

Terça-feira , 21 de novembro de 2006.

Professor Moisés.

HIV

A Pandemia do HIV surgiu no início da década de 80. Nesta época foi identificado um caso que apresenta sinais e sintomas incomuns: a doença foi marcada por uma grande imunossupressão associada a uma série de infecções oportunistas até então não observadas frequentemente → P. carinii, toxoplasma. E também algumas manifestações comuns o Sarcoma de Kaposi.

Poucos anos depois do início da descrição desses casos, Gallo (americano) e Montagny (francês) conseguiram, independentemente, isolar e identificar o vírus. Observaram que os vírus apresentavam uma grande semelhança com retrovírus identificados em macacos.

Existem várias teorias sobre como esses vírus poderiam ter sido originados.

O HIV só teve essa conotação histórica:

- Surgiu numa época em que o mundo estava muito bem equipado tecnologicamente e com grande conhecimento. Possibilitou descoberta rápida e o desenvolvimento de retrovirais que possibilitou o controle da doença (não relacionado com a eliminação da doença).

- As entidades governamentais tiveram um papel importante junto com as campanhas governamentais de controle da doença. Exceto na África.

O Brasil é um exemplo mundial: organização de controles nacionais e estaduais, centros de referência de apoio aos DST/AIDS. Política para conseguir recursos e financiamentos do banco mundial para implantar medidas que causaram impacto no cenário nacional.

O Brasil oferece diagnóstico e todos os retrovirais gratuitamente.

Houve uma mudança de comportamento. Os conservadores foram afetados: propagandas de preservativos eram proibidas em estádios de futebol.

No início a incidência era muito maior nos profissionais do sexo: sobretudo em homossexuais, travestis, prostitutas. Também pacientes que sofreram transfusão sanguínea.

Hoje em dia, há uma inversão: há um número muito maior de mulheres e heterossexuais do que havia no passado.

O que é AIDS: doença infecciosa crônica e progressiva que leva a destruição do sistema imunológico. Caracterizada por alta carga viral e diminuição do número de linfócitos T CD4. Cerca de 47 milhões de pessoas no mundo foram infectadas desde o início da epidemia. Atualmente, a AIDS é uma das principais causas de morte entre pessoas entre 25-44 anos.

O que causa AIDS: o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) , que ataca o sistema imune, e deixa o hospedeiro vulnerável a infecções e tumores.

Quais são os sintomas típicos da AIDS: bactérias, fungos, protozoários e vírus que normalmente não causam doenças severas em indivíduos saudáveis podem ser fatais em indivíduos com AIDS.

Como é transmitida: o HIV pode ser encontrado em saliva, lágrimas, tecido nervoso, sangue, sêmen, secreção vaginal e leite materno. Mas, apenas sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno estão comprovadamente associados à transmissão.

Existem várias teorias de que como surgiu o vírus do HIV:

O HIV pertence à família dos Lentivirus (vírus lento). Espécie: vírus da imunodeficiência imuna.

Apresenta uma homologia com o vírus da imunodeficiência de símios. Essa homologia ocorre com o macaco verde africano.

A teoria mais aceita é a teoria do caçador.

Existem 2 tipos de HIV:

Tipo I: ocorre com maior frequência em todo mundo.

Tipo II: menos virulento. Apresenta uma história natural mais longa (cerca de 30 anos) e ocorre em algumas regiões da África. Homologia com o SIV é de 75-80%

Homologia entre HIV-1 e HIV-2: 40-50%.

Pode-se especular que ele pode ter surgido a partir de um vírus de origem de símios.

O HIV-1 é dividido em alguns subtipos genéticos:

N-new

O-outlier

M-major (11 subtipos de A-K)

A evolução da doença por HIV-1 se dá entre 9 a 11 anos.

No Brasil os subtipos B (85% dos pacientes) F e C ocorrem com maior frequência.

Características gerais

➤ Grande variabilidade genética: quasispecies.

Pode gerar alterações na virulência do vírus: pode até sintetizar moléculas que induzem apoptose das células, ou moléculas que vão promover adesão das células, moléculas que vão induzir uma resposta inflamatória maior, recrutando mais linfócitos para o local e desse modo aumentando a infecção viral.

Pode gerar alterações de sítios alvo de medicamentos antivirais.

As mutações são pontuais: ocorre pela alteração de uma única base nitrogenada.

Ele também pode exibir uma variedade de glicoproteínas muito grande e isso dificulta a síntese de vacinas (é o que também ocorre com o vírus da influenza).

➤ Alta taxa de turn over viral, alta capacidade mutagênica.

➤ Alto tropismo por células com receptores CD4.

➤ Alterações quantitativas e funcionais em diversas células do sistema imune.

Estrutura do HIV

➤ Lentivirus, família Retroviridae.

➤ Tamanho: 100nm

➤ Envelope glicoproteolipídico esférico.

A gp120 é o ligante que reconhece o receptor das células CD4. Na base dessa proteínas encontra-se a gp-41.

➤ Core cilíndrico.

➤ Genoma: 2 RNA (+), fita simples 3,5 a 9 kb.

➤ DNA-pol-RNA-dependente

➤ Replicação por DNA intermediário.

➤ Integra ao acaso no hospedeiro.

➤ Nucleocapsídeo com forma de cone.

Genoma viral e proteínas formadas

Principais genes associados ao HIV

LTR: elementos regulatórios.

Gag: proteínas do core.

Pol= Transcriptase reverse, protease, endonuclease.

Env= glicoproteínas do envelope.

Existem outros genes relacionados a produção de algumas enzimas e proteínas.

Ciclo da infecção viral

Normalmente:

Os rna vírus realizam sua replicação no citoplasma.

Os dna vírus realizam replicação no núcleo da célula.

Os vírus expressando a gp120 e gp41 devem reconhecer os receptores CD4 presentes nos linfócitos e monócitos. No primeiro momento ocorre uma ligação química. Fazendo com que o vírus possa ser atraído pelo receptor.

No segundo momento ocorre ligação dos co-receptores: CCR-5 promovendo maior estabilidade de ligação e modificação do citoplasma para promover penetração do vírus na célula. A membrana é aberta como se fosse um zíper para que o nucleocapsídeo possa penetrar na célula.

LER TRABULSI

Existem proteínas estruturais e não-estruturais. O vírus utiliza-se de suas enzimas e de enzimas e organelas do hospedeiro.

Interação do HIV com receptor da célula hospedeira

O vírus liga-se a células que possuem receptor CD4: células dendríticas, macrófagos e linfócitos T CD4.

Co-receptores:

CXCR4- exclusiva de LT.

CCR5 – macrófago, LT e CD.

Felizmente o HIV apresenta uma baixa infectividade. Muito menor do que vírus como HBV e HCV.

Patogênese do HIV

- Depleção de células T CD4: principal impacto da infecção.
- Ocorre em células infectadas e não infectadas.
- Mecanismos de destruição das células T CD4:

Apoptose.

Formação de sinsício.

Citotoxicidade mediada por células.

Alteração da permeabilidade da membrana.

Carga viral e condições de integridade da mucosa vaginal (ou do local onde está sendo inoculado as partículas virais) e a frequência do ato sexual estão associadas à infectividade.

Uma vez supondo que o vírus atinja essa cavidade/mucosa o vírus pode seguir três caminhos diferentes:

- passa através do epitélio colunar por infecção, ou transcitose, ou transmigração (seria fagocitada por células de defesa e passaria pelo meio paracelular).

Essas células são levadas para os linfonodos e aí seriam ocorreriam uma multiplicação intensa das partículas virais. São nos linfonodos e não na corrente sanguínea que ocorre a maior quantidade de replicação.

História semana

Nas primeiras 3 semanas ocorre uma multiplicação intensa do HIV porque o sistema imune não está armado.

A seguir há uma diminuição do HIV drástica: há uma ativação do sistema humoral e também de Linfócitos e monócitos que vão liberar substâncias para diminuir o número de partículas virais.

As partículas virais mantêm-se num patamar basal.

Num momento, em que não se sabe porquê, o sistema imune não consegue segurar os níveis de vírus e ocorre uma expansão das partículas virais.

O risco de transmissão da AIDS neste primeiro momento é de 1/25-1/1000. Até a quarta semana, os testes sorológicos, apesar da elevada carga viral, são negativos.

Quando a carga viral diminui o risco cai muito e segue em 1/1000-1/10000.

E no final volta a aumentar.

Existe uma correlação direta entre o número de partículas virais e o risco de infecção.

A história natural para maioria das pessoas envolve 8-10 anos. Em torno do sétimo ano, começa a ocorrer ausência do controle da multiplicação viral. Aumenta-se a carga viral e cai-se os LT e surgem as infecções oportunistas.

As pessoas podem ser divididas em 4 grupos em relação à capacidade de controle da infecção: indivíduos que expostos ao HIV responderiam de formas diferentes.

- Grupo progressor típico:

- Grupo progressor rápido:

- Grupo sobrevivente a longo prazo:

- Grupo não progressor a longo prazo: o idv são homozigotos para os alelo BW4 relacionados com a classe de antígeno MHC.