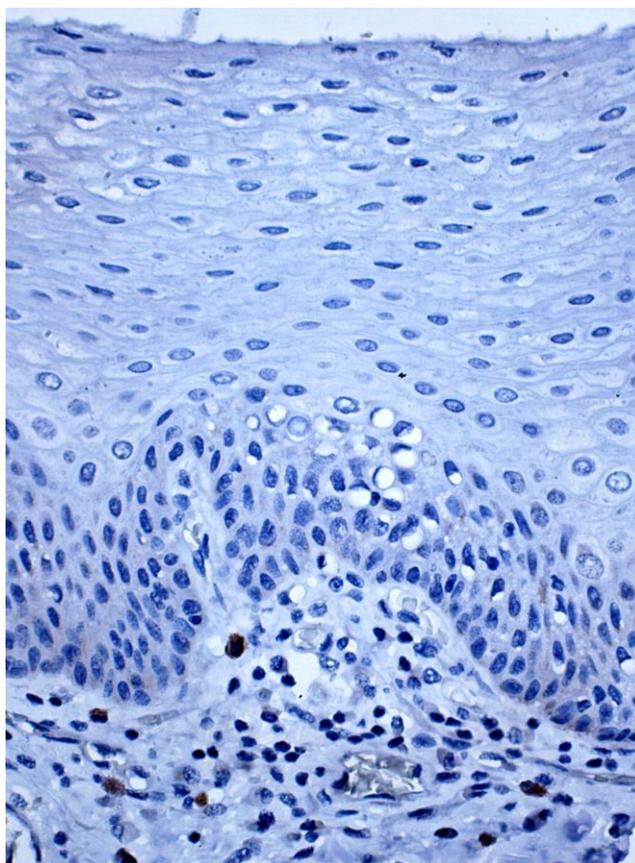


Figura 11. Presença de algumas células CD83+ (dendríticas) na lâmina própria e ausência de CL no epitélio da LP de paciente HIV+ com herpes lingual (400x).

5.2.4 Grupo HIV positivo com leucoplasia pilosa oral

A tabela 34 mostra os dados dos 10 pacientes do grupo HIV positivo com leucoplasia pilosa oral autopsiados em relação ao gênero, idade, *causa mortis* e os principais achados sistêmicos dos prontuários. Das 10 autópsias realizadas no SVOC da FMUSP, 9 pacientes (90%) eram do gênero masculino e 1 paciente (10%) do gênero feminino. A relação homem: mulher foi de 9:1. A média de idade foi de 35,60 anos \pm 10,91 (mínimo de 15 anos e máximo de 51 anos).

Tabela 34. Gênero, idade, *causa mortis* e principais patologias presentes nos prontuários dos pacientes do grupo HIV+ com LPO.

Registro (caso)	Gênero	Idade (anos)	Causa mortis	Patologias presentes
HC 97/0107	M	41	Broncopneumonia	Tuberculose disseminada; broncopneumonia bilateral
HC 97/0327	F	47	Micobacteriose	Micobacteriose; meningioma
HC 97/0362	M	30	Síndrome da angústia respiratória do adulto	Tuberculose pulmonar; neurotoxoplasmose
HC 97/0485	M	40	Pneumonia por sarampo	Caquexia; infecções oportunistas
HC 97/0513	M	15	Aspergilose disseminada	Aspergilose disseminada; pneumocistose pulmonar
HC 97/0889	M	38	Insuficiência respiratória	Neurotoxoplasmose; broncopneumonia; CMV supra-renal
HC 97/0931	M	41	Choque séptico	Criptococose; choque séptico; neurotoxoplasmose
HC 97/1346	M	27	Neurotuberculose	Tuberculose disseminada; CMV
HC 98/0426	M	26	Insuficiência respiratória	Pneumonia intersticial; derrame pleural; tuberculose ganglionar
HC 99/0307	M	51	Insuficiência respiratória aguda	Caquexia; CMV

A tabela 35 mostra as regiões da língua afetadas pela LPO. As localizações mais afetadas foram a LL (80%) seguida pela LA (10%) e LP (10%). Nenhum caso de leucoplasia pilosa oral foi detectada na LM no presente grupo.

Tabela 35. Regiões da língua afetadas pela LPO.

Registro (caso)	Regiões da língua afetadas pela LPO
HC 97/0107	LP
HC 97/0327	LL
HC 97/0362	LL
HC 97/0485	LA
HC 97/0513	LL
HC 97/0889	LL
HC 97/0931	LL
HC 97/1346	LL
HC 98/0426	LL
HC 99/0307	LL

Imunofenotipagem de linfócitos T em pacientes HIV+ com LPO

A média de linfócitos T CD4+ nos pacientes que desenvolveram leucoplasia pilosa oral foi de 57,9 cels/μL. O valor mínimo foi de 0 cels/μL e o máximo de 136 cels/μL. A média da razão CD4/CD8 foi de 0,19 (tabela 36).

Tabela 36. Análise da Imunofenotipagem de linfócitos T CD4+ (cels/μL), T CD8+ (cels/μL) e razão CD4/CD8 dos pacientes com LPO.

Registro (caso)	CD4 Absoluto	CD8	Razão CD4/CD8
HC 97/0107	41 cels/μL	1090 cels/μL	0,04
HC 97/0327	13 cels/μL	56 cels/μL	0,24
HC 97/0362	67 cels/μL	937 cels/μL	0,07
HC 97/0485	0 cels/μL	128 cels/μL	0,00
HC 97/0513	47 cels/μL	348 cels/μL	0,13
HC 97/0889	74 cels/μL	755 cels/μL	0,10
HC 97/0931	6 cels/μL	48 cels/μL	0,13
HC 97/1346	123 cels/μL	267 cels/μL	0,46
HC 98/0426	72 cels/μL	430 cels/μL	0,17
HC 99/0307	136 cels/μL	216 cels/μL	0,63

Resultados da análise imunoistoquímica para os anticorpos HLA-DR, CD1a e CD83 nos casos de LPO em pacientes autopsiados com AIDS

HLA-DR

A média de células HLA-DR+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que desenvolveram leucoplasia pilosa oral foi respectivamente 36,19/mm² e 5,43/mm na LA; 43,17/mm² e 6,47/mm na LM; 34,92/mm² e 5,24/mm na LP; 33,01/mm² e 4,95/mm na LL (tabelas 37 e 38; figura 12).

Tabela 37. Células HLA-DR+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ com leucoplasia pilosa oral.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0107	38,10	19,05	38,10	12,70
HC 97/0327	63,49	50,79	57,14	101,60
HC 97/0362	12,70	12,70	0	6,35
HC 97/0485	63,49	63,49	25,40	12,70
HC 97/0513	6,35	0	6,35	0
HC 97/0889	25,40	101,60	57,14	50,79
HC 97/0931	31,75	63,49	50,79	19,04
HC 97/1346	25,40	25,40	38,10	76,19
HC 98/0426	19,05	38,10	25,40	19,04
HC 99/0307	76,19	57,14	50,79	31,74

Tabela 38. Células HLA-DR+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ com leucoplasia pilosa oral.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0107	5,71	2,85	5,71	1,90
HC 97/0327	9,52	7,61	8,57	15,24
HC 97/0362	1,90	1,90	0	0,95
HC 97/0485	9,52	9,52	3,81	1,90
HC 97/0513	0,95	0	0,95	0
HC 97/0889	3,81	15,24	8,57	7,61
HC 97/0931	4,76	9,52	7,62	2,85
HC 97/1346	3,81	3,81	5,71	11,43
HC 98/0426	2,85	5,71	3,81	2,85
HC 99/0307	11,43	8,57	7,62	4,76

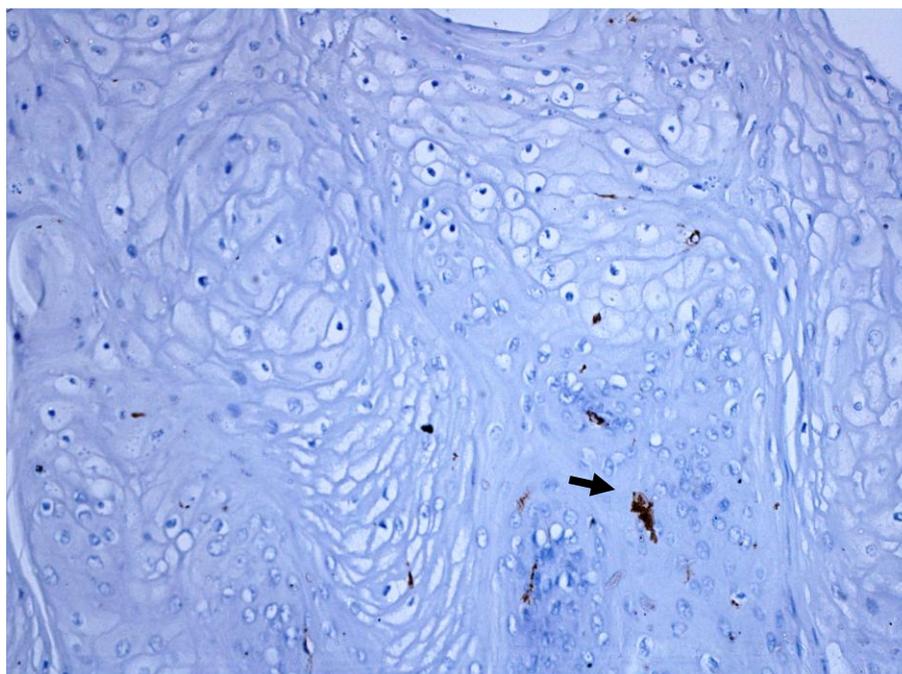


Figura 12. Poucas células HLA-DR+ (seta) na região de LA de paciente HIV+ com LPO (200x).

CD1a

A média de células CD1a+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que desenvolveram leucoplasia pilosa oral foi respectivamente 6,98/mm² e 1,05/mm na LA; 8,25/mm² e 1,24/mm na LM; 5,71/mm² e 0,86/mm na LP; 5,08/mm² e 0,76/mm na LL (tabelas 39 e 40).

Tabela 39. Células CD1a+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ com leucoplasia pilosa oral.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0107	6,35	19,05	0	6,35
HC 97/0327	0	0	0	0
HC 97/0362	12,70	31,75	6,35	0
HC 97/0485	12,70	6,35	0	6,35
HC 97/0513	0	6,35	6,35	0
HC 97/0889	6,35	0	0	6,35
HC 97/0931	19,05	12,70	19,05	6,35
HC 97/1346	6,35	6,35	12,70	12,70
HC 98/0426	6,35	0	12,70	0
HC 99/0307	0	0	0	12,70

Tabela 40. Células CD1a+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ com leucoplasia pilosa oral.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0107	0,95	2,86	0	0,95
HC 97/0327	0	0	0	0
HC 97/0362	1,90	4,76	0,95	0
HC 97/0485	1,90	0,95	0	0,95
HC 97/0513	0	0,95	0,95	0
HC 97/0889	0,95	0	0	0,95
HC 97/0931	2,86	1,90	2,86	0,95
HC 97/1346	0,95	0,95	1,90	1,90
HC 98/0426	0,95	0	1,90	0
HC 99/0307	0	0	0	1,90

CD83

A média de células CD83+ por área epitelial e por comprimento de membrana basal na língua de pacientes HIV+ que desenvolveram leucoplasia pilosa oral foi respectivamente 6,98/mm² e 1,05/mm na LA; 6,35/mm² e 0,95/mm na LM; 3,17/mm² e 0,48/mm na LP; 3,81/mm² e 0,57/mm na LL (tabelas 41 e 42).

Tabela 41. Células CD83+ quantificadas em mm² por área epitelial em cada região da língua em pacientes HIV+ com leucoplasia pilosa oral.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0107	0	6,35	0	0
HC 97/0327	0	0	0	0
HC 97/0362	0	0	0	0
HC 97/0485	6,35	6,35	6,35	0
HC 97/0513	6,35	12,70	0	6,35
HC 97/0889	12,70	0	6,35	12,70
HC 97/0931	6,35	19,05	0	6,35
HC 97/1346	6,35	6,35	0	0
HC 98/0426	25,40	6,35	12,70	6,35
HC 99/0307	6,35	6,35	6,35	6,35

Tabela 42. Células CD83+ quantificadas em mm por comprimento de membrana basal em cada região da língua em pacientes HIV+ com leucoplasia pilosa oral.

CASO	LA	LM	LP	LL
HC 97/0107	0	0,95	0	0
HC 97/0327	0	0	0	0
HC 97/0362	0	0	0	0
HC 97/0485	0,95	0,95	0,95	0
HC 97/0513	0,95	1,90	0	0,95
HC 97/0889	1,90	0	0,95	1,90
HC 97/0931	0,95	2,86	0	0,95
HC 97/1346	0,95	0,95	0	0
HC 98/0426	3,81	0,95	1,90	0,95
HC 99/0307	0,95	0,95	0,95	0,95

5.3 RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE OS GRUPOS

Razão CD4/CD8 entre os grupos com pacientes HIV+

Diante do gráfico 1 foi possível observar a razão CD4/CD8 entre os quatro grupos de pacientes HIV+ contida na faixa entre 0 e 0,5 e constatar homogeneidade entre os grupos analisados ($p=0,587$).

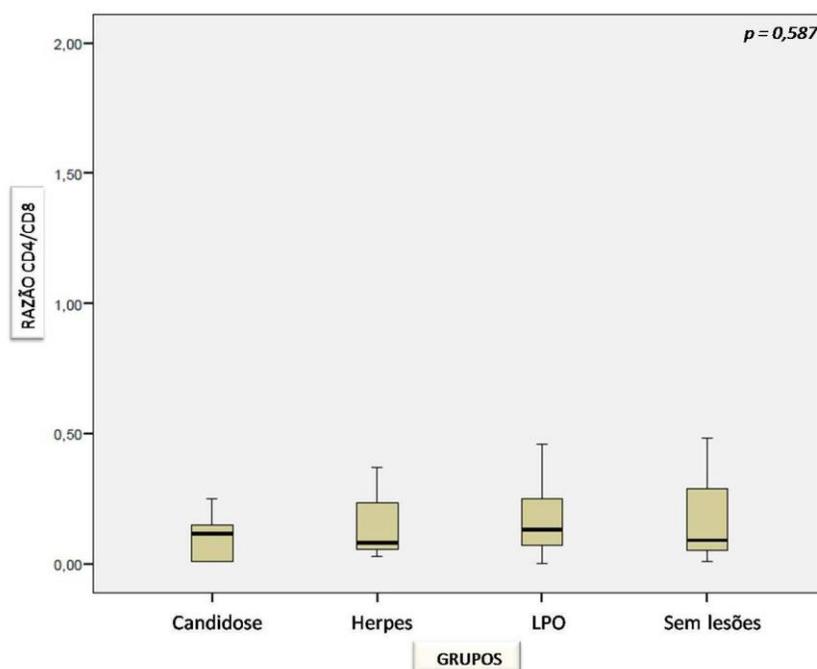


Gráfico 1. Razão CD4/CD8 nos grupos de pacientes HIV+.

Relação entre a marcação HLA-DR+ com os grupos estudados

A média da densidade das CL coradas para HLA-DR em todas as regiões da língua no grupo HIV+ com candidose foi de $14,12/\text{mm}^2$ de epitélio, já no grupo HIV+ com lesões herpéticas foi $20/\text{mm}^2$, grupo com leucoplasia pilosa oral $36,82/\text{mm}^2$ e no grupo HIV+ sem lesões em língua $18,73/\text{mm}^2$. Com relação ao grupo controle a média foi de $60,52/\text{mm}^2$ (gráfico 2). Houve uma diferença

estatística expressiva na quantificação das CL com o anticorpo HLA-DR nos pacientes com AIDS em relação aos pacientes do grupo controle ($p < 0,001$).

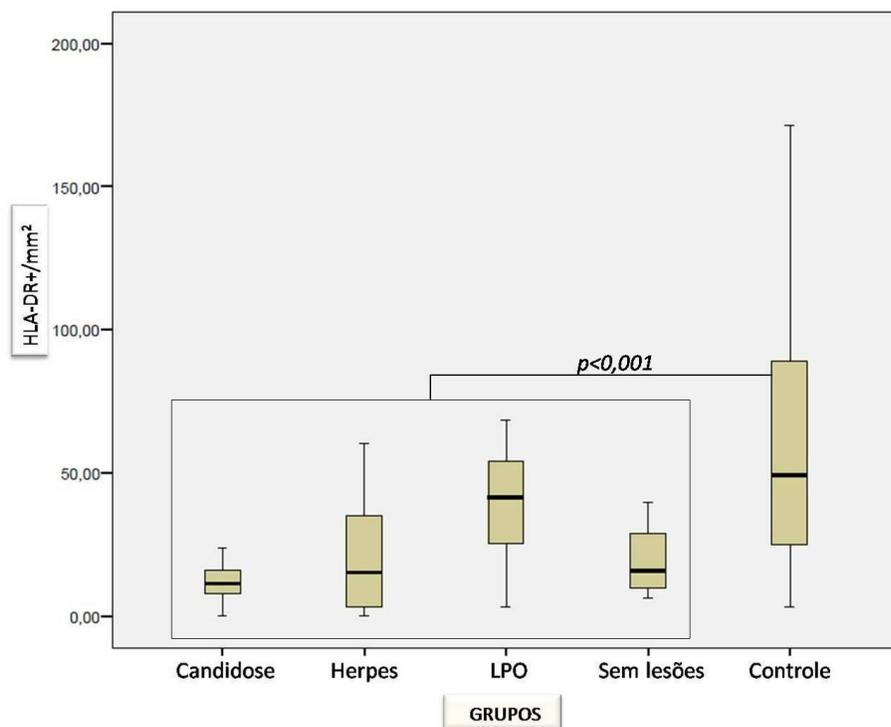


Gráfico 2. Relação comparativa de células HLA-DR+ entre todos os grupos.

Relação com a marcação CD1a+ entre os grupos estudados

A média da densidade das CL em todas as regiões da língua utilizando o anticorpo CD1a no grupo com HIV+ que desenvolveu lesões fúngicas em língua foi de 26,18/mm² de epitélio, grupo com HIV+ que desenvolveu lesões herpéticas 21,26/mm², grupo que desenvolveu leucoplasia pilosa oral 6,50/mm² e no grupo que não desenvolveu lesões em língua 13,49/mm². Com relação ao grupo controle a média foi de 203,65/mm² (gráfico 3). Houve uma diferença estatística expressiva na quantificação das CL com o anticorpo CD1a nos pacientes com AIDS em relação aos pacientes do grupo controle ($p < 0,001$).

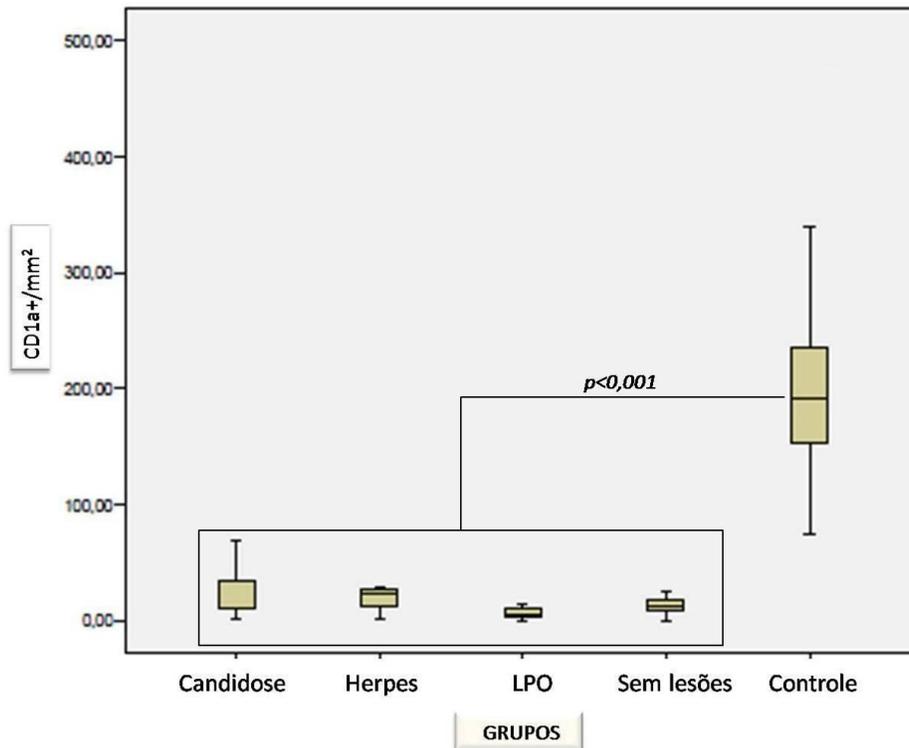


Gráfico 3. Relação comparativa de células CD1a+ em todos os grupos.

Relação entre a marcação CD83+ entre os grupos estudados

A média da densidade das CL em todas as regiões da língua utilizando o anticorpo CD83 no grupo com HIV+ que desenvolveu lesões fúngicas em língua foi de 9,36/mm² de epitélio, grupo com HIV+ que desenvolveu lesões herpéticas 6,03/mm², grupo que desenvolveu leucoplasia pilosa oral 5,07/mm² e no grupo que não desenvolveu lesões em língua 6,03/mm². Com relação ao grupo controle a média foi de 67,35/mm² (gráfico 4). Houve uma diferença estatística expressiva na quantificação das CL com o anticorpo CD83 nos pacientes com AIDS em relação aos pacientes do grupo controle (p<0,001).

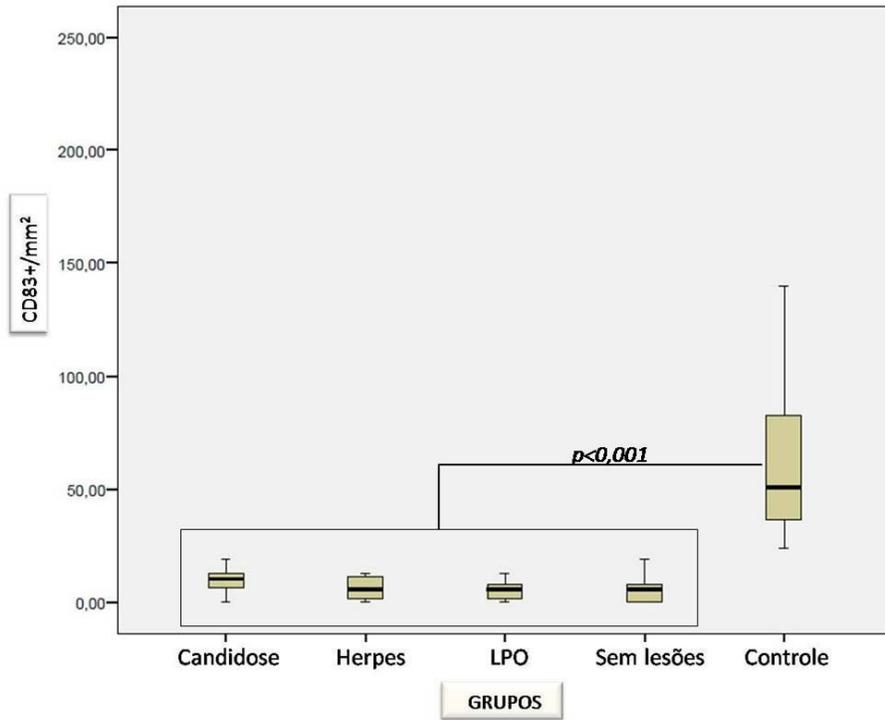


Gráfico 4. Relação comparativa de células CD83+ em todos os grupos.

6 DISCUSSÃO

Os pacientes incluídos no presente estudo e que fizeram parte dos grupos de pacientes autopsiados com AIDS apresentaram idade média de 36,27 anos e acometeram mais homens do que mulheres (2,63:1). Em relação aos pacientes do grupo controle, a idade média foi de 66,17 anos e a relação homem:mulher foi de 1,55:1. De acordo com o Ministério da Saúde (2009), a razão entre os gêneros de pacientes infectados pelo HIV vem diminuindo de forma progressiva. Em 1985, havia 15 casos da doença em homens para 1 mulher. Atualmente, a relação é de 1,5 para 1. Na faixa etária de 13 a 19 anos, houve inversão na razão de gêneros a partir de 1998. Em ambos os gêneros, a maior parte dos casos concentra-se na faixa etária de 25 a 49 anos. Porém, nos últimos anos, tem-se verificado aumento percentual de casos na população acima de 50 anos, em ambos os sexos.

As principais causas de mortes encontradas nos pacientes autopsiados com AIDS foram choque séptico (30%), broncopneumonia (20%), insuficiência respiratória (12,5%) e tuberculose (10%). Estes dados confirmam a importância das infecções bacterianas nos óbitos dos pacientes com AIDS. Já no grupo controle foram observadas as seguintes causas de mortes: choque séptico (21,73%), broncopneumonia (13,04%), infarto agudo do miocárdio (8,69%) e acidente vascular cerebral (8,69%), sendo a hipertensão arterial e a aterosclerose os principais achados sistêmicos (47,82%), em conformidade com os dados da OMS (2010) que apontam as doenças cardiovasculares como as principais causadoras de mortes no mundo.

Após a introdução da terapia antirretroviral, tem sido relatado um aumento na incidência do diabetes melito e doenças cardiovasculares nos pacientes portadores do HIV (Sackoff *et al.*, 2006; Serraino *et al.*, 2010). Fatores de risco tradicionais como tabagismo, idade, obesidade e duração da infecção pelo HIV são os principais fatores responsáveis por estas mudanças (Palella *et al.*, 2006; Butt *et al.*, 2009).

No presente estudo, os pacientes com candidose lingual apresentaram uma contagem média de linfócitos T CD4+ de 37 células/ μ L, correspondendo aos achados de Hung (2005) e Bravo (2006) que relataram o aparecimento de candidose oral em pacientes HIV+ quando a contagem de linfócitos T CD4+ encontrou-se abaixo de 200 células/ μ L, sendo o grau de imunodeficiência determinante na recorrência e severidade da infecção micótica. A principal localização da língua afetada pela candidose no grupo HIV+ com lesões fúngicas foi a LL (44,44%) seguida pela LA (27,77%), LM (16,66%) e LP (11,11%). Já Leonard *et al.* (1997) em estudo de oito casos de candidose oral em pacientes com AIDS identificou 62,5% das lesões em LM e 37,5% em LL.

Com relação ao grupo de pacientes HIV+ e com lesões herpéticas em língua foi possível observar contagem média de linfócitos T CD4+ de 111 células/ μ L e as principais áreas da língua afetadas foram a LA e a LP com 31,57% cada, seguida pela LL (21,05%) e LM (15,78%). Estes achados não correspondem às observações de Margiotta *et al.* (1999) que encontraram uma maior prevalência de lesões virais (VHS e HPV) em pacientes que apresentaram nível de linfócitos T CD4+ > 200 células/ μ L.

Em conformidade com Itin & Lautenschlager (1997) que associaram a presença da LPO com uma contagem de linfócitos T CD4+ menor que 300 células/ μ L, foi observada na presente pesquisa uma contagem média de linfócitos T CD4+ de 57,9 células/ μ L nos pacientes com HIV+ portadores de leucoplasia pilosa oral. Dias *et al.* (2000) relataram que a borda lateral de língua foi o sítio mais afetado pela LPO em pacientes portadores do vírus HIV, resultados que são similares aos encontrados no grupo HIV+ com LPO (LL foi afetada em 80% dos casos).

Não houve estatisticamente diferença na densidade das CL entre o grupo HIV+ com LPO e o grupo HIV+ sem lesões em língua nos três anticorpos utilizados (CD1a, $p=0,786$; CD83, $p=0,952$ e HLA-DR, $p=0,714$). Mesmo no grupo HIV+ afetado pela LPO, e a LL sendo a região acometida em 80% dos casos, não

foi notada diferença estatística entre a contagem de CL na LL em relação às demais regiões da língua como LA, LM e LP ($p > 0,742$).

Riccardi *et al.* (1990) e Pimpinelli *et al.* (1991) afirmaram que a LPO associada ao HIV é caracterizada por uma marcante redução na contagem de células de Langerhans, quando comparada com o número de células no epitélio oral não envolvido do mesmo sujeito ou de sujeitos infectados por HIV controles.

Em estudo realizado por Katou *et al.* (1999) em tecidos orais inflamados e com infecções geradas pela *Candida albicans*, notaram CL CD1a+ aumentadas no epitélio e diminuídas na lâmina própria enquanto células HLA-DR+ diminuídas no epitélio e aumentadas na lâmina própria, coincidindo, em relação ao nosso estudo, aos maiores índices numéricos obtidos pela marcação de CL CD1a+ no grupo HIV+ com candidose, no epitélio lingual, em relação à marcação das células HLA-DR+. Ahmed *et al.* (2007) observaram em infecções por *Candida albicans* que as CL estavam concentradas em regiões mais superiores do epitélio. Após envolvimento do patógeno pelas CL, uma maior concentração na lâmina própria foi notada devido à migração dessas células. Tal fato explica a razão da distribuição pouco uniforme ao longo do epitélio lingual das CL analisadas tanto no grupo HIV+ com candidose como nos demais grupos HIV+ acometidos por herpes ou LPO.

Além de células dendríticas maduras, CD83 é expressa por monócitos e macrófagos (Weiping *et al.*, 2005). Kozlow *et al.* (1993) e Hock *et al.* (2001) relataram a expressão de CD83 por células humanas B ativadas que também são induzidas por monócitos CD2+/CD14+ após ativação com IFN- α (Di Pucchio *et al.*, 2003). As células T ativadas também podem expressar CD83 (Cramer *et al.*, 2000; McKinsey *et al.*, 2000). Devido à característica do anticorpo CD83 expressar CD com fenótipo maturo (Fahrbach *et al.*, 2007), explica o fato de quantificarmos uma menor densidade de células CD83+ em todos os grupos com e sem AIDS quando comparamos às densidades das células imunomarcadas por HLA-DR+ e CD1a+, caracterizadas pela expressão de CL fenotipicamente imaturas. Além disso, o HLA-DR reage com linfócitos B, monócitos, macrófagos e células T ativadas (Klareskog *et al.*, 1981; Sontheimer *et al.*, 1986; Saada *et al.*, 2006).

O grau de maturação interfere na morfologia e na localização das CL no interior do epitélio (Kovalenko *et al.*, 2009). Tal fato pode ser observado pelo aspecto mais ovóide das CL CD83+ e maior concentração destas junto à camada basal.

Daniels (1984) utilizaram a técnica histoquímica da ATPase modificada e imunofluorescência indireta com o anticorpo monoclonal OKT6 (CD1) para a identificação e contagem das células de Langerhans em diferentes sítios de mucosas orais normais, incluindo língua, provenientes de pacientes *post mortem*. O autor encontrou uma variação entre 160 e 550 CL/mm² e menor densidade em mucosa oral ceratinizada. Em nossa pesquisa, as CL nas línguas do grupo controle possuíram uma média de 203,65 CL/mm² de epitélio, via imunomarcagem com o anticorpo primário CD1a, e a concentração das CL CD1a+ no interior do epitélio não foi influenciada pelo grau de ceratinização.

Alguns estudos têm utilizado material de autópsia para análise das células de Langerhans da mucosa oral. Dois estudos relataram não haver diferença significativa entre a antigenicidade de cadáveres e tecidos vivos (Daniels, 1984; Cruchley *et al.*, 1989). No entanto, Barrett *et al.* (1994) afirmaram existir diferenças significativas na contagem das CL em mucosa lingual de indivíduos vivos quando comparada a mucosa lingual obtida post mortem.

Cruchley *et al.* (1989) utilizaram os anticorpos CD1, HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP para identificação das CL em tecidos de mucosa oral criopreservados. No dorso lingual houve maiores densidades de CL (28,3CL/comprimento de membrana basal em mm) que na borda lateral (17,6), palato duro (17,6) e assoalho bucal (16,7) e não houve diferenças significativas nas células marcadas pelos diferentes anticorpos utilizados. Em nosso estudo, considerando também a metodologia de contagem das CL por comprimento de membrana basal e imunomarcagem com o anticorpo HLA-DR, obtivemos uma média de 9,07 CL/mm de membrana basal (LA: 10,22CL/mm; LM: 9,10CL/mm; LP: 9,44CL/mm e LL: 7,53CL/mm) nos 23 pacientes do grupo controle sem diferença estatística entre as diferentes regiões da língua (p=0,742). Com os demais anticorpos utilizados, também não foram observadas

diferenças estatísticas na quantidade de CL/mm entre as diferentes regiões linguais (CD1a, $p=0,334$; CD83, $p=0,986$).

Chou *et al.* (2000) estudaram a expressão de CL em biópsias de línguas afetadas pela LPO em oito pacientes portadores do HIV e dois pacientes HIV-voluntários e encontraram uma correlação entre depleção das CL, aumento da carga viral e presença de LPO. Foram utilizados os marcadores CD1a e HLA-DR para a identificação das CL. Não houve diferença numérica entre as células CD1a+ e HLA-DR+ no interior do epitélio em todas as amostras, com índice superior a 300 CL/mm² nos pacientes HIV- e abaixo de 50 CL/mm² nos pacientes HIV+. O efeito citopático foi postulado como instrumento na patogênese das doenças infecciosas e inflamatórias associadas ao HIV. Testes *in vitro* demonstraram que CL expostas ao HIV ativam linfócitos T citotóxicos contra elas próprias contribuindo, assim, para a sua redução. Conseqüentemente, a depleção de CL, induzida pela ativação de linfócitos T citotóxicos *in vivo*, poderia alterar a imunidade local e permitir a colonização e o desenvolvimento de lesões virais e fúngicas. Em relação ao nosso estudo, notou-se diferença na marcação das CL pelos marcadores CD1a e HLA-DR tanto no grupo controle como nos grupos portadores do HIV. Foi constatado no grupo controle uma média de células CD1a+ e HLA-DR+ por área epitelial lingual respectivamente 203,65/mm² vs 60,52/mm². No grupo HIV+ com lesões fúngicas 26,18/mm² vs 14,12/mm²; no grupo HIV+ com lesões herpéticas 21,26/mm² vs 20/mm²; no grupo HIV+ com LPO 6,5/mm² vs 36,82/mm² e no grupo HIV+ sem lesões em língua 13,49/mm² vs 18,73/mm². Para o anticorpo CD1a notamos além de índices numéricos superiores aos demais anticorpos utilizados (HLA-DR e CD83) um melhor padrão de marcação membrânico e citoplasmático.

Langerina é especialmente expressa pelas CL e induzem a formação dos grânulos de Birbeck. Estas são organelas citoplasmáticas específicas das CL e podem estar envolvidas no processamento antigênico (Hunger, 2004). Assim, a inibição da langerina confere as CL a capacidade em transmitir o HIV-1 às células T (Witte *et al.*, 2007). Na pele e mucosa, as CL residem no estado imaturo. Assim que entra em contato com antígenos ou em resposta a outras estimulações, as CL

migram para drenarem nos linfonodos. Nos linfonodos, as CL são presumidamente reguladas por repostas imunes promovendo a imunidade ou tolerância. A maneira como as CL fazem isto ainda é pobremente compreendida (Kissenpferning & Malissen, 2006), em particular, não existe uma evidência direta que as CL transportem os antígenos virais para os linfonodos para ativar a específica resposta das células T (Schwartz, 2007). No entanto, a langerina foi comparada com CD-SIGN, uma lectina tipo C expressa em certas células dendríticas dérmicas, porém não em CL fenotipicamente consideradas imaturas. CD-SIGN liga-se ao gp120 do HIV, capturando-o e facilitando a transmissão para linfócitos CD4+. Isto foi geralmente assumido que a langerina desempenhe a mesma tarefa que o CD-SIGN (Kawamura *et al.*, 2005; Moris *et al.*, 2006)

Witte *et al.* (2007) relataram que a langerina desempenha um papel completamente diferente nas CL. Os autores bloquearam a langerina de CL provenientes da pele. Análise de microscopia eletrônica, combinada com outras técnicas, demonstrou que o HIV é capturado pela langerina, internalizado no interior dos grânulos de Birbeck e finalmente degradado. Os autores concluíram que as CL exercem um papel de barreira contra o HIV ao invés de mediar a transmissão do vírus.

Mudanças citopáticas das CL têm sido associadas à patogênese de doenças inflamatórias e infecciosas da pele associadas ao HIV (Stingl *et al.*, 1990; Blauvelt & Katz, 1995). Esta condição foi testada *in vitro* e mostrou que as CL expostas ao HIV poderiam estimular a resposta citotóxica de células T, resultando na lise de células dendríticas ou diminuição das CL com perda de seus dendritos (Knight *et al.*, 1995; Macatonia *et al.*, 1987; Shah *et al.*, 1985).

Chou *et al.* (2000) sugeriram que as CL pudessem desempenhar um papel na transmissão do HIV para as células T. Por outro lado, existe a possibilidade das CL da mucosa oral adquirirem o HIV durante a migração de precursores da medula óssea via sangue periférico, primeiro para a área submucosa e então para o epitélio. Portanto, a infecção das CL pelo HIV pode

ocorrer tanto por contato com fontes externas em contato com a mucosa como por fontes internas através de precursores de CL infectadas pelo HIV.

A forma como as CD são infectadas ainda é controverso e não há evidências conclusivas que estas células possam funcionar como um reservatório para agentes virais (Blankson *et al.*, 2002).

A produção de α -defensinas1-3 pelas CD imaturas em pacientes infectados pelo HIV e seu impacto na progressão da doença foram estudados por Rodríguez-García *et al.* (2010). Os autores revelaram que as CD imaturas de pacientes HIV+ produziram maiores níveis de α -defensinas1-3 que em pacientes não infectados e estes altos níveis estavam associados com um melhor controle da infecção pelo HIV, positiva contagem de células T CD4 e menor progressão da doença.

A infecção do organismo pelo HIV caracteriza-se pela seletiva depleção de linfócitos T CD4, sugerindo um tropismo específico e efeito citopático desse vírus para com essa subclasse de células T. Em adição aos linfócitos T e monócitos-macrófagos, outras células como as pertencentes à família dendrítica, células de Langerhans e foliculares, também têm sido relatado na literatura como possíveis alvos de infecção do HIV (Chou *et al.*, 2000). Tais achados puderam ser constatados em nosso estudo pela significativa diminuição na densidade das CL nos grupos HIV+ em relação ao grupo HIV- com todos os anticorpos utilizados ($p < 0,001$) independente das infecções oportunistas presentes.

As lesões orais que estão fortemente associadas com HIV, como LPO, candidose oral, sarcoma de Kaposi e doenças periodontais estão principalmente relacionadas com a redução na contagem de células CD4+ (Autran *et al.*, 1997; Foudraine *et al.*, 1999). A recente redução na prevalência destas lesões deve-se a introdução de terapias antirretrovirais, especialmente a HAART que restaura a contagem de células CD4, e estes linfócitos CD4+ são importantes na defesa do hospedeiro contra organismos oportunistas como o vírus Epstein-Barr, agente etiológico da LPO, e espécies de *Candida* (Greenspan *et al.*, 1985; Margiotta *et al.*, 1999).

Embora a literatura geralmente associe as CL com infecções da mucosa oral, não percebemos interferência das CL nas infecções oportunistas em pacientes portadores do vírus HIV em estágio avançado e acreditamos no potencial do próprio HIV na depleção das CL e como principal fator responsável no aparecimento de infecções orais em virtude da depleção de linfócitos T CD4+.

7 CONCLUSÕES

- Houve uma significativa diminuição na densidade das CL em todos os grupos com AIDS em relação ao grupo sem AIDS;
- Não ocorreu diferença estatisticamente significativa na densidade das CL entre os pacientes com AIDS sem lesões orais e os demais grupos com AIDS e lesões orais oportunistas;
- A distribuição das CL entre as regiões linguais LA, LM, LP e LL foi semelhante tanto nos grupos com AIDS como no grupo controle.

REFERÊNCIAS*

Abel SN, Cleveland JL, Glick M, Phelan JA, Ramos-Gomez F, Rubin M. Principles of dental management for the HIV/AIDS patient. New York: Dental Alliance for AIDS/HIV Care (DAAC); 1999.

Ahmed A, Riina R, Jarkko H, Arzu B, Yrjo K. A possible CD1a Langerhans cell–mast cell interaction in chronic hyperplastic candidosis. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36: 329–36.

Ardavin C, Martinez del Hoyo G, Martin P, Anjuère F, Arias CF, Marin AR *et al.* Origin and differentiation of dendritic cells. *Trends Immunol* 2001; 22(12): 691-700.

Athanasis-Platsis S, Savage NW, Winning TA, Walsh LJ. Induction of the CD1a Langerhans cell marker on human monocytes. *Arch Oral Biol.* 1995; 40(2): 157-60.

Augenbraun M, Feldman J, Chirgwin K, Zenilman J, Clarke L, DeHovitz J *et al.* Increased genital shedding of herpes-simplex virus type-2 in HIV-positive women. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 845-7.

Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, Staland A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes-simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet.* 1991; 337: 189-92.

Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R *et al.* Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science.* 1997; 277: 112-6.

Babi LFS. Las células de Langerhans en la inmunidad cutânea con especial referencia a la dermatitis atópica. *Acta Dermatol.* 1998; 3: 173-81.

Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998; 392(19): 245-252.

Barrett AW, Beynon AD, Reid DJ. A comparative study on tissue processing procedures for the immunohistochemical investigation of oral mucosal Langerhans cells. *Histochem J.* 1994; 26(2): 134-41.

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseadas na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Becker J, Ulrich P, Kunze R, Gelderblom H, Langford A, Reichart P. Immunohistochemical detection of HIV structural proteins and distribution of T-lymphocytes and Langerhans cells in the oral mucosa of HIV-infected patients. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1988; 412: 413–9.

Bera V, Bull D, Darby S, Weller I, Carne C, Beecham M *et al.* Risk of Kaposi's sarcoma and sexual practices associated with faecal contact in homosexual or bisexual men with AIDS. *Lancet.* 1992; 339:632-35.

Bergfelt L, Emilson A, Lindberg M, Scheynius A. Quantitative and 3-dimensional analysis of Langerhans cells in basal cell carcinoma. A comparative study using light microscopy and confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol.* 1994; 130: 273–80.

Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. *Oral Anatomy, Histology and Embriology.* 3 ed. Mosby; 2004. p. 5-7.

Bjorck P, Kincade PW. CD19+ pro-B cells can give rise to dendritic cells *in vitro*. *J Immunol.* 1998; 161: 5795-99.

Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med.* 2002. 53:557–93

Blauvelt A, Clerici M, Lucey DR, Steinberg SM, Yarchoan R, Walker R *et al.* Functional studies of epidermal Langerhans cells and blood monocytes in HIV-infected persons. *J Immunol.* 1995; 154: 3506–15.

Blauvelt A, Katz SI. The skin as target, vector, and effector organ in human immunodeficiency virus disease. *J Invest Dermatol.* 1995; 105: 122s–6s.

Bongiorno MR, Pistone G, Giorgi V, Aricò M. Clinical and immunohistochemical evaluation of the vulvar Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Ther.* 2008; 21: 15s–20s.

Bravo IM, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V *et al.* Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in Venezuelan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11: E33-9.

Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases: dissectors of the immune system. *Immunol Rev.* 2002; 185: 206.

Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Simberkoff M, Goetz BM *et al.* Veterans Aging Cohort Study: HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS.* 2009; 23: 1227-34.

Campo J, Del Romero J, Castilla J, Garcia S, Rodriguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med.* 2002; 31: 5-10.

Cao W, Liu YJ. Innate immune functions of plasmacytoid dendritic cells. *Curr Opin Immunol.* 2007; 19(1): 24-30.

Cauda R, Tacconelli E, Tumbarello M, Morace G, De Bernardis F, Torosantucci A *et al.* Role of protease inhibitors in preventing recurrent oral candidosis in patients with HIV infection: a prospective case control study. *J AIDS.* 1999; 21: 20–25.

Cayabyab M, Rohne D, Pollakis G, Messele T, Abebe A, Moghadam-Etmad B *et al.* Rapid CD4+ T-lymphocyte depletion in rhesus monkeys infected with a simian-human immunodeficiency virus expressing the envelope glycoproteins of a primary dual-tropic ethiopian clade HIV type 1 isolate. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004; 20(1): 27-40.

Cella M, Engering A, Pinet V, Pieters J, Lanzavecchia A. Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. *Nature.* 1997; 388: 782-86.

Chang Y, Cesaman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM *et al.* Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science.* 1994; 266: 1865-69.

Charton-Bain MC, Terris B, Dauge MCH, Marche C, Walker F, Bouchaud O *et al.* Reduced number of Langerhans cells in oesophageal mucosa from AIDS patients. *Histopathology.* 1999; 34: 399–404.

Chou LL, Epstein J, Cassol AS, West DM, He W, Firth JD. Oral mucosal Langerhans cells as target effector and vector in HIV infection. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29: 394-402.

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

Clerici M, Stocks NI, Zajac RA, Boswell RN, Lucey DR, Via CS *et al.* Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive patients. Independence of CD4+ cell numbers and clinical staging. *J Clin Invest.* 1989; 84(6): 1892-99.

Clerici M, Shearer GM. A TH1–TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today*. 1993; 14(3): 107-11.

Colonna M, Pulendran B, Iwasaki A. Dendritic cells at the host-pathogen interface. *Nat Immunol*. 2006; 7(2): 117-20.

Coogan MM, Sweet SP. Oral manifestations of HIV in the developing and developed world. Proceedings and abstracts of the 4th International Workshop on Oral Manifestations of HIV infection. Skukuza, South Africa, 4-8 July 2000. *Oral Dis* 2002; 8(Suppl 2):5-190.

Cramer SO, Trumpfheller C, Mehlhoop U, More S, Fleischer B, von Bonin A. Activation-induced expression of murine CD83 on T cells and identification of a specific CD83 ligand on murine B cells. *Int Immunol*. 2000; 12: 1347–51.

Cruchley AT, Williams DM, Farthing PM, Lesch CA, Squier CA. The regional expression in Langerhans cell distribution and density in normal human oral mucosa determined using monoclonal antibodies against CD 1, HLADR, HLADQ and HLADP. *Oral Pathol Med*. 1989; 18:510-16.

Cutler CW, Jotwani R. Antigen-presentation and the role of dendritic cells in periodontitis. *Periodontology*. 2004; 35: 135-57.

Daniels TE. Human mucosal Langerhans cells: *postmortem* identification of regional variations in oral mucosa. *J Invest Dermatol*. 1984; 82: 8221–24.

Daniels TE, Greenspan D, Greenspan JS, Lennette E, Shiodt M, Petersen V *et al*. Absence of Langerhans cells in oral hairy leukoplakia, an AIDS associated lesion. *J Invest Dermatol*. 1987; 89(2): 178-82.

Den Haan JM, Lehar SM, Bevan MJ. CD8(+) but not CD8(-) dendritic cells cross-prime cytotoxic T cells in vivo. *J Exp Med*. 2000; 192(12): 1685-96.

Dias EP, Spyrides KS, Silva Junior A, Rocha ML, Fonseca EC. Leucoplasia pilosa oral: aspectos histopatológicos da fase subclínica. *Pesqui Odontol Bras*. 2001; 15(2): 104-11.

Dias EP, Israel MS, Silva Junior A, Maciel VA, Gagliardi JP, Oliveira RH. Prevalence of oral hairy leukoplakia in 120 pediatric patients infected with HIV-1. *Braz Oral Res*. 2006; 20(2): 103-7.

Dieu MC, Vanbervliet B, Vicari A, Bridon JM, Oldham E, Ait-Yahia S *et al*. Selective recruitment of immature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J Exp Med*. 1998; 188: 373-86.

DiFranco CF, Toto PD, Rowden G, Gargiulo AW, Keene JJ Jr, Connelly E. Identification of Langerhans cells in human gingival epithelium. *J Periodontol.* 1985; 56(1): 48-54.

Di Pucchio T, Lapenta C, Santini S M, Logozzi M, Parlato S, Belardelli F. CD2+/CD14+ monocytes rapidly differentiate into CD83+ dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2003; 33: 358–67.

Dréno B, Milpied B, Bignon JD, Stalder JF, Litoux P. Prognostic value of Langerhans cells in the epidermis of HIV patients. *Br J Dermatol.* 1988; 118: 481-86.

EC Clearinghouse. Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Human Immunodeficiency Virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22: 289–91.

Eisenberg E, Krutchkoff D, Yamase H. Incidental oral hairy leukoplakia in immunocompetent persons: a report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 74:332–3.

Fahrbach KM, Barry SM, Ayehunie S, Lamore S, Klausner M, Hope TJ. Activated CD34-derived Langerhans cells mediate transinfection with human immunodeficiency virus. *J Virol.* 2007; 81(13): 6858-68.

Faria PR, Vargas PA, Saldiva PHN, Bohm GM, Mauad T, Almeida OP. Tongue diseases in advanced AIDS. *Oral Dis.* 2005; 11: 72-80.

Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, Westenhause J, Winkelstein W Jr, Lang W *et al.* The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. *AIDS.* 1991; 5: 519–25.

Flint SR, Tappuni A, Leigh J, Schmidt-Westhausen AM, MacPhail L. Markers of immunodeficiency and mechanisms of HAART therapy on oral lesions. *Adv Dent Res.* 2006; 19: 146–151.

Fogg DK, Sibon C, Miled C, Jung S, Aucouturier P, Littman DR *et al.* A clonogenic bone marrow progenitor specific for macrophages and dendritic cells. *Science.* 2006; 311(5757): 83-7.

Fonseca R, Cardoso AS, Pomarico I. Frequency of oral manifestations in children infected with human immunodeficiency virus. *Quintessence Int.* 2000; 31(6): 419-22.

Foudraine NA, Hovenkamp E, Notermans DW, Meenhorst PL, Klein MR, Lange JM, *et al.* Immunopathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. *AIDS*. 1999; 13: 177-84.

Frank I, Pope M. The enigma of dendritic cell-immunodeficiency virus interplay. *Curr Mol Med*. 2002; 2(3): 229-48.

Freed EO. HIV-1 replication. *Somat Cell Mol Genet*. 2001; 26(1-6): 13-33.

Fujimoto Y, Tu L, Miller AS, Bock C, Fujimoto M, Doyle C *et al.* CD83 expression influences CD4+ T cell development in the thymus. *Cell*. 2002; 108: 755-67.

Gabler IG, Barbosa AC, Vilela RR, Lyon S, Rosa CA. Incidence and anatomic localization of oral candidiasis in patients with aids hospitalized in a public hospital in Belo Horizonte, MG, Brazil. *J Appl Oral Sci*. 2008; 16(4): 247-50.

Galhardo MC, Alvarenga FF, Schueler G, Perez M, Morgado MG, Ferreira H *et al.* Normal skin of HIV-infected individuals contains increased numbers of dermal CD8 T cells and normal numbers of Langerhans cells. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37(5): 745-53.

Ganem D. KSHV infection and pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Ann Rev Pathol: Mech Dis*. 2006; 1: 273.

Gilhar A, Enat R, Baruch Y. HLA-DR positive epidermal Langerhans' cells in liver cirrhosis and immunosuppressed liver transplanted patients. *Acta Derm Venereol*. 1994; 74: 93-4.

Ginhoux F, Tacke F, Angeli V, Bogunovic M, Loubeau M, Dai XM *et al.* Langerhans cells arise from monocytes in vivo. *Nat Immunol*. 2006; 7(3): 265-73.

Glick M. The role of the dentist the era of AIDS. *Dent Clin North Am*. 1996; 40(2): 343-57.

Glick M, Muzyka BC, Lurie D, Salkin LM. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immunosuppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 77: 344-9.

Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, Petersen V, Silverman S Jr, de Souza Y. Oral hairy leukoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papilloma virus and a herpes group virus. *Lancet*. 1984; 13: 831-34.

Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, Abrams DI, Conant MA, Petersen V *et al.* Replication of Epstein Barr virus within the epithelial cells of oral hairy leukoplakia, an AIDS-associated lesion. *N Engl J Med*. 1985; 313: 1564-71.

Greenspan JS, Greenspan D. Oral hairy leukoplakia: diagnosis and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989; 67: 396–403.

Guermontprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2002; 20: 621-67.

Harman AN, Wilkinson J, Bye CR, Bosnjak L, Stern JL, Nicholle M *et al.* HIV induces maturation of monocyte-derived dendritic cells and Langerhans cells. *J Immunol.* 2006; 177(10): 7103-13.

Harries AD, Maher D. TB/HIV: a clinical manual; 1996 [acesso 2010 jan 21]. Disponível em: http://www.who.int/gtb/publications/tb_hiv/.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J *et al.* The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Ann Oncol.* 1999; 10(12): 1419-32.

Hart DNJ. Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. *J Amer Soc Hematol.* 1997; 90(9): 3245-87.

Hock BD, Kato M, McKenzie JL, Hart DN. A soluble form of CD83 is released from activated dendritic cells and B lymphocytes, and is detectable in normal human sera. *Int Immunol.* 2001; 13: 959–67.

Holíková Z, Hercogová J, Pizák J, Smetana K Jr. Dendritic cells and their role in skin-induced immune responses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15(2): 116-20.

Hung CC, Yang YL, Lauderdale TL, McDonald LC, Hsiao CF, Cheng HH, *et al.* Colonization of human immunodeficiency virusinfected outpatients in Taiwan with *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 1600-3.

Hunger RE, Sieling PA, Ochoa MT, Sugaya M, Burdick AE, Rea TH *et al.* Langerhans cells utilize CD1a and langerin to efficiently present nonpeptide antigens to T cells. *J Clin Invest.* 2004; 113(5): 658–60.

Husak R, Tebbe B, Goerdts S, Wölfer LU, Zeichardt H, Stöffler-Meilicke M *et al.* Pseudotumor of the tongue caused by herpes simplex virus type 2 in an HIV-1 infected immunosuppressed patient. *Br J Dermatol.* 1998; 139: 118-21.

Inaba K, Steinman RM, Van Voorhis WC, Muramatsu S. Dendritic cells are critical accessory cells for thymus-dependent antibody responses in mouse and in man. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983; 80(19): 6041-5.

Inaba K, Schuler G, Witmer MD, Valinsky J, Atassi B, Steinman RM. Immunologic properties of purified epidermal Langerhans cells. *J Exp Med.* 1986; 164: 605-13.

Itin PH, Lautenschlager S. Viral lesions of the mouth HIV-infected patients. *Dermatol.* 1997; 194: 1-7.

Ito T, Wang YH, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cell precursors/type I interferon-producing cells sense viral infection by Toll-like receptor (TLR) 7 and TLR9. *Springer Semin Immunopathol.* 2005; 26(3): 221-9.

Kaplan DH, Li MO, Jenison MC, Shlomchik WD, Flavell RA, Shlomchik MJ. Autocrine/paracrine TGF β 1 is required for the development of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med.* 2007; 204: 2545–52.

Katou F, Motegi K, Tagami H, Shirai N, Echigo S, Nagura H. Unique inflammatory features noted in intraorally transferred skin flaps: correlation with *Candida albicans* infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 87(6): 676-84.

Katou F, Ohtani H, Saaristo A, Nagura H, Motegi K. Immunological activation of dermal Langerhans cells in contact with lymphocytes in a model of human inflamed skin. *Amer J Pathol.* 2000; 156: 519-27.

Kawamura T, Kurtz SE, Blauvelt A, Shimada S. The role of Langerhans cells in the sexual transmission of HIV. *J Dermatol Sci.* 2005; 40: 147–55.

Keller R. Dendritic cells: their significance in health and disease. *Immunol Lett.* 2001; 78: 113-22.

King GN, Healy CM, Glover MT, Kwan JT, Williams DM, Leigh IM *et al.* Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78: 718–26.

Kissenpfennig A, Malissen B. Langerhans cells--revisiting the paradigm using genetically engineered mice. *Trends Immunol.* 2006; 27(3): 132-9.

Klareskog L, Forsum U, Tjernlund M, Kabelitz D, Wigren A. Appearance of anti-HLA-DR reactive cells in normal and rheumatoid synovial tissue. *Scand J Immunol.* 1981; 14:183–92.

Knight SC, Macatonia SE, Patterson S. HIV infection of dendritic cells. *Int Rev Immunol.* 1990; 6(2-3): 163-175.

Knight SC, Askonas BA, Macatonia SE. Dendritic cells as targets for cytotoxic T lymphocytes. *Adv Exp Med Biol.* 1995; 417: 389–94.

Kovalenko S, Lukashenko P, Romanovskaya A, Soldatski IL, Bakanov SI, Pfister H *et al.* Distribution and density of CD1a+ and CD83+ dendritic cells in HPV-associated laryngeal papillomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 73(2): 249-56.

Kozlow EJ, Wilson GL, Fox CH, Kehrl JH. Subtractive cDNA cloning of a novel member of the Ig gene superfamily expressed at high levels in activated B lymphocytes. *Blood.* 1993; 81: 454–61.

Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus action: influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1444-9.

Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells. *Cell.* 2001;106(3):263-6.

Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ *et al.* RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J Exp Med.* 2005; 202(9): 1171-7.

Leao JC, Porter S, Scully C. Human herpesvirus 8 and oral health care: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 90: 694-704.

Lins RDAU, Freitas RA, Figueiredo CLRV, Silveira EJD, Medeiros KB, Godoy GP. Células dendríticas: origem, distribuição, morfologia, estrutura, atividade funcional e métodos de identificação - uma revisão. *Rev Br Patol Oral.* 2004.

Lombardi T, Hauser C, Budtz-Jørgensen E. Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions. *J Oral Pathol.* 1993; 22: 193-202.

Lozada-Nur F, Robinson J, Regezi JA. Oral hairy leukoplakia in non-immunosuppressed patients: report of four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78: 599–602.

Mabruk MJ, Flint SR, Toner M, Leonard N, Sheils O, Coleman DC *et al.* Detection of Epstein-Barr virus DNA in tongue tissues from AIDS autopsies without clinical evidence of oral hairy leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 1995; 24(3): 109-12.

Macatonia SE, Knight SC, Edwards AJ, Griffiths S, Fryer P. Localization of antigen on lymph node dendritic cells after exposure to the contact sensitizer fluorescein isothiocyanate. *J Exp Med.* 1987; 166: 1654–67.

Macatonia SE, Patterson S, Knight SC. Suppression of immune responses by dendritic cells infected with HIV. *Immunology.* 1989; 67: 285–9.

Manz MG, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL, Akashi K. Dendritic cell potentials of early lymphoid and myeloid progenitors. *Blood*. 2001; 97(11): 3333-41.

Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abbadessa V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. *J Oral Pathol Med*. 1999; 28: 173-7.

Matsunaga T, Rahman A. What brought the adaptive immune system to vertebrates? The jaw hypothesis and the seahorse. *Immunol Rev*. 1998; 166: 177-86.

McKinsey TA, Chu Z, Tedder TF, Ballard DW. Transcription factor NF- κ B regulates inducible CD83 gene expression in activated T lymphocytes. *Mol Immunol*. 2000; 37: 783-88.

McLellan AD, Kämpgen E. Functions of myeloid and lymphoid dendritic cells. *Immunol Lett*. 2000; 72: 101-5.

Merad M, Manz MG, Karsunky H, Wagers A, Peters W, Charo I *et al*. Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions. *Nat Immunol*. 2002; 3(12): 1125-6.

Merad M, Hoffmann P, Ranheim E, Slaymaker S, Manz MG, Lira SA *et al*. Depletion of host Langerhans cells before transplantation of donor alloreactive T cells prevents skin graft-versus-host disease. *Nat Med*. 2004; 10(5): 451-2.

Merad M. Ontogeny of Langerhans cells and graft versus host disease. *Adv Exp Med Biol*. 2005; 560: 115-23.

Miller CS, Berger JR, Mootoor Y, Avdiushko SA, Zhu H, Kryscio RJ. High prevalence of multiple human herpesviruses in saliva from human immunodeficiency virus-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(7): 2409-15.

Ministério da Saúde. A AIDS no Brasil: uma epidemia em mutação; 2009. [acesso 2009 dez 10]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data>.

Misery L, Dezutter-Dambuyant C. Precursors of Langerhans cells. *J Europ Acad Dermatol Venereol*. 1995; 5: 124-31.

Montagnier L. Historical essay: a history of HIV discovery. *Science*. 2002; 298(5599): 1727-8.

Moris A, Pajot A, Blanchet F, Guivel-Benhassine F, Salcedo M, Schwartz O. Dendritic cells and HIV-specific CD4+ T cells: HIV antigen presentation, T-cell activation and viral transfer. *Blood*. 2006; 108: 1643–51.

Müller H, Weier S, Kojouharoff G, Grez M, Berger S, Kappus R *et al*. Distribution and infection of Langerhans cells in the skin of HIV-infected healthy subjects and AIDS patients. *Res Virol*. 1993; 144(1): 59-67.

Muzyka BC, Kamwendo L, Mbweza E, Lopez NB, Glick M, Matheson PB *et al*. Prevalence of HIV-1 and oral lesions in pregnant women in rural Malawi. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 92: 56-61.

Naik SH, Metcalf D, Van Nieuwenhuijze A, Wicks I, Wu L, O’Keeffe M *et al*. Intrasplenic steady-state dendritic cell precursors that are distinct from monocytes. *Nat Immunol*. 2006; 7(6): 663-71.

Newcomb GM, Seymour GJ, Powell, RN. Association between plaque accumulation and Langerhans cell numbers in the oral epithelium of attached gingival. *J Clin Periodontol*. 1986; 21: 640-52.

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA *et al*. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency infection. *N Engl J Med*. 1998; 338(13): 906-8.

Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT *et al*. HIV Outpatient Study Investigators: Mortality in the highly active antiretroviral therapy era. Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43: 27-34.

Peña-Cruz V, Ito S, Dascher CC, Brenner MB, Sugita M. Epidermal Langerhans Cells Efficiently Mediate CD1a-Dependent Presentation of Microbial Lipid Antigens to T Cells. *J Invest Dermatol*. 2003; 121(3): 517-21.

Pimpinelli N, Borgognoni L, Riccardi R, Ficarra G, Mori M, Gaglioti D *et al*. CD36(OKM5)+ dendritic cells in the oral mucosa of HIV- and HIV+ subjects. *J Invest Dermatol*. 1991; 97(3): 537–42.

Pindborg JJ. Classification of oral lesions with HIV-infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989; 67: 292-5.

Piperi E, Omlie J, Koutlas IG, Pambuccian S. Oral hairy leukoplakia in HIV-negative patients: report of 10 cases. *Int J Surg Pathol*. 2010; 18(3): 177-83.

Pitigala-Arachchi A, Crane IJ, Scully C, Prime SS. Epithelial dendritic cells in pathological human oral tissues. *J Oral Pathol Med*. 1989; 18(1): 11-6.

Pomarico L, Cerqueira DF, de Araujo Soares RM, de Souza IP, de Araujo Castro GF, Socransky S *et al.* Associations among the use of highly active antiretroviral therapy, oral candidiasis, oral *Candida* species and salivary immunoglobulin A in HIV-infected children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108(2): 203-10.

Posavad CM, Wald A, Kuntz S, Huang ML, Selke S, Krantz E *et al.* Frequent reactivation of herpes simplex virus among HIV-1 infected patients treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2004; 190(4): 693-6.

Ramsauer J, Tenner-Racz K, Meigel W, Racz P. Immunohistochemical study of Langerhans cells in the skin of HIV-1 infected patients with and without Kaposi's sarcoma. In Racz P, Dijkstra CD, Gluckman JC. *Accessory cells in HIV and other retroviral infections*, Basel: Karger; 1991. p. 155-61.

Ranganathan K, Hemalatha R. Oral lesions in HIV infection in developing countries: an overview. *Adv Dent Res.* 2006; 19: 63-8.

Ramos-Gomez F. Dental considerations for the paediatric AIDS/HIV patient. *Oral Dis.* 2002; 8 (Suppl II): 49-54.

Reichart PA, Langford A, Gelderblom HR, Pohle HD, Becker J, Wolf H. Oral hairy leukoplakia: observations in 95 cases and review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 1989; 18: 410-5.

Reichart PA, Schmidt-Westhausen AM, Samaranayake LP, Philipsen HP. *Candida*-associated palatal papillary hyperplasia in HIV-infection. *J Oral Pathol Med.* 1994; 23: 403-5.

Riccardi R, Pimpinelli N, Ficarra G, Borgognoni L, Gaglioti D, Milo D *et al.* Morphology and membrane antigens of nonlymphoid accessory cells in oral hairy leukoplakia. *Hum Pathol.* 1990; 21(9): 897-904.

Rodríguez-García M, Climent N, Oliva H, Casanova V, Franco R, Leon A *et al.* Increased α -defensins 1-3 production by dendritic cells in HIV-infected individuals is associated with slower disease progression. *PLoS ONE.* 2010; 5(2): e9436.

Romani N, Ratzinger G, Pfaller K, Salvenmoser W, Stössel H, Koch F *et al.* Migration of dendritic cells into lymphatics the Langerhans cell example: routes, regulation, and relevance. *Int Rev Cytol.* 2001; 207: 237-70.

Saada JI, Pinchuk IV, Barrera CA, Adegboyega PA, Suarez G, Mifflin RC *et al.* Subepithelial myofibroblasts are novel nonprofessional APCs in the human colonic mucosa. *J Immunol.* 2006; 177(9): 5968-79.

Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 397-406.

Schmidt-Westhausen AM, Pripke F, Bergmann FJ, Reichart PA. Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29(7): 336–41.

Schuler G, Steinman RM. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells *in vitro*. *J Exp Med.* 1985; 161: 526-46.

Schwartz O. Langerhans cells lap up HIV-1. *Nat Med.* 2007; 13(3):245-6.

Scully C, Laskaris G, Pindborg J, Porter SR, Reichart P. Oral manifestations of HIV infection and their management. More common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 71(2): 158-66.

Senechal B, Boruchov AM, Reagan JL, Hart DN, Young JW. Infection of mature monocyte-derived dendritic cells with human cytomegalovirus inhibits stimulation of T-cell proliferation via the release of soluble CD83. *Blood.* 2004; 103: 4207–15.

Sérquier S, Godeau G, Leborgne M, Pivert G, Brousse N. Quantitative morphological analysis of Langerhans cells in healthy and disease human gingiva. *Arch Oral Biol.* 2000a; 45(12): 1073-81.

Sérquier S, Godeau G, Brousse N. Immunohistological and morphometric analysis of intra-epithelial lymphocytes and Langerhans cells in healthy and disease human gingival tissues. *Arch Oral Biol.* 2000b; 45(5): 441-52.

Sérquier S, Bodineau A, Godeau G, Pellat B, Brousse N. Langerin+ versus CD1a+ Langerhans cells in human gingival tissue: a comparative and quantitative immunohistochemical study. *Arch Oral Biol.* 2003; 48(4): 255-62.

Serraino D, Bruzzone S, Zucchetto, Suligo B, De Paoli A, Pennazza S *et al.* Elevated risks of death for diabetes mellitus and cardiovascular diseases in Italian AIDS cases. *AIDS Res Ther.* 2010; 7:11.

Shah PD, Gilbertson SM, Rowley DA. Dendritic cells that have interacted with antigen are targets for natural killer cells. *J Exp Med.* 1985; 162: 625–36.

Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2(3): 151-61.

Shortman K, Naik SH. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7(1): 19-30.

Sicher H, DuBrul EL. Oral Anatomy. 8. ed. Mosby; 1991. p.191-95.

Siegel D, Golden E, Washington AE, Morse SA, Fullilove MT, Catania JA *et al.* Prevalence and correlates of herpes simplex infections. The population-based AIDS in multiethnic neighborhoods study. JAMA. 1992; 268(13): 1702-8.

Sontheimer RD, Stastny P, Nunez G. HLA-D region expression by human epidermal Langerhans cells. J Invest Dermatol. 1986; 87: 707-10.

Sousa CR, Sher A, Kaye P. The role of dendritic cells in the induction and regulation of immunity to microbial infection. Curr Opin Immunol. 1999; 11: 392-9.

Spörri B, von Overbeck J, Brand CU, Schmidli J, Sanchez ML, Grunow R *et al.* Reduced number of Langerhans cells in oral mucosal washings from HIV-1 seropositives. J Oral Pathol Med. 1994; 23(9): 399-402.

Steinman RM, Hawiger, D, Nussenzweig, MC. Tolerogenic dendritic cells. Annu Rev Immunol. 2003; 21: 685-711.

Stingl G, Rappersberger K, Tschacher E, Gartner S, Groh V, Mann DL *et al.* Langerhans cells and HIV-1 infection. J Am Acad Dermatol. 1990; 22: 1210-7.

Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Tomai MA *et al.* Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. J Invest Dermatol. 2000; 114: 135-41.

Syrjanen S, Laine P, Niemela M, Happonen RP. Oral hairy leukoplakia is not a specific sign of HIV-infection but related to immunosuppression in general. J Oral Pathol Med. 1989; 18: 28-31.

Traver D, Akashi K, Manz M, Merad M, Miyamoto T, Engleman EG *et al.* Development of CD8a-positive dendritic cells from a common myeloid progenitor. Science. 2000; 290: 2152-54.

UNAIDS/WHO. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: AIDS epidemic update. [acesso 2010 mar 26]. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/>.

Walling DM, Flaitz CM, Hosein FG, Montes-Walters M, Nichols CM. Effect of Epstein-Barr virus replication on Langerhans cells in pathogenesis of oral hairy leukoplakia. J Infect Dis. 2004; 189(9): 1656-63.

Weiping CAO, Szu LEE, Jinhua LU. CD83 is preformed inside monocytes, macrophages and dendritic cells, but it is only stably expressed on activated dendritic cells. Biochem J. 2005; 385: 85-93.

WHO. Mortality and Health Status. [acesso 2010 jun 18]. Disponível em: <http://www.who.int/research/en/> .

Witte L, Nabatov A, Pion M, Fluitsma D, de Jong MA, de Gruijl T *et al.* Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. *Nat Med.* 2007; 13(3): 367–71.

Yengopal V, Naidoo S. Do oral lesions associated with HIV affect quality of life? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 106: 890–7.

Zhang X, Reichart PA, Song Y. Oral manifestations of HIV/AIDS in China: a review. *Oral Maxillofac Surg.* 2009; 13: 63–8.

Zinser E, Lechmann M, Golka A, Lutz MB, Steinkasserer A. Prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis by soluble CD83. *J Exp Med.* 2004; 200(3): 345–51.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "**Avaliação das células de Langerhans na língua de pacientes autopsiados com AIDS em estágio avançado**", protocolo nº 07/0/2009, dos pesquisadores Rogério Gondak, Daniel Berretta Moreira Alves, Pablo Agustín Vargas e Thais Mauad, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 12/08/2009.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project: "**Expression of Langerhans cells on the tongue of autopsied patients with advanced AIDS**", register number 07/0/2009, of Rogério Gondak, Daniel Berretta Moreira Alves, Pablo Agustín Vargas and Thais Mauad, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at .

Prof. Dr. Pablo Agustín Vargas
Secretário
CEP/FOP/UNICAMP

Prof. Dr. Jacks Jorge Junior
Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do projeto aparece como fornecido pelos pesquisadores sem qualquer edição.
Notice: The title of the project appears as provided by the authors without editing.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 01/07/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0624/09**, intitulado: "**AVALIAÇÃO DAS CÉLULAS DE LANGERHANS NA LÍNGUA DE PACIENTES AUTOPSIADOS, COM AIDS EM ESTÁGIO AVANÇADO.**" apresentado pelo Departamento de **PATOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Profa. Dra. Thais Mauad**

Pesquisador (a) Executante: **Daniel Berretta Moreira Alves**

CAPPesq, 01 de Julho de 2009



Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Ao
Departamento de Patologia

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24/02/2010, tomou conhecimento da **alteração do Pesquisador Executante** do Protocolo de Pesquisa nº **0624/09**, intitulado: **"Avaliação das Células de Langerhans na língua de pacientes autopsiados, com AIDS em estágio avançado"**, passando do **Daniel Berreta Moreira** para o **Rogério Gondak**.

CAPPesq, 24 de fevereiro de 2010..



PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa