

PACIENTES HIV-POSITIVO NÃO PROGRESSORES EM LONGO PRAZO: DOIS CASOS

LONG-TERM NONPROGRESSORS HIV-INFECTED PATIENTS: TWO CASES

Alberto Saraiva Tibúrcio¹

RESUMO

O relato de caso aborda os mecanismos de controle da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 que podem estar presentes nos indivíduos ditos não progressores em longo prazo. São apresentados dois casos clínicos de pacientes acompanhados no Serviço de Atendimento Especializado da Policlínica Oswaldo Cruz, em Porto Velho, Rondônia, Brasil. A possibilidade de controle da infecção viral sem a utilização da terapia antirretroviral abre perspectivas para outros tipos de tratamento.

Palavras-chave: não progressores em longo prazo, vírus da imunodeficiência humana, DST

ABSTRACT

This case report is about the control mechanisms of human immunodeficiency virus type-1 infection that may be present in long-term nonprogressors individuals. Two clinical cases about patients belonging at the Service in Specialized Attendance at Oswaldo Cruz Polyclinics, Porto Velho City, Rondônia, Brazil, were presented. The possibility of viral infection control without the antiretroviral therapy's use gives us perspectives to others types of treatment.

Keywords: long-term nonprogressors, human immunodeficiency virus, STD

INTRODUÇÃO

Após mais de 25 anos da identificação do agente causador da aids e mais de 60 milhões de pessoas infectadas, muito ainda está para ser conhecido sobre a interação *in vivo* do ser humano com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Como se trata de uma infecção cujo tempo de incubação é prolongado, somente através do diagnóstico precoce da infecção é que está sendo possível conhecer a extensão da citada interação ao longo do tempo, bem como os fatores e mecanismos que nela interferem.

Publicações diversas versando sobre a história natural da infecção pelo HIV têm mostrado que a progressão para aids a partir da infecção inicial possui um tempo variável de 7 a 14 anos¹⁻⁵. De acordo com o tempo de progressão, tem-se que 50 a 70% dos indivíduos infectados pelo HIV sem tratamento evoluem para imunodeficiência severa em um período médio de 8 a 10 anos e 5 a 10% dos infectados podem desenvolver aids em 2 a 3 anos³. Outras pessoas, mesmo sem tratamento antirretroviral, podem não desenvolver sintomas de aids por períodos mais longos que 10 anos de evolução: são aquelas denominadas *long-term nonprogressors* (LTNP) na língua inglesa, e constituem aproximadamente 5 a 15% de todas as pessoas infectadas pelo HIV⁴.

Os LTNP (progressores lentos) apresentam viremia detectável (abaixo de 5.000 cópias de RNA/mL) durante a evolução da infecção, diferindo dos *elite* ou *natural controllers* (controladores de elite) que também possuem infecção com progressão lenta, mas que mostram viremia persistentemente abaixo de 50 cópias de RNA/mL⁶. Os controladores de elite representam pequena parcela do grupo de LTNP, bem menos que 1% de todos os soropositivos⁴ (Figura 1).

Tem havido um crescente interesse por esse grupo de pessoas que possuem uma evolução lenta de sua infecção, permanecendo virológica e imunologicamente estáveis, não necessitando de medicações antirretrovirais. Os estudos epidemiológicos, clínicos, moleculares e imunológicos dos indivíduos LTNP vêm proporcionando, à comunidade científica, conhecimentos que poderão ser úteis no desenvolvimento de terapias e vacinas.

No presente artigo são apresentados dois casos de pessoas infectadas pelo HIV que vêm se apresentando até o momento como *long-term nonprogressors*. Estes dois pacientes foram identificados entre 356 pacientes do Serviço de Atendimento Especializado (SAE) da Policlínica Oswaldo Cruz, em Porto Velho, Rondônia.

Os potenciais mecanismos de controle viral serão aqui brevemente descritos, à luz dos atuais conhecimentos sobre a fisiopatogenia da infecção pelo HIV.

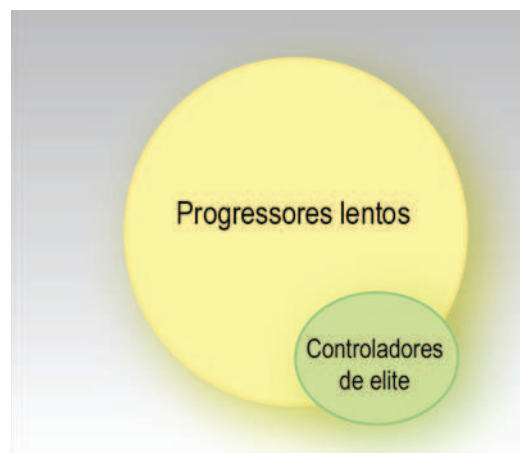


Figura 1 – Relação entre LTNP e controladores de elite (figura adaptada do artigo Human Immunodeficiency Virus Controllers: Mechanisms of Durable Virus Control in the Absence of Antiretroviral Therapy. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com>).

¹ Médico Infectologista do Programa de DST/Aids da Policlínica Oswaldo Cruz, Especialista em Doenças Sexualmente Transmissíveis pela Universidade Federal Fluminense, Presidente da Regional Rondônia da SBDST.

CASO CLÍNICO 1

Paciente do sexo feminino, com 36 anos, cútis branca, residente em Porto Velho, em acompanhamento no SAE desde 23 de março de 1999. Fez uso de zidovudina com didanosina até 10 de junho de 2002, quando foram interrompidas. Durante sua evolução clínica no ambulatório, apresentou queixas de diarreias, artralguas matinais, lombalgias, parestesias de extremidades.

Endoscopia digestiva em abril de 2006 mostrou gastrite enantematosa grau S2 (classificação de Sakita), tratada com omeprazol. Tomografia computadorizada de coluna lombar evidenciou hérnias em L₄-L₅ e L₅-S₁. Realizou acompanhamento com neurologista e fisioterapeuta. Colonoscopia longa em agosto de 2009, por queixas de constipação intestinal e retalga, detectou colite e retite, com histopatológico cujo laudo foi de ileíte crônica moderadamente ativa. Não apresentou até o presente momento doenças oportunistas relacionadas à infecção pelo HIV.

As **Figuras 2 e 3** mostram a evolução das contagens de CD4 e CD8 e a evolução da carga viral.

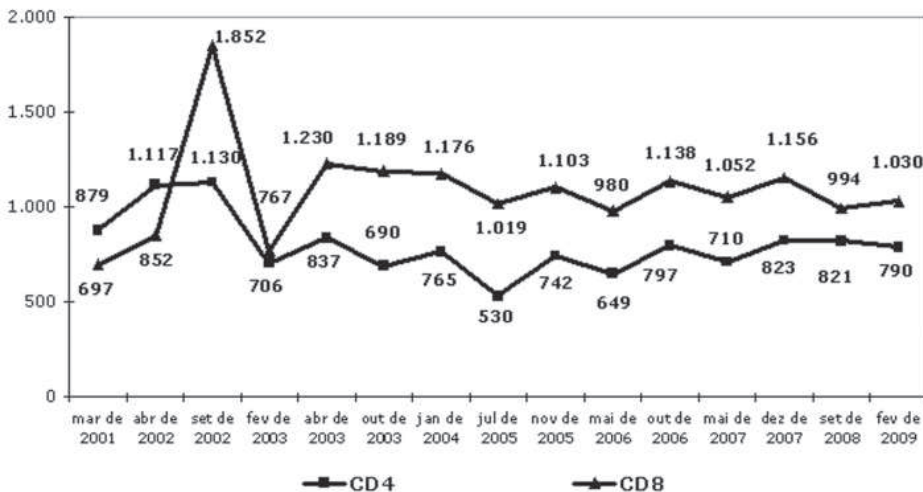


Figura 2 – Evolução das contagens de CD4 e CD8 do Caso Clínico 1.

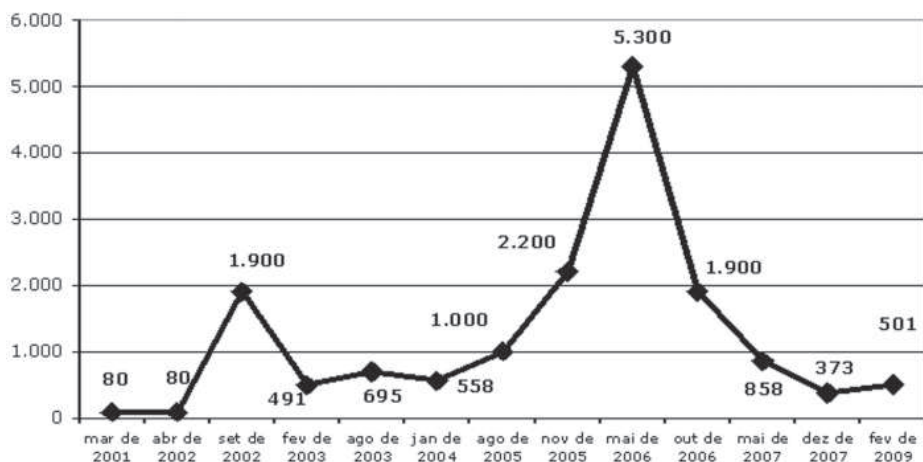


Figura 3 - Evolução da carga viral do Caso Clínico 1.

CASO CLÍNICO 2

Paciente do sexo masculino, com 37 anos, cútis parda, residente em Porto Velho, em acompanhamento no SAE desde 2001. Durante sua evolução clínica no ambulatório foram detectadas hipertrigliceridemia, rinite alérgica crônica e obesidade. Tal como a paciente do caso clínico 1, não apresentou até o presente momento doenças oportunistas relacionadas à infecção pelo HIV. As **Figuras 4 e 5** mostram a evolução das contagens de CD4 e CD8 e a evolução da carga viral.

DISCUSSÃO

Conforme mostrado no **Quadro 1**, existem diversos possíveis mecanismos que levam à progressão lenta da infecção pelo HIV. Pessoas LTNP podem conter cargas virais tão baixas que até o isolamento do HIV *in vitro* torna-se difícil⁶.

Possíveis mecanismos relacionados com uma atenuação viral são as mutações ou deleções em genes regulatórios (*tat*, *rev*), estruturais (*env*, *pol*, *gag*) ou acessórios (*nef*, *vpr*, *vif*, *vpu*, *vpx*) do HIV, as mutações induzidas pela pressão exercida por linfócitos CD8⁺, e as hipermutações⁶.

As hipermutações ocorrem por excesso de substituições de guanina por adenina no provírus formado durante a transcrição reversa (**Figura 6**), devidas à ação das enzimas APOBEC3F e APOBEC3G⁶⁻⁷. Estas proteínas fazem parte de um grupo de proteínas do ser humano que participam em processos metabólicos que envolvem nucleotídeos, tornando-se um tipo de resposta inata a infecções por retrovírus. O resultado final da ação das APOBEC3F e G é um defeito da proteína viral *Vif* (fator de infectividade viral), com produção de HIV não infecciosos⁷.

Infecções causadas pelo HTLV-2 e pelo GBV-C podem atenuar a infecção pelo VIH-1 e deter a progressão da doença. O GBV-C, infectando linfócitos, induz a produção de IL-2, IL-12 e INF- γ e a diminuição da produção de IL-4 e IL-10, induz a produção de citocinas que diminuem a expressão dos correceptores CXCR4 e CCR5, bem como diminui a transcrição do HIV a partir provírus integrado⁶. O HTLV-2 atua por diversos mecanismos. Possui efeito imunomodulatório, aumentando a produção de INF- γ através da proteína Tax; induz a produção de citocinas que se ligam ao correceptor CCR5; favorece a resposta Th1 através da ação de citocinas⁶.

Os antígenos de histocompatibilidade, determinados por genes do complexo HLA, também participam da resistência à progressão da infecção pelo HIV. Os alelos HLA-B27, HLA-B5701, HLA-B5703, HLA-B ω 4 homozigoto, HLA-B14 e HLA-C8 têm sido associados à não progressão a longo prazo^{4,6,8}.

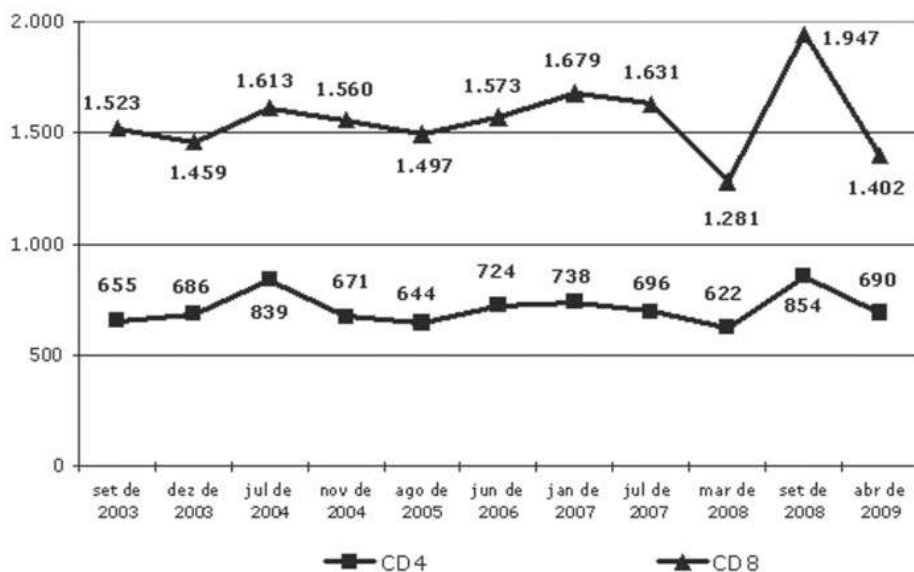


Figura 4 - Evolução das contagens de CD4 e CD8 do Caso Clínico 2.

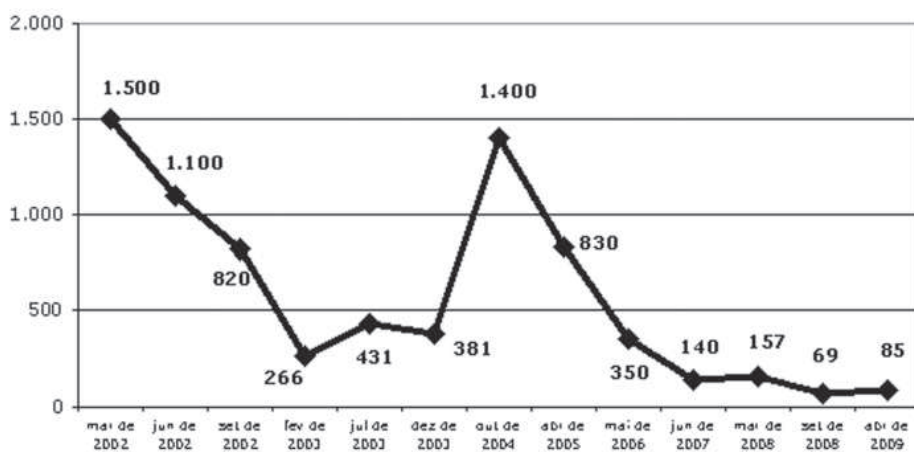


Figura 5 - Evolução da carga viral do Caso Clínico 2.

Ainda relacionado ao perfil genético, os polimorfismos genéticos do hospedeiro relacionados ao correceptor CCR5 afetam a entrada do HIV nas células⁴.

A função dos linfócitos CD8 é outro fator de controle da replicação viral. Estas células são capazes de proliferar na presença de antígenos do HIV, produzindo diversas citocinas, incluindo INF- γ e IL-2. A eficácia antiviral dos linfócitos CD8 pode ser decorrente

Quadro 1 - Mecanismos de progressão lenta da infecção pelo HIV

- Mutações ou deleções de genes regulatórios ou estruturais no HIV
- Mutações no HIV induzidas por pressão dos linfócitos CD8
- Hipermutações no HIV induzidas pelas APOBEC 3F e 3G
- Infecções por HTLV-2 e GBV-C
- Antígenos do complexo HLA
- Polimorfismos do correceptor CCR5
- Imunidade mediada pelos linfócitos CD8 e CD4

da capacidade de determinadas moléculas HLA do hospedeiro, tais como a B57, de apresentar uma ampla variedade de peptídeos do HIV para reconhecimento, ativando assim as células CD8⁴.

Também os linfócitos CD4 devem ter suas capacidades proliferativa e funcional (produção de INF- γ e IL-2) preservadas na presença de peptídeos virais⁴. A depleção progressiva dos linfócitos CD4 é a marca da infecção pelo HIV; no entanto, já no estágio inicial da infecção, quando a contagem de CD4 ainda se encontra normal, a capacidade proliferativa na presença de antígenos virais está ausente em 80 a 90% dos infectados. Nos indivíduos LTNP, ao contrário, as capacidades proliferativa e funcional mantêm-se normais, permitindo um melhor controle da replicação viral mesmo na fase crônica da infecção⁹.

A imunidade humoral, representada pela produção de anticorpos neutralizantes, parece não possuir importância maior como mecanismo de contenção da replicação viral. Foi verificado que mesmo as pessoas que mantêm uma baixa viremia não possuem anticorpos neutralizantes em concentrações muito elevadas⁴.

Uma promessa terapêutica: o *Trim 5a*. Trata-se de um mediador molecular que interage com as proteínas do capsídeo viral do HIV, rompendo-o e bloqueando a iniciação da transcrição reversa. O *Trim 5a* de seres humanos (Figura 7b) não possui a eficiência do *Trim 5a* de outros primatas (Figura 7a). Outras moléculas estão sendo pesqui-

sadas para, acopladas ao *Trim 5a* humano, mudar a conformação estrutural deste (Figura 7c). Assim, o *Trim 5a* humano passaria a ter atividade antirretroviral⁴.

Um breve comentário sobre a paciente do caso clínico 1. Através da realização de colonoscopia e de exame histopatológico foram constatadas alterações compatíveis com doença inflamatória intestinal, que se manifestava por alterações do hábito intestinal. Sendo possível a relação do HLA-B27 com a doença inflamatória

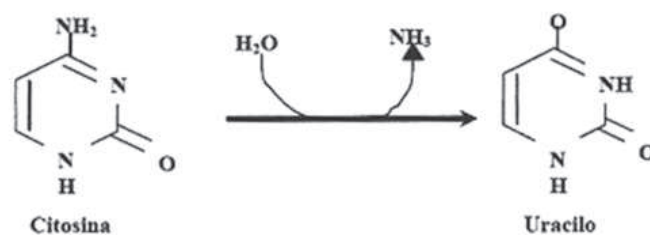


Figura 6 – Ação das APOBEC3F/G no gene que codifica as *Vif*.

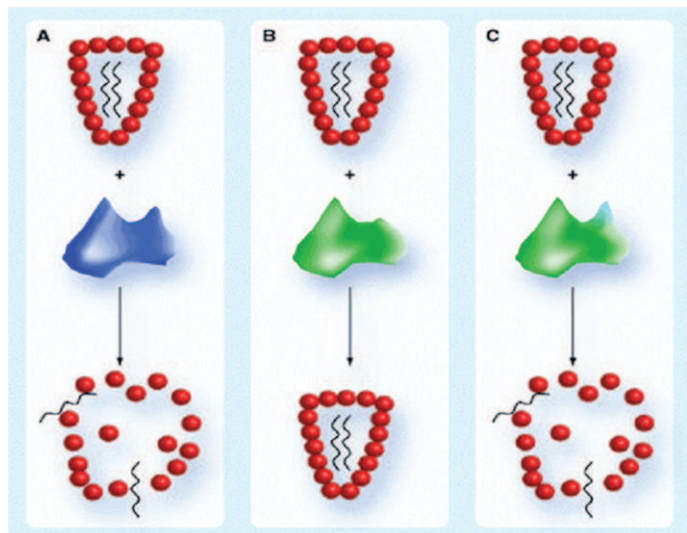


Figura 7 – Ação do *Trim 5a* sobre o capsídeo viral do HIV (figura disponível em: <http://www.medscape.com>).

intestinal¹⁰, uma pesquisa do HLA-B27 nesta paciente está bem indicada. Confirmando-se a presença do alelo HLA-B27, este poderia estar contribuindo também para a progressão lenta da infecção pelo HIV⁴.

Outro aspecto a ser considerado é que nem todas as manifestações clínicas apresentadas por pessoas vivendo com HIV/aids são decorrentes da retrovirose. Diante de manifestações clínicas prolongadas, faz-se necessária uma investigação propedêutica mais aprofundada.

CONCLUSÃO

A interação entre o vírus da imunodeficiência humana e o ser humano, na ausência de terapia antirretroviral, evolui de forma heterogênea em diferentes indivíduos, para a síndrome de imunodeficiência adquirida. Embora a grande maioria dos casos desta retrovirose possua um curso clínico bastante previsível, algumas pessoas podem controlar sua infecção por vários anos, permanecendo assintomáticas durante este período.

O entendimento dos diversos mecanismos e fatores inatos que permitem uma supressão viral suficiente para manter a estabilidade do sistema imune abre perspectivas para o desenvolvimento de uma vacina eficaz ou de outros alvos para a ação de medicamentos.

Agradecimentos

A toda a equipe do SAE da Policlínica Oswaldo Cruz, pela dedicação que demonstra na realização de seu trabalho, contribuindo desta forma para um atendimento com qualidade aos usuários deste Serviço.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manaloto CR, Perrault JG, Caringal LT et al. Natural history of HIV infection in filipino female commercial sex workers. *Phil J Microbiol Infect Dis* 1996; 25(2): 78-89.
2. World Health Organization. Natural history of HIV infection. Disponível em: http://www.searo.who.int/LinkFiles/HIV-aids_in_Asia_and_the_Pacific_Region_2003_anx1.pdf. Acessado em: 01/10/2009.
3. Kartikeyan S, Bharmal RN, Tiwari RP et al. Natural history of HIV infection. In: *HIV and aids: basic elements and priorities*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2000.
4. Deeks SG, Walker BD. Human Immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity Review* 2007; 27: 406-16.
5. Rutherford GW, Lifson AR, Hessol NA et al. Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 years follow-up study. *British Medical Journal* 1990; 301(6762): 1183-8.
6. Saksena NK, Rodes B, Wang, B et al. Elite HIV controllers: myth or reality? *AIDS Rev* 2007; 9: 195-207.
7. Patiño C, Urcuqui-Inchima S. Edición por APOBEC, un nuevo mecanismo de resistencia a la infección por el VIH-1. *VITAE, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica* 2008; 15(1): 183-93.
8. López-Larrea C, Njobvu PD, González S et al. The HLA-B*5703 allele confers susceptibility to the development of spondylarthropathies in Zambian human immunodeficiency virus-infected patients with slow progression to Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(1): 275-9.
9. Harari A, Pantaleo G. New insights in the immune control of HIV-1 infection. *aids Rev* 2001; 3: 201-7.
10. Singleton EM, Hutson SE. Anterior uveitis, inflammatory bowel disease, and ankylosing spondylitis in a HLA-B27-positive woman. *Southern Medical Journal* 2006; 99(5): 531-3.

Endereço para correspondência:

ALBERTO SARAIVA TIBÚRCIO

Rua Dom Pedro II, 637 - sala 409

Centro - Porto Velho - Rondônia

CEP: 76801-151

Tel: 69 3218-4840

E-mail: josesarahoscar@ibest.com.br

Recebido em: 27.09.2009

Aprovado em: 06.12.2009