

Tendências em HIV•AIDS

Volume 1 - Número 4 - 2006



Disciplina de Infectologia
Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina

Tendências em HIV•AIDS

Volume 1 - Número 4 - 2006

Editor chefe

Ricardo Sobhie Diaz – *Universidade Federal de São Paulo*

Corpo editorial

Adauto Castelo Filho – *Universidade Federal de São Paulo*

André Lomar – *Hospital Israelita Albert Einstein*

Artur Kalichman – *Centro de Referência e Treinamento de DST/AIDS de São Paulo*

Artur Timerman – *Hospital Heliópolis*

Breno Riegel – *Hospital Nossa Senhora da Conceição – Rio Grande do Sul*

Celso Ramos – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

David Salomão Lewi – *Universidade Federal de São Paulo*

Eduardo Sprinz – *Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

Érico Antonio Gomes de Arruda – *Hospital São José de Doenças Infecciosas do Ceará*

Esper George Kallas – *Universidade Federal de São Paulo*

Estevão Portella – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

Guido Levi – *Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo*

João da Silva Mendonça – *Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo*

José Luiz de Andrade Neto – *Universidade Federal do Paraná*

Márcia Rachid

Marcos Vitória – *Organização Mundial de Saúde*

Marinella Della Negra – *Hospital Emílio Ribas*

Paulo Feijó Barroso – *Universidade Federal do Rio de Janeiro*

Reinaldo Salomão – *Universidade Federal de São Paulo*

Ricardo Pio Marins – *Organização Panamericana de Saúde*

Rosana Bianco

Unaí Tupinambás – *Universidade Federal de Minas Gerais*

Valdez Madruga – *Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS de São Paulo*

ÍNDICE

IMPLICAÇÕES DO TROPISMO DO HIV NA PROGRESSÃO PARA A AIDS E CONTROLE DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL COM INIBIDORES DE ENTRADA A PARTIR DE NOVOS MÉTODOS LABORATORIAIS.....	5
<i>IMPLICATIONS OF THE HIV TROPISM FOR AIDS PROGRESSION AND OF HAART WITH ENTRY INHIBITORS USING NEW DIAGNOSTICS METHODS</i>	
<i>Claudia Cortese Barreto</i>	
MORTALIDADE POR AIDS EM PACIENTES ADULTOS NOS ÚLTIMOS DEZ ANOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS	10
<i>AIDS MORTALITY IN BRAZIL WHERE ANTIRETROVIRAL THERAPY (ART) IN THE LAST TEN YEARS IS A REFERENCE HOSPITAL OF INFECTIOUS DISEASES</i>	
<i>Jorge Casseb, Danilo Nunes Ferreira, Cláudio Roberto Gonzalez, José Ângelo L. Lauletta, Lucas Alberto Medeiros</i>	
INTERAÇÃO COM O GBV-C: UMA NOVA OPORTUNIDADE PARA IDENTIFICAR ALVOS DE COMBATE AO HIV-1	13
<i>INTERACTION WITH GBV-C: A NEW OPPORTUNITY TO IDENTIFY HIV-1 TARGETS</i>	
<i>Maidana, M. T., Kallás, E. G.</i>	
TRANSMISSÃO SEXUAL DO HIV	17
<i>SEXUAL TRANSMISSION OF HIV</i>	
<i>Tânia Regina Constant Vergara, Paulo Feijó Barroso</i>	
DESTAQUES DO 12TH INTERNATIONAL BIOINFORMATICS WORKSHOP ON VIRUS EVOLUTION AND MOLECULAR EPIDEMIOLOGY	25
RESUMO DE TESES	27



Atha Comunicação & Editora

Planejamento Editorial, Diagramação e Produção Gráfica

Rua Machado Bittencourt, 190 - Cep: 04044-000 - São Paulo - SP - Tel: 55-11-5087-9502 - Fax: 55-11-5579-5308

E-mail: 1atha@uol.com.br

EDITORIAL

Caro leitor

A pandemia pelo vírus da imunodeficiência humana continua com alta incidência em pleno século 21. Neste contexto, os esforços para diminuição da transmissão da infecção concentram-se atualmente nas tentativas de se minimizar a principal forma de transmissão, que é a relacionada à via sexual. O entendimento dos mecanismos e dinâmica envolvidos neste processo, da bancada laboratorial aos estudos de observação e intervenção clínica, são fundamentais nesta batalha para que se minimize a vulnerabilidade humana à infecção. O artigo apresentado por Vergara e Barroso neste quarto fascículo do periódico “Tendências em HIV/aids” dissecou a replicação viral e fatores que possam alterar esta replicação viral em fluidos genitais, tais como doenças sexualmente transmissíveis e terapia anti-retroviral. Mostra também as características peculiares do trato genital masculino e feminino que estão relacionados à aquisição e transmissão do mortal HIV. Também são mencionados estudos recentes que avaliam tanto a circuncisão masculina como estratégias promissoras como a profilaxia pré-exposição; esta última deverá ser tema de uma revisão a ser publicado em fascículo próximo. Evidências também emergem sobre a possibilidade de transmissão através de sexo oral e estas peculiaridades são também discutidas neste artigo.

Muito interessante notar que a probabilidade de aquisição do HIV pela via sexual pode relacionar-se a polimorfismo dos alelos do gene que codifica os receptores das quimiocinas que casualmente também são os receptores para a entrada do HIV nas células. Especificamente, o gene que codifica o receptor conhecido como CCR5 pode apresentar uma deleção de 32 nucleotídeos e quando isto ocorre em ambos os alelos, existe resistência à aquisição da infecção pelo HIV. O polimorfismo do CCR5 também está relacionado à progressão da infecção pelo HIV. Os indivíduos que apresentam um alelo normal e outro com a deleção de 32 nucleotídeos podem se infectar pelo HIV, entretanto evoluem mais lentamente para o colapso do sistema imune. Estas peculiaridades relacionadas ao polimorfismo destes receptores e o tropismo dos vírus são discutidos no artigo de revisão de Barreto. Além da progressão da infecção para a doença, Barreto discute o potencial do uso de uma nova classe de anti-retrovirais, os inibidores de CCR5 e as metodologias laboratoriais emergentes para que se possa determinar o tropismo do HIV e desta forma se predizer a eficácia e utilidade destas medicações.

Maidana e Kallas também discutem progressão da infecção pelo HIV, no contexto da co-infecção com o GBV-C. Trata-se de um vírus hepatotrópico que notoriamente tem sido apontado como responsável por retardar a progressão da infecção pelo HIV e eventualmente a resposta aos anti-retrovirais. Uma das hipóteses aqui se relaciona novamente com o co-receptor CCR5, onde o GBV-C poderia modular negativamente a expressão deste receptor, restringindo a entrada do HIV nas células. O entendimento dos mecanismos relacionados a interação entre infecção pelo HIV e GBV-C pode jogar luz a potenciais alvos e estratégias terapêuticas, em um esforço adicional para redução da mortalidade pelo HIV.

A mortalidade pelo HIV é também alvo de um artigo original de Casseb, apresentado neste fascículo. Casseb destaca que apesar de todos os avanços da terapia anti-retroviral e apesar do acesso à mesma medicação que é disponibilizada em países desenvolvidos, a mortalidade decorrente da infecção pelo HIV em nosso meio continua alta. Apesar da expressiva queda inicial da mortalidade relacionada ao HIV observada nos primeiros anos após a disponibilização da terapia anti-retroviral altamente efetiva, esta mortalidade se estabilizou nos últimos anos mantendo-se em torno de 20% no epicentro da epidemia pela aids, que é a cidade de São Paulo. Claramente, mais esforços têm que ser feitos nesta guerra, tanto na prevenção quanto na terapêutica.

Seus comentários e sugestões são sempre bem vindos pelos emails rsdiaz@usp.br ou rsdiaz@centrodegenomas.com.br.

Ricardo Sobhie Diaz

IMPLICAÇÕES DO TROPISMO DO HIV NA PROGRESSÃO PARA A AIDS E CONTROLE DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL COM INIBIDORES DE ENTRADA A PARTIR DE NOVOS MÉTODOS LABORATORIAIS

IMPLICATIONS OF THE HIV TROPISM FOR AIDS PROGRESSION AND OF HAART WITH ENTRY INHIBITORS USING NEW DIAGNOSTICS METHODS

Claudia Cortese Barreto

Pesquisadora do Laboratório de Biologia Molecular da Fundação Pró-Sangue
Consultora em Biologia Molecular-LIM-56-FMUSP

RESUMO

Os principais co-receptores de quimiocinas utilizados pelo HIV para sua entrada nas células humanas são o CCR5 e o CXCR4. Em 1998, foi proposta uma nova classificação para as cepas do HIV tendo como base a utilização destes co-receptores e estas passaram a ser descritas como cepas CCR5-trópicas, CXCR4-trópicas e com duplo tropismo (R5/X4) ¹. *In vitro*, as cepas com tropismo pelo CCR5, denominadas R5, foram caracterizadas como *Não Indutoras de Sincícios* (NSI) e por replicarem em macrófagos e monócitos (M-Trópicos), apresentaram menor virulência. Já, aquelas *Indutoras de Sincícios* (IS) em linfócitos T (T-trópicos) são CXCR4-trópicas ou X4, cujas características estão associadas a vírus mais patogênicos. Tais informações deixam evidente que a escolha do co-receptor pela cepa viral está associada à progressão da doença ^{2-5, 8}. Com o desenvolvimento dos inibidores de entrada, cujos alvos são os co-receptores CCR5 e CXCR4, tornou-se necessário o conhecimento prévio do tropismo viral em um dado indivíduo infectado pelo HIV, o que reacendeu o interesse dos pesquisadores sobre este assunto ⁶⁻⁷. Novos ensaios laboratoriais já estão disponíveis no mercado e permitem avaliar o tropismo viral a partir do genótipo viral, auxiliando nas decisões de tratamento.

Descritores: Tropismo viral, CCR5, CXCR4, Variantes fenotípicas, Inibidores de entrada, Ensaios recombinantes

ABSTRACT

The major chemokine co-receptors used by HIV to enter into humans cells are CCR5 and CXCR4. In 1998, was established a new classification to HIV strains, based on usage of these co-receptors and they were described as CCR5-tropic, CXCR4-tropic and dual tropic (R5/X4) ¹. *In vitro*, CCR5-tropic HIV strains, named R5, were characterized like non-syncytium-inducing (NSI) and associated with replication in monocyte-macrophages (M-tropic); they were previously linked to less virulent strains. The others were able to syncytium-inducing (SI) on T-lymphocytes (T-tropic) were CXCR4-tropic or X4. They were characterized of more pathogenic HIV strains. These informations suggest that selection of co-receptor by HIV will be associated to disease progression ^{2-5, 8}. The current development of entry inhibitors led to require prior knowledge of the viral tropism for each patient and new laboratory methods have been developed to determine co-receptor HIV tropism using viral genotype to help to tailor treatment decisions.

Keywords: Viral tropism, CCR5, CXCR4, Phenotypic variants, Entry inhibitors, Recombinant assays

Tropismo do HIV e a evolução para Aids

Em 1996, foi descoberto que, além de se ligar ao receptor de CD4, o HIV requer um segundo co-receptor para entrar nas células alvo entre os quais encontramos o CCR5 e o CXCR4⁹⁻¹¹. Assim, o complexo CD4-gp120 se liga aos co-receptores através do domínio variável V3 da gp120 do HIV.

A seqüência de aminoácidos da alça V3 parece ser o fator determinante da escolha do co-receptor pelo vírus. Uma relação estreita entre a escolha do co-receptor pelo HIV e alguns fatores fenotípicos virais foram rapidamente reconhecidos. Assim, cepas classificadas como NSI e M-trópicas usam, geralmente, o CCR5 para entrar na célula e aquelas que usam o CXCR4 são T-trópicas e IS ^{8,12,13}.

Existem variantes de CCR5 e de CXCR4 expressas em concentrações diferentes por diversas células humanas, levando a alterações na dinâmica do tropismo viral. De acordo com a literatura, as variantes R5 são transmitidas de forma mais eficaz do que as cepas X4 e estão associadas à fase inicial da infecção; as cepas X4 são encontradas em etapas mais tardias da mesma, caracterizadas por queda do número de células CD4 e rápida progressão para Aids¹⁴. A predominância das variantes R5 no início da infecção ainda não foi esclarecida; no entanto, em algumas situações como, por exemplo, no caso de transmissão sexual prevalecem as cepas R5 devido aos altos níveis de CCR5 presentes na mucosa genital¹⁵⁻¹⁷. Entre os hemofílicos e usuários de drogas injetáveis também ocorre maior transmissão de vírus R5, sugerindo que tais cepas prevalecem independente da rota de transmissão¹⁸. A distribuição predominante das variantes R5 em relação às X4 em estágios precoces da infecção pelo HIV poderia ser explicada pela expressão dos receptores CCR5 e CD4 presentes tanto na superfície de células dendríticas quanto na de células T de tecidos^{19; 20-23}. Como sabemos, as primeiras transportam o HIV até os linfonodos, tentando induzir uma resposta imune¹⁹. A presença do vírus provoca a ativação de células T-CD4 que, quando ativado (CD4+RO+CCR5+)²⁴, aumenta a expressão de CCR5 em detrimento de CXCR4, onde ocorre a maior replicação viral *in vivo*^{22,23,25}.

Alguns pacientes apresentam cepas que utilizam ambos os co-receptores CCR5-trópicos e CXCR4-trópicos quando da progressão de estágios assintomáticos para Aids²⁶, demonstrando que apesar de rara, a presença de X4 ocorre na fase inicial da infecção. Tais cepas interferem diretamente na patogenicidade da Aids, pois infectam timócitos imaturos que expressam CXCR4 em níveis elevados e que são células precursoras dos linfócitos-T CD4 maduros^{27,28}. Ocorre uma redução do número de células-T CD4 com rápida progressão para Aids²⁸⁻³¹. Outro fato interessante foi o desenvolvimento de Aids por alguns pacientes mesmo na ausência de cepas X4 o que parece provar a existência de diferenças intrínsecas entre as cepas R5 associadas a este processo e aquelas presentes nos pacientes assintomáticos. Um estudo recente mostrou que existem dois fenótipos diferentes de cepas R5 primárias entre os quais estão as cepas R5 tardias que apresentam pouca dependência dos níveis de CD4/CCR5 para sua entrada na célula hospedeira, além de apresentarem sensibilidade reduzida a inibidores de entrada³². Contrariamente, os vírus R5 que aparecem na fase inicial da infecção requerem altos níveis de CD4/CCR5 para sua entrada na célula e apresentam elevada sensibilidade a estes inibidores³². Tais vírus parecem ser selecionados no curso da infecção por apresentarem alta afinidade entre o seu *Env* e o CCR5 e com provável aumento da interação CD4-CCR5. Talvez este processo explique o aumento da virulência destas cepas e também leve à diminuição de sua susceptibilidade frente aos inibidores de entrada.

HAART e o tropismo do HIV

Desde o início da utilização do HAART houve um aumento considerável da sobrevivência dos pacientes que vivem com

HIV/Aids^{33,34,35}. Talvez isto se explique a partir de estudos recentes que sugeriram a influência do HAART na seleção gradual de cepas X4^{36, 37}. Além disso, pacientes infectados com cepas X4 também teriam uma expressão menor ou perda mais acentuada de células CD4, apesar da supressão completa do RNA viral plasmático³⁷. A emergência destas cepas em reservatórios celulares de pacientes sob terapia anti-retroviral poderia ser explicada pela replicação preferencial destas variantes e sua seleção em células-T CD4 selvagens ou em timócitos. O aumento de células-T periféricas CD45RA+, suposto reservatório destas cepas, seria uma outra explicação para a substituição de cepas R5 pelas X4 nestes pacientes³⁷. Todos estes fatores estariam associados ao grau de comprometimento da reconstituição imune, enquanto o HAART fosse mantido. Contrariamente ao descrito acima, existem estudos que relatam uma reduzida seleção de cepas X4 em pacientes submetidos ao HAART, porém naqueles infectados por populações mistas (R5/X4), foi observada a supressão transitória de X4, com reversão subsequente para vírus R5/X4³⁸. Em crianças submetidas a regime terapêutico com Lopinavir-Ritonavir também foi verificada resposta virológica associada à substituição no uso de co-receptores³⁹. Estes achados sugerem que, frente a uma resposta terapêutica sustentada, prevalece a replicação de vírus R5.

Inibidores de Entrada e o Tropismo viral

A viremia plasmática e a contagem de células-T CD4 continuam a ser os principais parâmetros para as decisões prognósticas e terapêuticas⁴⁰. No entanto, modificações tendem a surgir devido à nova relação estabelecida entre a progressão da doença e o uso de antagonistas dos co-receptores do HIV. É evidente que esta situação exigirá o conhecimento prévio do co-receptor utilizado por determinada cepa nestes pacientes e que o monitoramento de sua substituição será imprescindível para as futuras decisões terapêuticas.

Já existem estudos clínicos de Fase III para alguns antagonistas destes co-receptores⁴¹. O Maraviroc e Vicriviroc (SCH-D), dois antagonistas de CCR5, serão provavelmente as primeiras drogas da família dos inibidores de entrada a serem aprovadas para uso terapêutico. Embora um estudo recente de Fase II tenha sido descontinuado pela comprovação da baixa eficácia da droga em pacientes virgens de tratamento, em pacientes submetidos a diversos esquemas terapêuticos, este antagonista apresentou um efeito promissor, principalmente quando de sua interação com Ritonavir⁴². O tratamento com Aplaviroc, outro antagonista desta família, também foi interrompido pela elevada toxicidade hepática provocada.

Entre os antagonistas de CXCR4, o AMD070, única molécula em desenvolvimento clínico, já se encontra em análise em estudos de Fase I e II. Dados preliminares mostram que ela é bem tolerada⁴¹.

As principais causas de resistência do HIV aos antagonistas de CCR5 e CXCR4 seriam a possibilidade das cepas em substituírem o uso dos co-receptores e ainda a presença de mutações na alça V3 da gp120 do HIV que permitiriam sua in-

teração com estes co-receptores, independente da presença dos inibidores. Concomitantemente, já foi constatado que mudanças em diferentes regiões desta glicoproteína parecem ser o principal fator de seleção de resistência a estes antagonistas⁴³⁻⁴⁵. Cabe aqui ressaltar os cuidados na utilização de tais drogas naqueles pacientes que apresentam populações mistas de vírus (R5/X4). Em um estudo clínico de Fase II com Maraviroc mostrou a seleção de cepas X4 durante o tratamento e o surgimento de cepas R5 após tratamento descontinuado⁴⁶. Outro estudo com Aploviroc também determinou a substituição de R5 para R5/X4, sendo X4 selecionada após inclusão do antagonista de CCR5⁴⁷, podendo favorecer o aumento na replicação de vírus X4, com conseqüente redução do número de tímócitos imaturos, seguido por diminuição na contagem de células CD4 e, rápida progressão para Aids. Acredita-se que qualquer substituição de vírus X4 para R5 seja benéfica desde que estes últimos estejam associados a menor virulência. Fica evidente que os antagonistas de co-receptores se tornarão parte da terapia anti-retroviral e será crítica a utilização de métodos laboratoriais que facilmente determinem o tropismo do HIV ao co-receptor.

Como determinar o Tropismo Viral?

Até o momento alguns métodos laboratoriais já foram desenvolvidos para determinar o tropismo do HIV. Dentre eles podemos citar o *Ensaio de MT-2*, amplamente utilizado na década de 80 e que se determinava a capacidade de isolados virais induzirem ou não a formação de sincícios em células MT-2; baseado apenas na expressão de CXCR4, refletia a presença de vírus X4 mediante qualquer evidência de replicação de HIV. Um fator limitante deste ensaio para sua utilização em pacientes tratados com antagonistas dos co-receptores seria a necessidade de manter os PBMC⁴⁸, além do que isolados de HIV derivados dos PBMC destes pacientes poderiam diferir daqueles circulantes no plasma. Este método poderia ser eficaz na obtenção prévia do co-receptor de vírus de pacientes virgens de tratamento com estes componentes.

Outro método utilizado em larga escala é a cultura de linhagens de células que expressam grupos definidos de receptores em sua superfície e que também permitem determinar o uso do co-receptor do HIV. O fator limitante deste ensaio seria a expressão destes co-receptores em níveis diferentes em linhagens e os alvos naturais do HIV. Dentre as mais utilizadas para determinar o tropismo do HIV está a linhagem U87, constituída por células malignas de glioma, produzida para expressar CD4 em sua superfície⁴⁹. Tais células suportam uma elevada replicação viral, enquanto mantêm estáveis altos níveis de expressão de receptores de superfície, uma circunstância que tende a desaparecer com o uso de outros tipos de células⁵⁰. A desvantagem mais relevante de se usar linhagens de células para se determinar o tropismo viral seria o excesso da expressão dos co-receptores quando comparado ao nível expresso pelas células consideradas alvos naturais para o HIV, o que poderia não corresponder ao que ocorre sob condições reais⁵⁰. Como descrito anteriormente, os inibidores de entrada são os

próximos anti-retrovirais a serem explorados para o tratamento da infecção pelo HIV. O seu desenvolvimento tem impulsionado a produção de ensaios voltados à análise do tropismo viral e/ou a avaliação da resistência. Atualmente, há dois ensaios recombinantes disponíveis no mercado, o Phenoscript (VIRaliance, Paris, France)⁵¹ e o Phenosense (Monogram Biosciences, San Francisco, California, USA)⁵². Tais métodos se baseiam na amplificação da seqüência do gene *ENV* do HIV-1 a partir de amostras de plasma de pacientes com o objetivo de produzir um vírus recombinantes com replicação competente ou um com replicação defectiva, respectivamente. Estes vírus são usados, posteriormente, para infectar linhagens de células que expressam CD4 juntamente com co-receptores CCR5 ou CXCR4, os quais permitem a determinação do tropismo viral. Quando a produção de vírus é reconhecida por células que expressam ambos, CCR5- e CXCR4-, significa que uma mistura de vírus R5 e X4 está presente em uma dada amostra de plasma⁵³. Este ensaio com vírus recombinantes têm tornado possível estudos em larga escala, entretanto, o limiar para a detecção de *quasispecies* minoritárias na presença de populações mistas de vírus em amostras de pacientes é o maior fator limitante destes ensaios. O uso o ensaio Phenoscript determina que o limite de detecção de populações minoritárias é de 10% para os vírus R5 e de 20% para os vírus X4, o que impacta no tratamento de pacientes com antagonistas de CCR5, nos quais a emergência de cepas X4 presentes como populações minoritárias poderiam ser favorecidas⁵¹. As bases moleculares do tropismo do HIV ainda estão em estudo, mas, evidências sugerem que estejam determinados principalmente pela seqüência de aminoácidos da alça V3 da proteína gp120 do envelope do HIV⁵⁴. Embora mudanças únicas não pareçam ser responsáveis pela ação do tropismo, vários grupos de genótipos determinam amplamente o tropismo viral. Algoritmos construídos com o objetivo de prever o uso do co-receptor do HIV na seqüência genética de V3 já estão disponíveis em *websites* de acesso público⁵⁵⁻⁵⁷. Embora o valor preditivo destes algoritmos ainda seja limitado, são atualizados com freqüência a partir de informações obtidas de genótipos/fenótipos pareados. É importante a avaliação do tropismo viral baseado em genótipos virais, pois esta ferramenta poderá auxiliar nas decisões de tratamento em nível individual.

CONCLUSÕES

O tropismo do HIV parece atuar diretamente sobre a progressão da doença e parece sofrer alguma interferência naqueles pacientes submetidos ao HAART, caracterizada pela seleção de determinada cepa em detrimento de outra. Uma nova família de anti-retrovirais, conhecida como antagonistas de co-receptores, será a próxima proposta de tratamento anti-retroviral oferecida para o monitoramento do HAART e das futuras decisões terapêuticas. Torna-se, portanto, evidente a necessidade prévia de conhecimento sobre o tropismo viral em um determinado paciente assim, é importante que ensaios laboratoriais de fácil manipulação e que apresentem resultados rápidos e fidedignos estejam ao alcance da comunidade médica, permitindo o monitoramento adequado deste processo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berger E, Doms R, Fenyo E, Korber B, Littman D, Moore J, et al. A new classification for HIV-1. *Nature* 1998; 391:240.
- Tersmette M, de Goede R, Al B, Winkel I, Gruters R, Cuypers H, et al. Differential syncytium-inducing capacity of HIV isolates: frequent detection of syncytium-inducing isolates in patients with AIDS and AIDS-related complex. *J Virol* 1988; 62:2026–2032
- Bozzette S, McCutchan J, Spector S, Wright B, Richman D. A cross-sectional comparison of persons with syncytium- and non-syncytium-inducing HIV. *J Infect Dis* 1993; 168:1374–1379
- Koot M, Keet I, Vos A, de Goede R, Roos M, Coutinho R. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4R cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993; 118:681–688
- Spijderman I, de Wolf F, Langendam M, Schuitemaker H, Coutinho R. Emergence of syncytium-inducing HIV type 1 variants coincides with a progression to AIDS. *J Infect Dis* 1998; 178:397–403.
- Maeda K, Nakata H, Ogata H, Koh Y, Miyakawa T, Mitsuya H. The current status of, and challenges in, the development of CCR5 inhibitors as therapeutics for HIV-1 infection. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:447–452.
- Seibert C, Sakmar T. Small-molecule antagonists of CCR5 and CXCR4: A promising new class of anti-HIV drugs. *Curr Pharm Des* 2004; 10:2041–2062.
- Fenyo E, Morfeldt-Manson L, Chiodi F, Lind B, von Gegerfelt A, Albert J, et al. Distinct replicative and cytopathic characteristics of HIV isolates. *J Virol* 1988; 62:4414–4419.
- Feng Y, Broder C, Kennedy P, Berger E. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272:872–877.
- Dragic T, Litwin V, Allaway G, Martin S, Huang Y, Nagashima K, et al. HIV-1 entry into CD4R cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381:667–673.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381:661–666.
- Bjorndal A, Deng H, Jansson M, Fiore J, Colognesi C, Karlsson A, et al. Coreceptor usage of primary HIV type 1 isolates varies according to biological phenotype. *J Virol* 1997; 71:7478–7487
- Connor R, Sheridan K, Ceradini D, Choe S, Landay N. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1997; 185:621–628
- Schuitemaker H, Koot M, Kootstra N, Dercksen M, de Goede R, van Steenwijk R, et al. Biological phenotype of HIV type 1 clones at different stages of infection: progression of disease is associated with a shift from monocytopathic to T-cell-tropic virus populations. *J Virol* 1992; 66:1354–1360.
- Veazy R, Lackner A. The mucosal immune system and HIV-infection. *AIDS Rev* 2003; 5:245–252.
- Lederman M, Veazey R, Oxford R, Mosier D, Dufour J, Mefford M, et al. Prevention of vaginal SHIV transmission in rhesus macaques through inhibition of CCR5. *Science* 2004; 306:485–487.
- Kuhmann S, Moore J. The HIV-1 phenotypic variants: deadly and deadlier. *J Viral Entry* 2005; 1:4–16.
- Moore J, Kitchen S, Pugach P, Zack J. The CCR5 and CXCR4 coreceptors: central to understanding the transmission and pathogenesis of HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20:111–126.
- Pope M, Haase A. Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nat Med* 2003; 9:847–852
- Spira A, Marx P, Patterson B, Mahoney J, Koup R, Wolinsky S, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183:215–225.
- Zhang L, He T, Talal A, Wang G, Frankel S, Ho D. In vivo distribution of the HIV/simian immunodeficiency virus coreceptors: CXCR4, CCR5, and CCR5. *J Virol* 1998; 72:5035–5045.
- Zhang Z, Schuler T, Zupancic M, Wietgreffe S, Staskus K, Reimann K, et al. Sexual transmission and propagation of simian and HIV in two distinguishable populations of CD4RT cells. *Science* 1999; 286:1353–1357
- Gupta P, Collins K, Ratner D, Watkins S, Naus G, Landers D, et al. Memory CD4R T cells are the earliest detectable HIV-1-infected cells in the female genital mucosal tissue during HIV-1 transmission in an organ culture system. *J Virol* 2002; 76:9868–9876.
- Jenkins M, Khoruts A, Ingulli E, Mueller D, McSorley S, Reinhardt R, et al. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:23–45.
- Douek D. Disrupting T-cell homeostasis: how HIV-1 infection causes disease. *AIDS Rev* 2003; 21:172–177
- Connor R, Sheridan K, Ceradini D, Choe S, Landay N. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1997; 185:621–628.
- Zaitseva M, Lee S, Rabin R, Tiffany H, Farber J, Peden K, et al. CXCR4 and CCR5 on human thymocytes: biological function and role in HIV-1 infection. *J Immunol* 1998; 161:3103–3113
- Correa R, Munoz-Fernandez MA. Viral phenotype affects the thymic production of new T cells in HIV-1-infected children. *AIDS* 2001; 15:1959–1963
- Malkevitch N, McDermott D, Yi J, Grivel JC, Schols D, De Clercq E, et al. Coreceptor choice and T cell depletion by R5, X4, and R5X4 HIV-1 variants in CCR5-deficient (CCR5Δ32) and normal human lymphoid tissue. *Virology* 2001; 281:239–247
- Hazenberg M, Otto S, Hamann D, Roos M, Schuitemaker H, de Boer R, et al. Depletion of naive CD4 T cells by CXCR4-using HIV-1 variants occurs mainly through increased T-cell death and activation. *AIDS* 2003; 17:1419–1424.
- Nishimura Y, Brown C, Mattapallil J, Igarashi T, Buckler-White A, Lafont B, et al. Resting naive CD4R T cells are massively infected and eliminated by X4-tropic simian-human immunodeficiency viruses in macaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:8000–8005.
- Gray L, Sterjovski J, Churchill M, Ellery P, Nasr N, Lewin S, et al. Uncoupling coreceptor usage of HIV-1 from macrophage tropism reveals biological properties of CCR5-restricted HIV-1 isolates from patients with AIDS. *Virology* 2005; 337:384–398
- Palella F.J. Jr., Delaney K.M., Moorman A.C. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl J Med* 1998; 338: 853–60.
- Hogg S, R.S., O'Shaughnessy M.V., Gatric N. et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet* 1997; 349: 1294.
- Gallant J.E., Staszewski S., Pozniak A. L. et al. Efficacy and safety of tenofovir D F vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191–201.
- Johnston E, Zijenah L, Mutetwa S, Kantor R, Kittinunvorakoon C, Katzenstein D, et al. High frequency of syncytium-inducing and CXCR4-tropic viruses among HIV type 1 subtype C-infected patients receiving antiretroviral treatment. *J Virol* 2003; 77:7682–7688
- Delobel P, Sandres-Saune K, Cazabat M, Pasquier C, Marchou B, Massip P, et al. R5 to X4 switch of the predominant HIV-1 population in cellular reservoirs during effective highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:382–392
- Skrabal K, Trouplin V, Labrosse B, Obry V, Damond F, Hance A, et al. Impact of antiretroviral treatment on the tropism of HIV-1 plasma virus populations. *AIDS* 2003; 17:809–814
- Galan I, Jimenez J, Gonzalez-Rivera M, De Jose MI, Navarro M, Ramos JT, et al. Virological phenotype switches under salvage therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-1 vertically infected children. *AIDS* 2004; 18:247–255.
- Yeni P, Hammer S, Hirsch M, Saag M, Schechter M, Carpenter C, et al. Treatment for adult HIV infection 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004; 292:251–265.
- Reeves J, Piefer A. Emerging drug targets for antiretroviral therapy. *Drugs* 2005; 65:1747–1766.
- Dunkle L, Keung A, Sansone A, Strizki J. Vicriviroc is a novel, potent CCR5 inhibitor with pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) properties that support once daily dosing. First International Workshop on Targeting HIV entry. Bethesda MD, USA, December 2005 [abstract 13].
- Trkola A, Kuhmann S, Strizki J, Maxwell E, Ketas T, Morgan T, et al. HIV-1 escape from a small molecule, CCR5-specific entry inhibitor does not involve CXCR4 use. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:395–400.
- Kuhmann S, Pugach P, Kunstman K, Taylor J, Standfield R, Snyder A, et al. Genetic and phenotypic analyses of HIV type 1 escape from a small-molecule CCR5 inhibitor. *J Virol* 2004; 78:2790–2807.

-
45. Marozsan A, Kuhmann S, Morgan T, Herrera C, Rivera-Troche E, Xu S, et al. Generation and properties of a HIV type 1 isolate resistant to the small molecule CCR5 inhibitor, SCH-417690 (SCH-D). *Virology* 2005; 338:182–199.
 46. Westby M, Whitcomb J, Huang W, James I, Abel S, Petropoulos C, et al. Reversible predominance of CXCR4 utilizing variants in a non-responsive dual tropic patient receiving the CCR5 antagonist UK-427,857. Eleventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, February 2004 [abstract 538].
 47. Kitrinos K, LaBranche C, Stanhope M, Madsen H, Demarst J. Clonal analysis detects pre-existing R5X4-tropic virus in a patient demonstrating populations-level tropism shift on 873140 monotherapy. *Antivir Therapy* 2005; 10 (suppl):68.
 48. Louder M, Mascola J. Determination of syncytium-inducing phenotype of primary HIV-1 isolates using MT-2 cells. In *HIV Protocols*. Edited by Nelson M, Kim JH. New York: Humana Press; 1999:23–27.
 49. Princen K, Hatse S, Vermeire K, De Clercq E, Schols D. Establishment of a novel CCR5 and CXCR4 expressing CD4R cell line which is highly sensitive to HIV and suitable for high-throughput evaluation of CCR5 and CXCR4 antagonists. *Retrovirology* 2004; 1:2–9.
 50. Coakley E, Petropoulos C, Whitcomb J. Assessing chemokine receptor usage in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:9–15.
 51. Labernardiere J, Lebel-Binay S, Faudon JL, Holguin A, Soriano V, Cheret A. Tropism determination and performance of Phenoscript HIV-1 entry inhibitors assay. *Antivir Ther* 2004; 9:S141.
 52. Lalezari J, Thompson M, Kumar P, Pillero P, Davey R, Patterson K, et al. Antiviral activity and safety of 873140, a novel CCR5 antagonist, during short-term monotherapy in HIV-infected adults. *AIDS* 2005; 19:1443–1448.
 53. Kuhmann S, Moore J. The HIV-1 phenotypic variants: deadly and deadlier. *J Viral Entry* 2005; 1:4–16.
 54. Jensen M, van't Wout A. Predicting HIV-1 coreceptor usage with sequence analysis. *AIDS Rev* 2003; 5:104–112.
 55. Pillai S, Good B, Richman D, Corbeil J. A new perspective on V3 phenotype prediction. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19:145–149.
 56. Sing T, Beerwinkend N, Lengaver T. Learning mixtures of focalized rules by maximizing the area under the ROC curve. 16th European Conference on Artificial Intelligence (ECAI) Workshop on ROC Analysis in AI, 2004.
 57. Jensen M, Li F, van't Wout A, Nickle D, Shiner D, He H, et al. Improved coreceptor usage prediction and genotypic monitoring of R5 to X4 transition by motif analysis of HIV type 1 env V3 loop sequences. *J Virol* 2003; 77:13376–13388.

MORTALIDADE POR AIDS EM PACIENTES ADULTOS NOS ÚLTIMOS DEZ ANOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS

AIDS MORTALITY IN BRAZIL WHERE ANTIRETROVIRAL THERAPY (ART) IN THE LAST TEN YEARS IS A REFERENCE HOSPITAL OF INFECTIOUS DISEASES

Jorge Casseb, Danilo Nunes Ferreira, Cláudio Roberto Gonzalez, José Ângelo L. Lauletta, Lucas Alberto Medeiros
Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Existe uma visão que após adoção de terapia antiretroviral para combater a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, a morte seria um evento raro. Neste estudo, nós determinamos a taxa de mortalidade por aids em pacientes adultos hospitalizados em um hospital especializado em doenças infecciosas localizado no epicentro da epidemia no Brasil. **MATERIAL E MÉTODOS:** Os dados foram coletados de pacientes com Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida que foram internados no Instituto de Infectologia "Emílio Ribas" de janeiro de 1995 a dezembro de 2005. **RESULTADOS:** A taxa de mortalidade caiu significativamente de 29% em 1995 para 20% em 1999 ($p < 0,001$), mas essa taxa permaneceu estável nos últimos 6 anos. A média de permanência hospitalar caiu de 33 dias em 1996 para 22 dias em 2003. **CONCLUSÕES:** Assim, mesmo com distribuição gratuita da terapia antiretroviral, a taxa em torno de 20% de mortalidade por Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em pacientes adultos internados é similar a algumas doenças infecciosas com grande gravidade. Apesar da disponibilidade da terapia antiretroviral, a aids continua sendo uma importante causa de morte, e um acesso precoce as medicações poderia reduzir essa mortalidade.

Descritores: HIV-1, aids, Mortalidade, Brasil, Terapia anti-retroviral

ABSTRACT

OBJECTIVE: There is a idea that after availability of antiretroviral drugs to treat Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome, death is an unusual event in developed countries. In this study, we determined the acquired immunodeficiency syndrome mortality rate in a clinical setting where of antiretroviral drugs is widely available. **MATERIAL AND METHODS:** Data were collected about adult human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients who were hospitalized from January 1, 1995 to December 31, 2005, in the Institute of Infectious Diseases "Emilio Ribas", Sao Paulo. **RESULTS:** The in-patient acquired immunodeficiency syndrome mortality rate in adults dropped significantly from 29% in 1995 to 20% in 1999 ($p < 0.001$), but this rate has remained the same in the last 4 years ($p = 0.7$). The mean length of hospitalization ranged from 33 days in 1996 to 20 days in 1998, and 22 days in 2003. The acquired immunodeficiency syndrome mortality rate in 2004 was 17%, similar to that seen in individuals with severe infection diseases. **CONCLUSIONS:** Thus, despite the availability of combined antiretroviral drugs, AIDS is still an important cause of death among adult patients with acquired immunodeficiency syndrome, and early access to these medications would reduce this mortality in Brazil.

Keywords: HIV-1. AIDS. Brazil. Mortality. Anti-retroviral Therapy

INTRODUÇÃO

O Brasil apresenta o maior número de casos aids reportados na América latina, com mais de 360,000 casos nos últimos 24 anos da epidemia, e a maioria estão em São Paulo, e cerca de 160.000 de mortes em todo o Território Nacional^{1,2}. Desde 1997, o governo Brasileiro tem fornecido, gratuitamente, medicamentos anti-retrovirais combinados (ART) a mais de 190,000 pacientes³. Essa estratégia tem sido considerada como uma importante causa da diminuição

de mortes e morbidades nos pacientes com HIV/aids⁴⁻⁶. Em estudo prévio, a maior causa de óbito nessa população foi à ausência de ART e o diagnóstico de aids menor que 12 semanas antes da hospitalização⁷. Atualmente, existe a visão geral de que após a adoção da ART, a infecção HIV/aids torna-se uma doença manejável, e morte seria um evento não usual em países desenvolvidos⁸. Em nosso estudo, nós determinamos a taxa de mortalidade por aids nos últimos dez anos em pacientes hospitalizados em local onde ART está disponível.

Tabela 1. Total de alta, número de óbitos, taxa de mortalidade e tempo média de internação entre pacientes adultos com HIV/aids no Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”, entre 1995 e 2005.

Ano	Alta	n. óbito	% óbito	N. Total	Tempo de internação (dias) ¹	Ano e taxa de óbito	Valor de P
1995	1471	608	29	2079	22	95 x 96	0.08
1996	1307	651	33	1958	33	95 x 97	<0.001
1997	1113	371	25	1484	20	96 x 97	<0.001
1998	1046	316	23	1362	20	97 x 98	0.3
1999	1167	288	20	1455	19	98 x 99	0.03
2000	1179	318	21	1497	20	99 x 00	0.3
2001	1210	259	18	1469	21	00 x 01	0.01
2002	1143	292	20	1435	23	01 x 02	0.06
2003	1034	275	21	1309	22	02 x 03	0.7
2004	908	192	17	1098	17	03 x 04	0,04
2005	1029	262	20	1291	22	04 x 05	0,03

¹ Tempo de hospitalização: Média obtidas entre os pacientes internados nas sete Unidades de Internação (1º ao 6º e 8º andar)
Observação: Dados até 1999 foram publicados previamente^{5, 6}.

MATERIAL E MÉTODOS

O Instituto de Infectologia “Emílio Ribas” (IIER) é um hospital de ensino, localizado em São Paulo e um importante hospital de referência para tratamento de pacientes com aids, com 80 leitos reservados para pacientes adultos com aids, conta ainda com uma unidade de cuidados intensivos (UTI) e um pronto socorro. Dados foram coletados dos pacientes adultos com aids que foram hospitalizados entre primeiro de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2005. As análises foram realizadas no programa Epi Info 6.04, e os testes estatísticos foram realizados pelo teste Chi-quadrado e o nível de significância foi menor com valor de $p < 0.05$. A vigilância epidemiológica da taxa de óbito e o tempo de internação usando dados da Seção de Estatística do IIER. Esse estudo foi aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética em pesquisa da Instituição (protocolo número..).

RESULTADOS

Cerca de 16 mil pacientes com aids adultos foi internado no IIER nos últimos dez anos. A taxa de mortalidade em geral foi de 23%, com pico na área pré-ART combinado (30%), porém com declínio após adoção em 1997. A após esse declínio, uma estabilidade na taxa foi observada, em torno de 20% dos pacientes ainda falecem após a internação nos últimos anos. A taxa de mortalidade passou de 29% em 1995 para 17% em 2005 ($p < 0.001$). O tempo médio de hospitalização passou de 30 dias em 1996 para 20 dias em 1998, e 22 dias em 2005 (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Apesar da disponibilidade de ART, a taxa de mortalidade por aids entre adultos hospitalizados foi 17%-20% nos últimos anos. Esta taxa de morte é similar àquela vista nos indivíduos com infecções graves, tais como a febre amarela, a doença meningocócica e a Síndrome de Weil⁹. A taxa de mortalidade

em nossa instituição é similar àquela encontrada em Nairobi, Kenya, onde a ART não estava disponível, e 19% dos pacientes de aids morreram durante a continuação de 1997 a 2000¹⁰. Em um hospital em Basiléia, na Suíça, a taxa de mortalidade caiu de 13% para 6%, durante a era pré e pós-ART, respectivamente¹¹. Esses dados demonstram a necessidade de um diagnóstico precoce da infecção pelo HIV, desde que a mortalidade durante o episódio de infecção oportunista ou neoplasia implica em elevada taxa de mortalidade.

Nós também notamos também que houve uma diminuição no tempo de hospitalização, de 33 dias em 1996 a 22 dias em 2003 era tempo similar encontrado em um hospital de ensino em Rio de Janeiro em 1994, precedente à era HAART¹². Uma redução foi observada no número médio da estada, 16 a 11 dias, hospital de uma Basiléia, Suíça depois que HAART foi iniciada¹¹. Entretanto, HAART foi administrada duas vezes tão frequentemente durante a hospitalização¹¹ como estava neste estudo. Um estudo mostrou que o acesso precoce da HAART nos pacientes na UTI esteve relacionado a uma diminuição mortalidade aos três meses de tratamento¹². Assim, o uso da ART, mesmo nos pacientes com doença avançada do HIV, poderia diminuir a mortalidade e a morbidade^{13,14} por um período de tempo curto. Entretanto, esta hipótese deve mais ser avaliada por um estudo clínico randomizado, realizado com os pacientes nos leitos de UTI e emergência. Apesar da ampla disponibilidade da ART combinada, a aids é ainda uma causa importante da morte em Brasil. Conseqüentemente, fica recomendado 1) um escore para identificar pacientes com risco mais elevado assim que forem admitidos na emergência; 2) uso da ART no momento da admissão na emergência, sempre que possível; 3) admissão na UTI dos pacientes com risco mais elevado; e 4) um uso amplo de testes rápidos para identificar a infecção pelo HIV precocemente, como aconselhamento e realizar testagem em locais de fácil acesso como metro, nos *shopping centers*, nas feiras, e no todo o outro lugar que for possível encontrar pessoas antes que os sinais de imunossupressão apareçam, aumentando o risco para a hospitalização e morte.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AIDS: Boletim Epidemiológico. Ministério da Saúde/Programa Nacional de DST/AIDS. 2005, Ano I, Janeiro-Junho, N° 01.
2. AIDS: Boletim Epidemiológico. Programa DST/AIDS da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. 1997; Ano XV, N° 3.
3. Galvao J. Access to antiretroviral drugs in Brazil. *Lancet* 2002;360:1862-5,.
4. Casseb J, Pereira Junior LC, Silva GL, Medeiros LA. Decreasing mortality and morbidity in adult AIDS patients from 1995 to 1997 at the Institute of Infectious Diseases "Emílio Ribas" (IIER), São Paulo, Brazil. *AIDS Patient Care and STDs* 1999;13:213-214.
5. Fonseca LA, Reingold AL, Casseb J, Brígido LFM, Duarte AJS. AIDS incidence and survival in a hospital-based cohort of asymptomatic HIV patients in São Paulo, Brazil. *Int J Epid* 1999;28:1156-1160.
6. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, Chequer P, Teixeira PR, Hearst N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003;17:1675-1682.
7. Casseb J, Orrico GS, Feijo RDP, Guaracy L, Medeiros LA. Lack of prior antiretroviral therapy is strongly associated with death among hospitalized adults with AIDS at the Institute of Infectious Diseases "Emílio Ribas", Sao Paulo, Brazil. *AIDS Patient Care and STDs* 2001;15: 1-5.
8. Bi P, Whitby M, Walker S, Parton KA. Trends in mortality rates for infectious and parasitic diseases in Australia: 1907—1997. *Internal Medicine Journal* 2004;33: 152-162.
9. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. by Gerald L. Mandell (Editor), John E. Bennett (Editor), Raphael Dolin (Editor Churchill Livingstone; September 30, 2000.
10. Mwachari CW, Shepherd BE, Cleopa O, Odhiambo JA, Cohen CR. Mortality and burden of disease in a cohort of HIV-seropositive adults in Nairobi, Kenya. *Int J STD AIDS*. 2004;15:120-126.
11. Nuesch R, Geigy N, Schaedler E, Battegay M. Effect of highly active antiretroviral therapy on hospitalization characteristics of HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:684-7.
12. Thuler LC, Hatherly AL, Goes PN, Almeida e Silva JR. Mortality descriptors in HIV inpatients. *Rev Saude Publica* 1998;32:572-578.
13. Vincent B, Timsit JF, Auburtin M, Schortgen F, Bouadma L, Wolff M, et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Medicine* 2004;30:859-66.
14. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Annals of Internal Medicine* 2001;135:17-26.

INTERAÇÃO COM O GBV-C: UMA NOVA OPORTUNIDADE PARA IDENTIFICAR ALVOS DE COMBATE AO HIV-1

INTERACTION WITH GBV-C: A NEW OPPORTUNITY TO IDENTIFY HIV-1 TARGETS

Maidana, M. T.¹, Kallás, E. G.¹

1- Laboratório de Imunologia II, Disciplina de Infectologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina- UNIFESP-EPM.

RESUMO

Logo após a descoberta do vírus GBV-C, foi demonstrado que o curso clínico da infecção pelo HIV-1 foi significativamente melhor nos pacientes coinfectados pelo GBV-C, embora alguns grupos questionem este efeito. Estas discrepâncias podem ser consequências do efeito diverso de diferentes cepas do GBV-C que apresentam capacidades diferentes de replicação ou as diversas formas de planejamento de diferentes estudos. A compreensão dos mecanismos pelos quais interagem os vírus GBV-C e HIV-1 é uma excelente oportunidade para descobrir novas estratégias de combate ao HIV-1.

Descritores: HIV-1, GBV-C, HGV, Patogênese, Coinfecção Revisão

ABSTRACT

After the identification of GBV-C virus, it was demonstrated that the course of HIV-1 infection was significantly better in co-infected subjects, although some groups have challenged this effect. These results discrepancies may be due to different replication capacities comparing different GBV-C strains or diverse study designs. The understanding of GBV-C and HIV-1 interacting mechanisms is an excellent opportunity to develop new strategies in the fight of HIV-1.

Keywords: HIV-1, GBV-C, HGV, Pathogenesis, Coinfection, Review

GBV-C: da descoberta até a interação com o HIV-1

O GBV-C, um vírus RNA da família *Flaviviridae*, apresenta um genoma muito similar ao HCV. Embora tenha sido demonstrado que muitas pessoas estejam infectadas por este vírus em todo o mundo, não foi demonstrada associação com doença clínica. O GBV-C é transmitido predominantemente pela via parenteral, com soroprevalência alta entre os usuários de drogas intravenosas, mas também por via sexual¹.

Muito foi publicado nos últimos 10 anos em relação à influência do GB vírus C (GBV-C; chamado também vírus da Hepatite G, HGV) na infecção pelo HIV-1, como revimos recentemente² (Quadro 1). Vários estudos têm descrito resultados favoráveis nos pacientes que apresentam co-infecção pelo HIV e GBV-C com um retardo no desenvolvimento de AIDS, quando comparados com os resultados observados em pacientes infectados isoladamente pelo HIV-1³⁻⁸. Pacientes recebendo tratamento antiretroviral e com viremia pelo GBV-C apresentaram uma queda de 0,5 log₁₀ na carga viral do HIV-1 que aqueles sem viremia, redução similar observada no uso de inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleosídeos⁹. Os resultados têm estimulado a avaliação dos mecanismos envolvidos, incluindo algumas alterações na resposta imune celular que poderiam ser responsáveis por este efeito⁹.

Ainda existe muita controvérsia em relação a esta interação, pois outros estudos foram incapazes de mostrar efeito benéfico¹⁰⁻¹³, ou o efeito foi muito discreto quando comparado aos estudos iniciais¹⁴, apontando para o que poderia ser uma conclusão prematura. Além do mais, o desaparecimento da viremia pelo GBV-C parece não afetar a carga viral do HIV ou a contagem de células T CD4+, sugerindo que, pelo menos no curto prazo, as condições virológicas e imunológicas seriam mantidas¹⁵. Outras situações, como o desenvolvimento de imunodeficiência ligada ao HIV e o efeito do GBV-C a longo prazo, ainda não foram examinados em profundidade.

A perda de viremia pelo GBV-C foi associada a um prognóstico desfavorável em três estudos: Estudo de coorte multicêntrico nos Estados Unidos (MACS)⁴, na coorte de 326 homossexuais em Amsterdam⁵ e no grupo sueco, que incluiu indivíduos com períodos bem caracterizados de soroconversão para o HIV-1¹⁶, embora este último sugira que o perfil de GBV-C nos pacientes infectados pelo HIV-1 poderia ser um fenômeno secundário à progressão do HIV mais do que um fator prognóstico independente. Já Van der Bij e cols. apresentam a hipótese de que a persistência de HGV RNA é dependente da presença de um número suficiente de células T CD4+ e que a sua diminuição associada à progressão para doença seria uma causa, e não uma consequência, da negatização da viremia pelo GBV-C⁵.

Quadro 1. Evidências dos efeitos da viremia pelo GBV-C em infectados pelo HIV-1.

- Não há evidência de que o GBV-C cause doença clínica ou laboratorial;
- A viremia persistente pelo GBV-C retarda a progressão para AIDS;
- A depuração do GBV-C está associada a progressão mais rápida para AIDS em pacientes com viremia prévia;
- Há sugestões de que viremia pelo GBV-C em mães infectadas pelo HIV está associada a menor transmissão vertical do último;
- Seria o GBV-C somente um marcador de outro fator relacionado a um melhor prognóstico da infecção pelo HIV-1?

Especulam, ainda, que a presença de GBV-C seria um marcador de declínio das células T CD4+. Evidências contrárias a esta hipótese incluem resultados recentes que mostram a replicação do GBV-C *in vitro* em células T CD8+, as quais não diminuem constantemente em números com a progressão para imunodeficiência, e em linfócitos B (CD19+), além dos T CD4+¹⁰. Seria interessante saber se a depuração do GBV-C está associada à destruição das células hospedeiras mediadas pelo HIV-1, necessárias para a produção de GBV-C, precedendo à perda das células T CD4+.

No debate sobre se o GBV-C estaria modulando o curso da infecção pelo HIV-1, vários fatores poderiam contribuir para a discrepância dos resultados. Estes fatores incluem a introdução da terapia antiretroviral altamente eficaz (que poderia mascarar os efeitos do GBV-C), diferenças entre as populações de estudo, presença de outros vírus, como os das hepatites B e C¹⁵, e fatores virológicos, como genótipo e carga viral do GBV-C. Em particular, as diferenças na distribuição genotípica do GBV-C nas diferentes populações e regiões geográficas sugerem uma longa história de evolução¹¹. O GBV-C tem ampla distribuição mundial com quatro principais genótipos, o 1 (de limitada transmissão vertical na África Ocidental)¹², o genótipo 2 (Estados Unidos e Europa), o genótipo 3 (Ásia), e o 4 (Sudeste asiático) (Figura 1). É, portanto, interessante mencionar que o genótipo 2 foi relacionado com valores maiores de células T CD4+ quando comparados com o genótipo 1 e valores variáveis de células T CD4+ entre pacientes infectados pelo genótipo 2a^{13,17}.

Estudos de prevalência e caracterização genotípica no Brasil em população de doadores de sangue relataram percentagens de viremia pelo GBV-C (GBV-C/HGV RNA) de 5,5 a 9,7% na cidade de São Paulo^{18,19}, e 8,2% no Rio de Janeiro²⁰. Os genótipos encontrados foram 1 (8,3%), 2a (50,0%) e 2b (41,7%), respectivamente²¹. O panorama é diferente em coorte de indivíduos recém infectados pelo HIV-1²², quando foram obser-

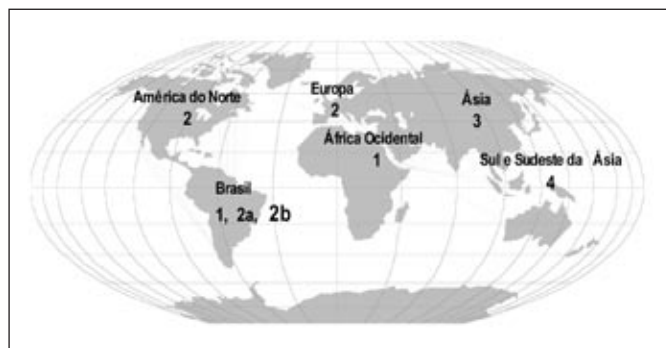


Figura 1. Distribuição genotípica do GBV-C ao redor do mundo.

vadas percentagens de viremia por GBV-C de 26% (34/130) e de anti-HGV E2 de 24% (30/125), sendo mutuamente excludentes, os genótipos 1, 2a e 2b nas respectivas percentagens de 14,3% (4/28), 21,4% (6/28) e 64,3% (18/28)²³. Estes resultados mostraram uma frequência considerável de infecção pelo GBV-C em infectados pelo HIV-1, que deve repercutir em benefícios clínicos àqueles com viremia detectável. A prevalência de viremia muito superior aos doadores de sangue poderia ser reflexo da transmissão sexual deste vírus, já que este grupo estudado não incluiu usuários de drogas intravenosas. Estudos prospectivos em grande escala em diferentes regiões geográficas poderiam determinar se algum genótipo em particular está associado à reduzida morbidade ou mortalidade pelo HIV.

Outro aspecto que merece destaque é o papel que desempenham os anticorpos direcionados contra as glicoproteínas do envelope E2 (anti-E2) no seguimento da infecção pelo GBV-C. É consenso que os anticorpos das proteínas GBV-C E2 servem como eficientes marcadores de eliminação de GBV-C RNA e, portanto, eficiente marcador de infecção progressiva⁶. Por outro lado, nem todos os indivíduos triplamente infectados por HCV, HIV e GBV-C após tratamento com interferon alfa (peguilado ou não) e ribavirina e que apresentaram controle da replicação do GBV-C, desenvolveram anticorpos durante o período de seguimento¹⁷. Outros trabalhos têm demonstrado que a resolução espontânea da infecção pelo GBV-C nem sempre está acompanhada do aparecimento de anti-E2 em pacientes infectados por HIV e GBV-C, sugerindo que a viremia não necessariamente é seguida pela soroconversão para anti-E2. A negatificação do RNA do GBV-C não é necessariamente associada à persistência de anti-E2 e a soroconversão para E2 pode não resultar no desaparecimento de RNA GBV-C⁵. Por outro lado, foi observado no mesmo estudo que o aparecimento ou a negatificação dos anticorpos específicos para GBV-C não resultou em progressão da doença pelo HIV-1, mas a persistência dos mesmos constituiu um fator preditor independente de rápida emergência de variantes de HIV-1 formadoras de sincício⁵. Estes resultados sugerem que as tradicionais definições de infecção ativa e passada pelo GBV-C devem tomadas com cautela, pois a ausência ou presença de anticorpos E2 não exclui infecção ativa ou passada. Até certo ponto, o uso de terapia antiretroviral altamente eficaz contra o HIV, mudanças nos esquemas de tratamento ou suspensão de tratamento, somados à funcionalidade do sistema imune do paciente, podem ter contribuído com esses resultados.

Mecanismos de interação

Baseado em modelos de co-infecção, o GBV-C poderia inibir o HIV-1 por indução de citocinas, inibir os co-receptores do HIV-1 ou atuar por outros meios ainda não esclarecidos. Vários estágios do ciclo celular do HIV poderiam ser afetados pelo GBV-C, incluindo interferência na ligação à célula alvo, alteração na expressão de receptores de quimiocinas causada por internalização ou interferência na transcrição reversa, bloqueio na integração no genoma da célula hospedeira, ou ainda agir na transcrição, tradução e morfogênese viral. Devemos, contudo, considerar principalmente as interações que envolvem o CCR5^{2,24}.

O nível de expressão de CCR5 é um fator importante na transmissão de HIV e progressão da doença²⁵. Foi observado que as glicoproteínas do envelope, especificamente E2, do GBV-C, se ligam à CD81 nos linfócitos T. Esta interação induz uma liberação dose-dependente de RANTES (agora também conhecido

como CCL5), um dos ligantes naturais do CCR5, provocando a internalização do CCR5 e inibição da expressão na superfície da célula com o concomitante acúmulo intracelular de proteínas de CCR5 nos linfócitos T CD4+ e CD8+ de pacientes infectados com GBV-C em 53% e 36%, respectivamente. Assim, essa internalização dos receptores constituiria um mecanismo de bloqueio efetivo da entrada do HIV-1 nas células^{26,27}.

A variabilidade genética dos indivíduos é um fator determinante na progressão para AIDS e o papel de alguns alelos específicos continua sendo estudado, como a perda de 32 pares de base do gene CCR5, alelo conhecido como CCR5Δ32, que codifica um co-receptor não funcional que não chega a ser expresso na superfície celular²⁸. Assim, os indivíduos homocigotos para CCR5Δ32 são fortemente resistentes à infecção pelo HIV-1. Já os indivíduos heterocigotos são susceptíveis, mas progredem mais lentamente para AIDS quando comparados com indivíduos que possuem os alelos do tipo selvagem^{28,29}. Outra mutação rara no receptor CCR5 que resulta numa proteína não funcional tem sido encontrada em alguns indivíduos soronegativos de alto risco³⁰ e existem algumas evidências de que, em diferentes populações, o número baixo de duplicações do gene que codifica o MIP-1α (também denominada CCL3; potente citocina inibidora do HIV-1 e que também se liga ao receptor CCR5), está associado a um maior risco de infecção e progressão de doença³¹.

Pela interação com seus ligantes, o CCR5 ajuda no início da resposta imunológica e na distribuição de células efetoras aos locais de inflamação, embora seja também um receptor para o HIV-1. Novos medicamentos estão sendo desenvolvidos para bloquear o CCR5, com o objetivo de integrar o armamentário terapêutico no controle da replicação viral²⁹. A deleção de CCR5 parece ser bem tolerada pelos indivíduos que apresentam esta mutação, embora tenha sido descrita recentemente uma susceptibilidade curiosa de homocigotos CCR5Δ32 para o desenvolvimento de doença causada pelo vírus do Nilo Ocidental³².

Ainda não foram explicados os mecanismos moleculares da regulação de CCR5 em células que constituem alvo primário do HIV-1. Foi demonstrado recentemente que a transcrição dos fatores GATA-1 e GATA-3 suprimem a expressão de CCR5 em células dendríticas derivadas de células tronco e clones primários de células T. Além disso, a expressão de GATA-1 mostrou-se mais potente que o GATA-3 na inibição dos genes associados à Th1, IFNγ e CXCR3⁷. GATA-1 constitui um potente supressor da transcrição de CCR5, tornando as células T resistentes à infecção pelo HIV-1 com tropismo por este receptor de quimiocinas⁷. Os fatores de transcrição GATA-1 e GATA-3, estão envolvidos em múltiplos processos celulares leucocitários incluindo diferenciação, desenvolvimento e produção de citocinas^{33,3}. Eles caracterizam domínios de ligação de zinco

altamente conservados que são específicos para a sequência de DNA (A/T)GATA(A/G), que por sua vez são encontrados na região promotora do gene que codifica o CCR5^{34,35,36}. O GATA-1 parece ser um importante repressor da transcrição de CCR5 e o GATA-3 pode possuir também tal atividade⁷.

Considerando os fatores que poderiam estar envolvidos (Quadro 2), são necessários estudos detalhados que avaliem a frequência dos linfócitos T CD4+ e CD8+ que expressam CCR5, sob influência da viremia pelo GBV-C e da presença do genótipo CCR5Δ32. É possível que ambas as variáveis exerçam efeito aditivo na redução da expressão de CCR5 em linfócitos circulantes, reduzindo o substrato para replicação viral e, conseqüentemente, a probabilidade de evolução para imunodeficiência²⁴. Será interessante também verificar como a viremia interfere na concentração plasmática das quimiocinas MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4) e RANTES (CCL5), na transcrição do gene CCR5 e nos fatores transcripcionais GATA-1 e GATA-3, tentando explorar o mecanismo que o GBV-C utiliza para levar à diminuição da expressão de CCR5.

Quadro 2. *Potenciais mecanismos de interação celular entre o GBV-C e o HIV-1.*

- O GBV-C pode interferir na expressão do CCR5 na superfície de linfócitos, molécula alvo no processo de ligação e fusão do HIV-1 à célula alvo;
- O padrão de citocinas do hospedeiro poderia também ser influenciado pela viremia do GBV-C;
- Há a hipótese que ambos os vírus poderiam competir por receptores celulares;
- GATA-1 poderia ser alvo do GBV-C, levando à redução de expressão de CCR5?

Embora a infecção pelo GBV-C exerça um efeito limitado na progressão da doença pelo HIV-1, o entendimento dos mecanismos envolvidos nesta interação podem resultar na identificação de alvos para o controle da replicação viral ou de imunoterapia de infectados pelo HIV-1 (Quadro 3).

Quadro 3. *Potenciais contribuições do estudo da co-infecção.*

- Podemos elucidar novos mecanismos fisiopatológicos na indução de imunodeficiência e progressão para AIDS?
- É possível utilizar o GBV-C para auxiliar o hospedeiro infectado pelo HIV-1?
- Haveria maneira de simular eventuais efeitos da viremia pelo GBV-C com outros compostos?

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frey SE, Homan SM, Sokol-Anderson M, et al. Evidence for probable sexual transmission of the hepatitis g virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:1033-8
2. Maidana MT, Sabino EC and Kallas EG. GBV-C/HGV and HIV-1 coinfection. *Braz J Infect Dis* 2005;9:122-5
3. Zhou M, Ouyang W. The function role of GATA-3 in Th1 and Th2 differentiation. *Immunol Res* 2003;28:25-37
4. Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE, et al. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med* 2004;350:981-90
5. Van der Bij AK, Kloosterboer N, Prins M, et al. GB virus C coinfection and HIV-1 disease progression: The Amsterdam Cohort Study. *J Infect Dis* 2005;191:678-85
6. Tacke M, Kiyosawa K, Stark K, et al. Detection of antibodies to a putative hepatitis G virus envelope protein. *Lancet* 1997;349:318-20
7. Sundrud MS, Vancompernelle SE, Eger KA, et al. Transcription factor GATA-1 potently represses the expression of the HIV-1 coreceptor CCR5 in human T cells and dendritic cells. *Blood* 2005;106:3440-8
8. Souza IE, Zhang W, Diaz RS, Chaloner K, Klinzman D and Stapleton JT. Effect of GB virus C on response to antiretroviral therapy in HIV-infected Brazilians. *HIV Med* 2006;7:25-31
9. Berzsenyi MD, Bowden DS and Roberts SK. GB virus C: insights into coinfection. *J Clin Virol* 2005;33:257-66
10. George SL, Varmaz D and Stapleton JT. GB virus C replicates in primary T and B lymphocytes. *J Infect Dis* 2006;193:451-4
11. Smith DB, Basaras M, Frost S, et al. Phylogenetic analysis of GBV-C/hepatitis G virus. *J Gen Virol* 2000;81:769-80
12. Li C, Danso K, Addo-Yobo E, et al. GB virus C genotype 1 is rarely transmitted vertically but acquired during infancy in West Africa. *Aids* 2006;20:1458-60
13. Muerhoff AS, Tillmann HL, Manns MR, Dawson GJ and Desai SM. GB virus C genotype determination in GB virus-C/HIV co-infected individuals. *J Med Virol* 2003;70:141-9
14. Li C, Collini P, Danso K, et al. GB virus C and HIV-1 RNA load in single virus and co-infected West African individuals. *Aids* 2006;20:379-86
15. Berzsenyi MD, Roberts SK. What is the role of GB virus C infection in hepatitis C virus/HIV coinfection? *J Infect Dis* 2006;194:407-9
16. Bjorkman P, Flamholz L, Naucner A, Molnegren V, Wallmark E and Widell A. GB virus C during the natural course of HIV-1 infection: viremia at diagnosis does not predict mortality. *Aids* 2004;18:877-86
17. Schwarze-Zander C, Blackard JT, Zheng H, et al. GB virus C (GBV-C) infection in hepatitis C virus (HCV)/HIV-coinfected patients receiving HCV treatment: importance of the GBV-C genotype. *J Infect Dis* 2006;194:410-9
18. Levi JE, Contri DG, Lima LP, et al. High prevalence of GB virus C/hepatitis G virus RNA among Brazilian blood donors. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45:75-8
19. Pinho JR, Zanotto PM, Ferreira JL, et al. High prevalence of GB virus C in Brazil and molecular evidence for intrafamilial transmission. *J Clin Microbiol* 1999;37:1634-7
20. Lampe E, de Oliveira JM, Pereira JL, Saback FL, Yoshida CF and Niel C. Hepatitis G virus (GBV-C) infection among Brazilian patients with chronic liver disease and blood donors. *Clin Diagn Virol* 1998;9:1-7
21. Nishiya AS, Ribeiro-dos-Santos G, Bassi L, Focaccia R, Chamone DF and Sabino EC. Genotype distribution of the GB virus C in citizens of Sao Paulo City, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45:213-6
22. Kallas EG, Bassichetto KC, Oliveira SM, et al. Establishment of the serologic testing algorithm for recent human immunodeficiency virus (HIV) seroconversion (STARHS) strategy in the city of Sao Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2004;8:399-406
23. Maidana MT, Nishiya A, Tomiyama H, Bassichetto KC, Sabino EC and Kallas EG. Prevalência da Infecção pelo GBV-C e sua Distribuição Genotípica em Coorte de Pacientes Recém-infectados pelo HIV-1. 14 Congresso Brasileiro de Infectologia. 2005
24. Maidana MT, Nishiya A, Tomiyama H, Viana MA, Sabino EC and Kallas EG. Interferência de Polimorfismo de CCR5 e Viremia pelo GBV-C na Expressão do Co-receptor CCR5 em Coorte de Pacientes Recém-infectados pelo HIV-1. 14 Congresso Brasileiro de Infectologia. 2005
25. Cocchi F, DeVico AL, Yarchoan R, et al. Higher macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels from CD8+ T cells are associated with asymptomatic HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13812-7
26. Alkhatib G, Locati M, Kennedy PE, Murphy PM and Berger EA. HIV-1 coreceptor activity of CCR5 and its inhibition by chemokines: independence from G protein signaling and importance of coreceptor downmodulation. *Virology* 1997;234:340-8
27. Brandt SM, Mariani R, Holland AU, Hope TJ and Landau NR. Association of chemokine-mediated block to HIV entry with coreceptor internalization. *J Biol Chem* 2002;277:17291-9
28. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996;273:1856-62
29. Lederman MM, Penn-Nicholson A, Cho M and Mosier D. Biology of CCR5 and its role in HIV infection and treatment. *Jama* 2006;296:815-26
30. Quillent C, Oberlin E, Braun J, et al. HIV-1-resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene. *Lancet* 1998;351:14-8
31. Gonzalez E, Kulkarni H, Bolivar H, et al. The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science* 2005;307:1434-40
32. Glass WG, McDermott DH, Lim JK, et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J Exp Med* 2006;203:35-40
33. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol* 2002;2:933-44
34. Merika M, Orkin SH. DNA-binding specificity of GATA family transcription factors. *Mol Cell Biol* 1993;13:3999-4010
35. Mummidi S, Ahuja SS, McDaniel BL and Ahuja SK. The human CC chemokine receptor 5 (CCR5) gene. Multiple transcripts with 5'-end heterogeneity, dual promoter usage, and evidence for polymorphisms within the regulatory regions and noncoding exons. *J Biol Chem* 1997;272:30662-71
36. Moriuchi H, Moriuchi M and Fauci AS. Cloning and analysis of the promoter region of CCR5, a coreceptor for HIV-1 entry. *J Immunol* 1997;159:5441-9.

TRANSMISSÃO SEXUAL DO HIV

SEXUAL TRANSMISSION OF HIV

Tânia Regina Constant Vergara¹, Paulo Feijó Barroso²

1 - Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, UFRJ.

Especialista em Infectologia pela Sociedade Brasileira de Infectologia.

Responsável pelo atendimento de HIV/AIDS da Oncohiv.

2 - Professor Adjunto de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina da UFRJ. Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, UFRJ. PhD, The Johns Hopkins University.

RESUMO

A via sexual é a maior responsável pela disseminação do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Neste artigo são revistos os vários fatores que influenciam a probabilidade de transmissão sexual do HIV. São discutidos os fatores que modificam a infectividade do indivíduo transmissor, fatores que modificam a susceptibilidade dos indivíduos expostos, fatores relacionados ao agente infeccioso e fatores “ambientais”. Adicionalmente são discutidas intervenções que poderiam contribuir para diminuir o impacto desta forma de transmissão na dinâmica da epidemia.

Descritores: HIV, Transmissão sexual, Tratamento anti-retroviral

SUMMARY

Sexual transmission of HIV accounts for most of the new infections caused by the Human Immunodeficiency Virus (HIV). In this paper we review the factors that may influence the probability of sexual transmission of HIV. Factors that may modify the susceptibility of exposed subjects, factors that may modify HIV infectivity, factors that are related to the virus and environmental factors are discussed. In addition, interventions that could reduce the burden of sexual transmission in the dynamics of the epidemic are reviewed.

Keywords: HIV, Sexual Transmission, Antiretroviral therapy

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que um total de 40,3 milhões de pessoas (36,7 a 45,3 milhões) estavam infectadas pelo HIV no final do ano de 2005, que 4,2 milhões de novas infecções ocorreram em adultos e 700.000 em crianças durante aquele ano⁽¹⁾.

A via sexual é a maior responsável pela disseminação do vírus da imunodeficiência adquirida do tipo 1, HIV-1⁽²⁾, tendo sido estimada como responsável por 75% das novas infecções entre homens e mulheres nos Estados Unidos da América. No Brasil o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde informa que a via sexual foi à categoria de exposição em 77% dos 4628 casos notificados no período janeiro a Junho de 2005 (Figura 1).

São vários os fatores que influenciam a probabilidade de transmissão sexual do HIV. De forma simplificada poderíamos dividi-los em: fatores que modificam a infectividade do indivíduo transmissor, fatores que modificam a susceptibilidade dos indivíduos expostos, fatores relacionados ao agente infeccioso e fatores “ambientais”. Por exemplo, a presença de ulcerações genitais pode agir tanto como um fator de aumento da infectividade do indivíduo transmissor, quanto como fator

de aumento da susceptibilidade do indivíduo exposto, sendo maior seu risco de contaminação pelo HIV. Já a circuncisão é um fator que reduz a susceptibilidade do indivíduo exposto⁽³⁾. O uso de preservativos pode agir também nestas duas categorias, reduzindo o risco de transmissão e de contaminação. Adicionalmente poderíamos incluir o uso de preservativos entre as características “ambientais”, visto que o acesso aos mesmos depende de fatores que não são individuais (custos, aceitabilidade cultural e religiosa, entre outros). Algumas características são importantes apenas numa das categorias acima. Um exemplo, é o das características genéticas, como a mutação para um determinado gen que codifica o receptor CCR5 que está associada a uma possível menor susceptibilidade à infecção pelo HIV⁽⁴⁾. A seguir, são revisados aspectos relacionados à transmissão sexual do HIV-1, com maior ênfase naqueles relacionados ao hospedeiro.

FATORES ASSOCIADOS AO HOSPEDEIRO

Infectividade e Susceptibilidade

Como o tamanho do inóculo é importante na transmissão de doenças virais⁽⁵⁾, a concentração do HIV nas secreções geni-

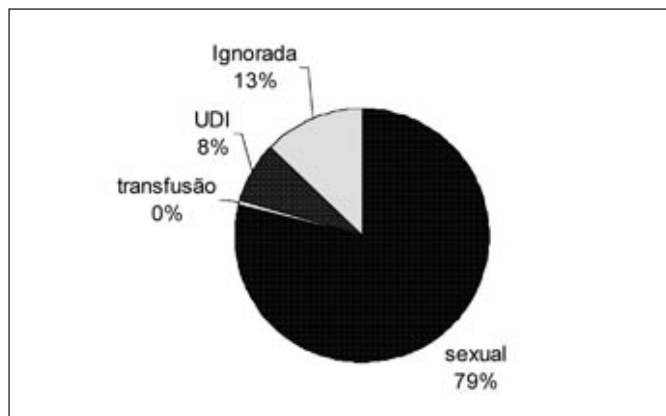


Figura 1. Casos de AIDS segundo categoria de exposição, Brasil, 2005. Fonte: MS/SVS/PN DST e Aids/SINAN.

tais provavelmente está associado à probabilidade de transmissão sexual do HIV. Conforme revisto abaixo, os métodos de quantificação de carga viral no sêmen são os mais utilizados para avaliação de inóculo no compartimento genital. Apesar da relação entre carga viral do HIV-1 em secreções genitais e infectividade não ser conhecida, a utilização desta como possível marcador de transmissibilidade baseia-se em dados de estudos que demonstram uma correlação positiva entre a carga viral do HIV no sangue e nas secreções sexuais^(6,7) associados a dados de estudos que mostram a maior probabilidade de transmissão do HIV em situações de carga viral sanguínea mais elevadas nos transmissores^(3,8).

Detecção do HIV-1 no sêmen

O HIV-1 se transmite de um homem infectado para seus (suas) parceiros(as) sexuais pelo contato com sêmen infectado⁽⁹⁾. O sêmen é composto de secreções da vesícula seminal (60 a 80%), secreções prostáticas (20 a 30%) e secreções bulbo-uretrais e glandulares (10%)⁽²⁾. O sêmen humano contém espermatozoides e uma população de células arredondadas constituídas primariamente de células germinativas jovens e leucócitos. Estima-se que os granulócitos representem cerca de 50 a 60% dos leucócitos seminais, os macrófagos 20 a 30% e os linfócitos T, 2 a 5% e incluem CD4+, CD8+ e células B⁽¹⁰⁾. O plasma seminal é a fração extracelular do líquido ejaculado. Contém material proveniente dos testículos, epidídimo, próstata, vesículas seminais e glândulas uretrais (Littre) e bulbo-uretral (Cowper), representando um conjunto de todos os órgãos secretores do trato genital masculino⁽¹¹⁾. O sêmen contém tanto HIV-1 livre quanto intra-celular^(6,10,12,13). Diversos estudos identificaram partículas virais, atividade da transcriptase reversa e células infectadas como carreadores potenciais do HIV durante a transmissão sexual^(14,15,16,17). Com a melhora dos métodos de detecção, o RNA HIV-1 tem sido encontrado em até 80% de amostras de plasma seminal e vírus com capacidade infectante em aproximadamente 30 a 60% de amostras celulares^(18,19,20,21,22,23). Usando técnicas de reação de polimerase em cadeia (Polymerase Chain Reaction - PCR) e cultura de vírus, foi estimado que cada mililitro de sêmen contém 10 a 100 cópias de RNA do HIV-1^(12,17,24). Por técnica de NASBA (amplificação baseada na seqüência de ácido nucléico), Gup-

ta⁽⁶⁾, detectou níveis de RNA HIV-1 no sêmen, 10 a 1000 vezes mais elevados que as estimativas baseadas em técnicas de RT-PCR (PCR usando a transcriptase reversa). O HIV pode ser detectado em sêmen de pacientes em todos os estágios da doença e a carga viral neste compartimento pareceu elevar-se com a progressão da doença⁽⁶⁾. O HIV também já foi isolado do líquido pré-ejaculatório⁽²⁵⁾. Embora estudos preliminares tenham sugerido que o HIV pudesse ser carreado por espermatozoides⁽²⁶⁾, este fato foi contestado por diversos estudos^(18,27,28). O sucesso na realização de procedimentos de fertilização assistida em casais sorodiscordantes confirma esta última análise⁽²⁹⁾.

Detecção do HIV-1 no trato genital feminino

Vários fatores podem influenciar a detecção e quantificação do HIV-1 no trato genital feminino. Entre eles estão o método de coleta, a técnica de amplificação de ácidos nucléicos e fatores intrínsecos da mulher. Existem quatro métodos de coleta do HIV-1 no trato genital feminino. São eles: colocação do *snostrip*[®] para pesquisa de vírus livre da célula no fluido endocervical; utilização do *cytobrush*[®] para pesquisa do HIV-1 associado à células endocervicais lavado cérvico-vaginal para pesquisa do HIV-1 livre da célula no colo uterino e na vagina, e tampão vaginal para pesquisa do HIV-1 livre da célula no colo uterino e na vagina. Os métodos apresentam diferenças na capacidade de detecção e na quantificação do HIV-1. Estudo comparando os três primeiros mostrou uma variação natural dos níveis de RNA HIV-1 no trato genital, menor no fluido endocervical e maior no lavado cérvico-vaginal. Esta variação é maior no trato genital do que no sangue⁽³⁰⁾. Entre as técnicas de amplificação de ácidos nucléicos de HIV, a mais utilizada em fluidos biológicos foi a NASBA[®]. Na avaliação do lavado cérvico-vaginal o NASBA[®] apresentou resultados comparáveis com o NucliSens[®] ultrasensível, ambos da Organon Teknika. A carga viral do HIV-1 no lavado cérvico-vaginal pode ser mensurada com NASBA[®] da Organon Teknika e o RT-PCR[®] da Roche's AmpliCor HIV-1 Monitor, não sofrendo inibição pelos fluidos⁽³¹⁾.

FATORES SISTÊMICOS QUE MODIFICAM A PROBABILIDADE DE TRANSMISSÃO DO HIV

Carga viral do HIV e estágio da infecção

Alguns fatores sistêmicos estão associados à transmissão sexual do HIV-1. Quinn e cols.⁽³⁾, estudando casais nos quais um dos parceiros era infectado pelo HIV e o outro não, observaram que a carga viral plasmática do HIV-1 relacionou-se com a probabilidade de transmissão sexual. Um efeito do tipo dose-resposta foi encontrado e análise multivariada demonstrou um aumento de aproximadamente 2,5 vezes na chance de transmissão para um aumento correspondente a 1 log na carga viral plasmática do HIV-1 do caso "index". Importante salientar que neste estudo, que acompanhou 415 casais discordantes, não houve diferença significativa entre a taxa de transmissão de parceiros masculinos para femininos ou de parceiras femininas para seus parceiros masculinos (11,6/100 pessoas/ano

no contato homem-mulher e 12,0/100 pessoas/ano no contato mulher-homem). Estágio mais avançado da infecção pelo HIV, marcado pela presença de baixos níveis de linfócitos CD4 ou presença de sintomas clínicos, encontra-se associado a maior probabilidade de transmissão. É possível que este aumento seja mediado por aumento de concentrações virais no compartimento genital⁽³²⁾.

Em pacientes virgens de tratamento, a carga viral plasmática e seminal do HIV é muito mais elevada durante a infecção primária e na fase sintomática e menor durante o período assintomático. Deste modo, é possível que indivíduos com infecção primária possam contribuir desproporcionalmente mais para a propagação da epidemia do que aqueles em fase de infecção crônica⁽³³⁾. A probabilidade de transmissão por um indivíduo com infecção recente (uma média de 2,5 meses após soroconversão) foi estimada ser em torno de 8,2/1000 intercursos sexuais, valor que excede em muito as estimativas para infecção crônica, 7-15 /10.000 intercursos e doença avançada sem tratamento, 2,5/1000 intercursos⁽³⁴⁾. Nesta mesma pesquisa estimou-se que 43% das novas infecções observadas na população estudada poderiam ser atribuídas a transmissores com infecção recente ou aguda. Adicionalmente, muitos indivíduos com infecção recente apresentam também outras DSTs que poderiam ampliar esta probabilidade⁽³⁵⁾. Os meses imediatamente após a infecção, portanto, podem representar o período de mais elevada infectividade e o tratamento antiretroviral nesta fase, com o objetivo de reduzir o inóculo viral, poderia, teoricamente, influenciar a dinâmica da epidemia. A transmissão sexual poderia, conseqüentemente, ser amplificada por situações associadas a um aumento transitório da carga viral do transmissor, como ocorre em co-infecções, como a tuberculose⁽³⁶⁾ e vacinações⁽³⁷⁾.

Características genéticas

Como para outras doenças infecciosas, acredita-se que características genéticas possam influenciar não só a progressão da infecção^(39,40,41,42,43) como a probabilidade da infecção. Alguns estudos indivíduos repetidamente expostos ao HIV não se infectavam⁽⁴⁴⁾. Este fato motivou a busca de características individuais que determinassem esta “proteção”. A descoberta destas características de defesa seria de grande importância no processo de desenvolvimento de vacinas preventivas. Hoje, sabe-se que indivíduos que são homocigotos para uma mutação de gen receptor de quimiocina apresentam uma chance menor de se infectarem que indivíduos heterocigotos para esta mutação⁽³⁹⁾.

Tratamento anti-retroviral (TARV), trato genital e transmissão sexual do HIV

Como discutido anteriormente, a concentração de HIV no trato genital pode ser um fator associado à transmissão deste vírus⁽⁴⁵⁾. O TARV reduz as concentrações de HIV no trato genital masculino⁽⁴⁶⁾ e feminino⁽⁴⁷⁾. Em estudo realizado no Rio de Janeiro a terapia anti-retroviral esteve associada a uma redução da detecção do HIV-1 no lavado cérvico-vaginal de 91% (antes da introdução de TARV) a 27% após 1 mês de tratamento⁽⁴⁷⁾. Esse resultado é similar ao observado por Hart e cols⁽⁴⁸⁾ que

observaram que após 2 a 10 semanas de TARV dez de 14 mulheres tiveram carga viral indetectável nos lavados vaginais. No estudo de Barroso e cols.⁽⁴⁶⁾, a detecção do HIV-1 no sêmen diminuiu de 74% para 25% após 6 meses de terapia anti-retroviral. Estes dados, associados a um estudo ecológico que demonstrou uma redução de 53 % em novos casos de HIV em Taiwan com a introdução de acesso a TARV⁽⁴⁹⁾ levam alguns autores a propor a ampliação de acesso ao tratamento como uma das estratégias para controle desta epidemia⁽⁵⁰⁾. Entretanto, alguns fatores podem diminuir o impacto do acesso a TARV na transmissão do HIV. Entre eles está o maior período de transmissibilidade potencial da infecção, em especial se os indivíduos com a infecção não apresentarem uma boa adesão a TARV, fator este associado a uma maior detectabilidade de HIV em secreções genitais⁽⁵¹⁾. Outro fator, já observado em algumas áreas⁽⁵²⁾, seria o relaxamento com as atividades de proteção individual pela percepção de menor gravidade. Adicionalmente, o esquema terapêutico escolhido poderá ser mais um fator se a compartimentalização do HIV no trato genital permitir a replicação do HIV e as drogas escolhidas tiverem uma concentração inadequada neste compartimento.

TARV e concentrações de ARVS no trato genital masculino

Zhang e cols.⁽⁵³⁾ coletaram amostras de sangue periférico e sêmen de sete homens infectados pelo HIV usando TARV e que estavam com menos de 50 cópias/ml de RNA HIV-1 no plasma para analisar a presença de DNA proviral nestas amostras. A despeito do longo período de supressão do RNA HIV-1 no plasma dos sete homens, o DNA proviral foi detectado nas células seminais de quatro homens. Os vírus recuperados das células seminais não possuíam mutações genotípicas sugestivas de resistência a anti-retrovirais e eram macrófago-trópicas, o que é característico de cepas de HIV-1 capazes de serem transmitidas sexualmente. Os achados deram margem a seguinte discussão: teoricamente, se nenhum mutante resistente se desenvolve durante a TARV, não poderia haver reinfecção de células do microambiente no qual há concentração inibitória da droga. Entretanto, podem existir barreiras que impeçam a entrada das drogas, em altas concentrações, no tecido testicular, criando um reservatório viral latente. Um esquema simplificado da difusão e transporte ativo dos ARV no plasma seminal encontra-se na Figura 2.

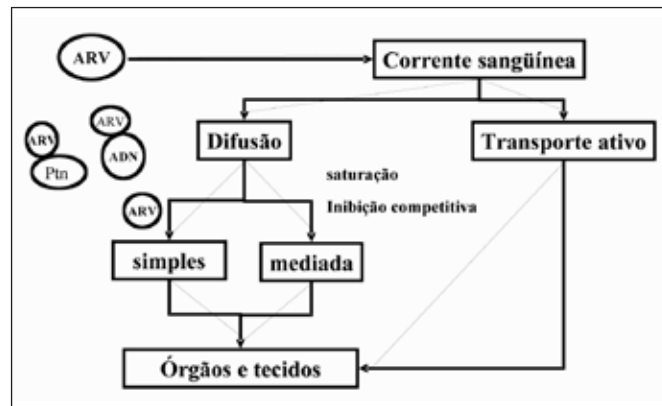


Figura 2. Difusão e transporte ativo dos ARV no plasma seminal.

Após a penetração dos anti-retrovirais na corrente sangüínea, a droga se distribui pelos vários órgãos e tecidos por difusão e/ou transporte ativo. O gradiente de concentração das drogas influencia a difusão, mas não o transporte ativo. A difusão pode ser simples ou mediada por carreadores. A difusão mediada por carreadores tem características semelhantes à especificidade do transporte ativo, saturação cinética e susceptibilidade à inibição competitiva. A difusão simples não requer transportadores e por isso é não específica, não saturável e não susceptível à competição. A droga se difunde de onde está mais, para onde está menos concentrada. Quando a droga se liga a macromoléculas, como DNA e proteínas, seu tamanho aumenta. Quanto maior o tamanho da droga, mais lenta é a difusão. Por este motivo, a ligação proteica afeta a difusão dos anti-retrovirais através das membranas, inclusive das células alvo. Taylor e cols.⁽⁵⁴⁾ estudaram a penetração do indinavir (IDV), ritonavir (RTV) e saquinavir (SQV) no sêmen e atribuíram a diferença na penetração das drogas à ligação proteica. O IDV é 60% ligado a proteínas plasmáticas enquanto o RTV e SQV apresentam 98% de ligação proteica. Sustentaram sua hipótese nos estudos feitos com amprenavir (APV), cuja ligação proteica é de 90% e só atinge concentrações seminais em valores 20% das plasmáticas. A ligação proteica do lopinavir é superior a 95% (~98%). O primeiro estudo brasileiro para avaliar concentrações de anti-retrovirais em território genital foi realizado no Rio de Janeiro em um grupo de 18 pacientes em regimes terapêuticos anti-retrovirais contendo lopinavir/r (LPV/r)⁽⁵⁵⁾. O principal achado deste estudo foi a constatação de que as concentrações atingidas pelo lopinavir no plasma seminal foram inferiores a 5% das atingidas no plasma sangüíneo. Como em outros estudos^(56,57,58), observou-se que a penetração do lopinavir no sêmen é altamente variável entre os indivíduos. Foi observada correlação positiva entre as concentrações plasmáticas e seminais do lopinavir, no momento vale (coeficiente de Spearman de 0,69, $p=0,003$), mas o mesmo não foi demonstrado no horário de pico. As razões para esta discrepância não ficaram esclarecidas, porém a penetração dos inibidores da protease no trato genital masculino é influenciada por inúmeros fatores, e ainda temos que levar em consideração a enorme heterogeneidade da população brasileira resultante da extensa mistura interétnica entre nativos, e as diferentes populações colonizadoras. Esta heterogeneidade pode ter importantes implicações farmacogenéticas^(59,60). Não temos conhecimento de nenhum estudo que tenha descrito a concentração intracelular das drogas dentro dos chamados reservatórios anatômicos, como é o sêmen. Entretanto, os anti-retrovirais agem intracelularmente e, por este motivo, talvez a concentração intracelular da droga seja o parâmetro mais importante a ser estudado. É possível que esta possa ser uma outra explicação para o fato de que, embora com concentrações de lopinavir muito baixas em plasma seminal, os pacientes estudados por Vergara e cols.⁽⁵⁵⁾ estivessem com a carga viral do HIV-1 abaixo do limite de detecção neste compartimento). Os resultados deste estudo devem ser interpretados levando-se em consideração algumas limitações do mesmo. Há dificuldades relacionadas aos métodos de medição e a interpretação dos níveis dos

anti-retrovirais no compartimento genital masculino como: a medida de droga livre versus total, o tempo decorrido desde a última dose da medicação, o tempo desde a última ejaculação e a falta de estudos sobre níveis intracelulares das drogas. Sendo o sêmen maior veículo de transmissão sexual do HIV-1⁽⁹⁾, há de ser considerada a importância do controle da replicação seminal do HIV-1 como uma das metas do tratamento anti-retroviral. Apesar das baixas concentrações seminais do LPV, os estudos já citados, evidenciaram altas taxas de supressão do HIV no sêmen. A carga viral do HIV-1 no sangue relaciona-se diretamente ao risco de transmissão, o que já foi bem estabelecido para transmissão vertical, parenteral e sexual^(3,61,62,63). É possível especular que esta redução seja mediada pela diminuição da quantidade do inóculo no compartimento genital no caso de transmissão sexual e da mãe para o filho. Deste modo, parece ser importante que o esquema terapêutico proposto seja capaz de reduzir as concentrações virais, não só no plasma, mas, também no compartimento genital. A baixa penetração dos inibidores de protease no sêmen pode levar a níveis não inibitórios destas drogas neste compartimento e, secundariamente permitir a seleção e transmissão de vírus resistentes.

FATORES LOCAIS

Circuncisão masculina

A circuncisão masculina é um dos principais fatores de proteção contra a infecção pelo HIV. Desde 1986 um efeito protetor já havia sido sugerido⁽⁶⁴⁾. Adicionalmente estudos epidemiológicos sugeriram que a maior prevalência de infecção por HIV em áreas da África devia-se à falta deste procedimento, raro nestas áreas e tão freqüente em outros países com baixa prevalência de infecção pelo HIV^(65,66). Há também evidências laboratoriais que células do prepúcio são particularmente susceptíveis à infecção pelo HIV⁽⁶⁷⁾. A circuncisão masculina também reduz a probabilidade de infecção por outras DSTs⁽⁶⁸⁾. Finalmente, ao menos um estudo randomizado, realizado com mais de 3000 participantes na África do Sul revelou uma proteção de em torno de 60% no grupo de homens submetidos ao procedimento⁽⁶⁹⁾.

Doenças sexualmente transmissíveis

A presença de uma doença sexualmente transmissível (DST) aumenta o risco de transmissão do HIV e a presença do HIV aumenta a duração dos sintomas das DSTs, conseqüentemente, aumentando o risco de transmissão destas. Esta relação já foi denominada de sinergismo epidemiológico⁽⁷⁰⁾. Infecção pelo herpes simplex, pela *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia sp* e *Haemophilus ducreii* foram associados a maiores concentrações de HIV em secreções genitais masculinas e / ou femininas^(71,72,73,74,75,76,77,78). Estes dados conferem plausibilidade biológica ao sinergismo citado acima.

Características específicas de mulheres

Entre os fatores associados à detecção local do HIV em

mulheres, estão o uso de contraceptivos orais, ectopia cervical, fase do ciclo menstrual e gravidez. A presença de sangue no trato genital está associada a um aumento local dos níveis de HIV-1⁽⁷⁹⁾. Estima-se que homens que têm relações sexuais com mulheres durante a menstruação tenham uma chance maior de contaminação do que aqueles que não o fazem⁽⁸²⁾. O ciclo menstrual pode acarretar alterações nas concentrações de HIV-1 no trato genital da mulher. Avaliação feita no lavado cérvico-vaginal e em células endocervicais (*cytobrush*), realizado por Reichelderfer e cols⁽⁸⁰⁾ revelou uma carga viral maior nestes espécimes no período menstrual e menor no período imediatamente posterior. Neste mesmo estudo as concentrações de HIV também foram maiores na fase lútea no fluido endocervical. A presença de atopia cervical e a gravidez são fatores associados a maiores concentrações de HIV no trato genital feminino⁽⁸¹⁾. Alguns estudos que avaliaram a relação entre o uso de contraceptivos orais e risco de transmissão sexual mostraram resultados contraditórios^(82,83,84). O método contraceptivo escolhido pela mulher tem óbvias associações com o risco de transmissão e aquisição do HIV. Por exemplo o uso consistente de preservativos reduz a transmissão do HIV em todas as direções. Já o uso de dispositivos intra-uterinos é citado como potencialmente associado a uma maior chance desta transmissão⁽⁸⁵⁾.

FATORES RELACIONADOS AO HIV

Como em qualquer doença transmissível, características do agente etiológico podem determinar uma maior ou menor probabilidade de transmissão do HIV. Não apenas as concentrações em trato genital, mas também o genótipo e o fenótipo do vírus podem estar associados a uma maior transmissibilidade. Entre estas características, discute-se a possibilidade de transmissibilidade diferente de subtipos^(86,87) e na característica que envolve a capacidade de formação de sincícios presente ou não^(88,89).

Compartimentalização do HIV no Trato genital e a importância para transmissão sexual

Apesar de haver evidências de que a carga viral seminal correlaciona-se com a carga viral plasmática, esta correlação é, em geral, moderada^(46,47,90). Evidências provenientes de um estudo⁽⁷⁾, que apontou a presença de um percentual de homens com HIV indetectável no plasma, porém detectável em secreções genitais e os de vários outros pesquisadores^(19,91,92,93,94) que demonstram discordância no seqüenciamento do HIV do sangue e secreções genitais, parecem apontar para a possibilidade de compartimentalização. Há também evidências de que o trato genital pode servir como reservatório para vírus resistente aos anti-retrovirais^(88,92,95,96). O estudo do grupo de Ghosh⁽⁹⁵⁾, por exemplo, coletou amostras pareadas de sangue e sêmen de 20 homens infectados pelo HIV que já haviam sido pesadamente expostos a TARV. O RNA do HIV do plasma sanguíneo (PS) e do plasma seminal (PSe) assim como o DNA proviral no PBMC e SNC foram quantificados e submetidos à teste de resistência genotípica. A análise filogenética

nos clones dos genes da protease foi utilizada para explorar a diversidade viral das quasiespecies. O encontro de cepas resistentes em 70% das amostras de sêmen analisadas e a diversidade da resistência genotípica, confirmaram a compartimentalização do HIV. Estudos adicionais para avaliar o potencial papel desta compartimentalização na transmissão sexual ainda são necessários.

FATORES AMBIENTAIS

Como descrito para todas as doenças transmissíveis, o ambiente em que os indivíduos têm contato com o agente infeccioso pode interferir com a maior probabilidade de transmissão do HIV. Como exemplo, aspectos culturais e econômicos podem afetar a escolha do método contraceptivo, facilitar a prostituição e o uso de drogas ilícitas, comportamentos estes que podem influenciar a transmissão sexual do HIV-1⁽⁹⁾. Decisões políticas e econômicas podem afetar o acesso a TARV, um dos fatores potencialmente associados à transmissão sexual do HIV⁽⁵⁰⁾.

Transmissão do HIV através de Sexo Oral

Vários estudos sugerem que o HIV pode ser transmitido por sexo oral^(97,98,99). Todas as suas formas, feleção (oropeniano), cunilingua (oro-vaginal) e anilíngua (oro anal) são formas comuns de contato sexual e, por vezes, tidas como seguras ou, até mesmo, como não sendo práticas sexuais. Em recente publicação do Centro de Controle de Doenças de Atlanta⁽¹⁰⁰⁾ é categoricamente descrito que o risco de contaminação pelo HIV através de sexo oral, deixou de ser um risco teórico e já é um risco documentado. Desta forma, cabe-nos orientar aos indivíduos sexualmente ativos que sexo oral não é sexo seguro. O risco pode ser reduzido pelo uso de proteção de barreira. Para feleção, está recomendado o uso de preservativos e para cunilingua e anilíngua, o uso de papel filme ou de preservativo cortado longitudinalmente.

CONCLUSÕES

A dinâmica da pandemia de HIV/AIDS é determinada por fatores biológicos, sociais e comportamentais não totalmente caracterizados. Algumas intervenções poderão estar associadas a uma redução da carga desta infecção no futuro. Certamente, o acesso a uma vacina preventiva segura e eficaz é o objetivo mais importante para esta redução.

Enquanto este objetivo não é alcançado, o reforço das intervenções preventivas já conhecidas e o desenvolvimento de novas estratégias para ampliar comportamentos de menor risco e diminuir o retorno à atividades de exposição ao HIV devem ser incentivadas. O incremento nas atividades de controle de outras DSTs, a facilitação do acesso aos preservativos assim como medidas que tornem seu uso mais aceitável são imperativos. Não menos importante é a manutenção e/ou implementação de medidas que reduzam a transmissão do HIV por outras vias (como controle de qualidade de sangue e derivados e fornecimento de seringas e

agulhas descartáveis para usuários de droga, entre outras), além dedesenvolvimento e disponibilização de outras formas preventivas de barreira, como microbicidas. O acesso universal ao tratamento ainda não é uma verdade e deve ser considerado, não só como medida terapêutica mas também como medida preventiva da disseminação da infecção. Precisamos encontrar um modo melhor de transmi-

tir as informações a população, já que o crescimento ininterrupto da epidemia nos aponta para uma possível falha na comunicação. A forma de apresentação e veiculação desta informação precisa levar em consideração as características sociais, religiosas e culturais. Novas intervenções como a profilaxia anti-retroviral pré-exposição (PREP) também devem ser avaliadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS/WHO – 2005 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) World Health Organization (WHO) http://www.who.int/hiv/epi-update2005_en.pdf
2. Cohen MS. HAART and Prevention of HIV Transmission. Conference Report. *Medscape HIV/AIDS* 8(2), 2002. ©2002 Medscape.
3. Quinn TC; Wawer MJ; Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai project Study group. *N. Engl J Med.* 2000; 342:921-929.
4. Quillent C, Oberlin E, Braun J et al. HIV-1-resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene. *Lancet.* 1998. Jan 3;351(9095):14-18.
5. Evans AS. Epidemiologic concepts and methods: In Evans AS, ed. *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*, 3rd Ed. New York: Plenum Medical Book Co, 1991, pp 3-49.
6. Gupta P; Mellors J; Kingsley L et al. High Viral Load in Semen of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Men at All Stages of Disease and Its Reduction by Therapy with Protease and Non nucleosided Reverse Transcriptase Inhibitors. *Journal of Virology* 1997; 71(8):6271-6275.
7. Vernazza PL; Troiani L; Flepp MJ et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *AIDS*; 2000. 14:117-121.
8. Operskalski EA, Stram DO, Bush MO et al. Role of viral load in heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 by blood transfusion recipients. *Transfusion Safety Study Group. Am J Epidemiol.*; 1997 146(8):655-651
9. Royce RA, Sena A, Cates W Jr et al.. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997; 336:1072- 1078.
10. Wolff H, The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertility & Sterility* 1995. 63:1143-1157.
11. Kashuba ADM; Dyer JR; Kramer LM et al. Antiretroviral-Drug Concentrations in Semen: Implications for Sexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother*; 1999. 43(8):1817-1826.
12. Levy JA. The transmission of HIV and factors influencing progression to disease. *Am J Med*, 1993; 95:86-100.
13. Vernazza PL, Eron JJ, Cohen Mset al. Detection and biologic haracterization of infectious HIV-1 in semen of seropositive men. *AIDS.* 1994. 8(9):1325.
14. Ho DD; Schooley RT; Rota TR et al. HTLV-III in semen and blood of healthy homosexual man. *Science* 1984; 226:451-453.
15. Zagury D; Leibovitch J; Safai B et al. HTLV-III in cells cultured from semen of two patients with AIDS. *Science* 1984; 226: 449-451.
16. Borzy MS; Connel RS; Kiessling AA. Detection of human immunodeficiency virus in cell-free seminal fluid. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1988; 1:419-424.
17. Levy JA. The transmission of AIDS: the case of the infected cell. *J Am Med Assoc* 1988; 259:3037-3038.
18. Mermin JH; Holodniy M; Katzrnstein DA et al. Detection of HIV DNA and RNA in semen by polymerase chain reaction. *J Infect Dis.* 1991; 164:769-772.
19. Byrn RA; Kiessling AA. Analysis of human immunodeficiency virus in semen: indications of a genetically distinct virus reservoir. *J Reprod immunol* 1998; 41:161-176.
20. Merigan TC. Use of PCR to measure HIV viral changes in drug- resistant genes in genital fluids. *J Reproductive Immunology.* 1998; 41:177-185.
21. Zhang H; Dornadula G; Beumont M et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1998; 339:1803-1809.
22. Tachet A; Dulioust E; Salmon D et al. Detection and quantification of HIV-1 in semen: identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission. *AIDS*; 1999. 13:823-831.
23. Dunne AL; Mitchell F; Allen KM et al. Analysis of HIV-1 viral load in seminal plasma samples. *J of Clin Virology* 2003; 26:239-245.
24. Hamed KA, Winers MA, Holodiny M e cols. Detection of human immunodeficiency virus type 1 in semen: effect of disease stage and nucleoside therapy. *J Infect Dis.* 1993; 167:798-802.
25. Pudney J, Oneta M, Mayer K et al. Pre-ejaculatory fluid as potential vector for sexual transmission of HIV-1. *Lancet* 1992;340 (8833):1470.
26. Bagasra O, Freund M, Weidmann J, Harley G. Interaction of human immunodeficiency virus with human sperm in vitro. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1988;1(5):431-435.
27. Van Voorhis BJ, Martinez A, Mayer K, Anderson DJ. Detection of human immunodeficiency virus type 1 in semen from seropositive men using culture and polymerase chain reaction deoxyribonucleic acid amplification techniques. *Fertil Steril.* 1991;55(3):588-594.

28. Quayle AJ, Xu C, Tucker L, Anderson DJ. The case against an association between HIV-1 and sperm: molecular evidence. *J Reprod Immunol*. 1998;41(1-2):127-136. Review.
29. Semprini, AE et al. Sperm washing, use of HAART and role of elective Caesarean section. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2004;16(6):465-470.
30. Coombs RW, Wright DJ, Reichelderfer PS et al. Variation of human immunodeficiency virus type 1 viral RNA levels in the female genital tract: implications for applying measurements in individual women. *Clin Infect Dis* 2001;184:1187-1191.
31. Shepard RN, Schock J, Robertson K et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in different biological compartments. *J Clin Microbiol* 2000; 38(4):1414-1418.
32. Di Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV, 1994. *N Engl J Med* ;331(6):341-346
33. Leynaert B; Downs AM; de Vincenzi I. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: variability of infectivity through the course of infection. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *Am J Epidemiol*. 1998; 148:88-96.
34. Wawer MJ, RH Gray, Sewankambo NK , Serwadda D, Layendecker O, Kiwanuka N et al. Rates of HIV transmission per coital act by stage of HIV-1 infection in Rakai, Uganda. 2005. *J Infect Dis* 191(9) 1403-1409.
35. Pilcher CD, Price MA, Hofman IF, Galvin S, Martinson FEA, Kazembe PN, et al. Frequent detection of acute primary HIV infection in men in Malawi. *AIDS* 2004 ;18 (3) 517-524.
36. Schon T, Wolday D, Elias D et al. Kinetics of sedimentation rate, viral load and TNF-alpha in relation to HIV co-infection in tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006; 100(5):483-488. Epub 2005 Oct 20.
37. Carvalho, A.P. de et al. Vacinação contra influenza em crianças infectadas pelo HIV: alterações imunológicas e na carga viral. *J. Pediatr (Rio J)*, 2003; 79 (1):29-40.
38. Berlier W et al. Amount of seminal IL-1beta positively correlates to HIV-1 load in the semen of infected patients. *J Clin Virol*, 2006; 36(3):204-207.
39. Dean M et al.. Genetic Restriction of HIV-1 Infection and Progression to AIDS by a Deletion Allele of the CKR5 Structural Gene. *Science*, 1996 273(5283):1856 – 1862.
40. Samson M et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* ,1996;382:722-725.
41. Yamada T, Iwamoto A. Comparison of proviral accessory genes between long-term nonprogressors and progressors of HIV type 1 infection. *Arch Virol*, 2000; 145:1021-1027.
42. Lum JJ et al. Vpr R77Q is associated with long-term nonprogressive HIV infection and impaired induction of apoptosis. *J Clin Invest*,2003 ; 111:1547-1554.
43. Rodes B, Toro C, Paxinos E et al. Differences in disease progression in a cohort of long-term non-progressors after more than 16 years of HIV-1 infection. *AIDS*. 2004;18(8):1109-16.
44. Zhu T et al. Persistence of extraordinarily low levels of genetically homogeneous human immunodeficiency virus type 1 in exposed seronegative individuals. *J Virol.*, 2003 ;77(11):6108-16
45. ChaKraborty H; Sem PK; Helms RW et al. Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. *AIDS*. 2001; 15:621-627.
46. Barroso PF; Schechter M; Gupta P et al. Effect of Antiretroviral Therapy on HIV Shedding in Semen. *Ann Intern Med*. 2000; 133:280-284.
47. Vettore MV, Schechter M, Melo MF, Boechat LJ, Barroso PF. Genital HIV-1 viral load is correlated with blood plasma HIV-1 viral load in Brazilian women and is reduced by antiretroviral therapy. *J Infect*. 2006 ;52(4):290-3. Epub 2005 Jul 20.
48. Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, Wright TC, Schinazi RF, Evans-Strickfaden T, Bush TJ, Schnell C, Conley LJ, Clancy KA, Ellerbrock TV. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis* 1999; 179(4):871-82.
49. Fang CT, Hsu HM, Twu SJ et al. Decreased HIV transmission after a policy of providing free access to highly active antiretroviral therapy in Taiwan. *J Infect Dis*. 2004;190(5):879-85. Epub 2004 Jul 22.
50. Montaner JS, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndall M, Levy AR, Harrigan PR, The case of expanding access to highly active anti-retroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet* 2006; 368:531-536
51. Barroso PF, Schechter M, Gupta P et al. Adherence to antiretroviral therapy and persistence of HIV RNA in semen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 1;32(4):435-40.
52. Chen SC et al., 2006. Analysis of the influence of therapy and viral suppression on high-risk sexual behaviour and sexually transmitted infections among patients infected with human immunodeficiency virus in Taiwan. *Clin Microbiol Infect.* ;12 (7):660-665.
53. Zhang H, Dornadula G, Beumont M et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1998;339(25):1803-9.
54. Taylor S; Pereira AS. Antiretroviral drug concentrations in semen of HIV-1 infected men. *Sex Transm Infect* 2001; 77(1):4-11.
55. Vergara T, Suarez-Kurtz G, Schechter M, Cerbino-Neto J, Barroso PF. Limited Penetration of Lopinavir and Ritonavir in the Genital Tract of Men Infected with HIV-1 in Brazil. *Ther. Drug Monit*; 2006; 28 (2): 175-179.
56. Sankatsing SU, Droste J, Burger D, Van Praag RM, Jurriaans S, Lange JM, Prins JM. Limited penetration of lopinavir into seminal plasma of HIV-1-infected men. *AIDS*. 2002 Aug 16; 16(12):1698-700.
57. Lafeuillade A; Solas C; Chadapaud S et al. HIV-1 RNA Levels, Resistance and Drug Diffusion in Semen Versus Blood in Patients Receiving a Lopinavir-Containing Regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.*; 2003. 332(4):462-464.
58. Solas C; Lafeuillade A; Halfon P et al. Discrepancies between Protease Inhibitor Concentrations and Viral Load in Reservoirs and Sanctuary Sites in Human Immunodeficiency. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003. 47:238-243.
59. Reis MAS; Suarez-Kurtz G. Thiopurine methyltransferase phenotypes and genotypes in Brazilians. *Pharmacogenetics*, 2003; 13: 371-373
60. Suarez-Kurtz G. Pharmacogenomics in admixed populations: the Brazilian Pharmacogenetics/pharmacogenomics network-REFARGEN. *Pharmacogenom. J*. 2004 ; 4: 347-348.
61. Busch MP; Operskalski EA; Mosley JW et al. Factors influencing human immunodeficiency virus type 1 transmission by blood transfusion. Transfusion Safety Study Group. *J Infect Dis.*, 1996; 174(1):26-33.
62. Garcia PM; Kalish LA; Pitt J et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med.*, 1999; 341(6):394-402.
63. Mofenson LM; Lambert JS; Stiehm ER et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*; 1999. 341(6): 385-93.
64. Fink AJ. A possible explanation for heterosexual ale infection with HIV. *N Engl J Med* 1986,1986; 315:1167
65. Bongaarts J, Reining P, Way P, Conant F. The relationship between male circumcision and HIV infection in African populations. *Aids*, 1989; 3: 373-377.66. Moses S, Bradley JE, Nagelkerke NJ, Ronald AR, Ndinya-Achola JO, et al. Geographical patterns of male circumcision practices in Africa: Association with HIV seroprevalence. *Int J Epidemiol*, 1990; 19: 693-697.
67. McCoombe SG & Short RG. AIDS. Potential HIV-1 target cells in the human penis. *AIDS*, 2006; 20(11):1491-1495
68. Weiss HA, Quigley MA, Hayes RJ (2000) Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Aids* 14: 2361-2370.
69. Avert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, et al. Randomized, Controlled Intervention Trial of Male Circumcision for Reduction of HIV Infection Risk: The ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*, 2005; 2(11): e298
70. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis.*, 1992;19(2):61-77. Review.
71. Ghys PD, Fransen K, Diallo MO et al. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*, 1997 ;11(12):F85-93.
72. Kreiss J, Willerford DM, Hensel M et al. Association between cervical inflammation and cervical shedding of human immunodeficiency virus DNA. *J Infect Dis.*, 1994;170(6):1597-601.
73. Schacker T, Ryncarz, Goddard J et al. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA*. 1998 ;280(1):61-6.

74. Moss GB, Overbaugh J, DE Vange DM et al. Human Immunodeficiency virus DNA in urethral secretions in men: association with gonococcal urethritis and CD4 depletion. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 172:1469-1474
75. Cohen 1997 Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC, Zimba D, Vernazza PL, Maida M, Fiscus SA, Eron JJ Jr. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDS CAP Malawi Research Group. *Lancet*. 1997 Jun 28;349(9069):1868-73. Eron JJ Jr, Gilliam B, Fiscus S et al. HIV-1 shedding and chlamydial urethritis. *JAMA*. 1996;275(1):36.
77. Mayaud P et al. Risk assessment and other screening options for gonorrhoea and chlamydial infections in women attending rural Tanzanian antenatal clinics. *Bull World Health Organ*, 1995; 73(5): 621-630.
78. Chaisilwattana P et al. Chlamydial and gonococcal cervicitis in HIV-seropositive and HIV-seronegative pregnant women in Bangkok: prevalence, risk factors, and relation to perinatal HIV transmission. *Sex Transm Dis*, 1997;24 (9):595-502.
79. Hart CE et al. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis*, 1999; 179(4):871-882.
80. Reichelderfer PS et al. Effect of menstrual cycle on HIV-1 levels in the peripheral blood and genital tract. WHS 001 Study Team. *AIDS* 2000; 14(14):2101-2107.
81. Clemetson DB, Moss GB, Willerford DM et al. Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya. *JAMA*. 1993;269(22):2860-2864.
82. Daly CC, Helling-Giese GE, Mati JK, Hunter DJ. Contraceptive methods and the transmission of HIV: implications for family planning. *Genitourin Med*. 1994;70(2):110-117. Review.
83. Guimaraes MD, Munoz A, Poschi-Pinto C, Castilho EA. HIV infection among female partners of seropositive men in Brazil. Rio de Janeiro Heterosexual Study Group. *Am J Epidemiol*. 1995 ;142(5):538-547.
84. Sinei SK et al. Contraceptive use and HIV infection in Kenyan family planning clinic attenders. *Int J STD AIDS*, 1996;7(1):65-70.
85. Lazzarin A et al. Man-to-woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behavior, man's infectiousness, and woman's susceptibility. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Arch Intern Med*.,1991 ;151(12):2411-6. Erratum in: *Arch Intern Med* 1992 Apr;152(4):876.
86. Soto-Ramirez LE, Renjifo B, McLane MF, Marlink R, O'Hara C, Sutthent R et al. HIV-1 Langerhans Cell Tropism Associated with Heterosexual Transmission of HIV. *Science*, 1996; 271 (5253): 1291-1293.
87. Essex M et al, 1997. Genetic variation within human immunodeficiency viruses generates rapid changes in tropism virulence, and transmission. *Leukemia*;11(3):93-94.
88. Zhu T et al. Genetic Characterization of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Blood and Genital Secretions: Evidence for Viral Compartmentalization and Selection during Sexual Transmission. *J. Virol*,1996;70(5):3093-3107.
89. Wang FS et al. Population survey of CCR5 delta32, CCR5 m303, CCR2b 64I, and SDF1 3'A allele frequencies in indigenous Chinese healthy individuals, and in HIV-1-infected and HIV-1-uninfected individuals in HIV-1 risk groups. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003; 32 (2):124-30
90. Coombs RW, Speck CE, Hughes JP, Lee W et al. Association between culturable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 RNA levels in semen and blood: evidence for compartmentalization of HIV-1 between semen and blood. *J Infect Dis* 1998; 177(2):320-30.
91. Delwart EL, Mullins JI, Gupta P et al. Human immunodeficiency virus type 1 populations in blood and semen. *J Virol* 1998; 72: 617-623
92. Eron JJ, Vernazza PL, Johnston DM et al. Resistance of HIV-1 to antiretroviral agents in blood and seminal plasma: implications for transmission. *AIDS* 1998; 12:F181-9
93. Gupta P, Leroux C, Patterson BK, et al.. Human immunodeficiency virus type 1 shedding pattern in semen correlates with the compartmentalization of viral Quasi species between blood and semen. *J Infect Dis*.,2000; 182(1):79-87. Epub 2000 Jun 29.
94. Paranjpe S; Craigo J; Patterson B. Subcompartmentalization of HIV-1 quasispecies between seminal cells and seminal plasma indicates their origin in distinct genital tissues. *AIDS Res Hum Retroviruses*; 2002. 18(17):1271-80.
95. Ghosn J et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*, 2004; 18(3):447-457.
96. Tirado G et al. Differential evolution of cell-associated virus in blood and genital tract of HIV-infected females undergoing HAART. *Virology*,2005; 334(2):299-305.
97. Spitzer P, Weiner NJ. Transmission of HIV infection from a woman to a man by oral sex (letter). *N. Engl J Med*, 1989; 320:251.
98. Keet PM, Albrecht Van Lent IV, Sandfort TG, Coutinho RA, Van Griensven GJ. Oral genital sex and the transmission of HIV among homosexual men. *AIDS*, 1992; 6: 223-226.
99. Berrey M, Shea T. Oral sex HIV transmission (letter). *JAIDS* 1997; 475.
100. Preventing the Sexual Transmission of HIV, the Virus that Causes AIDS. What you should know about Oral Sex. CDC HIV/AIDS Update. Dezembro, 2000 http://www.cdc.gov/search_do?action=search&queryText=Hiv+oral+sex&x=10&y=11

DESTAQUES DO 12TH INTERNATIONAL BIOINFORMATICS WORKSHOP ON VIRUS EVOLUTION AND MOLECULAR EPIDEMIOLOGY

Por Elcio Leal, PhD

SITE: [HTTP://WWW.KULEUVEN.AC.BE/AIDSLAB/VEME.HTM](http://www.kuleuven.ac.be/aidslab/veme.htm)

O 12th workshop de evolução viral e epidemiologia molecular (IVEME) que ocorreu em Atenas entre 11 de 15 de setembro é o evento mais significativo na área de evolução viral. Este evento tradicionalmente apresenta em primeira mão novas ferramentas e aplicação de novas metodologias na análise de seqüências de DNA viral. Além do mais, são ministradas palestras por pesquisadores de alto nível onde são expostos as aplicações de diversos métodos em virologia. Por fim, os participantes expõem seus estudos preliminares, sendo que muitos são publicados em revistas de alto impacto, como por exemplo no Journal Virology.

Nesta edição do IVEME, entre os diferentes trabalhos apresentados alguns merecem ser discutidos. Na área de aplicação de métodos destaca-se o trabalho de pesquisadores Belgas mostrando resultados interessantes com o uso do método dos grafos no estudo de populações de fagos. Nessa mesma linha, pesquisadores Alemães usaram estatística Bayesiana para estudar a distribuição de proteínas transmembrana em bacteriófagos.

Indo para estudos mais relacionados com o entendimento da evolução viral, podemos destacar alguns trabalhos feitos com o HIV. Assim, diversos estudos exploraram a diversificação, caracterização molecular e prevalência do HIV em diferentes países. Por exemplo, estudos em Portugal caracterizaram o genoma completo do HIV-1 do subtipo G. Na Romênia, pesquisadores estudaram genomas completos do HIV-1 do subtipo F e mostraram que este subtipo teve origem monofiletica nesse país e que possivelmente isso ocorreu devido a contaminação de bolsas de sangue. Da mesma forma um estudo feito em Taiwan caracterizou a forma recombinante CRF07_BC em usuários de drogas injetáveis. Na Bulgária, um estudo similar mostrou uma prevalência alta de 33% da forma recombinante CRF01_AE. No Brasil um estudo feito na região central do país mostrou uma frequência de 16 % de formas recombinantes entre os subtipos BF. Estes estudos, apesar de prospectivos, são bastante importantes pois caracterizam os subtipos e formas circulantes em diversas regiões geográficas. As implicações desses estudos são fundamentais para o entendimento global da disseminação do HIV-1.

Outro estudo clínico feito na Itália mostrou que em pacientes submetidos ciclicamente ao esquema de interrupção estruturada do tratamento (STI) a diversificação do HIV na primeira STI é determinante para o andamento da infecção.

Outros trabalhos exploraram aspectos mais básicos da evolução do HIV-1, por exemplo, um estudo feito na Holanda avaliou a co-evolução do HIV-1 em pacientes onde o variante X4 surge nas fases tardias (variante que usa preferencialmente o co-receptor celular CXCR4). Esse estudo mostrou que tanto o X4 quanto o variante R5 (encontrado no início da infecção e que usa preferencialmente o receptor CXCR5) estão constantemente sob pressão seletiva intensa para otimizar o reconhecimento dos respectivos co-receptores. Outro estudo feito na Itália mostrou que existe uma relação entre a hipermutação induzida pela APOBEC e a necessidade da integridade do gene vif do HIV-1 em pacientes não progressores (LTNP). Outro grupo de pesquisadores na Itália sugere que existem "hotspots" de recombinação na região N terminal da protease do HIV-1 e que isso provavelmente tem um efeito positivo no fitness do vírus. Ainda na área de pesquisa básica, alguns pesquisadores na Suécia mostraram que o excesso de mutações G para A (comumente encontradas em seqüências hipermutadas) pode afetar nos resultados nas estimativas de parâmetros populacionais e induzir vieses nas inferências filogenéticas.

Na linha de epidemiologia, pesquisadores de Cuba e da Inglaterra sugerem que o intervalo de transmissão (contato entre indivíduos) do HIV-1 é um fator importantíssimo que pode afetar as inferências filogenéticas em estudos de “clusters” epidemiológicos.

Na área de pressão evolutiva em decorrência da pressão do sistema imunológico, destaca-se um estudo feito na Holanda mostrando que a aquisição de mutações que conferem escape da resposta imune depende de um balanço entre a diversidade do HLA e o impacto dessas mutações no “fitness” do HIV-1. Nessa área ainda destaca-se o trabalho extensivo de pesquisadores Ingleses mostrando o processo adaptativo do HIV-1 aos diferentes tipos de HLA em trabalhadoras do sexo no Quênia. Por fim, um estudo feito por um grupo de pesquisadores ingleses estudou detalhadamente a dinâmica evolutiva do HIV-1 em uma coorte entre 1996 e 2006.

Além do HIV outros trabalhos muito interessantes merecem ser citados. Na Bélgica um grupo de pesquisadores está estudando em larga escala a origem do subtipo 5a do HCV, os resultados prévios indicam que este subtipo teve origem no Sul da África e que a expansão na Europa deveu-se ao uso de material contaminado durante transfusões de sangue no início do século 20. Ainda com o HCV, um grupo de pesquisadores Alemães está desenvolvendo um replicon recombinante do HCV, para estudar o mecanismo de recombinação desse vírus. Por fim, um grupo de pesquisadores da Suécia e do Iran está usando ferramentas de filogenética para estudar a origem de mutantes do HBV que possuem uma dupla mutação no promotor do vírus.

Muitos desses trabalhos citados são altamente relevantes e certamente serão públicos nas principais revistas de divulgação científica em virologia nos próximos meses.

Werner, Maria Luiza Falci

Alterações metabólicas e de distribuição de gordura corporal em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/AIDS em uso de drogas antiretrovirais de alta potência

Rio de Janeiro; s.n; 2005. xxiv,145 p.

Tese apresentada a Instituto Fernandes Figueira para obtenção do

Grau: Mestre.

Resumo

O objetivo deste estudo foi investigar a síndrome da lipodistrofia (SLD) em crianças e adolescentes infectados com HIV tratados com Highly Active Antiretroviral Therapy-HAART (terapia antiretroviral de alta potência). Foram estudadas 27 crianças e 19 adolescentes, em uso de HAART, atendidas no ambulatório de Doenças Infecciosas em Pediatria do Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz. Foram realizadas dosagens de colesterol total (Col-T), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), triglicerídeos (TG), teste de tolerância à glicose (TTOG) e avaliados a alteração de distribuição de gordura corporal e estado nutricional (EN). O estado nutricional foi avaliado por parâmetro antropométrico de acordo com o critério da WHO, 1995. Foram investigados os fatores de risco predisponentes para a dislipidemia: consumo alimentar pelo questionário de frequência semiquantitativa, história familiar de risco cardiovascular e prática de atividade física. O nível de significância estatística foi o p-valor igual 0,05. Os resultados mostraram maior prevalência de alteração lipídica do que de conformação corporal e maior alteração nos níveis de HDL-c e TG nas crianças e HDL-c nos adolescentes. O EN foi adequado na maioria da população do estudo. A carga viral, tempo de exposição e o tipo de HAART não foram estatisticamente significantes em relação aos lipídios séricos. O TTOG foi normal em toda população estudada. As alterações metabólicas e a alteração de distribuição de gordura corporal foram mais encontradas naqueles com categoria clínica moderada e grave e independente da categoria imunológica. A maior ingestão de gordura saturada e colesterol foi estatisticamente significativa para

os níveis de LDL-c que foi mais elevado nos adolescentes. A prática de atividade física foi estatisticamente significativa quando associada ao nível de HDL-c nos adolescentes com níveis alterados para os mais sedentários. O estudo mostrou que crianças e adolescentes apresentaram dislipidemia e alteração da distribuição da gordura corporal; por isso o acompanhamento dessas alterações é necessário, devido as suas consequências na qualidade de vida e sobrevida destes pacientes. (AU).

Leite, Luísa Helena Maia.

Bases para o planejamento de estratégias de educação em segurança sanitária alimentar para portadores de HIV/AIDS ambulatoriais

Rio de Janeiro; s.n; 2006. xii, 140 p. ilus, tab.

Tese apresentada a Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Grau: Doutor

Resumo

Os propósitos deste estudo foram avaliar os conhecimentos, as percepções e práticas sobre segurança alimentar entre nutricionistas e portadores de HIV/AIDS ambulatoriais, visando o planejamento de estratégias educacionais para prevenir doenças transmitidas por alimentos (DTA). O modelo educacional PRECEDE-PROCEED, foi usado para identificar os fatores comportamentais e não comportamentais relacionados ao problema de saúde. O estudo foi conduzido em 14 unidades públicas de saúde, localizadas no Rio de Janeiro. Questionários validados em torno de cinco temas (contaminação cruzada, higiene pessoal e ambiental, controle de temperaturas e controle de alimentos de fontes inseguras) foram aplicados para 26 nutricionistas e 444 portadores de HIV/AIDS para o diagnóstico educacional. A análise dos fatores predisponentes mostrou para nutricionistas e pacientes: baixo nível de conhecimentos sobre segurança alimentar (< 50 por cento de acertos); baixa prevalência de aconselhamento em segurança alimentar (42 por cento) e alta prevalência de falhas de segurança alimentar, entre os pacientes,

tais como: somente 16,2 por cento higienizam vegetais crus com solução de hipoclorito; 77 por cento nunca fervem a água para consumo; 64,0 por cento descongelam as carnes à temperatura ambiente e 30 por cento consumiram alimentos de risco, nos últimos 6 meses. Os fatores facilitadores ou barreiras revelaram falta de motivação, baixa percepção de risco e baixa auto-eficácia sobre segurança alimentar e HIV/AIDS. Os fatores de reforço revelam que 71 por cento dos pacientes, nunca receberam informações sobre segurança alimentar nas consultas hospitalares. Os resultados sugerem a necessidade da implementação de estratégias educacionais, tais como: a educação continuada de profissionais de saúde sobre segurança alimentar e o desenvolvimento de habilidades para motivar a educação em segurança alimentar de pessoas imunodeprimidas.(AU).

Daniella Ferraz Cerqueira.

Orientadora: Gloria Fernanda Barbosa de Araújo Castro.

Prevalência de Candida spp isoladas da saliva de crianças infectadas pelo HIV e sua correlação com manifestações bucais e imunossupressão. Rio de Janeiro, 2005. Dissertação (Grau: Mestrado em Odontologia, área de concentração em odontopediatria) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

Resumo

O objetivo foi avaliar a prevalência oral de Candida sp de crianças infectadas pelo HIV comparando com irmãos não infectadas e verificar a relação desta prevalência com manifestações orais, estado imunológico e uso de antiretrovirais. Amostras de saliva total estimulada foram coletadas de 65 crianças infectadas pelo HIV (G1) e 40 soronegativas (G2), seguida da obtenção de manifestações orais (MO), índices de cárie e lesões dentinárias (D+). As amostras foram semeadas em CHROMagar Candida® e placas com crescimento positivo (C+) foram classificadas em leve, moderado e forte. Isolados clínicos foram identificados por assimilação e fermentação de açúcares (sistema API 20C). Os dados foram analisados utili-

zando-se Teste do Quiquadrado, Mann Whitney e correlação de Spearman. O G1 teve 80% de C+ e G2 60%, ($p=0,03$). Ausência da terapia antiretroviral e HAART aumentaram probabilidade de C+. Contudo, estado imunológico, presença de AIDS e história de candidíase (OC) recorrente não influenciaram no C+. Observaram-se culturas mistas em G1/G2: C. albicans foi a mais prevalente em G1/G2, sendo maior em G1 ($p<0,05$), e a C. parapsilosis maior em G2 ($p<0,05$). Baixas prevalências de MOs foram encontradas: 10,7% de OC, 4,6% de aumento de parótida e infecção herpética. Constataram-se associação entre média de D+ e C+ e correlação positiva entre D+ e classificação de C+ ($p<0,05$). Conclui-se que crianças do G1 foram significativamente mais colonizadas por Candida spp que as do G2, sendo a C. albicans mais prevalente em G1/G2. Ausência de terapia anti-retroviral e HAART, e lesões cariosas em dentina podem ter influenciado no isolamento de Candida spp.

Denise Cotrim da Cunha

Orientadoras: Susie Andries Nogueira e Maria Angélica Arpon Marandino Guimarães

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HTLV-I EM GESTANTES INFECTADAS E NÃO INFECTADAS PELO HIV DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO

Resumo da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ,

Grau: Mestre em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias).

Resumo

A partir do acompanhamento de uma coorte prospectiva de gestantes infectadas pelo HIV em um centro de referência da cidade do Rio de Janeiro, decidiu-se avaliar a frequência de infecção pelo HTLV-I e a taxa de transmissão vertical deste retrovírus, entre 2001 e 2003. Todas as gestantes foram submetidas à realização de sorologia para HTLV-I (ELISA e Western blot) como parte do pré-natal; receberam terapia anti-retroviral

de acordo com a contagem de linfócitos T CD4⁺ e carga viral de admissão; e, foram orientadas para não amamentar seus filhos, sendo garantido o fornecimento gratuito de leite artificial. Como grupo controle, foram utilizados soros de gestantes não infectadas pelo HIV, atendidas em trabalho de parto em maternidades públicas do município do Rio de Janeiro, entre fevereiro e outubro de 2000. As freqüências de infecção pelo HTLV-I foram de 1,2% (2/169) entre as gestantes infectadas pelo HIV, e de 0,8% (5/629) entre os soros HIV negativos (IC 95%=0,05-0,24). Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p>0,05$). Ambas gestantes co-infectadas tiveram diagnóstico de doença sexualmente transmissível durante o pré-natal. Tanto a infecção pelo HTLV-I quanto pelo HIV foi afastada nas duas crianças expostas. Uma gestante era co-infectada pelo HIV e pelo HTLV-II. A taxa de transmissão vertical do HIV nesta coorte foi de 0,6% (1/169). Este é o primeiro estudo de prevalência de infecção pelo HTLV-I em gestantes na cidade do Rio de Janeiro, sendo que as freqüências encontradas foram semelhantes às de áreas endêmicas.

Gismari Miranda da Silva

Orientador: Silveira, Fernando Ricardo Xavier da

Adesão, produção de exoenzimas, sensibilidade a toxinas Killer e a antifúngicos de cepas de *Candida dubliniensis* isoladas de pacientes HIV positivos

Unidade: Faculdade de Odontologia (FO)

Área de concentração: Diagnóstico Bucal

Tese de Mestrado

Resumo Original

Candida dubliniensis é uma espécie descrita como fenotipicamente semelhante a *Candida albicans*. Desde sua descrição, em 1995, em Dublin, Irlanda, por Sullivan et al, inúmeros relatos sobre esta levedura são encontrados com o objetivo de se conhecer a origem desta espécie, bem como distinguir as semelhanças e diferenças que existem entre elas. Alguns autores têm observado que esta levedura apresenta resistência a alguns antifúngicos, mais utilizados na prática médica,

principalmente sob o ponto de vista imunológico, caso dos portadores de HIV. A gênese do processo de infecção se mostra pouco conhecida. A capacidade de adesão a superfície celular e a produção de exoenzimas são fatores determinantes para o desencadeamento da infecção. A susceptibilidade a toxinas Killer necessita ser estudada, pois permite determinar um significativo número de tipos sensíveis de cepas de leveduras. Frente ao exposto, buscamos avaliar o comportamento desta espécie por meio da pesquisa de capacidade de adesão, produção de proteinase e fosfolipase, susceptibilidade a toxinas Killer e resistência a antifúngicos. O ensaio de adesão foi fortemente aderente para a amostra padrão ATCC 777, e aderente para os demais isolados. A atividade enzimática para produção de proteinase mostrou-se se fortemente positiva para a amostra padrão ATCC 777, amostra ATCC 778, CD 07 e CD 14 de *C. dubliniensis*. Entre os isolados presuntivos de *C. dubliniensis* 1 (038), positivo e nos demais 013, 058, 096 e 107, não se observou atividade enzimática. Para a produção de fosfolipase não houve um comportamento distinto entre as amostras de *C. dubliniensis* e os isolados presuntivos. Nenhuma amostra deixou de produzir esta enzima. Os testes de sensibilidade das amostras frente às cepas padrão produtoras de toxinas Killer mostraram dois biótipos diferentes. Os mais freqüentes foram 888 e 688 do total dos 9 isolados estudados. O isolado biótipo 688 (ATCC- 777) de *C. dubliniensis* foi sensível a toxina K2. As demais amostras de *C. dubliniensis*, bem como os isolados presuntivos apesar de serem provenientes de indivíduos HIV+ foram resistentes a K2 e à todas as demais toxinas. Em relação à pesquisa de resistência a antifúngicos, as amostras e isolados presuntivos de *C. dubliniensis* utilizando se o E-test, foram sensíveis a família dos azóis com valores de CIM de 0.002-1.0 mg/ml e para Anfotericina B os valores de CMI estavam entre 0.002-0.032. As condições desse estudo permitimo-nos comentar que excetuando a amostra padrão ATCC 777 que teve comportamento distinto em relação às demais amostras, identificadas por genotipagem, como *C. dubliniensis* e isolados presuntivos, todas apresentaram um comportamento semelhante entre si. Estudos com um maior número de amostras de *C. dubliniensis* e utilizando-se esses testes ainda são necessários para elucidar se realmente existe

um comportamento fenotípico diferencial dessa levedura em relação a *C. albicans*.

Rita de Cassia Brandão Bertazzoli

Orientador: Esther Goldenberg Birman

Estudo do desenvolvimento dentário de crianças portadoras de HIV através de exame clínico e radiográfico

Unidade: Faculdade de Odontologia (FO)

Tese de Doutorado

Resumo Original

Esta pesquisa teve como objetivo verificar se existe relação entre o uso de terapia anti-retroviral por crianças portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) contaminadas

pela via vertical e a ocorrência de alterações de desenvolvimento da dentição permanente detectáveis radiograficamente. Foram avaliadas 76 crianças com idades entre 4 anos e um mês e 12 anos e 11 meses que foram distribuídas em 2 grupos: (1) 46 crianças portadoras do HIV em uso de terapia anti-retroviral; (2) 30 crianças sem a infecção. As crianças foram submetidas a radiografias panorâmicas para a avaliação dos estágios de calcificação dentária e através de exame clínico foi avaliada a frequência de erupção dos dentes permanentes em ambos os grupos. Os resultados obtidos não mostraram diferença estatisticamente significativa nos estágios de calcificação ($p=0,051$) e na frequência de erupção dos dentes permanentes ($p=0,18$), indicando que o uso de anti-retrovirais não interfere no desenvolvimento dentário de crianças portadoras do HIV adquirido pela via vertical.

