REV PORT PNEUMOL IV (6): 535-580

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

PREMIO THOME VILLAR/BOEHRINGER INGELHEIM, 1997

THOME VTLLARJBOEHRINGER INGELHEfM AWARD, 1997

Influencia dos perfis Thl/Th2 no espectro de gravidade da Tuberculose Pulmonar*

Influence of Thl/Th2 profiles in the spectrum

of severity of Pulmonary Tuberculosis

BAGANHA MF1

, TAVARES MARQUES MAz. MOTA PINTO A\ VERA L

4
. MESQUJTA Ll.
ROBALO CORDEIRO C6

, ALCOBIA C

2
• BOTELHO MF7

• SANTOS ROSA MAH

RESUMO ABSTRACT

No contexto epidemiol6gico da tuberculose (TB)
que presentemente assola o nosso pais destaca-se o
numero progressivamente crescente de formas
cllnicas graves e que atingem individuos aparente-
mente imunocompetentes.

Under the present epidemiologic conditions of Pulmonary Tuberculosis (PT) of our country, with increasing incidence of clinical severe forms of disease in immunocompetent individuals, we tried to identify some relevant phenomena occurring in deep

Professor Assctado/Agrcgado da FMC. Chefe de de Pneumologm dos IIUC
• Asststente Hospttalar de Pncumologia
1 Professora A\JJI.ihar da FMC Otrcctora do lnsututo de Patologta Geral da FMC
' Asststento: da FMC
' Tecmco Supcnor da FMC
• Professor Auxiliar da FMC. Asststente Hospitalar de Pncurnologia
' Professora Assoctada da FMC

' Professor Assoc1ado da FMC. Oirector do Centro de lmunologia da FMC

• Trabalho de subs1diado pelo Projecto 57/95da Comissao dl! Fomcnto da lnvcsuga-;llo
do Mm1stcno da Saude. do qual tb1 Coordenadora a Dr' Maria Alc1de ravarcs Marques

Rcccbido/Accitc para 98.11.13

Novembro/Dezcmbro 1998 535

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Na tentativa de contrlbuir para o esclarecimento dos fenomenos que na lntimidade do pulmiio profun-do comandam as patogenicas que oeorrem nestas estudamos 35 doentes portadores de tuberculosee pulmonar (TP), todos VTR negativos e sem toxicodependencia, divididos, logo na fase inicial, por dois Grupos (I e II) em da expressao clinica da sua
• Grupo I, constituido por IS doentes que exibi-am formas limitadas e clinicamente menos

graves, 13 do sexo masculino e 2 do feminino, com uma media de idades de 45.6 ± 1S.2 anos.
• Grupos n, formado por 20 pacientes atingidos por formas graves, com lesoes muito extensas,
por vezes com bacilos resistentes, 14 homens e
6 mulheres, com uma media de idades de 32.S
± 4.S anos.

A metodologia utilizada dirigiu-se a da imunidade celular e humoral, tanto no pulmiio profundo (LLBA), como uo sangue periferico, atraves dos seguintes parimetros:

536

• CeluJaridade total e percentual do LLBA, com recurso a cimara de Neubauer e leitora por microscopia 6ptica.
• Coutagem das e
linfocitarias CD3, CDJ 9, CD4, CDS, y/fJ, CDI6 CD56, CD4+ CD7+ (Thl), CD4+CD7- (Th2}, com anticorpos monoclonais e leitura por citometria de Ouxo.
• dos nfveis iutra-celulares das citocinas y-INF e lL-4. por citometria de Ouxo.
• Doseamento sanguineo das lgs A, G e M. das C3 e C4 do Complemento e da a:- 1-antitripsina, por neflometria.
• da auto-Oorescencia dos macr6fagos alveolares, com contageos acima dos I 0, I 00 e 1000 can a is, por citometria de Ouxo.
• Analise estatistica dos resultados atraves da variancia, test t-student, medias e desvios padroes e linear.
Oos resultados obtidos salienta-se:
• de uma moderada alveolite, de predo-minio macrofagico, no Grupo I, e linfocitario, ac.ompanhado de um ligeiro aumento do nume-rode polimorfonudeares neutrofilos, no GI'U-po II.
• No pulmiio profundo, as celulas T e a subpo-C04 encontravam-se ligeiramente
mais elevadas nas for·mas mais graves, enqu.ao-to que as y/& e NK diminniam com a gravidade da
• Predominio do fen6tipo T h I e de y-INF nas

lung, associated with the pathogenic abnormalities seen in these situations.

We studied 35 patients with PT, all HlV serone-gative, without prior history of drug addiction, divided in two Groups (I and 11) concerning the clinical severity and the radiological extent ofinfecti-
on.

Group I, IS patients with limited forms ofPT,I3 males and 2 females, aged 45.6± IS.2 years. Group n, 20 patients, with severe forms of PT, some with multidrug resistance bacillus,l4 males and 6 females aged 32.S :1:: 4.S years.
The methodology was directed towards the evaluation of cellular and humoral immunity, both, in deep lung through (BALF) as in peripheral blood, by the following parameters:
• Total and percentual cellularity of BALF by the Neubauer chamber and optic microscopy.
• Lymphocytic populations and subsets: C03, CD19, CD4, CDS, y/&, CDI6 CDS6, CD4+ CD7+ (Thl), CD4+CD7- (Th2}, with monoclo-
nal antobodies and flow citometry.
• Evaluation of intracellular levels of cytokines: y-INF and IL-4 by flow citometry.
• Serum levels of lgA, IgG and lgM, C3 and C4 complement fractions and a:-I Pi-inhibitor by nefelometry.
• Determination of alveolar macrophage auto-fluorescence, with counts above 10, 100 and 1000 channels by flow citometry.
• Statistical analisys of the results through student t test, variant analisys and linnear correlation.
From the results:

• Moderate macrophage and lymphocytic alveo-litis in G roup I associated with slight increase of the number of polimorfonuclear oeutrophils in G roup TT.
• In the deep lung, the T cells and the CD4 subset are slightly increased in the severe forms, while the y/& ant NK s ubpopulations decrease with the severity of the infection.
• Predominance ofThl phenotype and y-JNF in the affected areas in the Umited forms, and Th2 and IL-4 in the severe forms.

• In peripheral blood, the T h 1 cells as well as y-INF, reaches always higher levels than Th2 or 11 -4, independent of the severity of the situation.
• T he alveolar macrophage auto-fluorescence decreases significatively mainly in the counts above 100 channels, pa rallel to the importance of the lesions.

Novcmbro/Dczcmbro 1998

INFLUENCIA DOS PI:.RFIS Thlff'h2 NO ESPECTRO DE GRA Vll>ADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

areas lesadas das formas clinicamente mais moderadas e de Th2 e IL-4 nas mais graves.
• No sangue periferico, os Th I e a citocina y-INF encontravam-se sempre em nfveis mais eleva-
dos do que os Tb2 e a IL-4, independentemente
da gravidade da
• A auto-Ouorescencia dos macrofagos alveola-res diminuia muito significamamente, de uma forma paraJela a importiincia das lesoes.
• As sempre muito diminutas, da imunidade humoral, nio se mostraram rcle-vantes no contexto de gravidade da TB.
• 0 fen6meno da resistencia medicameotosa, abordado separadamente, nio coodiciooou desvios dos parimetros analisados, quando comparado com os restantes individuos que iotegravam o Grupo II.

Estes resultados sugerem as seguintes conclusoes:

• A gravidade clinica da TP cspraia-se ao Iongo de urn espectro limitado por dois polos: um, caracterizado por um perfil Th I, com capaci-
dade de promover a da actividade
microbicida do macr6fago alveolar e que, por isso, confere resistencia orgiinica a esta infec-outro, no qual predomina o perfiJTh2. que
por inibir funcionalmente o macr6fago alveo-lar toma o organismo mais susceptivel a esta agressAo micobacteriana.
• Assim, aquiJo que sob o ponto de vista imunita-rio mais caracteriza a gravidade da TP e a da percentagem de linf6citos Th2 e
das respectivas citocinas nas areas lesadas.
• As dos perfiS Th lffh2 ocorrem fundameotalmente no pulmio profundo, ja que, no sangue periferico, o perfil Th I predo-minava sempre sobre o Th2, independente-
meote da gravidade da clinica.
• Este facto sugere que a da capacida-
de de resposta imunitaria a pelo Mycobacterium tuberculosl'i devera ser efectua-da localmente, atraves da LBA, pois e no pulmio profundo que as celulas Th (ThO?) sc diferenciam em Th I ou Th2, influenciadas pelo microambiente citocfnico presente nessas
areas.

• Estes achados permitem-nos acaJentar funda-mentadas na terapeutica imunomo-duladora, em clinicamente graves
que oio respondem satisfatoriamente a rnedi-antibi6tica correctamente instituida.

Novembro/Dczembro 1998

• The variations of the serum levels of immuno-globulins are insignificant, so the humoral variations aren't relevant in the context of severity of PT.
• The drug resistance plenomenon, was separa-telly analised and didn't influence the results when comparing the remaining individuals of Group n.

These results may suggest the following conclusi-
ons:

• The clinical severity of PT. is part of a spec-trum limited by two poles - one characterized
by the Th I profile, with capacity to promote
the stimulation of microbicide activity of the alveolar macrophage, then confering organic resistance to this infection; the other, in which Th2 profile prevails, inhibits the function of the alveolar macrophages, bringing the host more susceptible to this mycobacterial aggression.
• The principaJ mark of the severity ofPT, is the increased percentage ofTh2 cells as weiJ as the concerning cytokines in the affected areas.
• The variations ofthe Th lffh2 pro flies occuma-inly in deep lung, once in the peripheraJ blood the Th I profile always prevails, independent of the severity of the clinical situa tion.
• This may suggest that the evaluation of the immune capacity against Mycobacterium tuberculosi'i infection must be done at the local level by broncboalveolar lavage, once the deep lung is certainly the place for differentiation of Th (ThO?) cells into Thl or Th2, under the Influence oft he cytokine microambient ofthese
areas.

• These findings, allowed us to expect that im-munomodulation therepeutics may be succeful
in severe clinical situations not responding to a correct antibiotic therapy.
• The compartment of these immune abnormaliti-es at the lung level suggest the interest of the inhaJatory way in such therapeutic approaches.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (6): 535-580

Key-words: Tuberculosis. Spectrum of Severity of Pulmonal) Tuberculos1s: Lymphocytic and Cytokine Spectrum ofPulmonaJ) I ubcrculosis: rhJnhl Profile in Pulmonary Tuberculosis: Auto - fluorescence of Alveolar Macrophage: lmmunomodulation in Pulmo-nary fuberculosis

Vol. IV N°6 537

REVlSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGLA

• A destas
imunittri.as a nivel do pulmio profundo apon-
ta para o provavel interesse na da
via inalatoria para este tipo de
terapeutica.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (6): 535-580

Palavras-chave: fuberculose: Espcctro de gravidade da tuberculose pulmonar. Espectro linfocitArio e citoci-nico da tuberculose pulmonar: Perfis Th I r rh2 na tuberculose pulmonar; Auto-fluorescencia do macr6fa-go alveolar; da tuberculose pulmonar

"Aquilo que mais caractcriza a tubcrculosc c a sua patogenia (respostas imunes por celulas contra 0 Mycobacterium tuberculosis)"

fSlJYUGUCHI I
Kekkaka 1995; 70: 335-346

fNTRODUCAO

Desdc que na decada de quarenta se mtctou o tratamemo especifico da tuberculose (TB), viria a assistir-sc a urn continuo dcclinio da incidencia, da prevalencia e da mortalidade dcsta particular-mente no perfodo que se seguiu a ultima Grande Guerra e que se prolongou ate meados dos anos oitenta, sobrctudo nos paises ocidentais. Entretanto, dever-se-a reconhcccr que se a apli-de tratamentos progressivamcnte mais eficazes contribuiu larga e decisivamente para esta evolucao, outros factores forarn igualmente importantes neste contexto, como a melhoria das de vida das os progressos tecnico-cientificos que conduziram a uma mais apurada do Mycobacterium tuberculosis (MT) e dos mecanismos da sua transmissao e, ainda, a difusao da
pelo bacilo de Calmette e Guerin (BCG).
No en tanto, ap6s urn curto periodo de estabilizacao, a gavidade da TB encontra-se hoje, de novo, em nitida e preocupante De facto, calcula-se que,ja em

538 Vol. IV N°6

1990, cerca de urn da mundial se cncontrava infcctada pelo MT. o que contribui para que swjam anualmente 8 a I 0 mil hoes de novos casos (perto de 16 milhOes se fossem contabilizadas as tormas pulmonares nao contagiantes c as de localizacao extratoracica) e cerca de 3 milhoes de 6bitos, o que representa 7% das causas de morte em geral e 18.5% das que ocorrem entre os quinze e os trinta anos de idade.
As importantes consequencias sociais e econ6mi-cas que esta acarreta afectam particularmente os paises do terceiro mundo, aos quais se circunscre-vem 95% da morbilidade e 98% da mortalidade adstritas a esta E como parecem ja tao longin-quos os tempos em que se perspectivava a sua erradi-nos paises n6rdicos por volta do ano 2020. Por isso, somos obrigados a reconhecer que a da TB nunca passou de urna miragem, dado que ela vo1tou a assumir caracteristicas dramaticarnente graves e a constituir a primeira causa de morte na dependencia de urn agente infeccioso (mico.
Esta tendencia evolutiva, a par do reconhecimento

Novcmbro/Dezcmbro 1998

INFLUENCIA DOS PERf IS Th l!lb2 NO ESPECTRO DE GRA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

de microepidemias hospitalares, da de urn numero crescente de form as bacilares multirresistentes

e da sua crescente a pelo VIH, tern desencadeado uma importante da classe medica e urn justificado alarmismo entre as populayoes.
Os primeiros sinais desta vierarn dos Estados Unidos da America (1), quando forarn pub I ica-dos os dados epidemiol6gicos relativos a 1986, os quais permitirarn reconhccer uma inversao na curva de incidencia, que vinha diminuindo, em valores mcdios, 6.7% por ano desde 1953 (28.500 novos casos em 1978 e 22 000 em 1984) (2). Este retrocesso epidemio-16gico afectou igualmente a regiao europeia, ondc sc rcconhecem identicos fen6menos evolutivos. Com efeito, a incidencia da TB, que tinha caido para mctadc entre 1974 e 1991, voltou a crescer desde essa data, acompanhada pelo aumento da mortalidade, particular-mente nos grupos etarios situados para alem dos sessenta e cinco anos de idade (3,4,5). E sec certo que estc panorama nao pode ser generalizado a totalidadc dos paises da Europa Ocidental, a verdade c que, presentemente, apenas num diminuto ntlmero delcs parece existir urna tcndencia a sua rcgressao (4).

Em Portugal. a c manifestamente prcocu-pantc. Na verdade, a incidcncia da TB, que entre nos sc esbateu continuadamente ate 1980, c quase uni for-me desde 1990, com indices anuais muito semelhantcs e que ultrapassam o triplo da media europeia, o mesmo se verificando em a mortalidade, arrastando-nos para a cauda do con junto de paises que connosco integrarn a Uniao Europeia (6).
0 inc6modo Iugar em que nestes dominios nos encontramos situados face aos restantes paises ociden-tais. decorre, como habitualmente acontece nestas ciscunstancias, da de urn Programa de Luta Anti-Tuberculosa desajustado das actuais realidades
que envolvem esta incquivocamente atestado
por alguns parametros epidemiol6gicos: inaceitaveis taxas de incidencia, prcvalencia, mortalidade e de formas clinicas particularmente graves; ausencia de diagn6stico precoce; diminutos indices de identifica-

Novembro/Dczembro 1998

bacteriol6gica; elevado numero de recidivas, assim como de insucessos e de abandonos terapeuti-cos, etc. (6).
Quais as causas deste rctrocesso ofensivo, nalguns casos acelerado. que vern ocorrendo por todo o mundo desde ha cerca de uma decada?

Para a rnaioria dos autores, nos Ultimos anos, alguns fuctores rem vindo a envoi ver-se e a serem apontados como decisivos nesta indesejavel e perigosa da TB:
• Crescente cxpansao demografica.
• E1cvados indices de pobreza naJgumas regioes do globo.
• de mao de obra de paises onde a TB
a tinge taxas de prcvalencia notoriamente graves.
• Reagrupamento de por motivos de natureza politica, religiosa e/ou econ6mica.
• Progressivo aumento da idade media de vida de algumas populayoes e consequente envelheci-mcnto imunitario em individuos infeetados pelo MT.

• Explosao da pelo VI H.

Ora, dado que as repereussoes da infecyao tubercu-losa rcsultarao sempre do desfecho final da I uta que se cstabelccc entre as defesas organicas do hospedciro. eventual mente coadjuvadas por agentes terapeuticos, c a capacidade agressora do MT, de que dependera esta nova face epidemiol6gica da TB? De uma maior agrcssividade do MT ou de uma das potencialidades dcfensivas do organismo? Sabendo-se que a resistencia orgiinica a esta agressao assenta, prepondcrantemente, nas respostas imunes medidas por celulas, em particular pelo macr6fago e peJo linf6eito T, os quais constituem a principal linha de defcsa, c por isso comandam os mecanismos patogcnicos envolvidos nesta afecyao, sera que o n\Jmero crescentc de graves em individuos aparentemente imunocompetentes resulta de uma depressao imunitaria local com
dos faetores acima apontados, susceptive I de condkio-nar o espectro patogenico desta do qual a co-TB/SIDA parece representar a sua mais exuberante e reconheeida expressao?

539

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

OBJECT IV OS

Como ainda recentemcnte lembrava ROOK (7), a imunopatologia necrosanre que e acompanhada por uma diminuta capac1dade m1crobicida representara, provave/mente, a chave que nos conduzira a com-pressiio da patogenia da tubercu/ose.
E neste ambito, c numa tcntativa de contribuir para o csclarecimento dos fen6menos que comandam a da TB na intimidade do pulmao profundo c, igualmente, de detectar cventuais diferencras de rcaccrao que justiliqucm o actual suno de formas pulmonares graves em individuos VLH negativos, que temos vindo a estudar estes aspectos, tanto no liquido de lavagem broncoalvcolar (LLBA), como no sangue pcriferico (SP), de urn conjunto de doentes ponadorcs dcTP.

MATERIAL E METOOO

a - Material

Neste contexto tivcmos oponunidade de abordar 35 individuos atingidos por TP, todos VIH ncgativos c scm toxicodependencia, os quais foram, logo na fase inicial, divididos em dois grupos (I c II) em fun9ao da cxpressao clinica da sua afcccrao:

540

• Grupo l, constituido por 15 docntcs portadorcs de formas limitadas c clinicamente moderadas (lcsocs circunscritas. unilatcrais, sem cavemas
ou diminutamcntc escavadas, cscassarncntc baciliferas e scm not6rias rcpcrcussoes sobrc o estado geral).l3 eram do sexo masculino e 2 do fcminino, com uma media de idades de 45.6±18.2 anos. Neste conjunto, 6 cram fuma-dores (carga tabagiea de 3 I. 9±3 .4 ma9os/ano) e 9 nao referiam habitos tabagieos.
• Grupo II, formado por 20 pacientes atingidos por lesoes graves (muito cxtensas e muJtiescava-das, frequentemente bilaterais, com urn impor-tante componente exsudativo, muito baciliferas, por vezcs multirresistcntcs, com acentuado

Vol. IV N° 6

rebate sobre o cstado geral c, nalguns casos, com multiplos facto res de risco). lntegravam estc con junto 14 homens c 6 mulheres, com uma media de idades de 41.8± 14.3 anos. 12 deles cram fumadores (carga tabagica de 32.8±4.8 ma9os/ano) e 8 nao fumadores.
• Na pcrspectiva de apreciar a eventual influcncia que os doentes multirrcsistentes, integrados no Grupo II, pudessem cxerccr sobre os resultados globais deste conjunto, eonsidernmos, igualmen-tc, a sua analise (Grupo R, constituido por 7 multirresistentes c Gmpo 11-R. correspondente
ao que restava do Grupo II ap6s a
desses individuos, e que assim abrangia J 3 doentes), quer individualmentc. quercomparati-vamcnte aos restantes grupos estudados.

b - Metodos

A mctodologia utilizada, dirigida a avalia9a0 da imunidade cclular e humoral, tanto nas areas lesadas. atravcs da lavagcm broncoalvcolar (LBA), como no sangue pcriferico, eomprccndeu os seguintes passos:
• Detenninacrao da celularidade total e percentual do LLBA, com camara de NEUBAUER e leitura por microscopia 6ptica.
• A valia9ao da imunidade cclular, com anticorpos monoclonais e leitura por cit6mctria de fluxo, atravcs das seguintes paramctros:
- Contagem das linfocitarias CD3
e das subpopulacroes CD4, CD8 e y/o.
- Estudo da actividade natural Killer (NK) a
partir da CD 16 CD 56.
- Contagem dos fen6tipos linfocitarios Th I
(CD4+CD7+) e Th2 {CD4+CD7-)
• Avaliacao da imunidadc humoral. com base nas seguintes determina9oes:
- Contagem da popula9ao linfocitaria CDI9,
com anticorpos monoclonais e leitura por citometria de fluxo.

- Doseamento, apenas no sanguc, das imuno-
globulinas A (lgA). G (lgG) c M (lgM) e das fraccocs C3 e C4 do complemcnto, por neflo-

Novcmbro/Dezembro 1998

lNFLUENCIA DOS PERFIS Th In-h2 NO ESPECTRO DE GRA VlDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

metria.
• Dosemaento da alfa-1-antitripsina (cx-1-AT) por neflometria.
• Determinayao dos niveis intracelulares das citocinas gama-interferom (y-INF) c
interleucina-4 (TL-4), ap6s estimulayao com mitogenio proliferativo, por citometria de fluxo.
• A valia9ao da capacidade funcional global dos macr6fagos alveolares das areas atingidas, atraves da auto-fluorcscencia destas celulas, em dois canais (FLI e FL2), por citometria de fluxo. com contagens acima dos I 0. I 00 c I 000 canais.
A analise estatistica dos resultados foi conduzida atravcs das seguintes tecnicas:
• Analise da variancia
• Teste t-studant

• Medias e desvios padroes
• Correlac;ao linear

RESULTADOS

A - Oos Grupos I e II

Celularidade do LLBA

Como se aguardava, todos os doentes apresenta-vam uma alveolite, embora com caracteristicas e intensidade diferentes em func;:ao da gravidade da situayaO clinica. Com efeito. 0 numero total de celu-laslmm3 (Fig. I) era de 226± 183 no Grupo 0, enquan-to que no conjunto de formas menos graves (Grupo I) nao ultrapassava 219± 176. traduzindo, assim, urn
moderado processo inflamat6rio, ligeiramente mais
intenso nas situac;oes de maior gravidade.
Pelo que diz respeito a distribuic;:ao percentual dos
diferentes elementos cclularcs (Fig. I), pode-sc

Fig. I - Cclularidade total c pcrccntual do LLBA (Grupos I e II)

Novcmbro/Dezcmbro 1998 541

REVJSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

constatar que, nas regioes lesadas. os doentes do Grupo r apresentavam urn nl.unero significativamente (p<O.Ol) maior de macr6fagos (85.6± 14.3/70.9± 22.9%), mas a quantidade de linf6citos reve1ou-se significativa {p<0.04) e anorrualmente clevada nas formas mais graves (22.0±19.4%) em as menos graves (12.0±13.1 %). No Grupo II, a percenta-gem de polimorfonucleares neutr6filos ultrapassava ligeiramente o limjte superior da normalidade (6.6±4.8%).
Os eosin6filos encontravam-se em valores diminu-tos e praticamente sobreponiveis nos dois conjuntos estudados (0.3±0-5% no Grupo I c 0.5±0.8% no Grupo IJ).
Dir-se-ia. assim. que a alveolite dos indivfduos com situac;oes tuberculosas ligeiras aprcsentava uma normal distribuic;ao dos divcrsos elementos cclulares. com predominio macrofagico. cnquanto que a das formas mais graves exibia uma moderada linfocitosc acompanhada de urn ligeiro aumento do numcro de polimorfonucleares ncutr6tilos.

Re:,postn bnunittiri(f Celu/{Jr

Os doentes com formas mais graves rcagiram, no orgao lesado, com urn maior numero de celulas T (Fig. 2) (92.1±7.7%) e da sua subpopulac;ao CD4 (S 1.4±19.6%) em relac,:ao as situac,:oes menos graves (87.5±11.7% de CD3 e 47.3±16.5% de CD4). Entre-tanto, a subpopulac,:ao CD8 apresentava-se, no LLBA. com valores praticamente sobreponivcis no:s dois conjuntos analisados (34.0±12.9% no Grupo I c 33.9±14.6% no Grupo U).
Nestas circunstancias, a relac;ao CD4/CD8 (Fig. 2) reve1ou-se 1igeiramente superior nos individuos porta-dores de situac;oes mais delicadas (1.7±1.3/2.2±2. 1). No sangue periferico, os desvios observados, para a1em de se apresentarem menos significativos, ocorri-am num sentido invcrso ao que foi observado no LLBA (Fig. 3). Com efeito. o numero de Jinf6citos CD4 predominava no Grupo I (45.1 ±12,4%) em relac,:ao ao Grupo 1l (36.1±9.1%), enquanto que as

542

ce1ulas CD8 se encontravam em maior quantidade nas formas mais graves (32.9±12.5%), por comparac;ao com as menos graves (29.5±8.2%).
Nestas condic;oes, a relac;ao CD4/CD8 neste meio biol6gico (Fig. 3). e ao contrario do que ocorria no LLBA, exibia niveis mais e1evados no Grupo I (I. 7±0.8) do que no Grupo II (1.3±0.7).
No pulmao profundo, os linf6citos y/o (Fig. 2) predominavam nas menos graves (3.9±2.7/2.7±2.1 %), enquanto que no sangue periferi-co (Fig. 3) essa relac,:ao se invertia (3.9±2.4% no Grupo I e 5.0±3.2% no Grupo D).
Por outro Jado, a actividade NK estudada atraves da contagem das celulas CD 16 CD 56 (Fig. 4) revelo u--se sempre muito mais elevada no sangue periferico (8.9±7.7% no Grupo I c 11.3±13.2% no Grupo II) do que no LLBA (3.1±2.3% no Grupo l e 2.5±2.4 no Grupo II).
Assim, a actividadc NK diminuia com a gravidade da situac;ao nas areas pulmonares afectadas, cnquanto que no sangue periferico essa variac;ao ocorria em sentido oposto.

Resposta lmunitdri(f Humoral

A populac;ao linfocitaria 8 (fig. 5) apresentou-sc semprc com valores muito mais elevados no sanguc (9.1±5.1% no Grupo I e 9.9±7.6% no Grupo 11) do que no pulmao profundo (0.6±0. 7% no Grupo 1 e 0.8±0.9% no Grupo II). No entanto, nao nos pareceu que a gravidade da situac;ao clinica condicionassc a existencia de diferenc;as significativas entre os dois conjuntos considerados.
Quanto as imunoglobulinas (Fig. 6), 0 scu dosea-mento. apenas efectuado no sangue periferico, veio mostrar a presenc;a de valores ligeiramcnte situados acima da normalidade, tanto para a lgG como para a LgA, mas rclativamente pr6x@os quando analisados em func;tio dos grupos estudados (1484±524/l S 17 ±416. 7 mgr% para a LgG; 395.9±231.2/372.3±182.6 mgt'/o para a 1gA; e I 07.3±42.6/117.5±46.5 mgt'/o para a lgM).

Novcmbro/Dezcmbro 1998

INFLUENCLA DOS PERFIS Thlffh2 NO ESPECTRO DE GRA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAlt

Fig. 2 - (a) c (b) hnfoc11anas no LLI3A (Grupos I c II)

Novembro/Dezembro 1998 Vol. IV N°6 543

REYISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA
Fig. 3-Subpopulac(ies linf(>citarias no sanguc pcritcrico (Grupns J c Ill
Fig. 4-Actividade NK (CD 16 CD56) no LLBA e no sanguc perifcrico (Grupos I c II)
544 Vol. IV Ng6 Novembro/Dezembro 1998

LNFLUENCIA DOS PERFJS Th l rrh2 NO ESPECTRO DE GRA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR
Fig. 5-Popul:ll;liollntot.:llana 13m> LLl3A c no sanguc pcnli:nr.:u (\irup<h I c II I
Fig. 6-lmunoglobulinas G. A c M no sanguc pcrilcrico (<.irupos I c Ill
NovembrofDczembro 1998 545

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Fij!. 7- l·rac;ocs C3 c C4 Jn Complcmcrlln rm sanguc pcnfcncu t (irupos J,· Ill

Fig. H- a-1-Antitripsina no sanguc pcrifcnco ((irupos I c II)

546 Vol. IV W6 Novcmbro/Dezembro 1998

lNFLUENCIA DOS PERF IS Th I rrh2 NO ESPECTRO DE GRA VlDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

As do Complemcnto analisadas (Fig. 7) apresentavam niveis de C4 ligeiramente elevados nas clinicas menos graves, embora com signifi-
cado estatistico (p<0.03) em ao Grupo II (47.5::!:12.5/38.8±12.4 mgr%). Ja pelo que diz respeito a C3, esse desvio era mais acentuado, mas scm estatisticamentc significativas (191±252/
/18 1.9±32 mgr%) entre os grupos considcrados. Quanto a cx-1-A T (Fig. 8), os seus val ores sangui-neos situavam-sc acima do nivel da normalidade (286.6±119.6 mgr'/o no Grupo I e 253.5±99.7 no Grupo H).

Perfis Th lffh2 -celu/nres e citodnicos

Os fen6tipos linfocitarios Thl (Fig. 9) apresenta-vam, nas areas pulmonarcs lcsadas, niveis significati-vamcnte (p<0.04) mais elcvados nas elinica-mcnte menos graves. em rclacao as mais graves

(30.9±14.3% no Grupo 1 e 24.3±9.7% no Grupo II). Pelo contrario, nesse meio biol6gico, as celulas Th2 (Fig. I 0) revelavam val ores signi ficativamente (p<O.OOI) superiores nas formas graves (16.4±7.5% no Grupo I e 27.2 ±11.6% no Grupo II).
Assim. enquanto que no Grupo I as celulas Th I predominam sobre as Th2, cssa invertia-se no Grupo 11 (Fig. 11).
Curiosamentc, no sanguc pcriferico (Fig. 12) as cclulas Th 1 encontravam-se sempre em maior numero do que as Th2, indepcndcntcmentc da gravidade da clinica, alias com difcrcncas estatisticamente significativas (p<O.OO I) entre os do is con juntos (32.5± I 0.8/12.6±13.7% no Grupo I c 28.4±9.3/7.6±4.1% no Grupo II).
0 cspectro citocinico (Fig. 13) acompanhava o
celular. Com cteito, nas rcgioes pu1monares atingidas.
o y-INF predominava significativamcnte (p<0.0002)
no Grupo I (21.2±3.4/7.3± 1.8%), cnquanto que a IL-4
sc apresentava significativamcnte (p<0.0004} mais

Fig. 9- Fcnot1pos hnfocitanns I hi nu LLIJA (vrupos I c II)

Novcmbro/Dezembro 1998 547

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Fi)!. I 0 - I cnoupos I h::! no LLUA 1 l•rUptb ll' Ill

Fig. II - l·cnoupos I hlt l h2 (l•rupos I c II) no LLBA

548 Novcmbro/Dczembro 1998

INFLUENCIA DOS PERFIS Th 1/Th2 NO ESPECTRO DE GRA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

Fig. 12 - h.:noupos lml(lcitanos I hlt l h2t<•rupos It: II) no sanguc pt:rifcnco

Fig. U - y INI L· IL--1 no I Ll3:\ (<irupos I e Ill

Novembro/Oezcmbrn 191JR Vol. IV N°6 549

REYISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

elevada no Grupo n (5.4±1.7/10.3±1.3%), alias como a associacrao y-INF + IL-4 (0.5±0.3% no Grupo I e 1.3± 1.0% no Grupo II- p<0.003). Pelo contrario, no sangue periferico (Fig. 14), y-INF encontrava-se invariavel e significativamente (p<0.002) em niveis superiores, tanto nas formas clinicas menos graves, como nas mais graves (26.1±3.7% de y-INF e 9.0±2.6% de lL-4 no Grupo I; 17.6±2.4% de y-INF e 8.6±2.7% de ll,-4 no Grupo II).

que foram determinadas, encontram-se exemplificadas nas Figs. I 5 a I 8.

Auto-Fiuorescencia dos Macr6fagos Alveolares

A auto-fluorescencia das celulas macrofagicas presentes no LLBA (Fig. 19) diminuia, em qualquer das determinacoes efectuadas, a par da gravidade da situacao clinica, particularmente nas leituras acima dos

Fig. 14- y-INF c I L-4 nu sanguc pcritcrico (uruf)os I c Il l

A associacao y-INF+TL-4 (ThO) predominava, alias significativamente (p<0.0006), nas situacroes clinicamente mais gravosas (1.3±0.3% no Grupo I c 2.9±0.9% no Grupo II). ·
As variacoes dos fen6tipos linfocitarios Th I/Th2. assim como das citocinas y-INFIIL4, em funcao da gravidade da situacao clinica e do meio biol6gico em

550 Voi.JVND6

I 00 canais, onde se observou uma difcrencra cstatisti-camente significativa (p<O.OO I) entre os do is conjun-tos de doentes estudados (Grupo I e IJ) - 55.8± 26.9/46.2± 16.8% > I 0 canais; 40.8±26/6.0± 72% > I 00 canais; 5.8±7.7/0.2±0.6% > 1000 canais.
Os exemplos presentes nas Figs. 20 e 21 sao disso bern elucidativos.

Novembro/Dezembro 1998

DOS PERFIS Thl!fh2 NO ESPECTRO DE GRA VlDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

Fig. 15- ·1 clcrradiogr.Jiia torac1ca de um docntc com uma torma clinicamentc grave
de tubcrculose pulmonar (Grupo II)

Fig. 16- Perfis Thlfl h2 (cclular c citocinico) ohtidos por Cltomctria de tluxo. no LLBA c no sangue periferico. do individuo corrcspondcntc a Fig. 15 (<irupo II)

Novembro/Dezembro 1998 55 1

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

552

Fig. 17- rclcrradiografia toracica de urn docntc com uma clinicamcnte mcnos de tuhcrculosc pulmonar (Grupo I)

IL-4/y-INF lntracelularcs

Liafileb CD4-Tbi/Jb2

FIK. 18- Perfis rhlfrh2 (cclul"r c citocinicn) ohtidos pm citomctria de lluxo. no LLBA c no sanguc pcrifcrico, do doente corrcspondcntc a Fig. I 7 ((irupo I l

Voi.IVN°6 Novembro/De.zembro 1998

lNFLUENClA DOS PERFIS Thlffh2 NO ESPECTRO DE ORA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

Fig. 19- Auto-tluorcsccncia dos macr<itagos alveolarcs rccolhidos por LBA (Grupos I c 11)

Autofluorescencia

Fig. 20 - Auto-fluorcsccncia dos macr(lfagos alvcolarcs corrcspondcntes a urn individuo com uma situac;ao mcnos grave
de ruberculosc pulmonar (Grupo I). dctcrminada por citomctria de fluxo

Novembro/Dezembro 1998 Vol. IV N11 6 553

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Fig. 21 - macrotagus ah col arc!. ;.llr.J\ cs de LBA. num docntc com uma torma chmcamcntc grave de tuhcrculosc pulmonar (Grupo II), dctcrminada por citomctria de lluxo

8 - Oos Grupos R e 11-R

Celularidnde do LLBA

A alveolite dos individuos rcsistcntes a medicac;ao
(Grupo R) apresentava valores mais e1evados da
celularidade total (fig. 264±24 1 celuJas /mm3

-

em ao con.hmto global que integrava o Grupo II - 226±1 83 celuJas/mm3

- e, obviamente, ao Grupo
11-R - 206±151 celulas/mm3

- parecendo, assim,
intluenciar a contagem das cclulas totais presentcs no LLBA dos mais graves.
Quanta a dos diferentes elementos celulares, assinala-se, no Grupo R, urn desvio no mesmo sentido (Fig. 23) da percentagem de linf6citos (27.5±25.7%) e urn afastamento em sentido contrario do numero de polimorfonucleares neutr6tilos (4.0±5.8%). Nestas circunstancias, face a uma dimi-

554 Vol. IV N°6

cmbora ligeira. das cclulas linfocitarias no Grupo 11-R (I 9.1±15.4%) c a urn aumento dos neutr6-fi1os (8.1± 17.9%), nao admirara que a percentagem de macr6fagos tivesse igualmcntc variado nestes conjun-tos, em das observadas nos outros elementos celulares (67.8±25.2% no Grupo R; 72.6±22.4% no n-R c 70.9±22-9% no Grupo II). Assim, o pulmao profunda dos doentes com fonnas graves de tuberculose, para as quais contribuiu a resistencia a contem mais celulas, na dependencia de uma maior quantidade de linfocitos, o que acarreta uma qucda relativa do numero de fag6ci-
tos nessas areas.

Resposta lmunittiria Celulnr

Os desvios re1ativos as e subpopula-linfocitarias do LLBA, correspondentes aos tres

Novcmbro/Dczcmbro 1998

lNFLUENCIA DOS PERF IS Th I ffh2 NO ESPECTRO DE GRA VI DADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

Fig. 22 - Cclularidadc total do LLI3A nos mdividuos que intcgravam os Grupos It JI-R c II

Fig. 23- Cclularidadc pcrcentual do LLI3A nos docntes corrcspondcntcs aos Grupos R, 11 -H. c II

Novembro/Dezembro 1998 555

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

conjuntos de doentes aqui em analise (Grupo R, 11-R e II), quando existiam, nao apresentavam qualqucr expressao significativa como se pode constatar pela observacao dos respectivos resultados (Fig. 24), apresentados pela ordem acima assinalada: CD3 (90.0 ±ll.0%/92.4±5.4o/o/92. 1±7.7%); CD4 (49.9 ± 27.1%/ /52.3± 15.4/54.1±19.6%); CDS (33.7 ±18.6% /34.0 ± 12.8%/33.9±14.6%); CD4/CDS (2.4 ± 2.3/2.1 ± 2.0/ /2.2±2.1).

Ja em relacao as celulas y/o (Fig 24), verificou-sc
um ligeiro aumento entre os resistentes (3.2±3.2% /2.3±1.4%/2.7±2.1 %), enquanto que a actividade NK (Fig. 25) era aparentemcnte semelhante nos tres grupos considerados (2.9±3.4%/2.2±1.8o/o/2.S±2.4%), c muito pr6xima dado Grupo I (3.1±2.3%).
No sangue (Fig. 26), salicnta-se a diminuicao das celulas CD3 no Grupo de rcsistentes (66.8±13.0%), o que condicionava, assim, a clcvacao da percentagcm destes elementos cclulares nos restantes individuos do

Grupo II (76.2± 14.7%), em rclacao a globalidadc

desse Grupo (72.8±14.5%). Curiosamente, existia agora uma diferenca estatisticamente significativa (p<0.004) na percentagem de celulas CD3, entre o Grupo R e o Grupo I. A moderada do mime-rode linf6citos CD4 nos resistentes (392±10.9%), em relacao aos nao resistentcs (34.4+-8.0%) e a totalidade dos individuos que intcgravam o Grupo 11 (36.1 ± 9.1 %), permitiu reconhcccr a prescnca de uma diferen-ca significativa (p<0.006) quando se comparavam os Grupos 11-R e I. Salicnta-sc a cxprcssiva e signiticati-va (p<0.002) queda dos CDS no Grupo R (23.6±6.9%) em rclacao ao Grupo 11 -R (38.0±12.1%), o que os difcrencia, igual e significativamente (p<0.02), das situacoes mais !eves. Assim, a relacao CD4/CD8 era mais clcvada nos resistcntcs (1.S±O. 7), pelo que sc afastava significativamcntc (p<0.02) do Grupo 11 -R
(1.1 ±0. 7). Entretanto, as situacoes de resistencia
mcdicamentosa nao parcccram cxerccr qualquer

influcncia em relacao as cclulas y/o (Fig. 26), as quais
apresentavam, nos trcs Grupos aqui considerados,

Fig. 24 - c hnlilclliarras tln LLIJA nos Grupos 1{. 11 -R c II

556 Nnvcrnbro/Oczcmbro 1998

INFLUENCIA DOS PERFIS Thlf fh2 NO ESPECTRO DE GRA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

Fig. 25- Actividadc NK (CD16 CU56) no LLBA c no sanguc pcrifcnco dos Grupos 11-R, 11 e R

Fig . .26 - Populac;ocs e subpopulac;ocs linfocuanas no sanguc dos Grupos R, 11-R c 11

Novembro/Dezembro 1998 Vol. IV Ng6 557

REVJST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

vaJores muito semelhantes (4.5± 2.3%/ 5.2± 3.7%/ /5.0±3.2%).
A actividade NK marcada pelo CD 16 CD 56 (Fig.
25) pareeia aumentar paralelamente a gravidade da situayao: 8.9±7.7% nas situayoes menos graves (Grupo l); 9.1 ± 14.3% no Con junto li-R; 11.3± 13.2% no Grupo II; e 15.3±10.5% nas fonnas graves com resistencia medicamentosa (Grupo R).

Resposta Imunittiria Humoral

A quantidade de linf6citos B no LLBA era muito rcduzida (Fig. 27): 0.4±0.4% no Grupo R; 1.0± 1.1% no Gnupo 11-R; e 0. 8±0.9% no Grupo Il.
No entanto, a sua cvoluyao no sangue (Fig. 28) ocorria de uma fonna semelhante a acima apontada para a actividade NK nesse meio biol6gico. embora com afastamentos muito ligeiros. Assim, pela mcsma ordem, sao os seguintes os scus valores: 9.6±6.7%: 9.9±7.6%; e 10.6±9.7%.

Quanto as imunoglobulinas (Fig. 29), apenas doseadas no sangue, s6 a lgM apresentava vaJores de acordo com as variayocs das celulas B: 103.7±34.7 mgr%; I 07.3±42.6mgr%; I I 7±46.4 mgr% e 205.8±135mgr<»/o. 0 teor mais elevado da lgA foi detcctado no Grupo R (3 77± 165.7 mgt<l/o), que assim sc difercnciava do Grupo 11-R (354.2± I 86.0 mgt<l/o) e da totalidade do Grupo II (372.3±182.6 mgt<l/o). Ja a lgG aumentava de tal mancira entre os resistentes (1827±496.3 mgr%) que lhe pennitia diferenciar-se significativamcnte (p<0.04) dos restantes individuos que integravam o Grupo II (1383±288.3 mgt<»/o), ao qual, na sua globalidade, correspondia o valor de 1517±4 I 6.7 mgt<l/o.
Pelo que diz respcito ao Complemento, a sua fracyao C3 (Fig. 30) aumentava moderada mas signjfi-cativamcntc (p<0.02) nos resistentes (197.2±
34.5mgt<l/o), por oposi9ao aos rcstanres doentes -
Grupo 11-R (I 70.9±27.9 mgt<l/o)- o que conduzia aos
valores de I 81.9±32 mgt<l/o para o Grupo n. Entretanto,
a fracyao C4 (Fig. 30) exibia niveis nonnais e muito

Fig. 27- Populaciio linfocilaria B no LLBA dos Grupos R. 11 -R c 11

558 Vol. IV N°6 Novembro/Dezembro 1998

INFLUENClA DOS PERF IS Th lffh2 NO ESPECTRO DE GRA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

Fig. Popula<;ao lintoc1lliria B no sanguc pcritcrico dos Grupos R. 11 -R c II

Fig. 29- (i. A c M no sanguc pcritcrico dos Grupos R. 11-R c II

Novembro/Dezembro 1998 559

REV!STA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGLA

Fig. 30 - C3 c C4 do Complcmcnto no sanguc pcritcnco dos Grupos R. 11 -R c II

pr6ximos nos tres conjuntos: 37.1±7.7 mgrO/o no Grupo R; 38.6± 13.9 mgr% no Grupo II-R; c 38.8±12.4 mgr% no Grupo II.
A a-1-antitripsina (Fig. 3 I) aprcscntava-sc mode-radamente clevada, mas com val ores semelhantes, nos tres conjuntos: Grupo R (242.7± 1 01.1 mgr%); Grupo 11-R (245.8± 100.1 mgr%); e Grupo II (253.5±99.7 mgr%).

Perfls Linfocittirios Thl/Th2 -Celulares
e Citocfnicos

0 fen6meno da resistencia medicamentosa nao pareceu influenciar os perfis Th lffh2, tanto pelo que diz respeito aos fen6tipos linfocitarios, como ao respectivo ambiente citocinico, a nlvel das areas Jesadas. Com efeito, em aos Grupos R, 11-R e II, os valores dos elementos celulares (Fig. 32) (23.4±11.8%/24.7±8.8%/24.3±9.7% para os Thl e

560

26.4±16.5%/27.6±8.7%/27.2±11.6% para OS Th2) e das citocinas (Fig. 33) (7.8±2.5%/7.6±2.6%/7.3± 1.8% para o y-INF; I 0.9± 1.2%/9.8± 1.2%/ 1 0.3±1.3% para a IL,-4; e 2.3±0.5o/o/1.8±0.7%11.3± 1.0% para o y-INF + II.A) apresentavam-se muito aproximados.
Ja no sangue, embora scm diferenc;:as estatistica-mcnte significativas, parecia existir uma tigeira elevacrao dos Th I (Fig. 34) e uma pequena queda do numero de Th2 entre os resistentes

(32.9± 10.3%/25.9±8.1%/28.4±9.3% para os Thl e 6.2±3.9%/8.3±4.1%17.6±4.1% para os Th2), o que nao se verificou em relacrao as citocinas (Fig. 35) (19.0±2.7%/ 18.3±2.6%/ 17.6±2.4% para o y-JNF;
8. 7±2.0%/8. 7±2.4%/8.6±2. 7% para a 11,-4; c 3.4±0.8o/o/3.2±0.8%/2.9±0.9% para o y-INF + 11.-4). Assim, nas regioes pulmonares atingidas relativas as formas mais graves, as celulas linfocitarias Th2 e a citocina [L-4 continuavam a predominar sobre as Th I e o y-INF, independentemcnte de os doentes aprcsen-tarem ou nao resistencia a medicacrao, atestando a

Novembro/Dezembro 1998

INFLUENCIA DOS PERF!S Thlffh2 NO ESPECTRO DE GRA VlDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

Fig. 31 - a- 1-Amitnpstna no sanguc pcntcnco dos Grupos R. 11-R c 11

Fig. 32- Fcn6tipos linfocitarios Thlfrh2 do LLBA nos Grupos R. 11 -R c II

Novembro/Dczembro 1998 56 1

REVlSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

Fig. 33- y-IN I c IL-4 do LLBA nos Grupos R, ll-R c fJ

Fig. 34 - Fen6tipos linfocitarios f"hlf l'h2 no sanguc peritcrico dos Gmpos R, li-R c ll

562 Vol. IV Novembro/Dezembro 1998

lNFLUENClA DOS PERFIS Th 1Hh2 NO ESPECTRO DE GRA VlDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

Fig. 35- y-IN I IL-4 no pcntcncu <los (jrupus R. 11 -R c.: II

gravidade da cllnca, o que nao acontccia no sangue periferico, onde o perfil Th I, celular e citoclni-co, permanecia largamente dominantc.

Auto-Fluorescencin dos Macrofagos Alveolares

Paralelamente, os macr6fagos alveolares dos individuos com resistencia mcdicamcntosa, cmbora continuassem a revelar uma significativa
da sua capacidade funcional, nao constituiam, entre as fonnas graves, o conjunto mais atingido (Fig. 36). Antes pelo contrano, a sua auto-fluorescencia, particu-Jannente nas efectuadas acima dos I 00 canais (51.5±1 5.1% > 1000 canais; 16.6±13.9%> 100 canais; 0.6± 1.0% > I 0 canais), apresentava-se superi-or ados restantes doentes (Grupo II-R) (44.3±17.2% > 1000 canais; 3.7±6.0%> 100 canais; 0.0±0.1> 10 canais) e a globaJidade do Grupo n (46.2±16.8%; 6.0±7.2%; 0.2±0.6%).

Novembro/Dezembro 1998

OISCUSSAO

Na primaria, os Mycobacterium tubercu-losis (MTs) inalados que ultrapassam a barreira oposta a sua progressao pelo tapete muco-ciliar alojam-se no pulmao profundo, habitualmente nas areas subpleura-is, dando origem a urn infiltrado que atinge a regiao intersticial, os vasos sanguineos e as paredes bronqui-cas, onde os bacilos se multiplicam livremente.
A lesao assim constituida, na qual a expansao bacilar e frenada pelo macr6fago alveolar, auto-limita--se em cerca de 90% dos casos. E, no entanto, a partir dos bacilos quiescentes que perrnanecem no interior dos macr6fagos ou do tecido cicatricial resultante dessa agressao que, mais tardiamente, se desencadeia a tuberculose de (9).

Resistencia lnespecifica

A primeira linha de defesa face a actividade destes

Vol. IV Ng 6 563

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Fig. 36 - Auto-tluon:sccncia dos macrcitilgos alvt.:olan:s rccolhidos por LI3A nos Grupos R. 11 -R c II

MTs que atingem o pulmao profundo e ai se multipli-cam, intra ou extra-celularmente, esta ligada a fen6me-nos de resistencia naturaJ, inespecifica e independente da imunitaria, admitindose que seja deter-minada por urn gene autoss6mico e dominante (1 o). No contexto da resistencia a infec9ao tuberculosa, o macr6fago alveolar representa, desde esta fase inicial, a placa girat6ria da qual depende a maioria dos fen6menos que em cascata se virao a desencadear a partir do momento em que se processa a sua activa9-ao, na sequencia da fagocitose dos MTs ou dos respec-tivos componentes, que no seu conjunto assumem urna expressao antigenica particularrnente complexa (proteinas da parede e da mernprana, isoladas ou em combina9ao com estruturas lipidicas e polissacarideas, e as proteinas de vertidas no ambiente celular ap6s sintese intra-citoplasmatica, as quais representam uma importante 'fonte de estimula9ao imunogenica), ate a morte intracelular dos bacilos, passando por uma importante interliga9ao aos restan-

564

'; Vol. IV N°6

tes elementos celulares presentes no pulmao profundo (10).
Recorde-se, entretanto, que durante todo o curso da infec9ao o macr6fago alveolar continuara a ser estimu-lado, por via indirecta, atraves das citocinas das celulas T -CD4 especificamente activadas por antigeni-os peptideos (11).
No ambito dos mecanismos de defesa inespecifica outros elementos parecem assumir urn papel de particular importancia. Trata-se das celulas com actividade NK, face a sua capacidade de sintese do y--INF, o qual, alias, ira ser decisivo na fase imediata-mente seguinte, ao promover a diferencia9ao do fen6tipo linfocitario Th I (10). De facto, nos resultados que obtivemos e possivel reconhecer, no LLBA, uma correla9ll0 significativa (p<0.04) entre a actividade NK rnarcada pelas celulas CD 16 CD56 e a taxa de Th I (Fig. 3 7). Esta actividade encontra-se aparente-mente dependente da IL-12 sintetizada pelas celulas macrofagicas, ja que, no animal, foi demonstrado que

Novembro/Dezembro 1998

INFLUENCIA DOS PERFlS Thlf l'h2 NO ESPECTRO DE GRA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

fig. 37 - l urrcl:lciio .:ntrc a ;le U\ 1uadc N 1\. 1 t I) 16 U >56 1 c u ta.\a de I hi nu LLiciA

a deple<;ao das celulas NK, ou a inibi<;ao da IL-12 pelas citocinas IL-l 0 e fL-4, desencadeia uma diferen-cia<;ao linfocitaria exclusivamente Th2 c uma diminu-i«;ao da expressao y-INF (12, 13, 14.15). A importancia da intervcn<;ao da IL 12 na activa<;ao dos Th I c de-monstrada pela existencia de uma rcla<;ao dose/ /dependencia nestc fcn6mcno.

Resistencia Especifica

Na sequencia da fase inicial, inespecifica, habitual-mente curta e caracterizada por succssivos fcn6menos de necrose. surge a resistencia especifica, esta de natureza imunitaria, intimamente ligada ao cixo macrofagico-linfocitario.
Diversos argumentos atestam a importancia assu-mida por estes elementos celularcs na resistcncia especifica a infccc;ao pelo MT. sucintarncntc assim cxpressa (1 O):

Novembro/Dezemhro 1998

• 0 macr6fago alveolar, na fagocitosc c dcstrui-«;ao das micobacterias e no papcl de placa girat6ria da maioria dos fen6mcnos imunol6gi-cos que ocorrem neste proccsso.
• As popula<;ocs linfocitarias T-CD4, CD8 e yfo, na ampliac;ao da rcsposta imune. como concur-
so de citocinas, e na lise das celulas alvo, parti-cularmente dos macr6fagos infcctados, atraves
de uma actividade citot6xica.

A decisiva influcncia dcstas popula«;ocs na evolu-«;ao da infecc;ao tuberculosa cncontra-se seguramcnte averiguada, como resultado da extensa investiga<;ao que nestes dominios foi efectuada c de cujos resulta-dos sc destacam os seguintes elementos:
Em rela<;ao as cclulas T-CD4
• Correla<;ao entre a sua rcactividadc c a cxtcnsao das lcsoes.

• Reactiva«;ao de MTs quicscemes e agravamento das lesoes tuberculosas na infec«;ao VIH, a qual

Vol. IV Na 6 565

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

cursa, como se sabe, com bajxos niveis de C04.
• destes elementos celulares a eleva-dos teores de y-TNF e de IL-12.
• de diminutas taxas destes linf6citos nas
areas necr6ticas, em contraste com a sua elcvada concentrayao nas fom1ayOeS epiteli6ides.
• Actividade citot6xica/citolltica adstrita aos I inf6citos T -CD4 reactivos ao MT perfeitamcntc demonstrada.
Em as cclulas T-C08
• espccifica dcstcs linf6citos na
ao ruberculosa.
• Capacidadc rcconhecida a cstas celulas para destruir os elementos cclularcs infectados pclo MT.

• lmportantc prodw;:ao da y-JNF c de IL-4 ncstc
contcxto.
• Provavel envolvimcnto nas Th lf rh2 desde a fase inicial da infccc;:ao.
Em as celulas T- y/o
• Vigorosa resposta dcstcs linf6citos face ao PPO.
• Acumulac;:ao destcs elementos cclulares em diversas circunstancias: nos pulmocs expostos a aeross6is de PPD; nos gfmglios linfaticos dcpois da imunizac;:ao com MTs; na cavidadc peritoneal ap6s infecc;:ao com BCG; nas areas necr6ticas das linfoadcnitcs tubcrculosas.
• Aumento destes linf6citos no sanguc pcriferico, selectivamente induzido pclo MT.
• Promor;ao da lise dos macr6fagos infectados com Mts.

• na granulomatogcncsc. atravcs da
secre<;ao de eitocinas.
• Resposta, nao espccifica. ao factor Corda.

lnjluencia da Resposta lmunittiria do Pulmiio Profundo no Espectro Cllttico da Tuberculose

A do que ocorreu noutros quadros
patol6gicos, tambem a TP viria a ser alvo de urn noravel impulso no ambito da interpretayaO dos mecarusmos patogenkos que comandam o seu espec-

566 Vol. IV

tro clinico com a aplicac;:ao da LBA. Na verdade, este metodo, ao perrnitir-nos estudar, no proprio local das lesoes, a celularidade, diversos aspectos da imunidade celular e humoral e variados panimetros bioqwmicos, tern contribufdo decisivamente para o conhecimento que hojc se possui desta afecc;:ao e, muito particular-mente. de algumas que surgiram nos ultimos tempos (17,18).
Ainda neste contexto, a possibilidade de repetic;:ao do cxame no decurso da permite-nos apreciar os acontccimentos intimos que ocorrem durante a sua
cvoluc;:ao c as sofridas pelos divcrsos para-
metros neles implicados. Assim, por exemplo. a
cinctica das linfocitarias T, acompanhadas
pclos rcspcctivos padrocs citocinicos presentcs no pulmao profundo durante a TB, variam ao Iongo do lcmpo c correlaccionam-se como tipo e a importancia da lcsao tecidular: na fase aguda, inicial, predominam as celulas T -CD4. particularmcnte o fen6tipo Th I.
atestado pcla de cclulas lL-2 positivas e de
um notavcl aumcmo de y-INF m RNA; ja na fasc cr6nica, assistc-se a uma elcvac;:ao dos linf6citos T-C08, acompanhados de um perfil ThO, face a equiva-lcntc detccc;:ao de IL-2 e IL-4 nas lesoes pulmonares, coincidcntemente com clcvados nivcis de y-TNF e de IL-4 m RNA: quanta as cclulas T-y/o, foi posslvcl constatar que a sua sc manifesta pela ocorrencia de dois picos - urn na fase inicial, pelo tcrcciro dia. e outro na fasc cr6nica, pclos quatro
mcscs.

Por isso. alguns auto res julgam ser possivel prcver
a gravidade da tubcrculosa atraves da distri-
perccntual dos diferentcs elementos ceJulares
que integram o LLBA, a qual seria benefica quando ocorrc uma elevaryao linfocitaria e mais grave quando se assiste a urn aumento do numero de fag6citos. Pessoalmcnte, nao perfilhamos esta opiruao, na mcdida em que, independentcmente da quantidade total de celulas linfocitarias presentes no LLBA, serao as rcspectivas subpopulary<Ses que irao determinar a diversidade da evolucao cHnica. Alias, os nossos resultados perrnjtiram-nos constatar que cram precisa-mente as forrnas mais graves que continham, no

Novembro/Dezembro 1998

INFLUENCIA DOS PERFlS Thlf fh2 NO ESPECTRO DE GRAVlDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

pulmao profunda, urn maior numero de linf6citos CD4, mas a custa do seu fen6tipo Th2, o que acarreta-va uma diminuicilo da rcsistencia face a agressao micobacteriana.

Avalim;iio do Tipo e Extensiio da Alveolite

A analise dos resultados obtidos nestc cstudo

pcrmite-nos constatar que a infccc;:ao tubcrculosa desencadeou no pulmao profunda, como seria de aguardar, urn modcrado processo inflamat6rio que sc traduzia pela presenc;a de uma alveolite. particular-mente nas situac;oes clinicas mais delicadas.
No entanto, a gravidadc dcsta infeccao nao sc relacionava apenas com a intensidade das alteraryocs inflamat6rias, mas igualmentc com a distribuic;ao pcrccntual dos difcrcntes tipos cclulares que intcgra-vam o LLBA. Com cfeito. a alveolite das formas clinicamente mais leves aprcsentava urn predominio de celulas fagocitarias, enquanto que nas mais graves sc acentuava a elcvac;ao do numero de linf6citos c de polimorfonucleares ncutr6filos.
Assim, a medida que a situac;:ao clfnica se agravava diminuia, nas .lrcas lcsadas, a quantidade de macr6fa-gos e a alveolitc assumia caracteristicas nitidamcntc linfoc!ticas.

Avnliafiiu da Resposto lmunitaria

0 estudo das populac;ocs c subpopulacoes linfocit.a-rias T (CD3, CD4, CD8, y/o c CDI6 CD56) nao rcvclou, neste conjunto de individuos, a prcscnrya de dcsvios sigs,ificativos. De assinalar, apenas, uma aparentemente benefic3 elevac;ao da percentagem de celulas CD4 e, por via disso, urn aumento da CD4/CD8 no LLBA, correspondente as situac;<>es mais graves, ao cont:rario do que se verificava no sangue periferico, onde estes elementos celulares predomina-vam, embora ligeirarnente, nas fonnas mais lcves. No entanto, se parecia incontroversa uma maior atracc;:ao as regioes pulmonares mais gravementc

Novcmbro/Dezembro 1998

lesadas de urn acrescido numero de linf6citos T-CD4, a verdade e que os linf6citos T-y/o c a actividade NK sc cncontravam levcmente diminuidas nas areas

patologicamente envolvidas, de acordo com a cvolu-c;:ao da situac;:ao.
Dir-se-ia assim que, no 6rgao lcsado, a atestar a gravidade das lesocs sc cncontrava a queda local das celulas T-y/o e NK c que a marca reprcscntativa da capacidade reactiva do organismo se exprirnia atravcs da elevac;:ao, nessas areas, dos linf6citos TCD4.

As defesas imunitarias que acorrcm a infccc;:cao tuberculosa sao de mcdiac;:ao cclular, nao sc rcconhe-cendo a imunidadc humoral uma rclcvan-tc nestes fen6menos. o que csta de acordo com os resultados que obtivcmos ncstcs dominios. De facto, a linfocitaria B. semprc em valores muito supcriores no sanguc peri fcrico. rcpartiu-se uni forme-mente pelos dois grupos cstudados. tanto ncssc mcio biol6gico como no LLBA. Quanto as imunoglobulinas scricas. embora se assistisse a uma elevac;:ao dos valorcs da IgA. as difercnc;:as entre os dois conjuntos cram tao diminutas que julgamos nao lhcs dcvcr atribuir qualquer significado no contcxto da difercnci-ac;:ao da clinica. Mas alguns autores refcrcm que, para alem de um aumcnto da lgM nas fases iniciais da doenca, podc ocorrcr uma clcvacao do tcor de lgA, alias como de lgE, no dccurso da evolucao da infecc;:cao. apenas nas situac;:ocs clinicamente graves, nas quais se reconhecc urn compromisso da imunidade rctardada. Em relacao a lgE nao nos repugna aceitar que os scus nfveis se encontrcm ligados a gravidade da situac;:ao clinica. SHTRAKA WA (19), entre outros,tcm chamado a atenc;ao para a cxistcncia de uma rclac;:ao inversa, mas significativa, entre a hipersensibilidadc ao MT e a atopia. traduzida na de reacc;oes positivas a ruberculina na g .... ncralidadc dos individuos com diminuta incidencia de asma c com baixos niveis de lgE. Nas formas graves de TP, uma acrescida sintese de lgE estaria, quanto a n6s, ligada a uma maior produc;ao de IL-5, a qual representa o mais importante factor envolvido na eosinofilica, dado que a sua sintese e induzida pela IL-2, cujo nivel

Vol. IV N°6 567

REVISTA PORI"UGUESA DE PNEUMOLOGIA

e localmcntc proporcional a intensidadc do componen-te inflamat6rio.

0 espectro de gravidadc clinica da TP rcsultara sempre da luta que se estabelecc entre o agcntc infcc-tante e a capacidade defensiva do organismo.
Ora, em rclat;ao ao con junto dos casos que intcgra-vam cstc cstudo, nao nos pareceu que os bacilos que atingiram csses doentes manifcstassem uma maior agressividade. Alias, a analise dos resultados pcrmitiu-nos constatar que mesmo os individuos portadores de resistencia medieamcntosa. cmbora integrados no conjunto de situa9oes clinicas mais graves, nao sc afastavam, neste contexto, dos restantcs individuos dcssc grupo c, portanto, cstc fen6meno nao pareeia justifiear, s6 por si, a gravidade clinica que afcctava csses elementos.
Por outro lado, os panlmetros classicamcntc utilizados para marcar o estudo da imunidadc eclular, tanto no departamento sistcmico, como localmcntc, at raves da LBA. nao permitiram di tcrcnciar a gravida-de das situa9oes clinicas em analise. Nesta" circuns-tancias. face a um esquema que intcgre os diversos factores cas rclacoes entre si cstabclccidas, apontados como rclevantcs nos mccanismos patogcnicos da TB .. dir-se-ia que os resultados ate agora apreciados nao fomeceram indicacoes susceptiveis de podcrem difercnciar, e assirn expliear, a razao pcla qual indivi-duos aparentemente imunocompetentes reagiam de forma tao diversa ao mesmo agcnte intccioso. Na verdadc, nao parcce que as pequenas dilcrencas detcctadas no pulmao profundo destcs tubcrculosos. em rclacao a pcrecntagem de cclulas CD3. CD4. CD8. y/o e NK. possam definir urn perfil imunol6gico adstrito a uma cxprcssao clinica tao acentuadamente grave como aquela que correspondia aos individuos que integravarn o Grupo II.

I mportlincin do.,· Perfis Th I ifh 2 flO Espectro
de Gravidade tla Tuberculose

Foi nestc contexto que decidimos aplicar a este

568

conjunto de doentes a metodologia que nos permitiu estudar, noutro projecto de invcstigacao (20), as varia-coes dos fen6tipos linfocitarios CD4-Th I e Th2- c a sua intlucncia no espectro de gravidade destas situacoes clinicas. modeladas pelo microambientc citocinico presente nas respcctivas lesoes. Com efcito, o relato de outros grupos de trabalho (21,22.23,24, 25. 26.27.28.29.30) que igualmente se dedicam a este tema, mas tambcm a pcrspectiva de que, a semelhanc;a do que detcctamos na infecc;ao VIH (20), os linf6citos Th I se encontrassem envolvidos nos fcn6mcnos de resistencia imunitaria celular c os Th2 mais adstritos

a susccptibilidade a infeccao e aos mecanismos de imunidadc humoral, nomeadamcntc a diferenciacao linfocitaria B c n anticorpogcnese. parcciam apontar ncssc sentido. F:sta hip6tcse seria refor<;:ada pelo facto de se tcr dcmonstrado que noutra micobacteriose. a lepra. urn perfil Th I sc encontra presentc na forma tubercul6ide enquanto que a forma lcpromatosa cursa com um predominio de Th2 (22.29).
E. de facto, pudernos constatar que as situacocs clinicamente menos graves se expressavam por um predominio de Th I no microambiente lcsional c as mais graves por urn clevado numcro de Th2, ao contrario do que succdia no sanguc perifcrico, onde a perccntagcm de Th I ultrapassava semprc c largamcnte a de Th2. indcpendcntemente da gravidadc do quadro clinico. Tambcm LIN (JO) pode observar. nas lcsoes muito extensas da lepra. um excesso de Th2. os quais sc cncomravam ausentes no sanguc peri fcrico.
Ora. a impo11ancia desta cinctica linfocitaria no pulmao prof'undo reside no ambiente citocinico que acompanha cada um dcstcs pcrfis. do qual rcsuha uma maior ou mcnor capacidade de fens iva frcntc ao agcntc mtcecioso. Por isso. as mani lcstacr6es clinicas dos nossos docmes dcpendiam. entre outros factores, das citocinas ligadas oo prcdominio de Th I ou de Th2. Na vcrdadc. uma maior quantidade de y-INF. adstricta ao perfil Th I. e o scu papel imunorrcgulador. pareeiam confcrir uma maior resistcncia a infeccao tubcrculosa. cnquanto que nas tormas graves, ondc a citocina mais abundanle era a IL-4. correspondcnte a urn perfil Th2, os docntes sc revclavam rnais suscept!vcis.

Nm cmhro/IJacmhm 1998

INFLUENClA DOS PERFIS Th lrrh2 NO ESPECTRO DE GRA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

Alias, a analise dos resultados que obtivemos no ambito deste estudo, permitiu verificar que as celulas Thl se correlacionavam significativa (p<0.005) e positivamente com o y-INF (Fig. 38) e igualmente significativa (p=O.OOO 1), mas agora negativamente, com a IL-4 (Fig. 39). Nao admira, portanto, que as variac;oes em sentido oposto do y-INF e da IL-4 (Fig.
40) apresentassem, igualmente, uma correlac;ao muito significativa (p<6.4xl 0"5

).

Para DEL PRETE (21), estas situac;oes individuais seriam irreversiveis, dado que os perfis Th I ffh2 se estabilizam uma vez instituidos, e as pr6prias celulas T, nestas circunstancias, expandem preferencialmente subpopulacoes produtoras de citocinas igualmente de.finidas e estabilizadas, das quais dependem as manifestacoes cl1nico-radio16gicas.
Varios autores, como GRANGE (23), atribuem uma importancia decisiva, oeste contexto, ao contacto primario da micobacteria com o microambiente citocinico tecidular, do qual depende a via de maturac-

ao predominante das celulas T. De facto, PEARL-MAN (31) pode verificar, in vitro. que a exposi9ii0 de celulas T de urn individuo infectado pelo MT ao PPD desencadeia uma resposta Thl com niveis de y-INF multo superiores aos IL-4, masse essa exposi9ao se efectuar com celulas de um doente igualmente atingi-do por filariase que, como se sabe, e responsavel por um ambiente citocinico Th2, a reacc;ao ao PPD ja se acompanha porum predom£nio de IL-4 elL-5. Assim, o ambiente citocinico criado pela filariase modelava a resposta Thl aos antigenios micobacterianos por mecanismos aparentemente dependentes da IL-4, dado que essa reaccao seria diminuida pela neutralizayao desta citocina. No entanto, ORME (32) viria a reco-nhecer, atraves de estudos conduzidos em ratos, que a cim\tica de emergencia dos perfis citocinicos nos
proceSSOS imunitarios face a infecyaO tubercuJosa SC
inicia pelo y-fNF e s6 vintc a quarenta dias depois se
dctecta a presen9a de IL-4.
Na fase inicial desta diferenciac;ao, a I L-12,

Fig. 38- Corrclacao. no LLUA. entre o fc:n6tipo linfociuiricl Thl c u y-INF

Novcmbro/Dezembro 1998 569

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Fig. 39- Corrcla<;ao. nu LLBA. entre o lcn6tipo linfociuiriu Thl c: a I L-4

Fig. 40- no LLBA. entre as citocinas y-INF c IL-4

570 Novembro/Dezembro 1998

lNFLUENClA DOS PERFIS Th lffh2 NO ESPECTRO DE GRA VlDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

produ9ao e estimulada pelo macr6fago infectado com MTs, atraves do y-INF e do TNF-a, parece desempe-nhar urn papel decisivo, pois, nestas circunstancias, ela actuaria directamente sobre as celulas CD4 naive, com diferencia9ao de linf6citos Thl, os quais,juntamente com as celulas y/o e NK, segregariam factores estimu-ladores da actividade microbicida do macr6fago, num autentico mecanisme defeedback. E CASTRO (14) verificou que a precoce da IL-12 inviali-bilizava uma resposta Th I, o que ja nao acontecia a partir do final da terceira semana de
Os nossos resultados parecem apontar, na esteira de alguns trabalhos parcelares, para que a comuta9ao ou diferencia9ao das celulas Th (ThO?) em Tb I c/ou Th2, que conduza ao predominio de urn destes fen6ti-pos, se efectue apenas no local das lesoes, em func;ao do perfil citocinico do respective microambiente celular e que se caracteriza, fundamentalmente, pela significativa elevac;ao das taxas de Th2 nas formas graves desta infecc;;ao. Com efcito, pudcmos vcriticar, de acordo com ZHANG {33), que no sangue periferico (Fig. 41) o desenvolvimento da TP esta associ ado a uma pequena queda dos fen6tipos Th I, mas sem aumento dos Th2, sendo possivel constatar que os teores destas celulas nestc meio biol6gico diminuiam a medida que a doenc;a se agravava.
A importancia patogenica destes fen6tipos linfoci-tarios parece igualmente atestada pelo facto de a sua cinetica, e respccitvo padrao citocinico no pulmao atingido por uma infec9a0 tuberculosa, variar atravcs do tempo e correlacionar-se como tipo e importancia da injuria tecidular (34).
Na presenya destes resultados cabera interrogarmo-nos sobre as raz<5es que levam a criac;ao de urn ambi-ente citocinico propicio a diferenciac;ao das celulas CD4 em ThJ ou Th2. Embora nao se encontrem ainda suficientemente esclarecidos os mecanismos que regulam estes fen6menos parece incontroverso que alguns factores poderao ser decisivos neste contexto, como o tipo e quantidade de antigenio, a via de os factores gem!ticos, a actividade hormo-
nal, a pr6pria idade do doente, etc.

Novembro/Dezembro 1998

Assim por exemplo:

• EBTEBAR (35) obteve, em carneiros, duas rcspostas diferentes em func;ao do antigenio micobacteriano utilizado: com pelo PPD I desenvolvla-se urn perfil Th2 acompanha-do de uma substancial quantidade de IL-5, enquanto que a utlizac;ao do PPD2 descncadeava a de elevados niveis de y-INF, tipicos de urn perfil Th I.
• SURCEL (36) vi ria igualmcnte a reconhcccr, in vitro. que as cclulas mononuclcadas do sanguc de individuos portadores de TB activa e de individuos saudaveis sensibilizados apresenta-vam acentuadas variavoes dos perfis citocinicos quando estimuladas por dois antigenios mico-bacterianos (38.000 e 19.000 MW) e por cinco peptideos sinteticos.
• BERNARD {37) p6de demonstrar a importancia da via de imunizac;ao no estabelecimento de uma rcsposta Th I ou Th2 atraves da utilizac;ao, na pcla Bordetella Pertussis, de uma vacina celular (potente resposta protectora mediada por Th I) em comparac;ao com uma vacina acelular (resposta Th2 e atraso na elimi-nac;ao bacteriana).
• GUERY (38) constatou, em estudos conduzidos no rato, que a cxacerba9ao de urn perfil Th2 se cncontra dependente da dose de antigenio, alias muito mais expressivamente para as pequenas do que para as elevadas doses, sem que nestc fen6meno interfira qualquer predisposiviio genetica.
• MITRA (22) vcrificou que o fen6tipo HLA-DR das celulas apresentadoras do antigenic pode modular a activac;ao Th I versus Th2 na patoge-nia da infecc;;ao pelo Mycobacterium leprae.
• Segundo ROOK (39), na TP, a conversao ina-propriada de urn perfi I Th I em Th2 pod era resultar de subtis alterac;oes end6crinas causadas pelo MT c pela resposta organica a este bacilo. Para este autor, o balanc;o Th I /Th2 nao sera determinado pelos epitopos, mas sim por estes

Vol. IV N2 6 571

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

572

Fig. 4 1- Comparacao. entre o LLBA co sanguc pcritcnco. dos pcrtis I hlfrh2 (cclular (a) c cnoc1mco (b)) nos Grupos I c II

Vol. IV N°6 Novcmbro/Dczembro 1998

INFLUENCIA DOS PERFIS Th I f l'h2 NO ESPECTRO DE GRA VlDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

fen6menos hormonais associados aos efeitos
adjuvantes dos componcntes microbianos (ape-
nas a definir). as
citocinas o papel de mediadores nestas vias.
De facto, este autor pode confirmar, na TB,
particularmentc nas suas fonnas graves, urn aumento das taxas de cortisol plasmatico, resul-tante de uma acrescida conversao da cortisona em cortisol, proccsso cste mediado pela cnzima hepatica II P-HSDI. Ora, quando estes fen6mc-nos ocorrem no podedio contribuir para a ineficacia funeional do macr6fago c do linf6-cito T.
Por isso, o cortisol. assim como os glucorticoi-des, ao inibircm a de y-INF e de IL-2. sao imunossupressorcs c susecptiveis de provo-carem a reactivac;:ao da TB.ja que esta anomalia cortis6nica parece aprcsentar fundamcntos constitucionais. o que explica que nao sc cncon-tre completarncntc rcsolvida. mesmo em doentcs tratados. Entrctanto, sabendo-se que o sulfato de dehidroepiandrosterona rcprcsenta urn potentc antagonista da actividadc imunorrcguladora do cortisol, nao admira que o espectro de gravidade da TB. rcpresentado pelo balanc;:o cclular Thl!Th2, se encontrc intimamente ligado as variac;oes da eortisoVsulfato de dehidro-epiandrostcrona.
• Um factor de agravamento face a tuberculosa reside no aumento da idade. pois a Th I !Th2 nao pennanece imutavel ao
Iongo da vida. Com cfeito, se parece incontro-verso que o modelo Th2 se aprcsenta similar nos jovens e nos idosos. o rncsmo se nao passa com o Thl, o qual diminui como decurso do tempo. por fonna a que 0 numero destas celulas produ-toras de y-INF. que nas idades mais jovcns ronda os 71%. venha a cair para os 39% a partir dos setcnta anos. Pelo contrario. as cclulas ThO. simultanearnente produtoras de y-INF e de IL-4. que nas idades mais baixas nao ultrapassam 25.8%, alcanc;:am nos idosos. a percentagem de 57.6% (40).

Novembro/Dczembro 1998

0 conjunto dos nossos doentes encontrava-se numa faixa etaria correspondente a idade media da vida, pclo que este fen6mcno nao devera ter influenciado a sua imunita.ria, mas, face ao alargamento dcssa idade media. e bern possi-vcl que ele assuma uma not6ria importancia no preocupante aumcnto da indicidencia da TB nos grupos etari.os situados para alem dos sessenta e cinco anos, a qual vern ocorrendo em numerosos paises, incluindo Portugal.

Assim. os resultados obtidos com o estudo dos pcrfis Th I!Tb2 (celularcs e citocinicos) eo conheci-mento da influencia sobre clcs excrcida pelo
da conisoVsulfato de dehidroepiandrosterona, pcrmitiu-nos claborar urn esquema que abarque o comportamcnto dos mecanismos patogcnicos cnvolvi-dos na TB. Com cfcito, a introdu9ao que nelc cfectua-mos dos dados relativos a csses paramctros possibilita-nos uma melhor compreensao da clinica da TB, em do predominio de um dos perfis, TI1l!Th2, no microambientc das respectivas lesocs c a innucncia que exerccm sobre a capacidadc microbici-da da celula macrofagica (Fig. 42).
De facto, o perfil Th I constitui urn elemcnto fundamental no processo de rcsistencia organica a infecc;:ao tuberculosa face a sua corrclac;:ao com a actividade pr6-inflamat6ria, c isto porque a IL-2 c considerada o mais potcnte factor de cxpressao das celulas T coy-INFo mais importante activador dos macr6fagos.
Por isso as rclac;:ocs IL-2/IL-10 ou y-INF/IL-10 poderao constituir importantcs indices de avaliac;ao do ambientc citocfnico prescnte no pulmao profundo. E a eorroborar o rclacionamento do perfil citocini-co das areas pulmonares lcsadas com a capacidadc funcional dos macr6fagos alvcolares ai residentcs, perfilam-se os resultados que obtivcmos como
da auto-fluoreseencia destas cclulas. Na verdade, em bora tenhamos presentes as que poderao scr colocadas a desta tecnica. nao deixa de impressionar vivamente a queda muito significativa, particulanneme nas detcrminac;:ocs efectuadas para

573

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Fig. 42 - Esquema dcstinado a intcgrar princtpais facwrcs que intcrvcm nos mccanismos patogcnicos da tubcrculos..: pulmcmar

alcm dos I 00 canais. que observamos nas clinicas mais scvcras, em perfeita sintonia com urn pcrtil citocinico desfavovavcl - predominio de Th2 c excesso de IL-4.
Uma outra cilocina reconhccidamentc importante no cspcctro citocinico cnvolvido na tubercu-losa c o TNF-a, face a influencia que exerce no da resposta organica aos antigenios micobacte-rianos, na sequencia da sua sintese. principalmcnte pclos linf6citos T c pclo macr6fago alveolar. Com efeito, parecc indiscutivel a importancia da sua na que conduz a resposta granulomatogenica, a qual constitui urn decisivo mecanismo de defesa face a tuberculosa. E a atestar essa influcncia citariamos, entre muitos argu-mentos, o facto de CHENSUE (41) ter constatado que a sua in vivo conduz a uma diminuicao de aproximadamente 40% das formacoes granulomato-sas. Mas para outros invcstigadores, como ROOK (8)

574 Vol. IV N° 6

e HERNANDEZ-PANDO (42), o TNF-a podcra dcscmpcnhar, na TB, urna funcao dupla. Assim. para estes autores, entre outros, a actividade protectora, com cstimulacao adicional dos macr6agos alveolarcs, apcnas se exprimira quando as rcspostas imunes sc efectuem atraves dos Th I. pois. com respostas mistas (Thi+Th2 ou Thl +ThO), o TNF-a teria uma inter-lesiva, eonsubstanciada na necrose. o que parcce ocorrer nas formas cr6nicas desta afeccao. onde a resposta organica se eneontra ausente ou muito diminuida, com manutencao de uma intensa agressao bacilar e com tendencia para uma alteracao funcional das cclulas T. atraves de urn perfil Th2.
Assim. o facto de o perfil Th I sc encontrar intima-mente ligado a actividadc granulomatogenea constitui urn pesado argumento a favor dos mecanismos dcsem-penhados por estas celulas nos processos defensivos do organismo. E por isso se pode rcconhecer nos granulomas tuberculosos, os quais constituem a marca

Novcmbro/Dczcmbro 1998

INFLUENCIA DOS PERF IS 'l'h lf l"h2 NO ESPECTRO DE GRA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

mais fidedigna desta patologia e cuja ·se dirige a da doen<;:a, a presen<;:a de variados elementos celulares, como os macr6fagos, os linf6ci-tos T-CD4. CD8 e y/o, os polimorfonucleares neutr6-filos e as celulas epitelioides e gigantes de Langhans, acompanbados, alias. em condi<;:oes nonnais, por abundantes quantidades de pro-colagenio tipo I, no interior e na periferia dessas formayoes. caracteristicas de uma fibrose activa.

A estimulayao indispensavel a fonna<;:ao destes granulomas reside na actividade de certos componen-tes micobacterianos e de diversos mediadorcs como o

y-TNF, a IL-2, o TN F-a e a IL-l P. esta ullima com origem nos macr6tagos activados, embora Cl-llZZO-LINL (43) tivesse demonstrado, no animal, a possibili-dade da sua sintese, em aprcciaveis nivcis. pclas celulas Th I aquando dos contactos inter-cclulares dos clones Th I com as celulas monociticas. no dccurso das respostas intlamat6rias granulomatogeneas.

Neste contcxto, tambcm as quimiocinas pareccm assumir urn papel extremamente relevantc, sobretudo no ambito da regulayao da exprcssao das celulas T (42). Com efeito. foi ja reconhccido que os niveis de proteina 1-quimiotactil dos mon6citos (PIQM). espontaneamente produzida nos granulomas tubercu-losos, mas igualmente nos macrOfagos isolados ap6s induc;ao por antigenios micobacterianos. sc encontram elcvados nas situac;oes clinicas ligadas a um perfil Th2. Este fen6meno podc scr igual c experimental-mente detectado atravcs da depeleQao do y-IN F; obtendo-se, pelo contra.rio, um efeito oposto com o esgotamento da I L-4 (41).
Eo facto de a PIQM inibir a produyao macrofagica de IL-12 parecc tcstcmunhar urn potencial efeito directo sobre estas celulas.
Assim, as quimiocinas poderao constituir O!l elementos ideais para o reconhecimento das celulas efectoras especificas nos locais intlamat6rios. face a actividade quimiotactil selectiva. Por exemplo, a cxpressao de tres quimiocinas (M IP-Icx, MIP-IP e RANTES) foi ja relacionada com a resposta Th I ao antigcnio da bacteria estudada (44).

Novembro/Dezembro 1998

A morte intra-macrofagic:a do MT, ou a sua qui-escencia. que ocorrem a nivel do granuloma e mesmo durante a sua evoluyao para a necrose caseosa s6lida, neste caso ja com o concurso dos acidos gordos presentes e de mecanismos citoliticos directamente dirigidos ao macr6fago infectado, a cargo das celulas T-CD4 produtoras de y-INF, dos T-CD8 e dos T-y/o, contribuem igualmcnte para a contenyao da doenya, ao dificultarem a multiplicayao bacteriana.
E a fase de consubstanciada na hipersensibilidadc assinalada pela positividade da intradermo-reacyao aos derivados proteicos do MT (Fig. 43).

A importancia das celulas T-y/o nos mecanismos de defesa perantc a infecc;:ao mi cobacteriana manifesta-seainda pcla sua capacidade cilotoxica (fig. 42). Tambcm aquclas que sao dotadas de actividade NK (T-CD56) contribuem para o controlo desta afecc;:ao, nao s6 pcla intluencia que cxcrcem sabre a difcrcnciayao do's Th I atraves do y-INF, mas igual-mentc pclas propriedadcs citolfticas cxcrcidas atravcs das citocinas LAK (/ymphocyn activated Killer) dirigidas especificamcntc contra cclulas infcctadas pclo MT. sendo essa actividade mediada, na sua maior parte. pcla IL-2.
Ora. os nossos resultados parccem cncontrar-sc de acordo com estes conceitos. ja que, tanto as celulas T-y/o, como a actividade NK marcada pelo CD 16CD56, rcvclaram, no LLBA, uma diminuic;:ao da pcrcentagem destes elementos cclularcs nas situac;:oes clinicamentc mais graves.

A impottancia, muito relcvantc alias. da capacida-de citolitiea das eclulas CD4 e CD8 reside na possibi-lidade de estes elementos celularcs excrcercm um cfcito imunorrcgulador sobrc a rcsposta Th2ffh0, atravcs da lise mediada pclo Fas. de uma forma Fas--dependente. De facto HAF-INS (45) demonstrou. recentcmente, que os Th I com expressao Fas-ligando m RNA, assim como os linf6citos CD8, lisavam celulas Th2 e ThO. ten6meno este que parece ser estimulado c ampliado pela IL-12. Esta actividade

575

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

fig. 43- l!squcma tisiopawl(1gico da na sequencia da inaJar;ao dn Mvmhacterium when·ulo.\·ts

funcional do Fas-ligando nos Th I scria mcdiada c
potenciada pclo factor y-INF indutor (rcccntementc
propos to como I L-18), dado que os anticorpos anti-y-
INF nao bloqueiam o y-lNF indutor adstrito a citoto-
xidade dos Th I citot6xicos. Na ausencia de uma
favonivcl das lcsocs granulomatosas c easeosas s61idas, rcprcscntada pcla rcgrcssao dcssas e pela fibrose ou pcla das areas atingidas. assiste-se a progressao da infccr;ao atraves do amolecimcnto, liqucfar;ao c constituic;:ao de cavida-des, ap6s elimina<;:ao do caseum. em cujas parcdes a mulliplicar;ao extra-macrofagica do MT se particularmente exaltada. E a fase de lllbcrculosc doenc;:a e dos fcn6menos de disseminar;ao que tantas vezes a acompanham (Fig. 43).
Estes processos necr6ticos, frcquentcmentc dcpen-dcntes de uma quebra dos mecanismos de defesa especifica, sao tipicos, como sc pode aprceiar atravcs do esllldo das fom1as clinicamente graves que integra-vam o nosso conjunto de docntes. de um perfil

576 Vol IV N11 6

coticinico-linfocitario Th2. ligado ao parelelo incre-mento de uma actividade imunossupressora. Sao as situac;:ocs com diminuta rcsposta medicamentosa, mcsmo fi·cnte a bacilos scnsivcis c estratcgias terapcu-ticas correctamcntc instituidas.

Ncstas circunstancias, parecc tentadora ajuncao ao esquema terapeutico de farmacos imunomoduladores, particulannentc dl! y-IN F. numa tenLativa de cstimu-da capacidadc microbicida do macr6tago alveo-
lar, ja que a reconvcsao do perfil Th2 em Th I nao parcce via vel uma vez instituido. De facto, mesmo que sc consiga diminuir a quanlidadc de Th2, o que foi ja realizado atraves de uma proteina mutantc do receptor da IL-2 (IL-2 Y 238 0), nao se restaurara o nfvel dey-IN F.

Por outro lado. ao aceitar-sc a compartimcntac;:ao destas perturbac;:oes, que. alias, ainda muito reccntc-mente BAUMER (46) dcmonstrou ern as formas pulmonarcs de sarcoidosc, sera igualmcntc

Novcrnbro/Dezcmbro 1998

INI U JENCIA DOS PI:.RFIS I hI! I h2 NO I:.SPl:.CTRO Dl:. GRA VIDADL:. DA flJBERCULOSE PULMONAR

tentadora a sua admmistracao por via inalat6ria. E, de facto, CONDOS (47), numa invcstigacao cfectuada ha alguns meses c com resultados ainda muito prelim ina-res, da-nos conta do interesse e excelente tolerancia da aplicacao de y-INF acrossolisado em portadores de TP multirresistcntc, associado aos mcdicamentos de segunda linha.
Mas, a aplicacao adjuvantc de medicacao imuno-moduladora, dircctamcntc cfcctuada no pulmao profundo, prcssupoc uma previa c indispcnsavcl avaliacao do estado imunitario do doente. a qual, em funcao dcstcs resultados, de vera scr obtida atra' cs da LBA nos locats atingidos.

Fot ncstc contcxto que dcscnvolvcmos cstc projc-cto de invcsugac;:ao - tcntar contribuir para uma mclhor comprccnsao dos mccanismos patogenicos que na intimidadc do pulmao profundo comandam as pcrturbacocs •·csponsavcis pcla gra' idade do espcctro clinico da tubcrculosc, indtspens;h cl para a aplicac;ao

de novas vias tcrapcuticas, nas quais se inclui a imunomodulacao.

CONCLUSOF:S

Os resultados obtidos no decurso dcstc projecto de investigacao sugcrcm as scguintes conclusoes:

• A gravidade da tubcrculosc pulmonar cstende-sc ao Iongo de urn cspectro limitado por dois polos (Fig. 44)· um dclcs. caractcrizado, no rnicroambi-cntc cclular. por urn perfil citocinico e celular do tipo Th I que atravcs das citocinas que Jhe cstao adstritas. particularmcntc do y-rNF, mas tambCm da I L-2 c do TN F-cc. promovc a estimulacao
functonal do rnacr6fago alveolar, nomcadamcntc
a sua capacidadc microbicida. o que confcre ao
organismo uma resistcncia a csta agrcssao: um
outro. marcado por urn pertil Th2 no qual partici-

Fig. 44 - l:.squcma rclut1' o ao da 1dudc da pulmonur cm rurH;iiu dos pcrlis l'hlfl h2

Novembro/Dczcmbro 1998 Voi.JVN°6 577

REVISTA PORTUGUESA DE PN EUMOLOGIA

pam, para alem destes elementos celulares, van as citocinas (IL-4 e TL-1 0, entre outras) que condu-zem a macrofagica, tomando estes doeotes mais susceptiveis a No entanto,
a maioria das cspraia-se entre estes do is polos, nuns casos mais pcrto do Th I, nourros mais proximo do Th2.
• Assim, aquilo que sob o ponto de vista imunita-rio melhor caracteriza a gravidade da tuberculo-se pulmonar e a local da percentagcm de Th2 e respecti vas citocinas.
• Clinicamente, os individuos nos quais predomi-na urn perfil Th I atingidos por formas menos graves, radiologicamente limitadas, pouco escavadas, com diminuto nl.unero de bacilos, reduzido eomponcnte exsudativo e que rcspondem rapida e favoravclmente a
instituida. Pelo contrario, quando citocinicamen-te se sobrepae um perfil Th2, a expressao clinica
c grave, habitualmcnte bilateral, com muitas cavemas. muito bacilifera, com grande rebate sobre o estado geral e de dificil tratamento, mesmo com antibi6ticos sensiveis em csquemas correctamentc claborados.

BIBLIOGRAFIA

RJI:DER HJ. CAUTHI::.N GM. COMS I OCK GW. <;NIDLR DE Jr. Epidemiology ofruberculos•s in the U.S.A. Epiclellu-
ol Rev. 1989; I I: 79-88
2 MORBlLJTY AND MOKI A Li lY. Chartbook on Cardio-vascular, Lung and Blood Diseases. J::cl Natumal/nslltute.\· o/ Health, U.S.A .. 1996·.
3. RA VIGLIONE MC. SUDRE P. RJEDER HI. SPINACI S.

KOCHJ A. Secular trends of tUberculosis in Western Europe. WHO Bulletill, 1993. 71: 297-306.
4 lUEDER HL. LELLWEGER JP. RAVfGLIONE MC. KEIZER ST. MJGLIORJ GB fuberculosis control in Europe and international Eur Respir. J. 1994; 7· 1545-1553
5 RA VIGLJONE MC, RJiillER HL. STYBLO K, K.HOMEN-KO AG, KOCHlA. Tuberculosis trends in Eastern Europe and the fonner USSR. Tubercle and Lung Diseases. 1994: 75: 400-416.

578 Voi.IVN°6

• Estas dos pertis Th I fTh2 ocorrem fundamental mente no put mao profundo, ja que no sangue periferico o Th I predomina sempre sobre o Th2, independentemente da gravidade das lesoes.
• Este facto sugere que a da capacidade
de resposta imunitaria a micobacteriana
devera ser efecruada localmente, atraves da lavagem broncoalvcolar, pois c no pulmao profundo que as cclulas Th (ThO?) se diferenci-am em Th I ou Th2, influenciadas pelo micro-ambiente citocinico prcsentc nessas areas.
• 0 conhecimento da cinetica linfocitaria Th I e Th2, assim como da actividadc citocinica, nas regioes atingidas pelo Mycobacterium tubercu-losis, pem1itc-nos acalentar fundamentadas na terapcutica imunomoduladora, ern clinicamentc graves que nao respon-
dem satisfatoriamcnte a terapcutica instituida.
• Entretanto, a das perturba-
imunitarias no pulmao profundo sugere o provavel interesse da da via inalat6ria ncste tipo de medicamentosa.

6. BAGANHA MF. da tuberculosc em Portugal
Analise epidemiol6gica da sua nos ultimos anos.
Arq Soc. Port. Pat Resp. 1988: I: 9-17.
7 BAGANHA MF. Epidcmiologia da tuberculose. (Monografias de Patologia Oeral). 1997; 5: 7- 14.
8 ROOK GA. HERNANDEZ - PANDO R. T cell helper types and endocrines in the regulation of tissue damag.ing mecha-nisms m tuberculosis. lmmunob10logy 1994; 191: 478-492.
9. BAGANHA MF. recentes no diagn6stico da rubercuJosa Comissao de Trabalho da Tubcrculosc.

Monografia. Ed SPPR. Evora. 1989; 11-21.
I 0 BAGANHA MF Patogenia da ruberculose. Pathos (Mono-gratias de Patologia Geral). 1997; 5: 15-23.
II. fSUYUGUCHll.lmmunology of tuberculosis and cytoki-nes. Kekkoku 1995; 5:335-346.
12. FLESCH lE, KAUFMANN SH. R<lle ofmacrophages and alpha-beta T lymphocytes in early intcrleukin I 0 production

Novembro/Dezembro 1998

INFLUENClA DOS PERFIS Thlffh2 NO ESPECTRO DE GRA VIDADE DA TUBERCULOSE PULMONAR

during Listeria monocytogcnes infection. Int. lmmrmol. 1994: 3: 463-468.
13. KAUFMANN SH. LADEL CH. FLESCH lli. T cells and cytoklncs in intracellular bacterial infections: experiences with Mycobacterium bovis BCG. Ciba Found Symp. 1995; 195: 123-132.

14. CASTRO AG. SILVA RA. APPELBERG R. Endogenously produced LL-12 ts required for the mduction of protective T cell during Mycobacteriwn avium infections in mice . ./. /mmunol. I 995; 4: 2013-20 I 9.

15 CONRADT P. KAUFMANN SH. tmpact of antigen-presen-ting cells on cytokine profiles of human l1t clones establis-hed after stimulation with Mycobacterium tuberculosis antigens. Inject. lmmun. 1995; 5: 20?9-2081.
I 6. LLNDBLAD EB. ELHA Y MJ, VA R. APPELBERG R. ANDERSEN P. Adjuvant modulation of immune responses to tuberculosis subunit vaceines./n.fect. lmmun. 1997: 2: 623-629.

17. BAGANHA MF. LIMA MA. GARCAO F. GONCALVES FL. RElS V. ANTU-NES F. ROBALO CORDEIRO AJA. Estudos imunol6gicos na tuberculosc pulmonar. 0 Medico 1982:1955: 437-462.

18. BAGANHA Mf, LIMA MA. GARCAO 1·. ROBALO CORDEIRO AJA. Tubcrculose pulmonaire ct alterations tmmunologiques. Bull. D'Union Intern. Contre Ia Tuherc.
I 983; 58: 256-259.
19. SH IRAKAWA T. T. SHIMAZU S. HOPKIN JM. The inverse association between tuberculin responses and a;opic disorder. Science 1997: 275: 77-79.
20 BAGANHA MF. MARQUES MAr. LEITe I. ROBALO CORDEIRO C. TEIXELRA ML, MOTA PINTO A, ANJOS MJ, LLMA MAM.C0RTEREAL It, SERRA E, MALCATA
L, LOPES C, NUNES MJ, PEGO A, SANTOS ROSA MA. MELICO SILVESTRE A. ROBALO CORDEIRO AJA. Estudos sobre o pulmac profunda em individuos infectados pelo VIH. Arq. Soc. Py t, Pat. Resp. 1994; 3: 129-148.
21. DEL ?:u:·.·.: 1! . '1E CARLI M, MASTROMAURO C. BIAGIOTTI R, MJ...CCHIA D, FALAGJANI P. RICCI M, ROMAGNANI S. Purified protein derivative of Mycobacte-rium tul;erculosis and excretory - secretory antigen (s) of Toxocara canis expand in vitro human T cells with stable and opposite (type I T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production. J. C/in. Invest. 1991: l: 346-350.
22. MITRA OK, RAJALINGAM R, TANEJA V. BHATTA-CHARYYA f;C, MEHRA NK. HLA - DR polymorphism modulates the cytokine profile of Mycobacterium leprae HPS
- reactive CD4+ T cells. Clin. /mmunol. /mmunopathol. 1997; I: 6067.
23. GRANGE JM, STANFORD JL, ROOK GA. Tuberculosis and cancer: parallels in host responses and therapeutic approaches? Lancet l995; 8961: 1350-1352.
24. HOWE RC, WOND1MU A., DEMISSEE A, FROMMEL D.

Novembro/Dezembro 1998

Functional heterogeneity among patients. Identification ofT
- cell ciMt:S distinct from ThO, Thl and Th2. Immunology 1995: 4: 585-594.

25. PROBST P, KUNTZLIN D, FLEISCHER B. Th2 - type infiltrating T cells in nickel - induced contact dermatitis. Cell lmmunol. 1995: 1: 134-140.

26. D'ELIOS MM. MANGHETTI M. DE CARLl M. COSTA F, BALDARI CT. BURRONI D. :rELFORD JL. ROMAGNA-

Nl S. DEL PRETE G. T helper effector cells specific for Helicobacter pylori in the gastric antrum of patients with peptic ulcer disease. J.!mmunol. 1997; 2: 962-967.
27. MILICH DR. SCHODEL F. HUGHES JL. JONES Jl:.. PETERSON DL. The hepatitis B virus core and antigens elicit different Th cell subsets: antigen structure can affect rh cell phenotype. J. virol. I 997: 3: 2192-2201.
28. POPPEMA S.lmmunology of Hodgkin's disease - Baillieres Cli11 Haematol. 1996: 3: 447-457.

29. SALLUSTO F. CORINTI S. I' IN! C, BIOCCA MM, BRU-NO <1. Dl FELICI G. Parictaria judaica - specific T - cell clones from atopic patients· heterogeneity in restriction. V beta usage, and Cytokinc profile. J. Allergy Clin. lmmuno1• 1996; 2: 627-632.
30. LIN Y. ZHANG M, HOFMAN FM, GONG J, BARNE PF. Absence of a proeminent Th2 cytokine response in human tuberculosis. Infect. lmmun. 1996; 4: 1351-1356.
31. PEARLMAN E. KAZURA JW. HAZLE'IT FE Jr. BOOM WH. Modulation of murine cytokine responses to mycobac-terial antigens by helminth - induced T helper 2 cell respon-ses. J. lmmunol. I 993; 9: 4857-4864.
32. ORME IM. ROBERTS AD. GRIFFIN JP, ABRAMS JS. Cytokine secretion by CD4 T lymphocytes adquired in response to Mycobacterium tuberculosis infection. J. lmnnmol. 1993; I: 518-525.
33. ZHANG M, LIN Y, YER DV, GONG J, ABRAMS JS, BARNES PF. T cell cytokine responses in human infection with Mycobacterium tuberculosis. Inject. lmmun. 1995; 8: 3231-323-..

34. HERNANDEZ-PANDOR. OROZCO£ H, SAMPIERl A. PAVON L, VELASQUILLO C, LARRJVA- SAHD J, ALCOCER JM, MADRID MV. Correlation between tbc kinetics ofThl, Th2 cells and pathology in a murine model of experin:ental pulmonaiy tuberculosis. Immunology. 1996; I: 26-33.

35. EBETKAR M. KHANSARI N. Differential antigenic stimulation influences cytokine production patterns in T cell and CD4+ subpopulations. Scand J. lmmunol. 1996; 4: 391-397.

36. SURCEL HM, TROVE-BLOMBERG M, PAULfE S, ANDERSSON G. MORENO C, PASVOL G, IVANYI J. ThVfh2 profiles in tuberculosis, based on the proliferation and cytokine response of blood lymphocytes to mycobacteri-

Voi.IVNg6 579

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

al antigens. Immunology 1994: 2: 171-176.
37. BERNARD A, MAHON BP. WATKINS J. REDHEAD K. MILLS KH. Thlffh2 cell dichotomy in acquired immunity
to Bordetella pertussis: variables in the in vivo priming and
in vitro cytokine detection techniques affect the classification ofT-cell subsets as Thl, Th2 or rhO - Immunology 1996; 3: 372-380.

38. GUERY JC. GALB.JATI F, SMlROLDO S, ADORINI L. Selective development ofT helper (Th)2 cell induced by continous administration of low soluble proteins to normal and beta (2) - microglobulin - deficient BALB/C mice. J. Exp. Med 1996: 2: 485-497.
39. ROOK GA, STANFORD JL. Adjuvam. endocines ami conserved epitopes: factors to consider when designing ''therapeutic vaccines"- Int. J. lmmwwpharmacol. 1995: 2: 91-102.
40. PAGANELLI R. SCALA E. ROSSO R, COSSARlZZA A. BERTOLLO L. BARBIERJ 0. FABRILI A, LUSJ I:.A. FAGlOLO Ul, r=RANCESCHl C. Ashift to l'hO cytokine production by CD4+ cells in human longevity: studies on two healthy centenarians - J::ur. J. lmmunol. 1996: 9: 2030-2034.

41. CHENSUE SW, WARMINGTON K. Rlll H .1. LINCOLN P. KUO MC. KUNKL:.L SL. Cytokinc during mycobacterial and antigen-induced pulmonary granuloma formation. Production rhl and Th2 cytOkincs and

580 Vol. IV NQ6

relative contribution of tumor necrosis factor. Am. J. ?athol. 1994; 5: 1105-1113.
42. HERNANDEZ- PANDO R. ROOK GA. The role ofTNF-alpha in T-cell-mediated inflammation depends on the Thlfrh2 cytokine balance. Immunology 1994; 4: 591-595.
43. CHlZZOLlNl C. CHICHEPORTlCHE R. BURGER D. DA YER JM. Human Thl cells preferentially inducer interleu-kin (lL)-1-bcta while Th2 cells induce IL-l receptor antago-nist production upon cell/cell contact with monocytes. Eur
J. Immunof. 1997:1: 171 -177.
44. SCHRUM S. PROBST P. PLEISCHER B. ZIPFEL PF. Synthesis of the ccchemokines MIP-1 -alpha. MIP-1 -beta. and RANTES is associated with a type I immune response.
J. lmmunol. 1996: 8: 3598-3604.
45. HAHN S. STALDER T. WERNLI M. BURGIN D. TSCHOPP J. NAGATA S. ERB P. Down - modulation of

C04+ r helper type 2 and type 0 cells by T helper type I cells via Fas/Fas-ligand interaction - t:ur . .l lmmunol. 1995:
9: 2679-2685.

46. BAUMER I. LISSEL G. SCHLAAK M. MULLER-QUER-NHEIM J. Thlfrh2 cell distribution in pulmonary sarcoido-sis. Am . ./. Resp. Cell Mol. Bioi. JQ77;2: 171 -177.
47. CONDS R. ROM WN. SCHLlJGER NW. Treatment of multidrug resistant tuberculosis with aerosolized interferon-gamma: preliminary rcsult.s -Am .I Resp. Critical Care Med 1997: 4: A255.

Novembro/l)ezcmbro 1998