

A infecção por HIV – importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce

Loreto, Sónia ¹ e Azevedo-Pereira, José M. ^{1,2}

(1) Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa;

(2) Unidade dos Retrovírus e Infecções Associadas-Centro de Patogénese Molecular, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Autor correspondente:

José Miguel Azevedo-Pereira; e-mail: miguel.pereira@ff.ul.pt

Resumo

A infecção aguda/primária é definida como o período de tempo que vai desde a infecção pelo HIV até ao início da resposta imunitária. Nesta fase ocorre uma intensa replicação viral (com valores de virémia até 10^8 cópias de RNA/mL de plasma), com disseminação visceral e pelos tecidos linfóides, e uma diminuição acentuada dos linfócitos T CD4+. Nos tecidos linfóides associados ao aparelho digestivo – GALT (“gut-associated lymphoid tissue”), a perda de células T CD4+ de memória é maioritariamente irreversível e apresenta profundas consequências imunológicas, que eventualmente se manifestam, a médio/longo prazo, na falha das defesas do hospedeiro e na consequente progressão para SIDA. A intervenção terapêutica na fase aguda da infecção por HIV é, face ao exposto, extremamente importante na redução dessa depleção e, consequentemente, na diminuição da taxa de progressão para SIDA.

O diagnóstico precoce da infecção primária pelo HIV é fundamental dado os indiscutíveis benefícios do tratamento iniciado nessa fase e que se podem resumir no conceito de que quanto mais cedo o tratamento for iniciado, maior será a eficácia na preservação da imunidade e menor a taxa de progressão para a doença. Além disso, ao permitir a identificação precoce destas infecções, permite, também, que se tomem medidas preventivas afim de evitar a transmissão do vírus numa fase caracterizada por elevadas cargas virais e, portanto, por uma elevada infecciosidade.

Palavras-chave: HIV; Infecção primária; Diagnóstico; Terapêutica anti-retroviral

Abstract

The HIV primary infection is defined as the phase that follows the initial events that leads to an HIV infection and precedes the onset of host immune response. This period is associated with a massive increase in viral load (the viremia could reach 10^8 copies of viral RNA/mL of plasma), a viral dissemination to several body compartments and lymphoid tissues, and also with a major depletion of T-CD4+ lymphocytes. Particularly in the GALT (gut-associated lymphoid tissue), the massive destruction of memory T-cells is basically irreversible and has major consequences in the immunological and pathogenic outcome of HIV infection and in AIDS progression. Accordingly, a therapeutic intervention during this period, enabling the reduction of viral load and the CD4+ T-cells depletion, is currently assumed as being of paramount importance.

This concept could be summarized as follows: the earlier the treatment given after infection, the more beneficial it will be on the preservation of the immune system and in the outcome of the disease. However, in order to accomplish this, is crucial that HIV infection during acute phase could be identified by means of an adequate diagnosis. Furthermore, this early diagnosis is also important to prevent new infections during the acute phase of HIV infection, due to the high levels of viral load characteristically present in all the recently infected patients.

Keywords: HIV; Primary infection; Diagnosis; Antiretroviral therapy

Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é o agente causal da Síndrome da Imunodeficiência adquirida (SIDA), e o grande responsável pelo maior flagelo das últimas décadas. Actualmente, existe um potente arsenal terapêutico que prolonga e melhora a qualidade de vida dos doentes; contudo, ainda não existe nenhuma cura ou vacina.

A infecção pelo HIV corresponde a uma das mais complexas situações biológicas com que se confrontam os seres humanos, sendo que a detecção da infecção numa fase precoce permite a determinação dos aspectos clínicos, serológicos e imunológicos que a caracterizam. Assim, o primeiro contacto do sistema imunitário com o HIV fornece preciosas informações, tanto sobre a imunopatogénese da infecção como sobre a resposta do hospedeiro ao vírus.

A compreensão dos mecanismos iniciais da infecção primária é, pois, fundamental para que se possam desenvolver estratégias e terapêuticas adequadas que impeçam a replicação do vírus e a sua disseminação. Além disso, o diagnóstico precoce dos doentes permite que sejam tomadas medidas preventivas, com o intuito de evitar a propagação do vírus a outros indivíduos da comunidade.

Características Gerais do HIV

O HIV pertence à família *Retroviridae*, sub-família *Orthoretrovirinae*, género *Lentivirus* e ao sub-género dos *Lentivirus* dos Primatas. Existem dois tipos, o HIV-1 e o HIV-2, e são ambos os agentes

causais do síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)^{1,2}. A perturbação mais característica no sistema imunitário destes doentes é a alteração, quantitativa e qualitativa, de linfócitos T CD4+ circulantes, que resulta no aparecimento de uma marcada imunodeficiência. Com o agravamento progressivo desta imunodeficiência, o organismo diminui a sua capacidade em produzir uma resposta imune eficaz, possibilitando o desenvolvimento de infecções oportunistas e/ou neoplasias. Os principais alvos atingidos são o aparelho respiratório, principalmente os pulmões, o sistema nervoso, o aparelho digestivo, o sistema hemolinfopoiético, a pele e as mucosas³.

Para que o HIV infecte uma célula é necessário que esta possua na sua membrana os receptores CD4 e um dos receptores das quimiocinas, normalmente o CCR5 ou o CXCR4, que funcionam como co-receptor. Assim sendo, o seu tropismo celular resume-se praticamente aos linfócitos T CD4+ (auxiliares), aos monócitos, aos macrófagos e às células dendríticas^{4,7}. Podemos dizer que o maior reservatório da infecção pelo HIV são os órgãos e tecidos linfáticos, como por exemplo o baço, a medula óssea e os nódulos linfáticos⁸⁻¹⁰.

O maior obstáculo para a erradicação do HIV é a sua capacidade de permanecer latente em subpopulações celulares que o vírus infecta. As células infectadas que se encontram num estado não activado podem escapar à resposta imunitária e persistir por longos períodos de tempo, mesmo na presença de terapêutica adequada; quando devidamente estimuladas, sofrem reactivação e começam a produzir partículas virais¹⁰.

As principais vias de transmissão do HIV são a via sexual (vaginal, oral e/ou anal), sanguínea e materno-fetal^{11,12}.

História Natural da Infecção

A infecção pelo HIV é uma infecção dita crônica/persistente uma vez que o hospedeiro infectado é incapaz de eliminar o agente infeccioso. Após a exposição ao HIV, e no caso de ocorrer infecção, o percurso patogénico desta infecção passa por três etapas principais e sequenciais: fase inicial ou primária, fase assintomática ou de latência clínica e fase sintomática (Figura 1)¹³.

A infecção primária, ou síndrome viral agudo, é definida pelo período de tempo entre a infecção inicial e o desenvolvimento da resposta imunológica, e tem uma duração não superior a duas ou três semanas^{14,15}. A infecção evolui com um quadro clínico semelhante ao da gripe ou da mononucleose e reflecte tanto o tropismo linfocitopático como o neuropilóio do vírus, com o doente a apresentar tipicamente sintomas agudos caracterizados por febre, letargia, mal-estar geral, mialgias, diarreia, vômitos,

cefaleias, faringite, linfadenopatias, rash maculopapular, entre outros^{2,16}. A gravidade e a duração dos sintomas tem implicações prognósticas dado que quanto mais prolongados e graves eles forem, mais rápida é a progressão da doença para SIDA^{17,18}. Nesta fase ocorre uma intensa replicação viral (com valores de virémia até 10^8 cópias de RNA/mL de plasma), com disseminação visceral e pelos tecidos linfóides, uma diminuição acentuada dos linfócitos T CD4⁺ e uma ausência de resposta imunológica por parte do hospedeiro^{2,14}.

Após a primo-infecção segue-se a fase assintomática onde ocorre a recuperação clínica, com redução da replicação viral, em consequência do desenvolvimento da resposta imunitária. É nesta fase que ocorre a seroconversão, com desenvolvimento de anticorpos que persistem no organismo durante toda a vida. Vários factores podem estar implicados no controlo da replicação viral, incluindo a presença de anticorpos neutralizantes e células T citotóxicas. De uma forma geral pode-se dizer que nesta etapa se atinge um equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imunitária do hospedeiro^{2,3,19}. A fase assintomática caracteriza-se, por isso, pela existência

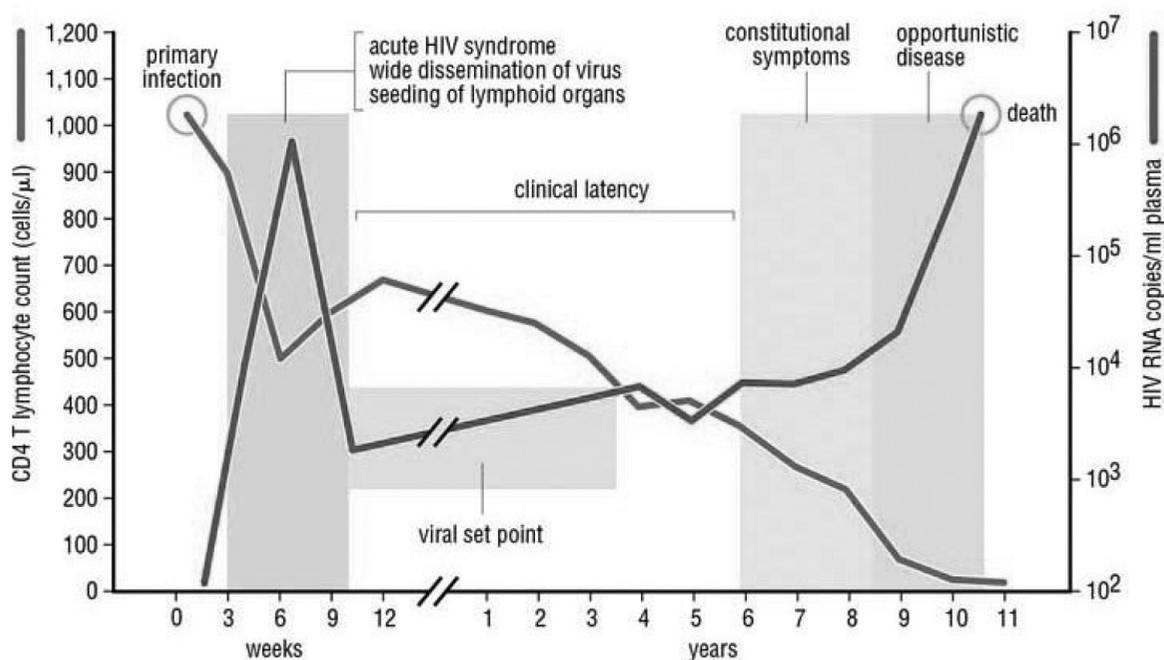


Figura 1 – Curso da infecção pelo HIV

(adaptado de: Costin, J.M. ; Cytopathic Mechanisms of HIV-1. Virology Journal, 2007; 4:100)

de cargas virais reduzidas, devido à forte resposta imunológica do hospedeiro e pela ausência de sintomas e sinais clínicos da doença. A duração média desta latência clínica pode ir, no caso de infecção por HIV-1, dos 8 aos 12 anos³. Apesar da latência clínica, e tal como foi mencionado anteriormente, não existe latência virológica nem imunológica. A viremia é constante e, após atingir um valor basal, que pode ser preditivo acerca da evolução da infecção, vai persistir durante todo o curso evolutivo da doença, embora com amplitudes variáveis. Durante esse período verifica-se, também, uma destruição de cerca de 50 a 100 linfócitos T por ano, mas bem mais acentuada nos anos que precedem o aparecimento da SIDA³.

Por fim, na fase sintomática ocorre intensa replicação viral e diminuição da resposta imunológica, devida à diminuição gradual dos linfócitos T CD4+ ao longo da fase assintomática, que favorece o aparecimento de neoplasias e infecções oportunistas de gravidade e potencial letal crescentes. Este período pode durar alguns meses ou vários anos^{3,20,21}.

Patogénese da Infecção

A infecção pelo HIV corresponde a uma das mais complexas situações biológicas com que se confrontam os seres humanos, não só porque os retrovírus apresentam uma elevada capacidade mutagénica mas também porque o alvo celular da infecção são os linfócitos T CD4+, elementos fulcrais no auxílio e indução da resposta imunitária T e B. Para melhor compreendermos a imunologia da infecção, é indispensável compreendermos o processamento da infecção primária e as sequências fisiopatológicas que conduzem à infecção crónica.

Após a transmissão do HIV, normalmente pela via sexual, este replica-se localmente na mucosa vaginal ou rectal. Numa fase inicial, chamada de “*eclipse phase*”, não se consegue detectar o RNA do vírus no plasma do doente, situação que se altera passa-

dos cerca de 10-12 dias após a infecção^{4,22}. O início da viremia é um ponto crítico na história natural da infecção pelo HIV, não só porque indica que o indivíduo adquiriu a capacidade de transmitir a infecção, mas também porque permite o diagnóstico da infecção através de uma amostra de sangue. Mesmo nesta fase tão precoce da infecção pode ocorrer a mobilização de granulócitos, macrófagos e linfócitos para o local da infecção^{4,22}.

Entretanto, o vírus e/ou as células infectadas migram para os nódulos linfáticos, onde se encontram os linfócitos T CD4+ activados, que representam um dos principais alvos de infecção do HIV. Isto vai permitir ao vírus replicar-se e disseminar-se para outros tecidos linfáticos, com uma particular predilecção pelo tecido linfático associado ao intestino (GALT), onde se encontram a maioria dos linfócitos T CD4+ de memória^{22,23}. Assim sendo, a fase aguda é acompanhada por uma depleção massiva dos linfócitos CD4+ de memória, maioritariamente ao nível das mucosas; esta situação pode ser explicada tendo em conta a abundância de células que expressam os receptores CD4 e CCR5, para os quais o vírus tem tropismo, e o relativo estado de activação das células T CD4+ nesses locais^{22,24}. O tracto gastrointestinal é por isso extremamente afectado pelo vírus na fase inicial da infecção.

A virémia aumenta até atingir um pico por volta dos 21-28 dias de infecção, juntamente com um pico na diminuição do número de células T CD4+; a quantidade de vírus pode atingir os 100 milhões de cópias/mL de plasma^{4,22}. Como o vírus já se instalou nos vários reservatórios virais, principalmente nos tecidos linfáticos, o hospedeiro já não o consegue eliminar do seu organismo, nem mesmo com o auxílio da terapêutica anti-retroviral de alta eficiência (HAART)²². Contudo, os elevados níveis de virémia não se prolongam por muito tempo, uma vez que as respostas humoral e celular são desencadeadas pelo hospedeiro com o intuito de controlar a replicação viral.

Durante as semanas seguintes, a virémia diminui significativamente, atingindo-se o chamado “*viral setpoint*”, o qual é considerado um medidor da virulência e um forte factor preditivo da taxa de progressão da doença a longo prazo, isto é, quando maior for o valor da virémia nesse ponto, mais rápida é a progressão da doença para SIDA²⁵⁻²⁷. Só nos primeiros 4 dias após o pico da virémia, cerca de 80% das células infectadas são eliminadas^{22,24}. Vários factores associados à resposta imunitária inata e celular podem influenciar a replicação viral e a determinação do “*viral setpoint*” durante esta fase da infecção. Contudo, o papel da resposta imunitária mediada por células, mais especificamente a actividade dos linfócitos T CD8+ citotóxicos, parece ser fulcral no início do controlo da replicação viral, mesmo antes do aparecimento dos anticorpos anti-HIV ligantes e neutralizantes^{4,22}.

O aparecimento dos anticorpos ocorre 3 a 5 semanas após a infecção²⁸. Com a activação da resposta imunitária, para além da descida abrupta da virémia, verifica-se também um aumento do número de linfócitos T CD4+, embora sem atingir os níveis que existiam antes da infecção, sugerindo que os efeitos patogénicos associados ao vírus persistem. Embora a contagem de células T CD4+ em circulação volte para valores perto do normal, o número destas células no GALT permanece severamente reduzido⁴. A perda de células T CD4+ de memória no GALT é, por isso, maioritariamente irreversível e apresenta profundas consequências imunológicas, que eventualmente se manifestam como a falha das defesas do hospedeiro e na consequente progressão para SIDA^{22,23,29}.

Apesar de se entrar num período da infecção tipicamente assintomática para a maioria dos doentes, está agora confirmado que a activação maciça do sistema imunitário e o aumento da renovação celular ocorre precisamente durante a fase crónica da infecção. No decorrer desta fase o HIV continua a replicar-se nos vários compartimentos do organismo, contrariando a imunidade anti-viral, e induzindo um

estado de inflamação sistémica crónica. Como tal, os efeitos patogénicos persistem com a indução de uma lenta e progressiva perda de linfócitos T CD4+ e consequente enfraquecimento do sistema imunitário⁴. Existem várias razões que justificam o porquê do sistema imunitário não ser capaz de erradicar a infecção. Desde logo destaca-se o facto do vírus persistir nos compartimentos linfáticos, utilizando-os como verdadeiros reservatórios, bem como a elevada frequência mutacional do seu genoma⁴.

A determinada altura ocorre uma acentuada replicação na lamina própria e na submucosa do intestino, que leva ao agravamento da depleção local dos linfócitos T CD4+^{4,22}. A activação do sistema imunitário durante a infecção crónica deveria ser vantajosa, uma vez que permite a reposição de linfócitos T CD4+ de memória e a restauração da imunocompetência²³. Contudo, existem estudos que garantem que esta activação acaba por ser desvantajosa para o hospedeiro, sendo a principal razão para ocorrer a exaustão imunitária durante a infecção com o vírus. Isto deve-se em parte à estimulação e activação dos linfócitos T CD4+, que resulta no aumento do número de células alvo susceptíveis de serem infectadas pelo vírus²².

Outro factor importante é a intensa evolução viral que se verifica nesta fase, como consequência de uma sublime taxa de mutação por parte do vírus e de uma alteração do seu tropismo celular²².

A partir deste ponto a evolução da doença vai depender da capacidade do hospedeiro de conseguir conter a replicação do vírus e de conseguir repor a população inicial de células T de memória nos tecidos linfáticos das mucosas e nos nódulos linfáticos. Se o organismo não for capaz de conter o vírus, a progressão da doença levará a uma destruição do tecido linfático, em resultado da replicação viral e da activação crónica das células do sistema imunitário, e a uma sucessiva diminuição de linfócitos T CD4+ até valores inferiores a 200 células/ μ L, levando à exaustão total do Sistema Imunitário (Figura 2)³⁰.

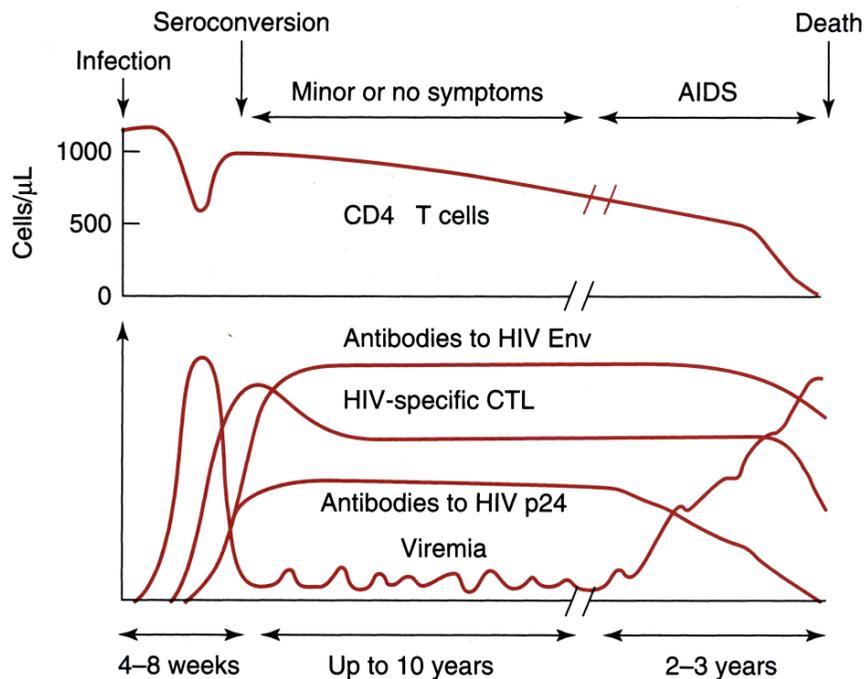


Figura 2 – Curso da infecção pelo HIV

(retirada de: Jawetz, Melnick, & Adelberg's "Medical Microbiology")

Detecção da infecção primária e importância do diagnóstico nesta fase

A infecção aguda/primária é definida como o período de tempo que vai desde a infecção pelo HIV até ao início da resposta imunitária. Assim, a formação de anticorpos específicos para o HIV, geralmente detectados 3 a 12 semanas após o contágio, marca o fim da fase aguda da infecção^{14,15}. Durante essa fase, 40 a 80% dos indivíduos desenvolvem um quadro sintomatológico não específico^{2,16,19}. A inespecificidade sintomática torna o diagnóstico improvável nesta fase, a menos que haja um elevado índice de suspeita clínica, muitas das vezes associado à existência de um prévio comportamento de risco, sexual ou sanguíneo¹⁴.

Os métodos de diagnóstico da infecção pelo HIV dividem-se em dois grupos: os métodos directos e os métodos indirectos. Nos métodos directos põe-se em evidência a presença da partícula viral ou de componentes dessa partícula viral; neste grupo estão incluídos os métodos de isolamento e cultura

viral, detecção do antígeno p24 (Ag p24) e detecção do genoma viral (RNA e DNA) por RT-PCR e PCR, respectivamente. Nos métodos indirectos põe-se em evidência a presença de anticorpos específicos para antígenos virais; deste grupo fazem parte os testes de rastreio e de confirmação³¹.

Como os anticorpos apenas são detectáveis a partir da seroconversão, que ocorre na fase assintomática da infecção, para fazer o diagnóstico de um indivíduo que se encontra na fase aguda da infecção teremos de usar os métodos directos.

A forma mais comum e eficaz de proceder ao isolamento e cultura do HIV baseia-se no método de co-cultura. Neste método as células mononucleadas do sangue periférico (CMSP: linfócitos e monócitos) do doente, separadas previamente por centrifugação em gradiente de Ficoll, são co-cultivadas com as CMSP de dadores não infectados, previamente estimuladas com um agente mitogénico^{32,33}. A cultura é dada como positiva quando ocorre a formação de sincícios, isto é, células gigantes, multinucleares que resultam da fusão de várias

células CD4+ não infectadas com uma única célula CD4+ infectada, ou pela detecção, no sobrenadante da cultura, da presença da transcriptase reversa ou da presença do Ag p24, eventos estes que traduzem a existência de replicação viral^{32,33}.

O isolamento viral caracteriza-se por ser um método que apresenta uma especificidade elevada e uma sensibilidade que varia conforme a fase da infecção. A sua execução pressupõem a existência de uma equipa de técnicos bem treinados e condições laboratoriais de isolamento e segurança especiais, só sendo permitido a sua realização em laboratórios que apresentem pelo menos nível de segurança três; tudo isto acaba por o tornar bastante dispendioso. Além disso, é um processo moroso, um vez que os resultados só são obtidos após 15-30 dias, ou mais. Como tal, acaba por ser um método não muito utilizado para fins de diagnóstico^{32,34,35}.

Alternativamente, estão disponíveis ensaios para a detecção do Ag p24, uma importante proteína da cápside do HIV que se pode encontrar livre na corrente sanguínea ou ligada a um anticorpo contra o p24. Apesar de apresentar uma elevada especificidade, o grande inconveniente deste método é ter uma sensibilidade que depende da fase da infecção em que o indivíduo se encontra. O que acontece é que durante a fase assintomática da infecção a quantidade de vírus no plasma é muito reduzida e, como tal, nesse período este método dá resultados negativos. De qualquer maneira, para optimizarmos a sensibilidade do método impõe-se que se façam sempre a dissociação dos imunocomplexos antigénio-anticorpo que possam existir na amostra; apesar dessa situação não ser provável em infecções recentes o mesmo não acontece no caso de crianças, com menos de 18 meses, filhas de mães portadoras do vírus. A detecção do Ag p24 é feito através de um ELISA, ou seja, um método imunoenzimático com leitura final colorimétrica ou fluorimétrica, é menos dispendioso do que os testes mencionados anteriormente e envolve uma técnica laboratorial mais simples^{34,35}.

Hoje em dia existem ainda os testes de rastreio de 4^o geração que combinam a detecção de anticorpos

para o HIV (tipo 1 e 2) e de Ag p24 numa única reacção, diminuindo o “período de janela”, isto é, reduzindo o tempo após a infecção inicial durante o qual não há resultados reactivos. Assim, mesmo que ainda não existam anticorpos em circulação, sempre conseguimos a detecção do Ag p24 que permite a identificação da infecção nessa amostra.

Os métodos de detecção do ácido nucleico, isto é, do genoma viral, podem ser utilizados para detectar o DNA proviral nas células infectadas ou o RNA em circulação. Assim, a reacção em cadeia da polimerase (PCR) é altamente sensível, específica e pode ainda identificar o genótipo e fazer a quantificação viral³⁶. A PCR do DNA detecta o vírus nas células hospedeiras, sendo considerado um teste qualitativo que serve como marcador da infecção. Actualmente, este é o teste de eleição para fazer o diagnóstico precoce de bebés filhos de mães seropositivas, antes dos 18 meses de idade³⁴. Enquanto a PCR do DNA é um teste qualitativo que fornece resultados como sendo positivos ou negativos, os testes de RT-PCR do RNA são quantitativos e, por isso, indicam a concentração do vírus no plasma. Este teste é utilizado como um marcador de prognóstico, para monitorizar a terapêutica e para estimar a infecciosidade^{32,34,37}. A quantificação da carga viral pode ser feita através de outras tecnologias diferentes da RT-PCR, como por exemplo pela branched DNA (bDNA), pela NASBA (*Nucleic Acid Sequenced Based Amplification*) ou pela reacção de ligação em cadeia (LCR). Os testes de PCR do DNA e RNA são tecnologicamente complexos e, por isso, requerem equipamentos e condições laboratoriais especiais, bem como técnicos devidamente treinados. A isto acresce o facto de serem testes relativamente caros quando comparados com outros testes de rotina^{32,34}.

O diagnóstico da infecção aguda deve, portanto, ser feito recorrendo aos métodos directos, principalmente à detecção do Ag p24 e do RNA/DNA viral, com a concomitante detecção de anticorpos, que dará negativa ou indeterminada. Posteriormente, dever-se-á repetir a detecção de anticorpos pelo ELISA e pelo Western blot, como prova da subsequente seroconversão.

Apesar dos métodos directos serem os adequados para o diagnóstico precoce das infecções primárias, o certo é que, devido à complexidade de alguns dos procedimentos e ao custo inerente à sua realização, os mesmos não estão disponíveis nem em todos os países nem em todas as circunstâncias³⁴. Por conseguinte, a prática diária em muitos países nos casos de suspeita de infecção, mesmo que na fase primária, é a realização de testes de rastreio de anticorpos, como por exemplo testes rápidos ou um ELISA, uma vez que estes são ferramentas fáceis e económicas para diagnosticar a infecção pelo HIV. Embora estes testes apresentem uma elevada sensibilidade e especificidade, os doentes com infecção recente podem não dar resultados negativos, uma vez que os anticorpos só são detectáveis 6 a 12 semanas após a infecção. Por esse motivo, é preciso repetir o teste em todos os indivíduos cujo resultado seja negativo e haja suspeita de transmissão recente, pois podem-se encontrar no “período de janela”. Se posteriormente um desses testes der positivo, deve-se fazer um teste de confirmação, normalmente por Western-blot³⁴.

No caso dos bebés, como os anticorpos são transferidos para o feto durante a gravidez, os testes a anticorpos dão todos positivos nos recém-nascidos de mães infectadas pelo HIV, quer estejam ou não infectados. Mesmo que um bebé tenha contraído a infecção e comece a produzir os seus próprios anticorpos, os testes de anticorpos não os conseguem distinguir dos anticorpos provenientes da mãe. Como tal, um teste de anticorpos positivo num bebé com menos de 18 meses não indica que este esteja infectado^{33,34}. Durante a primeira fase da infância, devido à complicada interpretação dos testes aos anticorpos, o melhor mesmo é recorrer-se aos métodos directos para determinar se o bebé está ou não infectado^{33,34,38,39}.

O diagnóstico precoce da infecção primária pelo HIV é fundamental para que os doentes possam ser rapidamente encaminhados e seguidos em centros de referência nessa área, dados os indiscutíveis benefícios do tratamento e prevenção. Assim, não só os profissionais de saúde têm a possibilidade de determinar a melhor altura para

se iniciar o tratamento anti-viral, como o doente tem a oportunidade de aceder precocemente aos cuidados e tratamentos adequados contra o vírus. O seguimento destes doentes permite, também, que haja um aconselhamento psicológico, que se tomem medidas preventivas afim de evitar a transmissão do vírus ao parceiro sexual e/ou aos conviventes e que se garanta a segurança do sangue e outros hemoderivados^{3,34,36}.

O diagnóstico numa fase inicial da infecção deve ser feita com base nos testes virológicos, isto é, nos métodos directos. Contudo, como se tratam de testes mais dispendiosos, muitas das vezes acaba-se por recorrer aos testes de anticorpos. Felizmente, os testes virológicos estão cada vez mais disponíveis em todo o mundo e desempenham um papel cada vez mais importante na orientação de decisões clínicas precoces³⁴.

Importância do Tratamento na fase aguda da infecção

Os fármacos usados na terapêutica anti-retroviral encontram-se classificados em diferentes classes, consoante o momento do ciclo de replicação do HIV que interrompem. Temos, por isso, os Inibidores da Transcriptase Reversa (análogos dos nucleósidos: INTR; não análogos dos nucleósidos: INNTR), os Inibidores da Protease, os Inibidores da entrada do vírus e os Inibidores da Integrase⁴⁰.

Actualmente, não é possível a erradicação do HIV com os fármacos disponíveis. O objectivo do tratamento é, pois, prolongar e melhorar a qualidade de vida dos doentes, tentando alcançar e manter a supressão da replicação viral durante o máximo tempo possível, de modo a reduzir as lesões que o vírus pode provocar, com o decorrer do tempo, no sistema imunitário e noutros órgãos vitais do doente. Assim, pretende-se preservar e reconstituir o sistema imunitário, bem como reduzir a morbilidade e mortalidade associadas ao vírus^{40,41,42}. O momento ideal para começar a terapêutica anti-retroviral (TAR) permanece por determinar, não existindo ainda dados clínicos suficientes que permitam formular uma recomendação inequívoca; existem argu-

mentos que defendem que esta deve ser começada o mais rapidamente possível, de preferência durante a infecção primária, e outros que defendem o seu início numa fase mais tardia da infecção⁴³⁻⁴⁵.

A infecção pelo HIV é uma doença que se vai agravando progressivamente. Os actuais regimes terapêuticos, quando administrados precocemente, permitem uma boa supressão da virémia, uma longa resposta anti-retroviral (≥ 7 anos), um reduzido risco de aparecimento de resistências aos fármacos, um aumento da contagem das células CD4+, bem como da generalidade das funções do sistema imunitário, e uma redução da transmissão do vírus na comunidade^{43,46}. Nos últimos anos têm, pois, surgido vários estudos que apontam para os benefícios de uma TAR numa fase inicial da infecção, conseguindo-se uma longa supressão viral, melhores respostas à terapia, preservação e até mesmo aumento das funções imunitárias e a conservação de uma população viral mais homogénea; esses dados sugerem também que o início precoce pode levar a resultados bastante favoráveis a longo prazo^{42,45}.

Num estudo recente, verificou-se um aumento de 69% no risco de morte quando comparados doentes, com contagens de células T CD4+ de 351 a 500 células/ μL , a fazer TAR numa fase precoce da infecção com indivíduos sem TAR. O risco de morte foi ainda superior (94%) no ensaio com indivíduos com contagens de células T CD4+ superiores a 500 células/ μL . Com estes resultados podemos inferir que a TAR consegue melhorar significativamente a taxa de sobrevivência dos doentes, principalmente numa fase inicial da infecção, quando as contagens de células T CD4+ são superiores⁴⁵. De igual modo, outro estudo confirmou a relação entre a contagem inicial de células T CD4+ e o risco de desenvolver SIDA ou morte, chegando-se à conclusão que o risco de morte é 1,4 vezes superior nos indivíduos que iniciaram a TAR mais tardiamente, com contagens de células T CD4+ de 200-350 células/ μL , comparado com os que a iniciaram com mais de 350 células CD4+/ μL ^{43,47}. Alguns estudos documentaram os benefícios imunológicos conseguidos em doentes que iniciaram a terapêutica nas primeiras horas após a exposição ao VIH e em

doentes que iniciaram a TAR antes de haver uma descida da contagem de células T CD4+^{40,41}. Os doentes que iniciaram a TAR com contagens de células T CD4+ superiores a 350 células/ μL demonstraram ter maior probabilidade de ter uma contagem normal de células T, após vários anos de terapêutica, do que os que iniciaram a TAR com contagens de células CD4+ inferiores a 350 células/ μL ⁴⁰.

Tal como já foi referido anteriormente, durante a infecção aguda ocorre uma depleção maciça e irreversível de células CD4+ de memória no tecido linfóide associado ao intestino (GALT). Algumas investigações comprovaram que a TAR surge nos dias de hoje como a melhor maneira de proteger o GALT levando à supressão da replicação viral, à prevenção da translocação de microrganismos e ao aumento de células T CD4+ no sangue periférico^{8,23,41,48,49}. Curiosamente, nos doentes a fazer a TAR durante a fase primária da infecção, verificou-se também a reposição do número de células T CD4+ no intestino, tecidos linfáticos e sangue periférico. Apesar de alguns dados indicarem uma modesta reconstituição imunológica na mucosa gastrointestinal, a terapêutica na fase aguda da infecção surge como uma oportunidade única para se conseguir obter um benefício imunológico duradouro^{48,50}.

Contudo, a decisão de iniciar a terapêutica deve ter em conta vários factores que influenciam negativamente essa decisão, como por exemplo o facto da medicação estar associada a uma considerável toxicidade e a vários feitos adversos, muitos deles ainda desconhecidos, o baixo risco de progressão da doença na presença de elevadas contagens de células CD4+, e os elevados custos da medicação e monitorização. A falta de adesão à terapêutica é também um factor problemático que contribui para o aparecimento de resistências aos fármacos, uma vez que assim que se inicia a medicação, esta tem de ser continuada, ininterrupta e diariamente, conforme as indicações.

As novas TAR apresentam-se actualmente como sendo mais potentes, com menos efeitos adversos e requerem uma menor frequência de toma, o que faz aumentar a adesão à terapêutica e, consequen-

temente, diminuir o risco de desenvolvimento de resistências⁴⁵. Os significativos avanços que se têm vindo a sentir nesta área permitem uma maior compreensão do papel da infecção na inflamação e na activação do sistema imunitário. Como os danos que se verificam no sistema imunitário e nos órgãos são potencialmente irreversíveis, nasceu um novo ímpeto para que haja um tratamento precoce do HIV, de modo a evitar que ocorram estes danos permanentes. Essa vontade implica que haja uma mudança no conceito de “terapêutica precoce” de semanas/meses para horas/dias^{8,23,45}.

Uma vez que o início da TAR ainda não está definido, a maior parte dos profissionais de saúde baseia-se nas orientações emitidas pelas várias entidades competentes, como por exemplo a OMS, para determinar a altura do início do tratamento. A OMS defende que as decisões sobre o momento de iniciar a TAR devem ser tomadas com base em fundamentos imunológicos ou, na ausência dos testes que permitem as contagens das células T, nos fundamentos clínicos^{40,51}. A TAR reduz dramaticamente o risco de transmissão vertical da infecção pelo HIV. Como tal, a maioria das guidelines recomenda o seu uso em todas as mulheres grávidas infectadas com o vírus, independentemente da quantidade de células T, numa tentativa de se conseguir atingir níveis indetectáveis de RNA viral no plasma na altura do parto. A continuação da sua administração pode ser proveitosa no sentido de reduzir a transmissão através da amamentação, uma vez que esta é uma prática recorrente em mulheres infectadas pelo HIV em muitas partes do mundo^{43,52}.

A maioria dos regimes terapêuticos actuais baseiam-se na combinação de fármacos pertencentes a mais do que um grupo ou classe. Muitas das orientações actualmente em vigor sugerem que se comece com dois INTR, normalmente em combinação com um INNTR ou um IP. Nos adultos, os INTR preferíveis no tratamento de primeira-linha são a Zidovudina (AZT) ou o Tenofovir (TDF) combinada(o) com a Lamivudina (3TC) ou com a Emtricitabina (FCT). Nas crianças, é a Zidovudina (AZT) ou o Abacavir combinada(o) com a Lamivudina (3TC). Nas infec-

ções pelo HIV-2, como o vírus é resistente a todos os fármacos INNTR, aconselha-se a utilização de um regime triplo de INTR^{40,51}.

Conclusões

Quase 30 anos após a descoberta do HIV por Luc Montagnier e Roberto Gallo, o vírus continua a assolar a população mundial, que vê com alguma apreensão o aparecimento diário de novos casos e a ausência de terapêuticas capazes de erradicar o vírus. A infecção pelo HIV representa, efectivamente, um grave problema de saúde pública; actualmente, existem mais de 34 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo.

Durante a infecção primária pelo HIV, ocorrem várias alterações imunopatogénicas que determinam a evolução da infecção. Como tal, a compreensão destes mecanismos é fundamental para podermos desenvolver estratégias eficazes que nos permitam impedir a replicação viral e a disseminação do vírus por todo o organismo, em particular pelo tecido linfático do intestino. As principais barreiras para a cura do HIV é a existência de células infectadas que permanecem em estado latente, a constante replicação viral que se verifica ao longo de toda a infecção e a existência de reservatórios que permitem que o vírus escape ao sistema imunitário.

Apesar das terapêuticas disponíveis serem eficazes no combate à replicação viral, estamos longe de alcançar a tão desejada cura para o HIV. Contudo, pensa-se que a instituição precoce da terapêutica anti-retroviral pode trazer sérios benefícios para o doente, uma vez que procura evitar que os danos irreversíveis que se verificam durante essa fase da infecção ocorram. Além disso, como a medicação faz diminuir a carga viral, a probabilidade de transmissão é também menor. Os investimentos no desenvolvimento de vacinas profiláticas e de novos fármacos são cruciais para travar esta epidemia. Enquanto estes não aparecem, há que apostar nas medidas ao nosso alcance, nomeadamente na difusão das medidas de prevenção.

Referências bibliográficas

- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available on: <http://www.ictvonline.org/index.asp>
- Sierra, S., Kupfer, B., Kaiser, R.. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J. Clin. Virol.*, 2005; 34:233-244.
- Miranda, A. Evolução Natural da infecção por HIV – Aspectos clínicos. *Rev Port Clin Geral*, 2003; 19: 587-597.
- Fanales-Belasio, E., Raimondo, M., Suligoi, B., Buttò, S.; HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanità*. 2010; 46: 5-14.
- Coffin, J. M. Molecular Biology of HIV, In A.Crandall (ed.), *The Evolution of HIV*. The Johns Hopkins University Press, 1999; p. 3-40.
- Levy, J.A.; HIV and the pathogenesis of AIDS. 2nd edition. ASM Press. 1998. Washington, DC. United States of America. pp. 83-90.
- Clapham, P. R., Mcknight, A.; Cell surface receptors, virus entry and tropism of primate lentiviruses. *J. Gen. Virol.* 2002; 83:1809-1829.
- Brenchley, J.M., Schacker, T.W., Ruff, L.E., Price, D.A., Taylor, J.H., Beilman, G.J., Nguyen, P.L., Khoruts, A., Larson, M., Haase, A.T., Douek, D.C.; CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.* 2004; 200:749-759.
- Pantaleo, G., Graziosi, C., Demarest, J.F., Butini, L., Montroni, M., Fox, C.H., Orenstein, J.M., Kotler, D.P., Fauci, A.S.; HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 362:355-8.
- Alexaki, A., Liu, Y., Wigdahl, B.; Cellular Reservoirs of HIV-1 and their Role in Viral Persistence. *Curr HIV Res.* 2008; 6(5): 388–400.
- Klimas, N., Koneru, A., Fletcher, M.; Overview of HIV. *Psychosomatic Medicine.* 2008; 70: 523-530.
- Lekkerkerker, A.N., van Kooyk, Y., Geijtenbeek, T.B.; Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. *Curr HIV Res* 2006; 4:169–76.
- Costin, J.M.; Cytopathic Mechanisms of HIV-1. *Virology Journal.* 2007; 4:100.
- Miranda, A. Evolução Natural da infecção por HIV – Aspectos clínicos. *Rev Port Clin Geral*, 2003; 19: 587-597.
- Clark, S.J., Saag, M.S., Decker, W.D., et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Eng J Med.* 1991; 324:954-960.
- Kahn, J.O., Walker, B.D.; Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Eng J. Med.* 1998; 339:33-39.
- Sinicco, A., For a, R., Sciandra, M., Lucchini, A., Caramello, P., Gioannini, P; Risk of developing AIDS after primary acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993; 6:575-581.
- Vanhems, P., Hirschel, B., Phillips, A.N., Cooper, D.A., Vizzard, J., Brassard, J., et al. Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. *J Infect Dis.* 2000; 182:334-337.
- Cooper, D.A., Gold, J., Maclean, P., Donovan, B., Finlayson, R., Barnes, T.G., et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985; 1:537-540.
- Rosenberg, E.S., Billingsley, J.M., Caliendo, A.M., Boswell, S.L., Sax, P.E., Kalams, S.A., et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278:1447-1450.
- Forsman, A., Weiss, R.A.; Why is HIV a pathogen? *Trends Microbiol.* 2008; 16, 555-560.
- Mogensen, T. H., Melchjorsen, J., Larsen, C.S., Paludan, S.; Innate immune recognition and activation during HIV infection; *Retrovirology*; 2010; 7: 54.
- Douek, D.; HIV disease progression: immune activation, microbes and a leaky gut. *Top HIV Med.* 2007; 15(4):114-117.

24. Mattapallil, J., et al. Massive infection and loss of memory cd4+ t cells in multiples tissues during acute SIV infection. *Nature* 2005; 434: 1093-1097.
25. Mellors, J.W., Munoz, A., Giorgi, J.V., Margolick, J.B., Tassoni, C.J., et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 946–954.
26. Mellors, J., Margolik, J B, Phair, J P, et al; Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA.* 2007; 297(21):2349-50.
27. Alizon S, von Wyl V, Stadler T, Kouyos RD, Yerly S, et al.; Phylogenetic Approach Reveals That Virus Genotype Largely Determines HIV Set-Point Viral Load, *PLoS Pathog.* 2010; 6(9).
28. Caetano, M.; Fisiopatologia e imunopatogénese da infecção VIH - Perspectiva geral. 2002. Available on: <http://www.aidscongress.net/>
29. George, M.D., Reay, E., Sankaran, S., Dandekar, S.; Early antiretroviral therapy for simian immunodeficiency virus infection leads to mucosal CD4+ T-cell restoration and enhanced gene expression regulating mucosal repair and regeneration. *J Virol.* 2005; 79(5):2709-19.
30. Calles, N.R., Evans, D., Terlonge, D.; Pathophysiology of the human immunodeficiency vírus; In: HIV curriculum for the health professional. Baylor Pediatrics International AIDS Initiative, Texas, USA, Baylor College of Medicine. 2010; 7-14.
31. Gürtler, L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet.* 1996.
32. Machado, A., Costa, J.C.; Métodos laboratoriais para o diagnóstico da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *Medicina, Ribeirão Preto,* 1999; 32: 138-146.
33. Jennifer S. Read, Committee on Pediatric AIDS; Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics.* 2007; 120: e1547-62.
34. Phelps,R., Ferrer, K., Kim, J., Schwarzwald, H; Diagnosis and Staging; In: HIV curriculum for the health professional. Baylor Pediatrics International AIDS Initiative, Texas, USA, Baylor College of Medicine. 2010; 15-44.
35. Metcalf JA; Davey RT, Lane HC. Acquired immunodeficiency syndrome serologic and virologic tests. In : DeVitta VT; Hellman S, Rosenberg SA, eds.; AIDS etiology, diagnosis, treatment and prevention, 4th ed, J.B. Lippincott, Philadelphia, cap. 11, p. 177-195, 1997.
36. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *Aids.* 2002; 16:1119-1129.
37. Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 49:713-21.
38. CDC. Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Recomm Rep.* 1999;48(RR-13):1–27, 29–31.
39. WHO. WHO Recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. HIV/AIDS Programme: Strengthening health services to fight HIV/AIDS. Geneva, 2010.
40. Tolle M, Schwarzwald H, Calles N; Antiretroviral Treatment; In: HIV curriculum for the health professional. Baylor Pediatrics International AIDS Initiative, Texas, USA, Baylor College of Medicine. 2010; 45-78
41. Vasconcelos C, Oliveira J, Casquilho J, Malhado J, Vera J, Caldeira L, et al; Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/sida. Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA. 2009.
42. Altfeld M, Walker B; Acute HIV-1 Infection. In: HIV Medicine 2007; 33-39.
43. Wilkin T, Gulick R.; When to Start Antiretroviral Therapy? *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47:1580-1586.
44. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of

- antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, 2008.
45. Kitahata M, Gange S, Abraham A, et al; Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival; *N Engl J Med*, 2009;360:1815-1826.
 46. Murphy RL, da Silva BA, Hicks CB, et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*, 2008; 9:1–10.
 47. May M, Sterne JA, Sabin C, et al.; Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*, 2007; 21:1185-97.
 48. George M, Reay E, Sankaran S, Dandekar S; Early Antiretroviral Therapy for Simian Immunodeficiency Virus Infection Leads to Mucosal CD4₊ T-Cell Restoration and Enhanced Gene Expression Regulating Mucosal Repair and Regeneration. *J. Virol.* 2005; 79, 2709–2719.
 49. Talal, A. H., S. Monard, M. Vesanen, Z. Zheng, A. Hurley, Y. Cao, F. Fang, L. Smiley, J. Johnson, R. Kost, and M. H. Markowitz. Virologic and immunologic effect of antiretroviral therapy on HIV-1 in gut-associated lymphoid tissue. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2001; 26:1–7.
 50. Guadalupe, M., E. Reay, S. Sankaran, T. Prindiville, J. Flamm, A. McNeil, S. Dandekar. Severe CD4₊ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in the restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol.* 2003; 77:11708–11717.
 51. WHO. Priority Interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. HIV/AIDS Department, 2010.
 52. Thomas T, Masaba R, Ndivo R, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 among breastfeeding mothers using HAART: The Kisumu Breastfeeding Study. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2007.