

ESTUDO COMPARATIVO DE VÁRIOS MARCADORES BIOLÓGICOS NA INFECÇÃO HIV1

J.E. SERRA, V. POMBO, R. CÔRTE-REAL, SARAIVA DA CUNHA, A. MELIÇO-SILVESTRE

Clinica de Doenças Infecciosas. Hospital da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

Foi realizado um estudo numa população de 51 ex-toxicod dependentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1. Pela classificação do CDC estes indivíduos encontravam-se maioritariamente em estágio avançado daquela infecção (67% no grupo IV-A e 8% no grupo IV-C1). A população estudada foi dividida entre os submetidos a terapêutica com AZT (33 doentes) e os que não necessitaram daquele fármaco (18 doentes). Durante o tempo em análise, que variou entre os 3 e os 18 meses, foram avaliados seriamente vários parâmetros bio-serológicos: hemograma completo, estudo das populações linfocitárias, quantificação das lipoproteínas de alta densidade, o doseamento da $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2$) e ainda a pesquisa do antígeno p24 (Ag p24) e dos anticorpos anti-cardiolipina (a.C.A.). Três colheitas foram efectuadas num período com duração de 18 meses. Nos indivíduos sob terapêutica com AZT, a primeira destas colheitas foi realizada antes do início da administração daquele fármaco. No final do estudo foi-nos possível observar a presença simultânea do Ag p24 e dos A.C.A. em 21% dos casos, todos indivíduos em estágio avançado de doença e sob terapêutica com AZT. Foi ainda possível constatar uma correlação significativa entre o número dos CD4 e da $\beta 2$ microglobulina ($R=0,34$; $P=0,0001$).

SUMMARY

Comparative Study of Various Biological Indicators in Infection By HIV1

A study was performed on 51 human immunodeficiency virus (HIV 1)-infected patients with a previous history of drug abuse. By the CDC staging system for HIV infection they were mainly in advanced stages of that infection, 67% were in IV-A and 8% in IV-C1. Patients were divided in two groups, one composed of 33 individuals who needed AZT therapy and the other of those who did not need that medication (18 patients). Between 3 and 18 months several parameters were assessed on 3 different occasions, according to standard techniques: red blood cells and platelet numeration, CD4 and CD8 cell counts, HIV antigen (p24 Ag), $\beta 2$ -microglobulin, high density serum lipoproteins (HDL), and anticardiolipin antibodies (ACA). In the patients treated with AZT the first bioserologic evaluation was performed before starting this therapy. Finally it was observed that p24 AG and ACA were present in 21% of the patients, all of them in advanced stages of HIV infection and under AZT therapy. A significant correlation was only found between CD4 counts and $\beta 2$ -microglobulin ($R=0,34$; $P=0,0001$).

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (H.I.V) conduz a uma complexa e progressiva imunodepressão, que nos estádios finais é traduzida pela Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)¹.

O défice imunitário nesta infecção é primariamente celular, traduzido por uma diminuição do número e função dos linfócitos CD4 positivos, havendo ainda infecção dos monócitos e macrófagos. Estas alterações, no seu conjunto, propiciam o advento das complicações típicas da S.I.D.A., as infecções e tumores definidores daquela síndrome^{1,2}. Haverá ainda compromisso da imunidade humoral, condicionadora de diversas anomalias, de que salientamos: a estimulação policlonal dos linfócitos B, bem como a ocorrência de resposta imune diminuída de anticorpos (Ac.s) à estimulação antigénica, para só citar algumas^{1,3}.

Desde há muito que se tem tentado antecipar a ocorrência das complicações típicas das fases finais desta infecção, pela quantidade dos linfócitos T, e nomeadamente das suas sub-classes^{1,2,4-9}. A este propósito saliente-se a importância de que se reveste a quantificação das células CD4, dado o reconhecimento tropismo do HIV para estas últimas. Sabe-se também que as complicações relacionadas com a infecção HIV surgem, regra geral, quando o número de linfócitos CD4 está amplamente reduzido^{1,2,3,10}. No entanto, foi constatado que no seropositivo assintomático a monitorização das células CD4, isoladamente, não *servia* como indicador prognóstico, dada a grande variabilidade individual na rapidez do seu declínio^{4,8,11}.

Por outro lado, há forte sugestão de que a activação imune é um aspecto importante na patogénese da infecção pelo HIV, o que

tem vindo a ser confirmado pela monitorização de diferentes marcadores serológicos^{3,4,6}. Citamos, a este propósito, os doseamentos seriados de Neopterin e $\beta 2$ microglobulina, a exemplo dos mais exaustivamente estudados. A sua avaliação seriada no indivíduo portador da infecção pelo HIV tem permitido antever o aparecimento da SIDA, quer em conjunto com as determinações dos CD4, quer ainda isoladamente^{2,4,6,7,12}.

Assim, está hoje claramente estabelecido que não existe um marcador biológico único, indicador fidedigno de progressão da doença, nesta infecção. Isto tem condicionado o experimento de múltiplos parâmetros para a antevisão de progressão da infecção pelo HIV^{1,2,4,7,13-18}.

Mas a importância da monitorização destes parâmetros não esgota o seu valor, como indicadores de prognóstico, no âmbito desta infecção. Têm-se também revestido de importância para a opção do momento ideal para início de medicação, tanto profiláctica como supressiva, bem como na avaliação da resposta a estes tratamentos^{1,2,6,9,15,19,20,21}.

Mesmo no que diz respeito à quantificação das células CD4, (o marcador mais amplamente utilizado no seguimento do indivíduo HIV+), existe polémica quanto ao seu valor relativo. Cite-se, a este exemplo, a preferência dada à percentagem das CD4 em estudos visando o homossexual masculino HIV+⁷, em detrimento do seu valor absoluto, preferido por aqueles que têm estudado toxicómanos infectados por estes vírus¹⁰. Há ainda quem pretira a contagem dos CD4 em favor da relação CD4/CD8, no seguimento imunológico do seropositivo HIV⁶.

O consenso geral contudo aponta para que na correcta monitorização do indivíduo HIV+ assintomático se deva lançar mão da quantificação das subclasses dos linfócitos T em conjunto com

um ou mais marcadores de activação imune, nomeadamente a neopterin e/ou a $\beta 2$ microglobulina, para só citar dois dentre os mais importantes^{1,3,6,7}.

Múltiplos outros ensaios e experimentos têm sido realizados com esse intuito, ou seja, monitorizar o indivíduo infectado pelo vírus da imunodeficiência humana, havendo polémica quanto à validade dos resultados obtidos^{2,3,5,8,10,13,19,22}. A este respeito poderemos citar a interpretação variável sob ponto de vista prognóstico dada à presença dos Ac.s anti-cardiolipina (A.C.A.) no âmbito da infecção HIV^{14,17,18,23-25}. Contudo, haverá consenso pelo menos na sugestão aventada pela generalidade dos Autores que a presença destes Ac.s, no mínimo, se deve prender com uma resposta imunológica alterada relacionada com a infecção HIV, independentemente de ser ou não legítimo o seu valor prognóstico no âmbito desta infecção^{17,18,23-26}. Tentando reforçar como, ainda hoje, não é pacífica a monitorização do doente infectado pelo HIV, uma década após a descrição dos primeiros casos desta infecção, permanece por determinar qual será o *parâmetro* (se é que ele existe), que permitirá com rigor prever o decurso desta infecção^{1,2,14,15}.

Tendo estes fundamentos em linha de conta, fomos também nós tentados a avaliar seriadamente alguns destes parâmetros, bem como a variação dos mesmos após a administração de terapia anti-viral com doses diferentes de AZT.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi por nós realizado um estudo prospectivo visando uma população de 51 ex-toxicod dependentes HIV+, maioritariamente em estágio avançado da doença. A população estudada foi dividida em 2 grandes grupos, consoante necessitaram (grupo B-n=33) ou não (grupo A-n=18) de terapêutica anti-viral com a Azidotimidina (AZT). O grupo de 33 indivíduos sob terapêutica com AZT, foi subdividido em 5 sub-grupos, consoante as doses daquele fármaco empregues (grupo C-n=15, AZT 500 mg/dia; grupo D-n=18, AZT 1000 mg/dia) e a duração da sua administração (grupo E-n=6, AZT <3; grupo F-n=13, AZT >3 <9 meses; grupo G-n=14, AZT >9 meses).

Os parâmetros avaliados em 3 amostras seriadas, consistiram em: hemograma com contagem plaquetária e fórmula leucocitária, HDL sérica, estudo das populações linfocitárias, doseamento da $\beta 2$, e pesquisas de presença ou ausência do Antígeno p24 (Ag p24) e dos A.C.A.

No grupo de 18 indivíduos que não fizeram AZT, as 3 amostras foram colhidas seriadamente num período com duração de 18 meses. Na população restante 33 indivíduos sob terapêutica com AZT, a 1.ª amostra foi colhida antes do início da terapêutica anti-viral. A duração de administração do AZT correspondeu à data da 3.ª amostra.

Para o estudo das populações linfocitárias foi utilizada marcação com anticorpos monoclonais e leitura em citometria de fluxo *Epias Profile II*. A pesquisa do Ag p24, dos A.C.A. e o doseamento da $\beta 2$ foram efectuados segundo um método imunoenzimático.

Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste τ de Student para valores emparelhados, considerando-se significativos valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Sexo e Idade – O sexo masculino foi o mais representado constituindo 83% do total dos indivíduos estudados, sendo os restantes 17% do sexo feminino. As idades variaram entre os 20 e os 45 anos, estando 89% na faixa etária compreendida entre os 20 e os 30 anos.

Raça e Nacionalidade – Na sua totalidade os indivíduos eram de raça caucasiana. As nacionalidades predominantes foram a espanhola e a italiana, respectivamente 51% e 41% dos casos; a portuguesa foi representada apenas em 6% e a polaca em 2%.

Epidemiologia – O grupo estudado era constituído por ex-toxicod dependentes para narcóticos de administração parenteral (heroína e cocaína). O tempo de consumo prévio estas drogas variou entre os 3 e os 16 anos, com um valor médio de 9 anos. O tempo de abstinência tinha uma duração variando entre 1 e 8 anos em 65% dos casos, tendo nos restantes 35% variado entre os 14 dias e os 11 meses.

Por todos foram referidos hábitos heterossexuais. Em 95% dos casos o número de parceiros ao ano foi superior a 4; por nenhum foi referida a utilização regular de preservativo.

Classificação dos C.D.C. para a Infecção HIV – A população estudada estava na sua totalidade infectada pelo HIV do tipo 1, distribuindo-se da seguinte forma, segundo a classificação dos CDC: em 1,9% dos casos pertenciam ao grupo II, em 11,7% aos grupos III e IV-E, 66,7% aos grupos IV-A e os 7,8% restantes ao grupo IV-C1.

Análise Comparativa dos Marcadores Biológicos estudados – Da Análise do Quadro 1 podemos observar a tentativa de estabelecer confronto entre os resultados obtidos pelo estudo seriado dos vários marcadores analisados, nomeadamente o estudo das populações linfocitárias, o doseamento da $\beta 2$ e das HDL, com os subgrupos criados na população estudada.

Houve sempre a preocupação de conhecer a distribuição dos doentes, em cada subgrupo, consoante a classificação dos CDC, para a infecção HIV. Para uma maior sistematização tentaremos comparar os resultados obtidos pela análise conjunta dos grupos seguintes, quanto:

– 1.ª À ausência ou presença de terapêutica, respectivamente grupos A e B;

– 2.ª À dose de AZT empregue, grupos C e D;

– 3.ª Ao tempo de utilização do AZT, grupos E,F,G.

1.º O grupo A era constituído por 18 doentes sem AZT, avaliados durante 18 meses. Observou-se uma diminuição (\downarrow) discreta dos CD4, quer no seu número absoluto (de 817/mm³ para 728/mm³), quer no seu valor percentual (de 30.6% para 28.6%), embora mantendo-se, sempre, dentro dos valores normais. Ou seja, com o passar do tempo, constatou-se uma \downarrow daqueles valores, mas sem diferenças significativas entre as amostras colhidas. Apesar do aumento (\uparrow) dos CD8, apenas o valor da $\beta 2$ sofreu aumento significativo entre a 2.ª e 3.ª amostras. Destes primeiros resultados seríamos levados a concluir que apesar dos valores *constantes* dos CD4, o \uparrow quer dos CD8 e particularmente da $\beta 2$ parecem indicar progressão da infecção, neste grupo de 18 indivíduos HIV+ assintomáticos, se considerarmos a elevação da $\beta 2$ como bom indicador prognóstico na infecção HIV^{1-4,6,7,12,16,20,27}.

No grupo B, constituído pelos 33 doentes sob terapêutica antiviral, observou-se, como seria de esperar um \uparrow transitório no n.º dos CD4 (mantendo-se a % constante), após administração do AZT, elabora sem diferenças significativas entre as amostras colhidas. Isto poder-se-ia explicar pelo curto tempo de avaliação dos nossos doentes, pela heterogeneidade do grupo em análise, quer quanto ao estágio de infecção HIV, quer ainda quanto à dose e duração do AZT, bem como pelo possível efeito anti-retroviral transitório do AZT^{2,19,20,21,28-31}. Já os valores dos CD8 e da $\beta 2$ mostraram diferenças significativas. Estes últimos resultados estarão de acordo e no que diz respeito ao \uparrow encontrado para os CD8, por um lado, com o que se conhece da história natural da infecção HIV^{1,3,4,15}, bem como os efeitos do AZT sobre aquelas células; já a \downarrow dos valores da $\beta 2$, por outro lado, poderá ser interpretada como indicador indirecto de efeito antiviral do AZT, com significado independente e diferente do obtido pela monitorização dos CD4, como aqui foi comprovado^{2,4,7,20,21,27}.

2.º – Passamos agora à análise dos resultados dos parâmetros estudados, consoante as doses do antiviral empregues foram de 500 ou 1000 mg/dia, respectivamente grupos C e D. Será apenas de referir, por significativa a \downarrow da $\beta 2$ em ambos os grupos. Em ambos os grupos foram constatados \uparrow no valor dos CD8. Contudo apenas se revelaram significativos, entre a 1.ª e 2.ª amostras, e para o grupo de doentes do grupo D. Também, no que diz respeito

QUADRO 1 – Estudo comparativo de vários marcadores biológicos na infecção pelo HIV

Total	CDC	Amostra	N.ºCD4 [cél/mm ³]	CD4 [%]	CD8 [cél/mm ³]	CD4/CD8	β2 [mg/l]	HDL [mg/dl]
N=51	II-1							
	III-6	1.ª	506±334	23.3±9.7	1036±473	.52±.35	2.39±.84*	40.4±13.56
	IVA-34	2.ª	490±298	23.0±9.7	1088±461	.50±.38	2.16±.60	38.6±12.2
	IVC1-4 IVE-6	3.ª	490±307	22.5±10.6	1186±690	.48±.34	2.27±.60	40.2±13.19
N=18 [S/AZT] grupo A	II-1	1.ª	817±356	30.6±9.12	1198±527	.67±.37	1.84±.46	38.94±8.03
	III-6	2.ª	731±322	29.6±10	1094±496	.72±.49	1.81±.35	38.44±6.41
	IVA-11	3.ª	728±328	28.6±11.5	1309±743	.67±.43	1.97±.40 [†]	39.55±6.41
N=33 [C/AZT] grupo B	IVA-23	1.ª	336±151	19.39±7.21	948±423*	.39±.25	2.69±.85*	41.27±15.84
	C1-4	2.ª	358±157	19.42±6.41	1084±449	.37±.20	2.35±.63	38.68±14.56
	IVE-6	3.ª	331±153	18.55±7.87	1107±655	.35±.19	2.47±.63 [†]	40.63±17.03
N=15 grupo C AZT500mg	IV-14	1.ª	342±119	18.00±4.62	1109±351	.33±.14	2.64±.84*	40.46±17.65
	IVC1-1	2.ª	377±146	18.90±5.6	1067±405	.36±.19	2.34±.63	36.33±10.25
	AZT500mg	3.ª	351±184	18.00±7.11	1119±630	.32±.14	2.54±.63	40.90±20.51
N=18 grupo D AZT 1000mg	IV-10	1.ª	331±177	20.55±8.78	814±432*	.44±.31	2.70±.89*	41.94±14.66
	IVC1-3	2.ª	343±168	19.83±7.10	1098±494	.37±.02	2.30±.65	40.83±17.40
	IVE-5	3.ª	317±132	18.93±8.56	1098.693	.39±.22	2.42±.64	40.43±14.90
N=6 grupo E AZT<3M	IVA-5	1.ª	374±111	18.33±2.65*	1172±446	.32±.07	2.56±.41	30.16±8.20
	IVE-1	2.ª	384±97.4	20.50±2.07	1151±452	.41±.25	2.05±.24	34.66±7.28
N=13 grupo F AZT>3 <9M	IVA-12	1.ª	316±83	19.76±5.23	936±423	.39±.15	2.57±.80	46.42±21.16
	IVE-1	2.ª	360±141	20.76±7.45	1086±440	.38±.19	2.31±.54	43.15±18.26
	AZT>3 <9M	3.ª	361±137	20.38±7.76	1138±631#	.38±.20	2.47±.42	45.76±21.58
N=14 grupo G AZT >9M	IVA-6	1.ª	339±210	19.50±9.96	863±409	.41±.36	2.85±1.04	39.07±10.88
	IVC1-4	2.ª	346±195	17.71±6.54	1054±485	.34±.20	2.52±.78	36.50±12.70
	IVE-4	3.ª	294±162	16.85±7.87	1083±722	.31±.17	2.47±.79 [†]	35.85±9.96

* p entre 1.ª e 2.ª <0.05; [†]p entre 1.ª e 3.ª <0.05; p entre 2.ª e 3.ª <0.05

aos efeitos secundários do AZT, em ambos os grupos foi encontrada macrocitose significativa após a sua introdução, ou seja, entre a 1.ª e 2.ª amostras. Contudo, no grupo de doentes sob maior dose de AZT, este tipo de toxicidade manteve-se, traduzindo-se por elevação significativa também entre a 1.ª e 3.ª amostras (p<0.0001). Estes achados estarão de acordo com o que tem vindo a ser dito na literatura, isto é: doses menores de AZT terão efeitos anti-retrovirais semelhantes às maiores doses (senão mesmo superiores), causarão benefícios mais duradouros, apresentando ainda como vantagem a sua menor toxicidade^{29,31}. Permanecem, porém, ainda por determinar as doses do AZT mais eficazes, bem como os melhores momentos de seus início e substituição por outros anti-virais^{29,29,31,32}.

3.ª – Na série de doentes agrupados pelo tempo de utilização do AZT compararemos agora os resultados obtidos nos parâmetros acima referidos. Os doentes desta série foram subdivididos em 3 grupos consoante a duração de terapêutica com AZT havia sido <3 meses; >3<9 meses; e >9 meses. Apesar dos tempos de utilização do AZT terem sido fundamentalmente diferentes, os 3 grupos apresentaram alguma semelhança no respeitante às doses do fármaco empregues. A esse propósito refira-se que os doentes dos grupos E e F fizeram maioritariamente AZT na dose de 500 mg, respectivamente: 4 dos 6 doentes no grupo E, e 8 dos 13 doentes no grupo F. Dos resultados obtidos cabe salientar como significativo, o aumento percentual dos CD4 encontrada apenas

para o grupo E, entre as 2 amostras analisadas. Será arrojado tirar qualquer ilação deste achado. No entanto, não queríamos deixar de referir que os 6 doentes deste grupo se apresentavam em estádios mais precoces de infecção HIV, relativamente aos dos restantes grupos, como se poderá constatar pela análise do Quadro 1, e portanto com valores de base de CD4 relativamente superiores aos dos restantes. O grupo F apresentou como valores significativos apenas o aumento dos CD8 entre a 1.ª e 3.ª amostras. Uma tentativa de explicação para este achado isolado relativamente aos outros dois grupos será pelo momento da 2.ª colheita: em média esta fora realizada aos 5 meses no grupo F; no grupo E a 2.ª e última colheita foi efectuada às dozes semanas, condicionando provavelmente uma duração de terapêutica insuficiente!; no grupo G aquela colheita foi feita, em média, aos doze meses, pelo que as resistências ao AZT seriam já possíveis^{2,19,22,32}.

Por último, apenas no grupo G, foi encontrada uma diminuição próxima dos valores considerados estatisticamente significativos, para os HDL, citando-se a este propósito um valor de p<0.051 entre a 1.ª e 3.ª amostras, resultado este de acordo ao que tem sido referido por alguns Autores². Também, e apenas no grupo G nesta série, foi observada diminuição significativa no valor da β2, entre a 1.ª e a 3.ª amostras. Mais uma vez somos tentados a explicar este achado pela duração de tempo de avaliação, relativamente mais longo, neste grupo relativamente

aos restantes, grupos E e F²⁴. No entanto, há quem aconselhe os doseamentos seriados da β2 para a comprovação da eficácia da terapêutica anti-viral, como indicador mais precoce dos benefícios daquela terapêutica^{20,21}.

Na população estudada foi possível constatar uma correlação significativa apenas entre o n.º dos CD4 e a β2 microglobulina (R=0.34; p=0.0001), Figura 1).

Reportar-nos-emos agora, à análise dos resultados apresentados no Quadro 2, constando da prevalência relativa dos ACA e dos Agp24, consoante os grupos previamente descritos, tendo sempre presente o estadiamento dos doentes.

DISCUSSÃO

Assim, na totalidade da população estudada constituída por 51 doentes seropositivos para o anti-HIV1 observou-se uma prevalência relativa sobreponível, quanto à presença dos ACA e Agp24, o mesmo é dizer, que a sua presença se cifrou pelos 21.6%

e os 20%, respectivamente. Será de alguma forma importante referir que surgiram apenas nos indivíduos necessitando de terapêutica anti-retroviral. Nos indivíduos do grupo A estiveram sempre ausentes. Numa primeira análise destes resultados parecemos possível depreender da sua presença, apenas nos doentes em estádios avançados de infecção HIV, uma conotação prognóstica óbvia, o que vem sendo largamente contestado no presente, relativamente aos ACA^{17,18,23,26}.

Ainda e ao contrário do que tem sido dito por alguns, da maior prevalência dos ACA na infecção HIV pode dever-se aos indivíduos portadores de Trombocitopenia Imune²⁵, esse não seria o caso nos nossos doentes, em que dos 11 apresentando ACA, apenas um era portador de trombocitopenia. Contudo, se há polémica quanto ao valor prognóstico dos ACA no âmbito da infecção HIV, unanimidade existe quanto a sua grande prevalência nesta infecção^{14,17,18,25,26}.

Já no que diz respeito ao Ag p24, e apesar da sua prevalência poder variar com a raça^{12,13}, a sua monitorização continua a ser

QUADRO 2 – Estudo comparativo de vários marcadores biológicos na infecção pelo HIV1

	CDC	ACA	AgP24	ACA+AgP24*
N=51	II-1	0	0	
	III-6	0	0	
	IV-A-34	7	6	
	IV-C1-4	3	2	
	IV-E-6	1	2	
	% Total	(21.6%)	(20%)	
[S/AZT] (grupo A) N=18	II-1	0	0	
	II-6	0	0	
	IV-A-11	0	0	
	% Total	(0%)	(0%)	
[C/AZT] (grupo B) N033	IV-A-23	7	6	3
	IV-C1-4	3	2	1
	IV-E-6	1	2	
	% Total	(33%)	(30,3%)	
AZT 500mg (grupo C)N=15	IV-A-14	3	5	2
	IV-C1-1	1	1	1
	% Total	(33.3%)	(40%)	
AZT 1000mg (grupo D) N=18	IV-A-10	3	1	1
	IV-C1-3	2	1	
	IV-E-5	1	2	
	% Total	(33.3%)	(22,2%)	
AZT <3M (grupo E) N=6	IV-A-5	1	0	
	IV-E-1	0	1	
	% Total	(16.6%)	(16.6%)	
AZT >3>9M (grupo F) N=13	IV-A-12	3	3	1
	IV-E-1	0	0	
	% Total	(23%)	(23%)	
AZT >9M (grupo G) N=14	IV-A-6	3	2	2
	IV-C1-4	3	2	1
	IV-E-4	1	2	
	% Total	(50%)	(40,2%)	

CDC – Classificação do CDC; ACA – Anticorpos anticardiolipina; Agp24 – Antígeno p24; * No total apenas 4 doentes comuns: 3 do grupo IV-A e 1 do IV-C1

Gráfico 1: Correlação linear simples entre os linfócitos CD4 e a β2 microglobulina

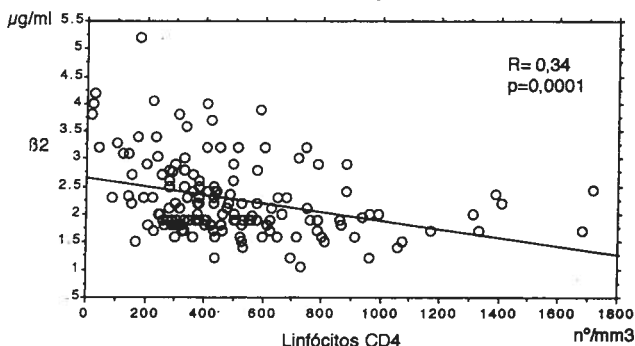


Fig. 1 – Correlação linear simples entre os linfócitos CD4 e a β2 microglobulina.

aconselhada na resposta à terapêutica anti-retroviral^{15,19,20}. A maioria dos Autores são favoráveis à ideia de que o seu valor será decorrente senão da infecção HIV por si mesma¹⁴, pelo menos das complicações induzidas pelos seus distúrbios imunológicos iminentes²².

Para finalizar, poderíamos concluir que, em consonância com o que repetidamente tem vindo a ser dito a propósito da complexa monitorização da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, também somos levados a crer, pelo nosso estudo, que os doseamentos seriados conjuntos da β2 e dos linfócitos CD4 continuam a cumprir amplamente esse desiderato.

BIBLIOGRAFIA

1. CHAISSON R E; VOLBERDING P A – Clinical Manifestations of HIV infection. In: Principles and practice of infectious diseases, Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Eds. Third edition, New York, Churchill Livingstone 1990: 1059-1092.
2. WAIGMANN H R; SCHRODER B; BIESERT L; et al – Markers for HIV-Disease progression in untreated patients and patients receiving AZT: Evaluation of viral activity, AZT resistance, serum cholesterol, β2-microglobulin, CD4+ cell counts, and HIV antigen. *Infection* 1991; 19 (2): 77-82.
3. OSMOND H; SHIBOSKI S; BACCHETTI P; WINGER E E; MOSS A R – Immune activation markers and AIDS prognosis. *AIDS* 1991; 5: 505-511.
4. KLEINSCHMIDT A; MATUSCHKE A; GOEBEL F D, et al. – Serological markers as prognostic criteria for the course of HIV infection. *Infection* 1991; 19 (2): 89-92.
5. BURCHAM J, MARMOR M, DUBIN N, et al. – CD4% is the best predictor of development of AIDS in a cohort of HIV-infected homosexual men. *AIDS* 1991; 5: 365-372.

6. FAHEY J L, TAYLOR J M G, DETELS R, et al. – The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Eng J Med* 1990; 332: 166-72.
7. HOFMANN B, WANG Y CUMBERLAND G, et al – Serum β 2-microglobulin level increases in HIV infection: relation to seroconversion, CD4 T- cell fall and prognosis. *AIDS* 1990; 4: 207-214.
8. MUÑOZA, BLAHOVD, SOLOMON L, et al – Prognostic indicators for development of AIDS among intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 694-700.
9. HOOVER DR, GRAHAM N M H, CHEN B, et al – Effect of CD4+ cell count measurement variability on staging HIV-1 infection- *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 794-802.
10. CRUZ E D, DESCO M, MONTES M G, et al – Immunological and serological markers presictive of progression to AIDS in a cohort of HIV-1 infected drug users. *AIDS* 1990; 4: 987-994.
11. VENET A, LU W, BELDJORD K, ANDRIEU J M. – Correlation between CD4 cell counts and cellular and plasma viral load in HIV-1 seropositive individuals. *AIDS* 1991; 5: 283-288.
12. JORGENSEN A F, JENSEN V G, SHAO J F et al. – β 2-microglobulin as a prognostic marker for patients with AIDS in Dar es Salaam, Tanzania. *AIDS* 1990; 4: 1168-1169.
13. BROWN C, KLINE R, ATIBU L, et al. – Prevalence of HIV-1 p24 antigenemia in African and North American populations and correlation with clinical status. *AIDS* 1991; 5: 89-92.
14. KAYE B R. – Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). (*HIV*) *Ann Intern Med* 1989; 111: 158-167.
15. BOGNER J R, GOEBEL F D. – Lymphocyte subsets as surrogate markers in antiretroviral therapy. *Infection* 1991; 19 (2): 103-108.
16. WITT PL, SPEAR G T, LINDSTROM M J, et al. – 2',5' – Oligoadenylate synthetase, neopterin and β 2 microglobulin in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS* 1991; 5: 289-293.
17. LAFEUILLADE A, DELBEKE P, CHAFFANJON P, et al. – Intérête diu dosage des anticorpos anticardiopline au cours de l'infection par le virus de l'immunodefience humaine. *Press Med.* 1990; 39: 1225—1227.
18. RIVERA J, MONTEAGUDO I, LONGO JL, et al. – Anticardiolipin antibodies in drug addicted patients with AIDS, *Ann Rheum Dis.* 1991; 50: 338,
19. WILLIAMS I G, GABRIEL G, KELLY G, et al. – Respnse of serum p24 antigen and antibody to p24 antigen in patients with AIDS and AIDS-related complex treated with zidovudine. *AIDS* 1990; 4: 909-912.
20. BASS H Z, HARDY W D, MITSUYASU R T, et al. – The effect of zidovudine treatment on serum neopterin and β 2-microglobulin levels in mildly symptomatic, HIV type 1 seropositive individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 215-221.
21. JACOBSON M A, ABRAMS D I, VOLDERDING P A, et al. – Serum β 2-microglobulin decreases in patients with AIDS or ARC treated with azidothymidine. *J Infect Dis.* 1989; 159: 1029-1036.
22. CLAYDON EJ, BENNETT J, GOR D, FORSTER SM. – Transient elevation of serum HIV antigen levels associated with intercurrent infection. *AIDS* 1991; 5: 113.
23. PANZER S, STAIN C, HARTL H, DUDCZAK R, LECHNER K. – Anticardiolipin antibodies are elevated in HIV-1 infected haemophiliacs but do not predict for disease progression. *Thromb Haemostas* 1989; 61: 81-85.
24. INTRATOR L, OKSENHENDLER E, DESFORGES L, BIERLING P. – Anticardiolipin antibodies in HIV infected patients with or without immune thrombocytopenic purpura. *BR J Haematol* 1988; 68: 269-270.
25. STIMMLER M M, QUISMORIO F P Jr, McGEHEE W G. – Anticardiolipin antibodies in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 1833-1835.
26. DAROCA J L, CEBOLLADA J G, YAZBECK H, BERGÉS A, PRAT J R. – Anticardiolipin antibodies and acquired immunodeficiency syndrome: prognostic marker or association with HIV infection? *Infection* 1992; 20: 140-142.
27. LIFSON A R, HESSOL N A, BUCHBINDER S P, et al. – Serum microglobulin and prediction of progression to AIDS in HIV infection. *Lancet* 1992; 339: 1436-1440.
28. GRUTERS R A, TERPSTRA F G, LANGE J M A, et al. – Differences in clinical course in zidovudine-treated asymptomatic HIV-infected men associated with T-cell function at intake. *AIDS* 1991; 5: 43-47.
29. COOLIER A C, BOZZETTE S, COOMBS R W, et al. – A pilot study of low – dose zidovudine in immunodeficiency virus infection. *N Engl J. Med* 1990; 323: 1015- 1021.
30. GAZZARD B G. – When should asymptomatic patients with HIV infection be treated with zidovudine? *Br M J* 1992; 304: 456-457.
31. VOLDERDING P A, LAGAKOS S W, KOCH M A, et al. – Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection-A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990; 322: 941-949.
32. SWANSON C E, COOPER D A. – Factors influencing outcome of treatment with zidovudine of patients with AIDS in Austrália. *AIDS* 1990; 4: 749-757.