

# "Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento"

## Unidade de Assistência

### INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida em meados de 1981, nos EUA, a partir da identificação de um número elevado de pacientes adultos do sexo masculino, homossexuais e moradores de São Francisco ou Nova York, que apresentavam sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e comprometimento do sistema imune, o que levou à conclusão de que se tratava de uma nova doença, ainda não classificada, de etiologia provavelmente infecciosa e transmissível.

### AGENTE ETIOLÓGICO

Em 1983, o HIV-1 foi isolado de pacientes com AIDS pelos pesquisadores Luc Montaigner, na França, e Robert Gallo, nos EUA, recebendo os nomes de LAV (*Lymphadenopathy Associated Virus* ou Vírus Associado à Linfadenopatia) e HTLV-III (*Human T-Lymphotropic Virus* ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III) respectivamente nos dois países. Em 1986, foi identificado um segundo agente etiológico, também retrovírus, com características semelhantes ao HIV-1, denominado HIV-2. Nesse mesmo ano, um comitê internacional recomendou o termo HIV (*Human Immunodeficiency Virus* ou Vírus da Imunodeficiência Humana) para denominá-lo, reconhecendo-o como capaz de infectar seres humanos.

O HIV é um retrovírus com genoma RNA, da Família *Retroviridae* (retrovírus) e subfamília *Lentivirinae*. Pertence ao grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos que necessitam, para multiplicar-se, de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, que pode, então, integrar-se ao genoma do hospedeiro.

Embora não se saiba ao certo qual a origem do HIV-1 e 2, sabe-se que uma grande família de retrovírus relacionados a eles está presente em primatas não-humanos, na África sub-Sahariana. Todos os membros desta família de retrovírus possuem estrutura genômica semelhante, apresentando homologia em torno de 50%. Além disso, todos têm a capacidade de infectar linfócitos através do receptor CD4. Aparentemente, o HIV-1 e o HIV-2 passaram a infectar o homem há poucas décadas; alguns trabalhos científicos recentes sugerem que isso tenha ocorrido entre os anos 40 e 50. Numerosos retrovírus de primatas não-humanos encontrados na África têm apresentado grande similaridade com o HIV-1 e com o HIV-2. O vírus da imunodeficiência símia (SIV), que infecta uma subespécie de chimpanzés africanos, é 98% similar ao HIV-1, sugerindo que ambos evoluíram de uma origem comum. Por esses fatos, supõe-se que o HIV tenha origem africana. Ademais, diversos estudos sorológicos realizados na África, utilizando amostras de soro armazenadas desde as décadas de 50 e 60, reforçam essa hipótese.

O HIV é bastante lábil no meio externo, sendo inativado por uma variedade de agentes físicos (calor) e químicos (hipoclorito de sódio, glutaraldeído). Em condições experimentais controladas, as partículas virais intracelulares parecem sobreviver no meio externo por até, no máximo, um dia, enquanto que partículas virais livres podem sobreviver por 15 dias, à temperatura ambiente, ou até 11 dias, a 37°C.

Recentemente, têm sido descritas, ainda, variantes genômicas (subtipos), tanto de HIV-1 quanto de HIV-2, em pacientes infectados procedentes de diferentes regiões geográficas. Classificam-se, assim, os isolados de HIV-1 em dois grupos, M (major) e O (outlier), com variabilidade genética de até 30%. No grupo M, identificam-se nove subtipos (A, B, C, D, E, F, G, H e I), e no grupo O, apenas um. Em relação ao HIV-2 descrevem-se cinco subtipos: A, B, C, D, e E. Embora ainda não conhecida, especula-se a possibilidade de variantes virais possuírem diferentes índices de transmissibilidade e/ou patogenicidade.

### **Ciclo vital do HIV na célula humana.**

1. ligação de glicoproteínas virais (gp120) ao receptor específico da superfície celular (principalmente linfócitos T-CD4);
2. fusão do envelope do vírus com a membrana da célula hospedeira;
3. liberação do "core" do vírus para o citoplasma da célula hospedeira;
4. transcrição do RNA viral em DNA complementar, dependente da enzima transcriptase reversa;
5. transporte do DNA complementar para o núcleo da célula, onde pode haver integração no genoma celular (provírus), dependente da enzima integrase, ou a permanência em forma circular, isoladamente;
6. o provírus é reativado, e produz RNA mensageiro viral, indo para o citoplasma da célula;
7. proteínas virais são produzidas e quebradas em subunidades, por intermédio da enzima protease;
8. as proteínas virais produzidas regulam a síntese de novos genomas virais, e formam a estrutura externa de outros vírus que serão liberados pela célula hospedeira; e
9. o vírion recém-formado é liberado para o meio circundante da célula hospedeira, podendo permanecer no fluído extracelular, ou infectar novas células.

A interferência em qualquer um destes passos do ciclo vital do vírus impediria a multiplicação e/ou a liberação de novos vírus. Atualmente estão disponíveis comercialmente drogas que interferem em duas fases deste ciclo: a fase 4 (inibidores da transcriptase reversa) e a fase 7 (inibidores da protease).

### **FORMAS DE TRANSMISSÃO**

As principais formas de transmissão do HIV são:

- sexual;
- sangüínea (em receptores de sangue ou hemoderivados e em usuários de

- drogas injetáveis, ou UDI); e
- vertical (da mãe para o filho, durante a gestação, parto ou por aleitamento).

Além dessas formas, mais freqüentes, também pode ocorrer a transmissão ocupacional, ocasionada por acidente de trabalho, em profissionais da área da saúde que sofrem ferimentos com instrumentos pérfuro-cortantes contaminados com sangue de pacientes infectados pelo HIV.

## **Sexual**

A principal forma de exposição em todo o mundo é a sexual, sendo que a transmissão heterossexual, nas relações sem o uso de preservativo é considerada pela OMS como a mais freqüente. Na África sub-Sahariana, é a principal forma de transmissão. Nos países desenvolvidos, a exposição ao HIV por relações homossexuais ainda é a responsável pelo maior número de casos, embora as relações heterossexuais estejam aumentando proporcionalmente como uma tendência na dinâmica da epidemia. Os fatores que aumentam o risco de transmissão do HIV em uma relação heterossexual são: alta viremia, imunodeficiência avançada, relação anal receptiva, relação sexual durante a menstruação e presença de outra DST, principalmente as ulcerativas. Sabe-se hoje que as úlceras resultantes de infecções sexualmente transmissíveis como cancro mole, sífilis e herpes genital, aumentam muito o risco de transmissão do HIV.

## **Sangüínea**

A transmissão sangüínea associada ao uso de drogas injetáveis é um meio muito eficaz de transmissão do HIV, devido ao uso compartilhado de seringas e agulhas. Essa via de transmissão adquire importância crescente em várias partes do mundo, como na Ásia, América Latina e no Caribe.

A transmissão mediante transfusão de sangue e derivados é cada vez menos relevante nos países industrializados e naqueles que adotaram medidas de controle da qualidade do sangue utilizado, como é o caso do Brasil.

## **Vertical**

A transmissão vertical, decorrente da exposição da criança durante a gestação, parto ou aleitamento materno, vem aumentando devido à maior transmissão heterossexual. Na África, são encontradas as maiores taxas desta forma de infecção pelo HIV, da ordem de 30 a 40%; entretanto, em outras partes do mundo, como na América do Norte e Europa, situam-se em torno de 15 a 29%. Os principais motivos dessa diferença devem-se ao fato de que, na África, a transmissão heterossexual é mais intensa, e que neste continente, o aleitamento materno é muito mais freqüente do que nos países industrializados.

A transmissão intra-uterina é possível em qualquer fase da gravidez; porém é menos freqüente no primeiro trimestre. As infecções ocorridas nesse período não têm sido associadas a malformações fetais. O risco de transmissão do HIV da mãe para o filho

pode ser reduzido em até 67% com o uso de AZT durante a gravidez e no momento do parto, associado à administração da mesma droga ao recém-nascido por seis semanas. Um estudo realizado nos Estados Unidos (Aids Clinical Trial Group 076 ou ACTG-076) demonstrou redução na transmissão vertical de 25,6% para 8,3% com o uso de AZT durante a gravidez. A transmissão pelo leite materno é evitada com o uso de leite artificial ou de leite humano processado em bancos de leite, que fazem aconselhamento e triagem das doadoras.

## **Ocupacional**

A transmissão ocupacional ocorre quando profissionais da área da saúde sofrem ferimentos com instrumentos perfuro-cortantes contaminados com sangue de pacientes portadores do HIV. Estima-se que o risco médio de contrair o HIV após uma exposição percutânea a sangue contaminado seja de aproximadamente 0,3%. Nos caso de exposição de mucosas, esse risco é de aproximadamente 0,1%. Os fatores de risco já identificados como favorecedores deste tipo de contaminação são: a profundidade e extensão do ferimento a presença de sangue visível no instrumento que produziu o ferimento, o procedimento que resultou na exposição e que envolveu a colocação da agulha diretamente na veia ou artéria de paciente portador de HIV e, finalmente, o paciente fonte da infecção mostrar evidências de imunodeficiência avançada, ser terminal ou apresentar carga viral elevada.

## **Outras possíveis formas de transmissão**

Embora o vírus tenha sido isolado de vários fluidos corporais, como saliva, urina, lágrimas, somente o contato com sangue, sêmen, secreções genitais e leite materno têm sido implicados como fontes de infecção.

O risco da transmissão do HIV por saliva foi avaliado em vários estudos laboratoriais e epidemiológicos. Esses estudos demonstraram que a concentração e a infectividade dos vírus da saliva de indivíduos portadores do HIV é extremamente baixa.

Até o momento, não foi possível evidenciar, com segurança, nenhum caso de infecção por HIV adquirido por qualquer das seguintes vias teóricas de transmissão: contato interpessoal não-sexual e não-percutâneo (contato casual), vetores artrópodes (picadas de insetos), fontes ambientais (aerossóis, por exemplo) e objetos inanimados (fômites), além de instalações sanitárias. Há raros relatos anedóticos de hipotética transmissão horizontal do HIV; porém, estes não resistem a uma análise mais cuidadosa, e as evidências são insuficientes para caracterizar formas não-tradicionais de transmissão.

Dados laboratoriais e epidemiológicos não provêm qualquer suporte à possibilidade teórica de transmissão por artrópodes atuando como vetores biológicos ou mecânicos. Não foi possível evidenciar qualquer multiplicação do HIV em artrópodes após inoculação intra-abdominal, intratorácica ou após repasto de sangue infectado. Outros estudos demonstraram ausência de replicação do HIV em linhagens celulares derivadas de artrópodes. Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos, Haiti e África Central não demonstraram qualquer evidência de transmissão por vetores.

Conclui-se que formas alternativas de transmissão são altamente improváveis, e que a experiência cumulativa é suficientemente ampla para se assegurar enfaticamente que não há qualquer justificativa para restringir a participação de indivíduos infectados nos seus ambientes domésticos, escolares, sociais ou profissionais.

## **PREVENÇÃO E CONTROLE**

As principais estratégias de prevenção empregadas pelos programas de controle envolvem: a promoção do uso de preservativos, a promoção do uso de agulhas e seringas esterilizadas ou descartáveis, o controle do sangue e derivados, a adoção de cuidados na exposição ocupacional a material biológico e o manejo adequado das outras DST.

### **Preservativos**

Os preservativos masculinos e femininos são a única barreira comprovadamente efetiva contra o HIV, e o uso correto e consistente deste método pode reduzir substancialmente o risco de transmissão do HIV e das outras DST.

O uso regular de preservativos pode levar ao aperfeiçoamento na sua técnica de utilização, reduzindo a frequência de ruptura e escape e, conseqüentemente, aumentando sua eficácia. Estudos recentes demonstraram que o uso correto e sistemático do preservativo masculino reduz o risco de aquisição do HIV e outras DST em até 95%.

### **Espermicidas**

Os produtos espermicidas à base de nonoxinol-9 são capazes de inativar o HIV e agentes de outras DST "*in vitro*", e poderiam ter um papel importante na redução da transmissão sexual do HIV, se usados em associação com os preservativos. Estudos recentes sugerem que a concentração de nonoxinol-9, normalmente preconizada nos preservativos, seria insuficiente para inativar o HIV, sendo que o uso de concentrações mais elevadas poderiam apresentar toxicidade. Entretanto, a segurança e eficácia dos espermicidas atualmente disponíveis, nas condições de uso corrente, não estão bem estabelecidas, e mais estudos clínicos controlados são necessários para esta determinação.

### **Prevenção em usuários de drogas injetáveis (UDI)**

Desde 1986, ficou claro que os UDI representavam um grupo focal particularmente importante, devido ao risco específico de ocorrência de epidemias de HIV nesta população, e ao potencial de representarem a interface através da qual a infecção por HIV se difundiria para a população heterossexual não usuária de drogas e conseqüentemente para as crianças.

A disseminação da infecção pelo HIV entre UDI em muitos países com características

diferentes, levantou importantes questões sobre a natureza do comportamento dos dependentes, e da possibilidade de modificá-lo mediante intervenções preventivas, de modo a reduzir a transmissão do HIV.

Houve ceticismo inicial acerca da eficácia de ações educativas nessa população. O temor de que a estratégia de redução de danos, baseadas na facilitação do acesso a equipamento estéril de injeções pudesse levar ao aumento da população de usuários de drogas injetáveis, não se concretizou.

Há atualmente evidências suficientes para concluir que foi possível reduzir o nível epidêmico da transmissão do HIV em locais onde programas inovadores de saúde pública foram iniciados precocemente. Os elementos desses programas de prevenção incluem orientação educativa, disponibilidade de testes sorológicos, facilitação de acesso aos serviços de tratamento da dependência de drogas, acesso a equipamento estéril de injeção, além de ações que se desenvolvem na comunidade de usuários de drogas a partir da intervenção de profissionais de saúde e/ou agente comunitários, recrutados na própria comunidade.

Em relação às mudanças comportamentais, demonstrou-se que os UDI podem ser sensíveis às ações preventivas e capazes de reduzir a frequência das situações de risco. Porém, se todos os estudos demonstram redução de risco, evidenciam, infelizmente, a persistência de níveis importantes do comportamento de risco, mesmo nas cidades onde se obteve razoável impacto com as ações preventivas.

## **Exposição ocupacional**

Embora alguns tipos de exposição acidental, como o contato de sangue ou secreções com mucosas ou pele íntegra teoricamente possam ser responsáveis por infecção pelo HIV, os seus riscos são insignificantes quando comparados com a exposição percutânea, através de instrumentos perfuro-cortantes.

Fatores como prevalência da infecção pelo HIV na população de pacientes, grau de experiência dos profissionais de saúde no cuidado desse tipo de paciente, uso de precauções universais (luvas, óculos de proteção, máscaras, aventais, etc.), bem como a frequência de utilização de procedimentos invasivos, podem também influir no risco de transmissão do HIV.

O meio mais eficiente para reduzir tanto a transmissão profissional-paciente quanto a paciente-profissional, baseia-se na utilização sistemática das normas de biossegurança, na determinação dos fatores de risco associados, e na sua eliminação, bem como na implantação de novas tecnologias da instrumentação usadas na rotina de procedimentos invasivos.

## **TESTES DIAGNÓSTICOS**

Os testes para detecção da infecção pelo HIV podem ser divididos basicamente em quatro grupos:

- detecção de anticorpos;
- detecção de antígenos;
- cultura viral; e
- amplificação do genoma do vírus.

As técnicas rotineiramente utilizadas para o diagnóstico da infecção pelo HIV são baseadas na detecção de anticorpos contra o vírus. Estas técnicas apresentam excelentes resultados e são menos dispendiosas, sendo de escolha para toda e qualquer triagem inicial. Porém detectam a resposta do hospedeiro contra o vírus, e não o próprio vírus diretamente. As outras três técnicas detectam diretamente o vírus ou suas partículas. São menos utilizadas rotineiramente, sendo aplicadas em situações específicas, tais como: exames sorológicos indeterminados ou duvidosos, acompanhamento laboratorial de pacientes, mensuração da carga viral para controle de tratamento, etc. A seguir, cada técnica será explicada separadamente.

### **Testes de detecção de anticorpos**

- ELISA (teste imunoenzimático): este teste utiliza antígenos virais (proteínas) produzidos em cultura celular (testes de primeira geração) ou através de tecnologia molecular recombinante. Os antígenos virais são adsorvidos por cavidades existentes em placas de plástico e, a seguir, adiciona-se o soro do paciente. Se o soro possuir anticorpos específicos, estes serão fixados sobre os antígenos. Tal fenômeno pode ser verificado com a adição de uma antiimunoglobulina humana conjugada a uma enzima como, por exemplo, a peroxidase. Em caso positivo ocorre uma reação corada ao se adicionar o substrato específico da enzima. Esta técnica é amplamente utilizada como teste inicial para detecção de anticorpos contra o vírus, devido à sua facilidade de automação e custo relativamente baixo. Apresenta atualmente altas sensibilidade e especificidade.
- Western-blot: este ensaio envolve inicialmente a separação das proteínas virais por eletroforese em gel de poliacrilamida, seguida da transferência eletroforética dos antígenos para uma membrana de nitrocelulose. Em um terceiro momento, a membrana é bloqueada com proteínas que são adsorvidas por sítios não ocupados pelos antígenos. Posteriormente a membrana é colocada em contato com o soro que se deseja pesquisar. As reações antígeno-anticorpo são detectadas por meio da reação com antiimunoglobulina humana, conjugada com um radioisótopo ou uma enzima. A revelação é feita por auto-radiografia ou por substrato cromogênico. Geralmente este teste é utilizado para confirmação do resultado reagente ao teste ELISA (ou seja, teste confirmatório da infecção), devido à sua alta complexidade e custo. Tem alta especificidade e sensibilidade.
- Imunofluorescência indireta: fixadas em lâminas de microscópio, as células infectadas (portadoras de antígenos) são incubadas com o soro que se deseja testar. Depois, são tratadas com outro soro que contenha anticorpos específicos para imunoglobulina humana (anti-Ig) conjugados a um fluorocromo. A presença

dos anticorpos é revelada por meio de microscopia de fluorescência. Também é utilizada como teste confirmatório.

- Radioimunoprecipitação: a detecção dos anticorpos decorre de reações com antígenos radioativos. Estes antígenos são obtidos de células infectadas, mantidas na presença de radioisótopos durante a síntese de proteínas virais. Precipitados formados da reação desses antígenos com anticorpos específicos são sedimentados, dissociados com detergente, e depois, analisados por eletroforese em gel de poliacrilamida. Segue-se a auto-radiografia. É uma técnica menos conhecida, mas que pode ser utilizada para confirmação de diagnóstico.
- Outros testes para detecção de anticorpos: um grande número de testes rápidos para estudos de campo, triagens de grandes populações e para decisões terapêuticas em situações de emergência vêm sendo desenvolvidos, geralmente baseados em técnicas de aglutinação em látex e hemaglutinação.

### **Testes de detecção de antígeno VIRAL**

Pesquisa de Antígeno p24: este teste quantifica a concentração da proteína viral p24 presente no plasma ou no sobrenadante de cultura de tecido. Embora esta proteína esteja presente no plasma de pacientes em todos os estágios da infecção pelo HIV, sua maior prevalência ocorre antes da soroconversão e nas fases mais avançadas da doença; o teste é realizado mediante a utilização da técnica de ELISA (imunoenzimático).

### **Técnicas de cultura viral**

- Cultura de células mononucleares de sangue periférico para isolamento do HIV: esta técnica foi inicialmente utilizada para caracterizar o HIV como agente causador da aids. As culturas são observadas quanto à evidência de formação sincicial (células gigantes multinucleadas), presença de atividade da transcriptase reversa e produção de antígeno p24 em sobrenadantes. São consideradas positivas quando dois testes consecutivos detectam a presença dos achados acima descritos em valores superiores ao limite de corte (*cut-off*).
- Cultura quantitativa de células: é uma técnica que mede a carga viral intracelular, mediante a diluição seriada decrescente de uma população de  $10^6$  células do paciente infectado. Considera-se como positiva a menor diluição capaz de isolar alguma célula infectada.
- Cultura quantitativa de plasma: técnica semelhante à anterior, porém utilizando alíquotas decrescentes de plasma. Considera-se como positiva a menor diluição capaz de infectar células mononucleares.

### **Testes de amplificação do genoma do vírus**



Análise quantitativa direta da carga viral através de técnicas baseadas na amplificação de ácidos nucleicos, tais como a reação de polimerase em cadeia (*PCR*) quantitativa, amplificação de DNA em cadeia ramificada (*branched-chain DNA* ou *bDNA*) e amplificação seqüencial de ácidos nucleicos (*nucleic acid sequence-based amplification* ou *NASBA*). Embora as técnicas sejam diferentes, o *PCR* quantitativo e o *NASBA* apresentam alta sensibilidade, permitindo o acompanhamento da resposta terapêutica antiretroviral. Além disso, valores elevados de partículas virais detectados ao *PCR* quantitativo ou *NASBA* parecem estar relacionados com um maior risco de progressão da doença, independente da contagem de células TCD4+. Sugere-se sua monitorização a cada 3-4 meses. Em caso de início ou mudança de terapia antiretroviral, alguns autores recomendam uma dosagem da carga viral com 1 a 2 meses de tratamento, para avaliação da resposta ao esquema. Os resultados devem ser interpretados da seguinte maneira:

- Carga viral abaixo de 10.000 cópias de RNA por ml: baixo risco de progressão ou de piora da doença.
- Carga viral entre 10.000 e 100.000 cópias de RNA por ml: risco moderado de progressão ou de piora da doença.
- Carga viral acima de 100.000 cópias de RNA por ml: alto risco de progressão ou de piora da doença.

### **Contagem de células CD4+ em sangue periférico**

A contagem de células T CD4+ em sangue periférico tem implicações prognósticas na evolução da infecção pelo HIV pois é a medida de imunocompetência celular; é mais útil no acompanhamento de pacientes infectados pelo HIV. De maneira didática pode-se dividir a contagem de células T CD4+ em sangue periférico em quatro faixas:

- maior que 500 células/mm<sup>3</sup>: estágio da infecção pelo HIV com baixo risco de doença. Há boa resposta às imunizações de rotina e boa confiabilidade nos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia, como o PPD. Casos de infecção aguda podem apresentar estes níveis de células T CD4+, embora, de modo geral, esses pacientes tenham níveis mais baixos.
- entre 200 e 500 células/mm<sup>3</sup>: estágio caracterizado por surgimento de sinais e sintomas menores ou alterações constitucionais. Risco moderado de desenvolvimento de doenças oportunistas. Nesta fase, podem aparecer candidíase oral, herpes simples recorrente, herpes zoster, tuberculose, leucoplasia pilosa, pneumonia bacteriana.
- entre 50 e 200 células/mm<sup>3</sup>: estágio com alta probabilidade de surgimento de doenças oportunistas como pneumocistose, toxoplasmose de SNC, neurocriptococose, histoplasmose, citomegalovirose localizada. Está associado à síndrome consumptiva, leucoencefalopatia multifocal progressiva, candidíase

esofagiana, etc.

- menor que 50 células/mm<sup>3</sup>: estágio com grave comprometimento de resposta imunitária. Alto risco de surgimento de doenças oportunistas como citomegalovirose disseminada, sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e infecção por micobactérias atípicas. Alto risco de vida com baixa sobrevida.

## Observações

- Estes valores levam em conta apenas a avaliação quantitativa. Alterações qualitativas na função dos linfócitos podem permitir o surgimento de condições oportunistas em pacientes com níveis diferentes de células T CD4+.
- Em crianças, a contagem de células T CD4+ tem níveis diferentes de interpretação.
- Quando não há disponibilidade de quantificação da carga viral, pode-se basear na contagem de células T CD4+ para iniciar ou alterar terapêutica anti-retroviral.
- Soroconversão: é a positividade da sorologia para o HIV. A soroconversão é acompanhada de uma queda expressiva na quantidade de vírus no plasma (carga viral), seguida pela recuperação parcial dos linfócitos T CD4+ no sangue periférico. Esta recuperação é devida tanto à resposta imune celular quanto à humoral. Nesta fase observa-se o seqüestro das partículas virais e das células infectadas (linfócitos T-CD4+) pelos órgãos linfóides responsáveis por nossa imunidade, particularmente os linfonodos.
- Janela imunológica: é o tempo compreendido entre a aquisição da infecção e a soroconversão (também chamada de janela biológica). O tempo decorrido para a sorologia anti-HIV tornar-se positiva é de seis a 12 semanas após a aquisição do vírus, com o período médio de aproximadamente 2,1 meses. Os testes utilizados apresentam geralmente níveis de até 95% de soroconversão nos primeiros 5,8 meses após a transmissão.

## ASPECTOS CLÍNICOS

A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas: 1) infecção aguda; 2) fase assintomática, também conhecida como latência clínica; 3) fase sintomática inicial ou precoce; e 4) aids.

### Infecção aguda

A infecção aguda, também chamada de síndrome da infecção retroviral aguda ou infecção primária, ocorre em cerca de 50% a 90% dos pacientes. Seu diagnóstico é pouco realizado devido ao baixo índice de suspeição, sendo, em sua maioria, retrospectivo. O tempo entre a exposição e os sintomas é de cinco a 30 dias. A história

natural da infecção aguda caracteriza-se tanto por viremia elevada, como por resposta imune intensa. Durante o pico de viremia, ocorre diminuição rápida dos linfócitos T CD4+, que posteriormente aumentam, mas geralmente não retornam aos níveis prévios à infecção. Observa-se, também, aumento do número absoluto de linfócitos T CD8+ circulantes, com a inversão da relação CD4+/CD8+, que se torna menor que um. Este aumento de células T CD8+, provavelmente, reflete uma resposta T citotóxica potente, que é detectada antes do aparecimento de anticorpos neutralizantes. Existem evidências de que a imunidade celular desempenha papel fundamental no controle da viremia na infecção primária.

Os sintomas aparecem durante o pico da viremia e da atividade imunológica. As manifestações clínicas podem variar, desde quadro gripal até *uma síndrome mononucleose-like*. Além de sintomas de infecção viral, como febre, adenopatia, faringite, mialgia, artralgia, *rash* cutâneo maculopapular eritematoso, ulcerações mucocutâneas envolvendo mucosa oral, esôfago e genitália, hiporexia, adinamia, cefaléia, fotofobia, hepatoesplenomegalia, perda de peso, náuseas e vômitos; os pacientes podem apresentar candidíase oral, neuropatia periférica, meningoencefalite asséptica e síndrome de Guillain-Barré. Os achados laboratoriais inespecíficos são transitórios, e incluem: linfopenia seguida de linfocitose, presença de linfócitos atípicos, plaquetopenia e elevação sérica das enzimas hepáticas. Os sintomas duram, em média, 14 dias, sendo o quadro clínico autolimitado. A ocorrência da síndrome de infecção retroviral aguda clinicamente importante ou a persistência dos sintomas por mais de 14 dias parecem estar relacionadas com a evolução mais rápida para aids. O quadro abaixo mostra os sinais e sintomas freqüentemente associados à síndrome viral aguda causada pelo HIV.

### Principais sinais e sintomas associados a infecção aguda pelo HIV

Sinais e Sintomas	Freqüência (%)
Febre	80-90
Fadiga	70-90
Exantema	40-80
Cefaléia	32-70
Linfadenopatia	40-70
Faringite	50-70
Mialgia e/ou Artalgia	50-70
Nausea, Vômito e/ou Diarréia	30-60
Suores Noturnos	50
Meningite Asséptica	24
Úlceras Orais	10-20
Úlceras Genitais	5-15
Trombocitopenia	45

Linfopenia	40
Elevação dos níveis séricos de enzimas hepáticas	21

### Adaptado de Kahn et al, 1998

Após a resolução da fase aguda, ocorre a estabilização da viremia em níveis variáveis (*set points*), definidos pela velocidade da replicação e clareamento viral. O *set point* é fator prognóstico de evolução da doença. A queda da contagem de linfócitos T CD4+, de 30 a 90 células por ano, está diretamente relacionada à velocidade da replicação viral e progressão para a aids.

### Fase assintomática

Na infecção precoce pelo HIV, também conhecida como fase assintomática, o estado clínico básico é mínimo ou inexistente. Alguns pacientes podem apresentar uma linfadenopatia generalizada persistente, "flutuante" e indolor. Portanto, a abordagem clínica nestes indivíduos no início de seu seguimento prende-se a uma história clínica prévia, investigando condições de base como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, DPOC, doenças hepáticas, renais, pulmonares, intestinais, doenças sexualmente transmissíveis, tuberculose e outras doenças endêmicas, doenças psiquiátricas, uso prévio ou atual de medicamentos, enfim, situações que podem complicar ou serem agravantes em alguma fase de desenvolvimento da doença pelo HIV. A história familiar, hábitos de vida, como também uma avaliação do perfil emocional e psicossocial do paciente, seu nível de entendimento e orientação sobre a doença são extremamente importantes. No que diz respeito à avaliação laboratorial nesta fase, uma ampla variedade de alterações podem estar presentes. Os exames laboratoriais de rotina recomendados são:

- Hemograma completo: para avaliação de anemia, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia.
- Níveis bioquímicos: para uma visão das condições clínicas gerais, em particular para conhecimento dos níveis bioquímicos iniciais dos pacientes, principalmente funções hepática e renal, desidrogenase láctica, amilase.
- Sorologia para sífilis: em função do aumento da incidência de co-infecção, visto que a infecção pelo HIV pode acelerar a história natural da sífilis. Recomenda-se o VDRL e se positivo o exame confirmatório FTA-ABS. Pacientes HIV+ com evidências sorológicas de sífilis não tratada devem ser submetidos a punção lombar e avaliação para neurolues.
- Sorologia para os vírus da hepatite: devido a alta incidência de co-infecção com hepatites B e C nos grupos de homossexuais, bissexuais, heterossexuais com múltiplos parceiros e usuários de drogas injetáveis. O *screening* recomendado para hepatite B é antígeno de superfície (HBS Ag) e o anticorpo anticore do vírus B (anti-HBc); para a hepatite C: anticorpo contra o vírus da hepatite C (Anti-

HCV).

- Sorologia para toxoplasmose (IgG): em decorrência da maioria dos pacientes apresentar exposição prévia ao *Toxoplasma gondii*, sendo indicada a profilaxia em momento oportuno, conforme faixa de células T CD4+ do paciente. Os métodos preferenciais são: hemoaglutinação, imunofluorescência ou ELISA.
- Sorologia para citomegalovírus (CMV) e herpes: embora questionada, indica-se para detecção de infecção latente. Pacientes com sorologia negativa para citomegalovírus devem evitar exposição a hemoderivados de doadores com sorologia positiva, em caso de necessidade de transfusões sanguíneas.
- Radiografia de tórax: recomenda-se na avaliação inicial como parâmetro basal para possíveis alterações evolutivas no futuro ou em pacientes com história de doença pulmonar freqüente.
- PPD (derivado protéico purificado): teste recomendado de rotina anual para avaliação da necessidade de quimioprofilaxia para tuberculose. Em paciente com infecção pelo HIV, considera-se uma enduração > 5mm como uma reação forte e indicativa da necessidade de quimioprofilaxia.
- Papanicolaou: recomendado na avaliação ginecológica inicial, seis meses após e, se resultados normais, uma vez a cada ano. Sua indicação é de fundamental importância, devido a alta incidência de displasia cervical e rápida progressão para o câncer cervical em jovens HIV positivas.
- Perfil imunológico e carga viral: é, sem dúvida, um dos procedimentos mais importantes na avaliação do paciente com infecção precoce pelo HIV, pois é a partir dela, através da interpretação dos vários testes atualmente disponíveis, que se pode ter parâmetros do real estadiamento da infecção, prognóstico, decisão quanto ao início da terapia anti-retroviral e avaliação da resposta ao tratamento, bem como o uso de profilaxia para as infecções oportunistas mais comuns na ocasião propícia. Recomenda-se a realização periódica de sub-tipagem de células T CD4+ e avaliação quantitativa da carga viral para HIV a cada 3-4 meses.

### **Fase sintomática inicial**

- Sudorese noturna: é queixa bastante comum e tipicamente inespecífica entre os pacientes com infecção sintomática inicial pelo HIV. Pode ser recorrente e pode ou não vir acompanhada de febre. Nessa situação deve ser considerada a possibilidade de infecção oportunista, particularmente tuberculoses, lançando-se mão de investigação clínica e laboratorial específicas.
- Fadiga: também é freqüente manifestação da infecção sintomática inicial pelo HIV e pode ser referida como mais intensa no final de tarde e após atividade

física excessiva. Fadiga progressiva e debilitante deve alertar para a presença de infecção oportunista, devendo ser sempre pesquisada.

- Emagrecimento: é um dos mais comuns entre os sintomas gerais associados com infecção pelo HIV, sendo referido em 95-100% dos pacientes com doença em progressão. Geralmente encontra-se associado a outras condições como anorexia. A associação com diarreia aquosa o faz mais intenso.
- Diarreia: consiste em manifestação freqüente da infecção pelo HIV desde sua fase inicial. Determinar a causa da diarreia pode ser difícil e o exame das fezes para agentes específicos se faz necessário. Na infecção precoce pelo HIV, patógenos entéricos mais comuns devem ser suspeitados: *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Campylobacter sp*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, adenovírus, rotavírus. Agentes como *Cryptosporidium parvum* e *Isospora belli*, geralmente reconhecidos em fase mais avançada da doença causada pelo HIV, podem apresentar-se como expressão clínica autolimitada, principalmente com a elevação da contagem de células T CD4+ obtida com o início do tratamento anti-retroviral. Quando a identificação torna-se difícil ou falha, provas terapêuticas empíricas podem ser lançadas, baseando-se nas características epidemiológicas e clínicas do quadro.
- Sinusopatias: sinusites e outras sinusopatias ocorrem com relativa freqüência entre os pacientes com infecção pelo HIV. A forma aguda é mais comum no estágio inicial da doença pelo HIV, incluindo os mesmos agentes considerados em pacientes imunocompetentes: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e *H. influenzae*. Outros agentes como *S. aureus* e *P. aeruginosa* e fungos têm sido achados em sinusite aguda, porém seu comprometimento em sinusites crônicas é maior. Febre, cefaléia, sintomas locais, drenagem mucopurulenta nasal fazem parte do quadro.
- Candidíase Oral e Vaginal (inclusive a recorrente): a candidíase oral é a mais comum infecção fúngica em pacientes portadores do HIV e apresenta-se com sintomas e aparência macroscópica característicos. A forma pseudomembranosa consiste em placas esbranquiçadas removíveis em língua e mucosas que podem ser pequenas ou amplas e disseminadas. Já a forma eritematosa é vista como placas avermelhadas em mucosa, palato mole e duro ou superfície dorsal da língua. A queilite angular, também freqüente, produz eritema e fissuras nos ângulos da boca. Mulheres HIV+ podem apresentar formas extensas ou recorrentes de candidíase vulvo-vaginal, com ou sem acometimento oral, como manifestação precoce de imunodeficiência pelo HIV, bem como nas fases mais avançadas da doença. As espécies patogênicas incluem *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e outras menos comumente isoladas.
- Leucoplasia Pilosa Oral: é um espessamento epitelial benigno causado provavelmente pelo vírus Epstein-Barr, que clinicamente apresenta-se como lesões brancas que variam em tamanho e aparência, podendo ser planas ou em forma de pregas, vilosidades ou projeções. Ocorre mais freqüentemente em

margens laterais da língua, mas podem ocupar localizações da mucosa oral: mucosa bucal, palato mole e duro.

- Gengivite: a gengivite e outras doenças periodontais pode manifestar-se de forma leve ou agressiva em pacientes com infecção pelo HIV, sendo a evolução rapidamente progressiva, observada em estágios mais avançados da doença, levando a um processo necrotizante acompanhado de dor, perda de tecidos moles periodontais, exposição e seqüestro ósseo.
- Úlceras Aftosas: em indivíduos infectados pelo HIV é comum a presença de úlceras consideravelmente extensas, resultantes da coalescência de pequenas úlceras em cavidade oral e faringe, de caráter recorrente e etiologia não definida. Resultam em grande incômodo produzindo odinofagia, anorexia e debilitação do estado geral com sintomas constitucionais acompanhando o quadro.
- Herpes Simples Recorrente: a maioria dos indivíduos infectados pelo HIV é co-infectada com um ou ambos os tipos de vírus herpes simples (1 e 2), sendo mais comum a evidência de recorrência do que infecção primária. Embora o HSV-1 seja responsável por lesões orolabiais e o HSV-2 por lesões genitais, os dois tipos podem causar infecção em qualquer sítio. Geralmente a apresentação clínica dos quadros de recorrência é atípica ao comparar-se aos quadros em indivíduos imunocompetentes, no entanto, a sintomatologia clássica pode manifestar-se independente do estágio da doença pelo HIV.
- Herpes Zoster: de modo similar ao que ocorre com o HSV em pacientes com doença pelo HIV, a maioria dos adultos foi previamente infectada pelo vírus varicela zoster, desenvolvendo episódios de herpes zoster freqüentes. O quadro inicia com dor radicular, *rash* localizado ou segmentar comprometendo um a três dermatômos, seguindo o surgimento de maculopapulas dolorosas que evoluem para vesículas com conteúdo infectante. Pode também apresentar-se com disseminação cutânea extensa.
- Trombocitopenia: na maioria das vezes é uma anormalidade hematológica isolada com um número normal ou aumentado de megacariócitos na medula óssea e níveis elevados de imunoglobulinas associadas a plaquetas, síndrome clínica chamada púrpura trombocitopênica imune. Clinicamente, os pacientes podem apresentar somente sangramentos mínimos como petéquias, equimoses e ocasionalmente epistaxes. Laboratorialmente considera-se o número de plaquetas menor que 100.000 células/mm<sup>3</sup>.

## **Doenças oportunistas**

São doenças que se desenvolvem em decorrência de uma alteração imunitária do hospedeiro. Estas são geralmente de origem infecciosa, porém várias neoplasias também podem ser consideradas oportunistas.

As infecções oportunistas (IO) podem ser causadas por microrganismos não considerados usualmente patogênicos, ou seja, não capazes de desencadear doença em pessoas com sistema imune normal. Entretanto, microrganismos normalmente patogênicos também podem, eventualmente, ser causadores de IO. Porém, nesta situação, as infecções necessariamente assumem um caráter de maior gravidade ou agressividade para serem consideradas oportunistas.

As doenças oportunistas associadas à aids são várias, podendo ser causadas por vírus, bactérias, protozoários, fungos e certas neoplasias:

- Vírus: Citomegalovirose, Herpes simples, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva.
- Bactérias: Micobacterioses (tuberculose e complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*), Pneumonias (*S. pneumoniae*), Salmonelose.
- Fungos: Pneumocistose, Candidíase, Criptococose, Histoplasmose.
- Protozoários: Toxoplasmose, Criptosporidiose, Isosporíase.
- Neoplasias: sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin, neoplasias intra-epiteliais anal e cervical.

## TRATAMENTO

Existem, até o momento, duas classes de drogas liberadas para o tratamento anti-HIV:

### Inibidores da transcriptase reversa

São drogas que inibem a replicação do HIV bloqueando a ação da enzima transcriptase reversa que age convertendo o RNA viral em DNA:

Nucleosídeos:

- Zidovudina (AZT) cápsula 100 mg, dose: 100mg 5x/dia ou 200mg 3x/dia ou 300mg 2x/dia;
- Zidovudina (AZT) injetável, frasco-ampola de 200 mg;
- Zidovudina (AZT) solução oral, frasco de 2.000 mg/200 ml;
- Didanosina (ddI) comprimido 25 e 100mg, dose: 125 a 200mg 2x/dia;
- Zalcitabina (ddC) comprimido 0,75mg, dose: 0,75mg 3x/dia;
- Lamivudina (3TC) comprimido 150mg, dose: 150mg 2x/dia;
- Estavudina (d4T) cápsula 30 e 40mg, dose: 30 ou 40mg 2x/dia; e
- Abacavir comprimidos 300 mg, dose: 300 mg 2x/dia.

Não-nucleosídeos

- Nevirapina comprimido 200 mg, dose: 200 mg 2x/dia;
- Delavirdina comprimido 100 mg, dose: 400 mg 3x/dia; e
- Efavirenz comprimido 200 mg, dose: 600 mg 1x/dia.



Nucleotídeo:

- Adefovir dipivoxil: comprimido, 60 e 120 mg, dose: 60 ou 120 mg 1x/dia.

## **Inibidores da protease**

Estas drogas agem no último estágio da formação do HIV, impedindo a ação da enzima protease que é fundamental para a clivagem das cadeias protéicas produzidas pela célula infectada em proteínas virais estruturais e enzimas que formarão cada partícula do HIV:

- Indinavir cápsula 400 mg, dose: 800 mg 3x/dia;
- Ritonavir cápsula 100mg, dose: 600mg 2x/dia;
- Saquinavir cápsula 200mg, dose: 600mg 3x/dia;
- Nelfinavir cápsula de 250 mg, dose 750 mg 3x/dia; e
- Amprenavir cápsula de 150 mg, dose 1.200 mg 2x/dia.

Terapia combinada é o tratamento anti-retroviral com associação de duas ou mais drogas da mesma classe farmacológica (p ex. dois análogos nucleosídeos), ou de classes diferentes (p ex. dois análogos nucleosídeos e um inibidor de protease). Estudos multicêntricos demonstraram aumento na atividade anti-retroviral (elevação de linfócitos T-CD4+ e redução nos títulos plasmáticos de RNA-HIV) quando da associação de drogas, particularmente redução da replicação viral por potencializar efeito terapêutico ou por sinergismo de ação em sítios diferentes do ciclo de replicação viral. Outros estudos evidenciaram redução na emergência de cepas multirresistentes quando da utilização da terapêutica combinada.

A terapia anti-retroviral é uma área complexa, sujeita a constantes mudanças. As recomendações deverão ser revistas periodicamente, com o objetivo de incorporar novos conhecimentos gerados pelos ensaios clínicos.

Para maiores detalhes quanto ao uso dos anti-retrovirais em pacientes portadores da infecção pelo HIV consultar os documentos [Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes - 1999](#) e [Guia de Tratamento Clínico da Infecção Pelo HIV em Crianças - 1999](#)