

Diagnóstico do HIV



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais
Universidade Federal de Santa Catarina

Ministério da Saúde

Ademar Arthur Chioro dos Reis

Secretaria de Vigilância em Saúde

Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais

Fábio Mesquita

Coordenação de Laboratório

Miriam Franchini

Equipe do Projeto TELELAB/UFSC

Luiz Alberto Peregrino Ferreira - Coordenador

Breno de Almeida Biagiotti

Gregory Rocha Falavigna

Leila Beatriz Dutra

Vanoir Guarezi Zacaron

Willian Henrique Bazzo

Autores

Ana Flávia Nacif P. Coelho Pires

Bruna Lovizutto Protti

José Boulosa Alonso Neto

Maria Luiza Bazzo

Mariana Villares Martins

Miriam Franchini

Nazle Mendonça Collaço Vêras

Pâmela Cristina Gaspar

Regina Aparecida Comparini

Roberta Barbosa Lopes Francisco

Design Instrucional

Adriano Sachweh

Diagramação

Willian Henrique Bazzo

Computação Gráfica

Marcelo Linhares

Monsó Matheus Souza

Willian Henrique Bazzo

Agradecimentos

Departamento de Análises Clínicas / UFSC .

Renato Girade, pelo apoio na realização do projeto.

Centro de Ciências da Saúde / UFSC.

Fundação de Amparo à Pesquisa e Extensão Universitária.

Figurantes que participaram das filmagens.

OUTUBRO DE 2014

©2014 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais do texto e imagens desta obra é de responsabilidade da área técnica. A coleção institucional do Ministério da saúde pode ser acessada na íntegra na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>.

BOAS-VINDAS!

Caro aluno, nas aulas a seguir você enriquecerá seus conhecimentos por meio de um conteúdo desenvolvido com a intenção de contribuir para a aprimorar seus conhecimentos e permitir que você faça o seu trabalho com segurança e excelente padrão técnico.

Por isso, esperamos que você aproveite bastante e se dedique aos conteúdos oferecidos por este curso.

Bons estudos!

Aula 1 Sobre o HIV

Contexto histórico

A síndrome da imunodeficiência adquirida (**AIDS**, do inglês *acquired immune deficiency syndrome*) é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (**HIV**, do inglês *human immunodeficiency virus*).

Os primeiros casos de AIDS foram diagnosticados no início da década de 1980. A doença disseminou-se pelo mundo, tornando-se uma **pandemia**¹.

Segundo dados levantados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012, dentre os infectados, aproximadamente 1,6 milhão de pessoas morrem, por ano, em decorrência da AIDS e já existem mais de 35 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS, no mundo.

No Brasil, o primeiro caso de AIDS foi identificado clinicamente em São Paulo, em 1982.

No início, a epidemia atingiu principalmente os usuários de drogas injetáveis, homens que faziam sexo com homens e pessoas que tinham recebido transfusão de sangue e de hemoderivados contaminados.

Entretanto, na metade dos anos de 1990, verificou-se que a epidemia assumiu outro perfil. A transmissão heterossexual passou a ser a principal via de transmissão do HIV.

Atualmente, há uma tendência de crescimento da infecção em jovens de 15 a 24 anos e em adultos com 50 anos ou mais, tanto em homens quanto em mulheres.

Notas:

1 - pandemia – caracteriza uma epidemia com larga distribuição geográfica, atingindo mais de um país ou de um continente.

Síndrome	da ImunoDeficiência	Adquirida
Síndrome é um grupo de sinais e sintomas que, considerados em conjunto, caracterizam uma doença.	Imunodeficiência é um distúrbio, ou uma doença, na qual a resposta imune está diminuída ou ausente. É caracterizada pela incapacidade de produzir uma resposta efetiva ao desafio de antígenos, como vírus, bactérias, protozoários, fungos, células tumorais etc.	Adquirida significa que não é congênita, ou seja, o indivíduo não nasceu com a imunodeficiência.



Acesse o site do TELELAB para saber mais sobre os dados epidemiológicos da infecção pelo HIV, no Brasil:
www.telelab.aids.gov.br.

Estrutura do HIV

Os vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2) são retrovírus pertencentes à família dos lentivírus.

Essa família inclui vírus capazes de provocar infecções persistentes, com evolução lenta. Por isso, produzem degeneração progressiva do sistema imune.



Retrovírus são vírus que têm seu material genético constituído de RNA e apresentam a enzima transcriptase reversa, que é capaz de transformar o RNA viral em cDNA. Este cDNA é inserido pela enzima integrase ao DNA da célula infectada para começar o ciclo viral.

O vírus apresenta algumas características próprias. Dentre elas, a existência de uma camada mais externa, o envelope, que contém lipídeos e proteínas.

As proteínas virais encontradas no envelope são as glicoproteínas 120 (gp120) e 41 (gp41). A gp120 é a mais externa, responsável pela ligação do vírus com as células hospedeiras. Ela está ligada à gp41, que atravessa o envelope viral.

Na parte interna do envelope viral, existe uma estrutura proteica constituída pela proteína 17 (p17).

A estrutura seguinte é o cerne ou capsídeo viral, constituído pela proteína p24, que envolve duas fitas de RNA (genoma viral) e as enzimas transcriptase reversa, **integrase**² e **protease**³.

As proteínas e glicoproteínas virais são identificadas por números que correspondem ao seu peso molecular em quilodaltons. Por exemplo, a gp120 tem 120 quilodaltons, a p17 tem 17 quilodaltons.

Essas proteínas (ou os **anticorpos**⁴ contra elas) são detectadas em testes laboratoriais.

Observe a figura a seguir.

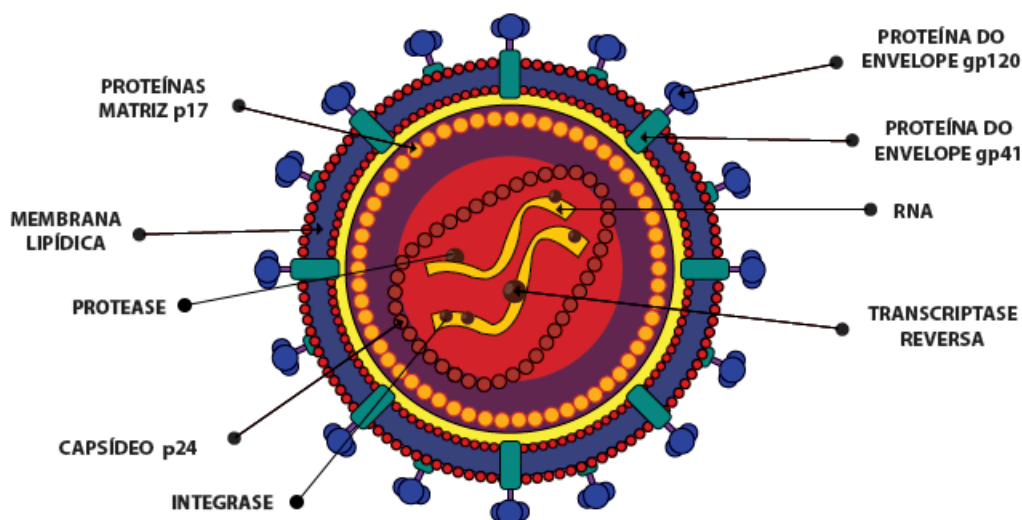


Figura 1 – Estrutura do vírus HIV.

2 - integrase – enzima produzida pelos retrovírus, incluindo o HIV, que faz a integração do DNA produzido pela transcriptase reversa com o DNA da célula hospedeira.

3 - protease – enzima que quebra ligações peptídicas entre os aminoácidos das proteínas. Também são conhecidas como proteinases, peptidases ou enzimas proteolíticas.

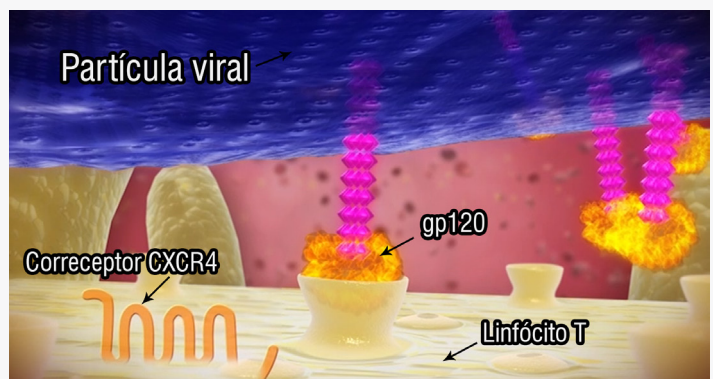
4 - anticorpos – proteínas (imunoglobulinas) produzidas pelo sistema imune em resposta a um ou mais antígenos.

Etapas da infecção pelo HIV

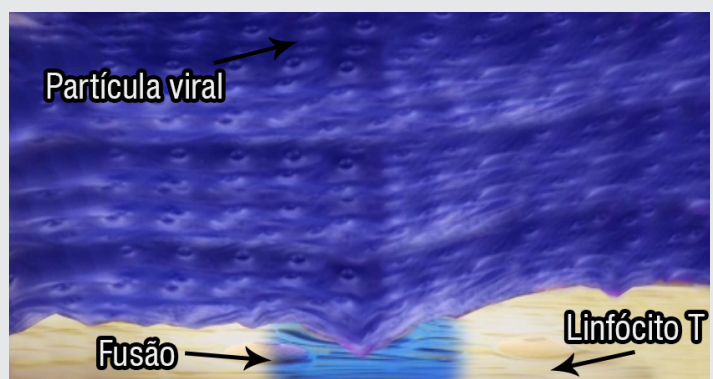
O HIV é capaz de infectar células que apresentam receptores do tipo **CD4**, na sua superfície, como os **linfócitos T helper** (T auxiliar), os **macrófagos** e as **células dendríticas**.

Essas células participam ativamente na defesa do organismo contra agentes infecciosos.

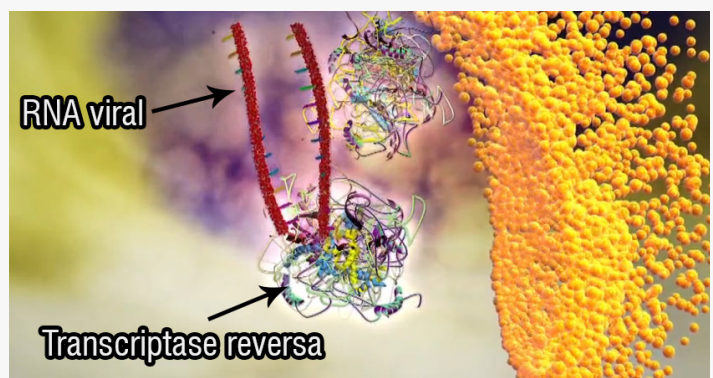
A infecção inicial ocorre nas células T CD4 . A partícula viral aproxima-se das células e as **gp120** do vírus ligam-se nos receptores **CD4**. Essa ligação desestabiliza a gp120 e expõe sua alça V3, que interage com um correceptor denominado **CCR5**. À medida em que a infecção progride, outras células são infectadas como, por exemplo, os **linfócitos T** que apresentam receptores **CD4** e correceptores **CXCR4**.



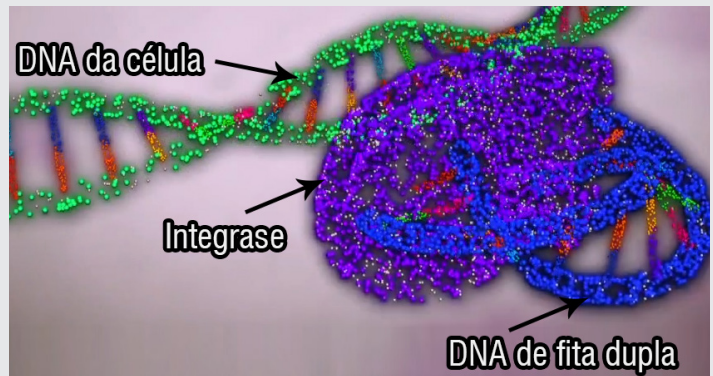
Após a ligação entre o vírus e a célula, ocorre a ativação da proteína gp41 e a fusão entre o envoltório viral e a membrana celular, permitindo a penetração do vírus.



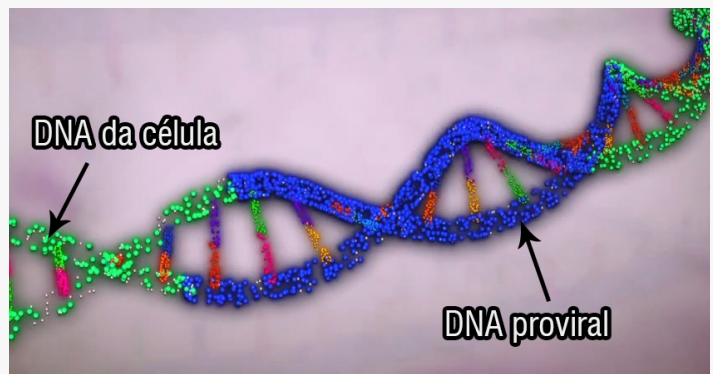
No citoplasma celular, ocorre o afrouxamento do capsídeo viral e início da síntese do cDNA pela enzima transcriptase reversa.



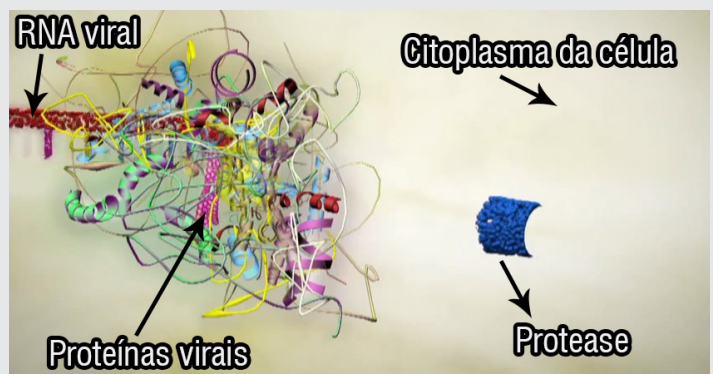
No final, o RNA viral é transformado em DNA de fita dupla, por ação da enzima transcriptase reversa. Ao DNA de fita dupla, liga-se à enzima integrase e, juntos, migram para o núcleo da célula.



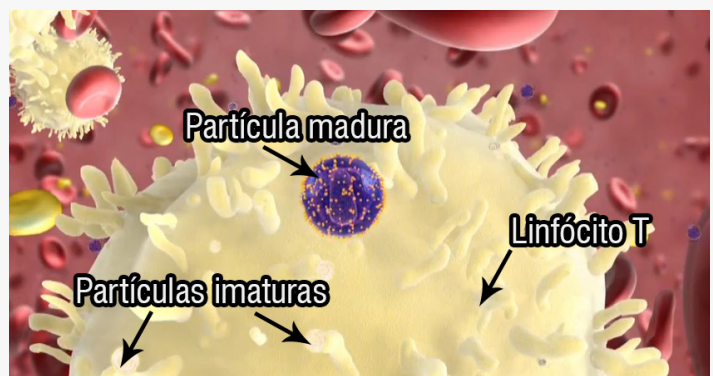
Dentro do núcleo, a integrase insere o DNA viral no DNA da célula hospedeira. O DNA viral inserido é denominado **DNA proviral**. A partir desse momento, o vírus passa a controlar a síntese celular, iniciando, no núcleo da célula hospedeira, a produção de RNA mensageiro viral. Os RNAs mensageiros serão utilizados na síntese das proteínas e do genoma viral.



Todos os RNAs produzidos saem do núcleo para o citoplasma da célula. No citoplasma, as proteínas são sintetizadas como grandes moléculas precursoras (Gag, Gag-Pol e Env), que posteriormente são cortadas por ação de enzimas proteases celulares e virais, durante o processo de maturação viral. É o que acontece, por exemplo, com a glicoproteína gp 160 que, depois de cortada por uma **protease** celular, dá origem às glicoproteínas gp120 e gp41. Em seguida, o genoma e as proteínas virais migram para a extremidade do citoplasma, onde serão reunidas para formar novas partículas virais.



Todos os componentes do vírus são reunidos próximos à membrana celular e as partículas saem da célula hospedeira por brotamento, quando adquirem o envoltório. Fora da célula, o processo de maturação das partículas virais será completado pela **clivagem** das moléculas de Gag e Gag-Pol, feita pela protease do HIV, tornando os vírus capazes de infectar novas células.



Quadro 1 – Infecção das células humanas pelo HIV.

A dinâmica da resposta imunológica

5 - provírus – denominação que se dá ao cDNA viral integrado ao genoma celular, também conhecido como DNA proviral.

Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea

As proteínas, o genoma viral (RNA e **provírus**⁵) e os anticorpos formados em resposta à infecção pelo HIV são os marcadores da infecção que os testes utilizados para o diagnóstico detectam.

Os marcadores virais são detectados, no sangue, na ordem cronológica listada a seguir.

O RNA viral é o primeiro marcador a ser detectado.

Em seguida, a proteína p24 é detectada.

Com a progressão da infecção, são detectados anticorpos contra o vírus.

Veja, na figura a seguir, quando surgem os diferentes marcadores da infecção pelo HIV, na corrente sanguínea da maioria dos indivíduos infectados. Note que, logo após o aparecimento dos anticorpos, há uma redução na quantidade de RNA e de p24 circulantes.

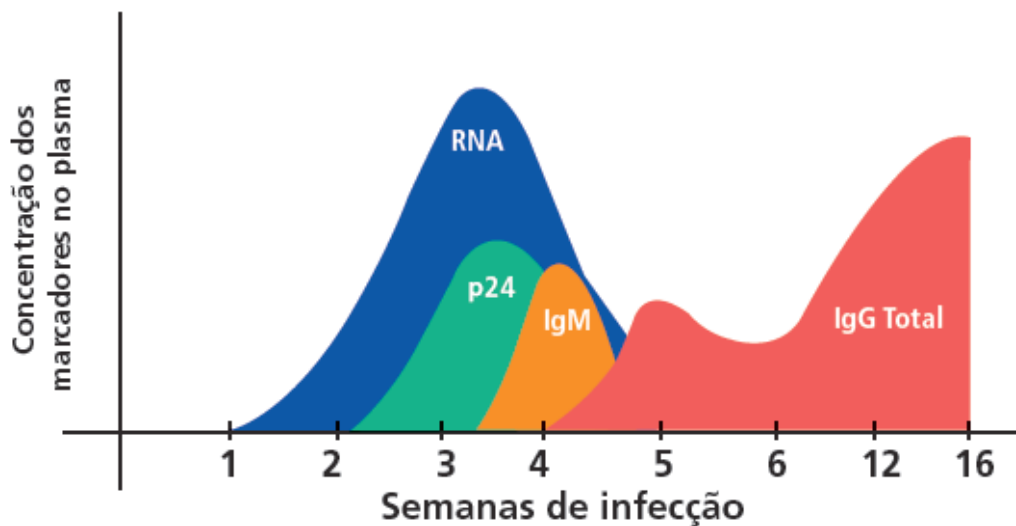


Figura 3 – Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período em que surgem, seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo. Fonte: BUTTÒ, S. et al. Laboratory diagnostics for HIV infection. Annali dell'Istituto Superiore di Sanità [S.I.], v. 46, n. 1, p. 24–33, 2010. Adaptado de: HIV – Estratégias para Diagnóstico no Brasil Telelab/MS.

Um sistema de estagiamento da **infecção recente**⁶ pelo HIV foi proposto por **Fiebig e colaboradores**⁷.

O sistema permite fazer projeções da duração de cada estágio da infecção pelo HIV, com base na reatividade dos diferentes ensaios diagnósticos.

Esse conhecimento permite o estabelecimento de fluxogramas que tornam o diagnóstico mais confiável. O estagiamento de Fiebig será discutido em mais detalhes, adiante, nesse manual.

6 - infecção recente – é a fase entre o surgimento de anticorpos em quantidade detectável por um teste sorológico até a completa maturação da resposta dos anticorpos.

7 - Ver referência no final da aula 11: FIEBIG et al, 2003



Acesse o site do TELELAB para ler também o “Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV no Brasil”, que foi aprovado pela portaria n.º 29 de 17 de dezembro de 2013 – SVS-MS: www.telelab.aids.gov.br.