



PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NÃO PROGRESSORES A LONGO PRAZO

ARTIGO DE REVISÃO

CASTRO, Géssyka Soares ¹

CARVAJAL, Deborah Lopes Mota ²

SILVA, Evandro Messias Neves da ³

FRANÇA, Frederico Valadares Lanza ⁴

GUIMARAES, Rafael Lopes Nogueira ⁵

FRANÇA, Patsy Luciana Valadares Lanza ⁶

CASTRO, Géssyka Soares. Et al. **Portadores do vírus da imunodeficiência humana não progressores a longo prazo**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 01, Vol. 03, pp. 178-185. Janeiro de 2021. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/nao-progressores>

¹ Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Atenas- Paracatu/MG; Residente em Clínica Médica pela UniEvangélica- Anápolis/GO.

² Orientadora. Mestre em Ciências, área de Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Infectologista pela Unicamp. Graduação em medicina pela Universidade Metropolitana de Santos.

³ Acadêmico de Medicina.

⁴ Acadêmico de Medicina.

⁵ Engenheiro Ambiental, Mestre em Geografia. Acadêmico de Medicina.

⁶ Mestre em Biotecnologia e Gestão de inovação com ênfase em saúde, UNIFEMM- EMBRAPA. Especialista em Alergia e Imunologia. Especialista em Pediatria.



RESUMO

Objetivo: Buscar na literatura atual os principais conceitos e mecanismos de controle dos portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) não progressores a longo prazo para a fase da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). **Métodos:** Refere-se a uma revisão descritiva e integrativa de estudos nacionais e internacionais, obtidos por meio de um levantamento bibliográfico a partir de artigos científicos relacionados ao tema, sendo coletados na PubMed, Ministério da Saúde, Biblioteca Virtual de Saúde e em sua base de dados; foram excluídos aqueles trabalhos que não se referenciavam ao título, bem como trabalhos publicados a mais de 10 anos, assim, a revisão é composta por dezenove artigos. **Conclusão:** Os portadores de HIV não progressores a longo prazo representam um grupo de grande heterogeneidade quanto à apresentação clínica e o desenvolvimento da doença, visto que, mesmo sem o tratamento antirretroviral não progridem para a fase AIDS. Inúmeros estudos são realizados com intuito de traçar um perfil para este grupo, porém, ainda não foi possível um delineamento, pois tais pacientes controlam a progressão da doença por diferentes mecanismos. Sendo assim, é preciso ampliar o conhecimento e a discussão dos mecanismos de imunidade que estes pacientes apresentam, pois podem representar para a ciência a chave para a melhoria e controle da doença, objetivando alcançar a cura.

Palavras chaves: HIV, AIDS, não progressores a longo prazo, Controladores de elite, Controladores Virêmicos.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença infecto contagiosa causada pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que vem sendo assunto de discussão há décadas em todo mundo devido sua ampla distribuição epidemiológica, e em decorrência do impacto que causa nos aspectos políticos, culturais, psicossociais e de saúde. Desde sua identificação representa um desafio para a ciência e para política, pois representa um problema mundial de saúde pública que



afeta todos, sem distinção de classe social (DANTAS et al., 2015; BARROS et al., 2017).

De acordo com o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde do Brasil, em 2017, foram diagnosticados 42.420 novos casos de HIV e 37.791 casos de AIDS com uma taxa de detecção de 18,3/100.000 habitantes. Desde o ano de 2012, observa-se uma diminuição na taxa de detecção de casos no Brasil, que passou de 21,7/100.000 habitantes (2012) para 18,3/100.000 habitantes em 2017. Quando comparamos a relação da incidência entre os sexos e a forma de exposição verifica-se que entre homens 59,4% dos casos foram de relações homossexuais e bissexuais, 36,9% heterossexual e 2,6% em usuários de drogas injetáveis, já no sexo feminino nota-se 96,8% em relações heterossexuais e 1,6% em usuárias de drogas injetáveis. Esses dados nos revelam pela primeira vez na ultima década que entre homens predominou a exposição homo/bissexual suplantando a proporção de casos nos anos anteriores, também se verificou a queda de casos em usuários de drogas ao longo dos anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus de RNA, formado por três genes estruturais *gag*, *env* e *pol* comuns aos retrovírus, e ainda, genes regulatórios *tat*, *rev* e *nef*, e os genes acessórios *vif*, *vpr* e *vpu* ou *vpx*, que tem como as principais células alvo, aquelas que expressam CD4 em sua superfície, ganhando destaque os linfócitos T (KARDANI et al., 2019).

Ao entrar no hospedeiro inicia seu ciclo viral com a ligação da glicoproteína gp120 do envelope viral ao receptor CD4 da superfície celular e aos seus correceptores de membrana CCR5 ou CXCR4, essa ligação altera a superfície celular para a subsequente entrada viral, todo esse processo é facilitado ainda pela glicoproteína gp41. Ao adentrar a célula, o vírus carrega junto com seu material genético três proteínas fundamentais no processo de replicação, são elas: enzimas transcriptase, integrase e protease. Quando já está dentro da célula hospedeira, através da enzima transcriptase reversa, o RNA viral é retro transcrito em DNA pró-viral, então é incorporado ao genoma da célula hospedeira pela enzima integrase. Uma vez no genoma, o DNA pró-viral sofre transcrições na qual resultaram em RNAs virais,



sequencialmente darão origem as proteínas virais, que se organizam através da ação das enzimas proteases, para formarem partículas virais maduras com a capacidade de infectar e disseminar no organismo hospedeiro. Com a infecção, a doença inicia sua primeira fase, uma fase de infecção aguda marcada pelo primeiro pico de viremia associado a queda das células CD4, é um momento em que o paciente apresenta sintomas inespecíficos, no qual podem mimetizar um quadro de Influenza, Dengue ou Mononucleose infecciosa; e após 3-5 semanas sobrevém a soro conversão, estabilizando a viremia, este marco denominamos *set-point*. Com o *set-point* temos a fase assintomática que pode prolongar por aproximadamente dez anos, até que temos a fase sintomática, onde acontece o segundo pico da viremia e queda do CD4. A partir do momento que o CD4 se encontra abaixo de 350, fica definido a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida, sendo que as doenças oportunistas definidoras de AIDS são mais prevalentes quando o CD4 fica abaixo de 200. O HIV possui o tipo 1 e tipo 2, sendo o tipo 1 mais prevalente e patogênico (SOARES et al., 2014; LAZZAROTO et al., 2010; ROSA et al., 2016).

Temos ainda outro subconjunto de pacientes infectados pelo vírus HIV, que são os não progressores de longo prazo, no qual se subdividem em controladores de elite e controladores virêmicos; os controladores de elite são capazes de suprimir a carga viral a níveis indetectáveis, associado a um elevado numero de células T CD4 mesmo sem o tratamento antirretroviral, já os controladores virêmicos também são capazes de suprir a carga viral, porém com menor grau de controle virológico (<2000 cópias/ml) e mantem um CD4 elevado sem o uso da TARV, além disso, estes não desenvolvem a imunodeficiência celular progressiva como os outros portadores de HIV sem tratamento. Além dos não progressores a longo prazo, temos indivíduos capazes de suprimir o vírus após interrupção do tratamento, por um longo período, são os controladores pós-tratamento (GIL et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

2. MÉTODOS

Este estudo foi elaborado a partir de uma de revisão de artigos, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando como base de dados a Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs),



Pubmed, Science Reports, no período de setembro/2019 a junho/2020. As palavras utilizadas foram “Síndrome da Imunodeficiência adquirida”, “Não progressores a longo prazo”, “Controladores de elite”.

3. NÃO PROGRESSORES A LONGO PRAZO

3.1 MECANISMOS ENVOLVIDOS NA NÃO PROGRESSÃO DO HIV

O grupo de infectados que não apresentam a progressão da doença a longo prazo, os ditos pacientes “controladores” apresentam grande heterogeneidade quanto à apresentação clínica e o desenvolvimento da doença, inúmeros estudos são realizados com intuito de traçar um perfil para este grupo, porém, ainda não foi possível, pois tais pacientes controlam a progressão da doença por diferentes mecanismos (PINA et al., 2018).

Alguns estudos já levantaram a hipótese que a não progressão era decorrente de cepas defeituosas, o mecanismo citado de como isso ocorre está relacionado a mutações nos genes acessórios do HIV, sendo os genes *nef* e *vif* HIV os mais apontados, estes que são responsáveis por reduzir os níveis de complexo principal de histocompatibilidade e bloquear a atividade de um grupo de proteínas com capacidade antiviral, respectivamente, assim culminariam na não progressão da doença. Entretanto outros autores observaram que o controle está relacionado mais fortemente com fatores intrínsecos do hospedeiro, ao ver que a capacidade funcional de entrada e replicação do vírus é mais reduzida do que nos progressores, tal hipótese foi levantada em decorrência da menor eficiência de entrada do vírus, evento relacionado as proteínas de superfície, CCR5 e CD4 do envelope dos não progressores (MLCOCHOVA et al., 2015; AUTTRAN et al., 2011).

Em relação à resposta imune celular foi visto que as células T CD8 dos controladores exerciam uma capacidade polifuncional em resposta ao vírus, exibindo maior degranulação e liberação de proteínas e enzimas citotóxicas, maior liberação de citocinas inflamatórias e quimiocinas, produção de CD107a, um marcador de degranulação das células TCD8; tais mecanismos facilitam a lise de células



infectadas com HIV podendo sugerir um método pelo qual os não progressores alcançam o controle viral. Quanto aos fatores genéticos do hospedeiro, foram identificados possíveis genes envolvidos na não progressão virológica, associando vários alelos do bloco haplótipo HLA-B/C, incluindo os HLA-B * 5701, HLA-C e HCP5, e a presença do alelo CCR5 delta que confere proteção a soroconversão. Assim, vimos que abordagens variadas são propostas para encontrar possíveis fatores que se relaciona a progressão ou não do HIV (GIL et al., 2017; ETMAD et al., 2019; NISSE et al., 2018; GAYO et al., 2017).

3.2 TRANSMISSÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A transmissão do vírus se dá através de alguns fluidos corporais do doente, como sangue, secreções genitais e leite materno, para que ocorra a inoculação o contato pode ser via relação sexual, uso de agulhas infectadas, transfusão sanguínea e por transmissão vertical, que inclui contaminação intrauterina, via de parto e amamentação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Para o diagnóstico possuímos como estratégias testes moleculares, ideais para infecção aguda e/ou recente, imunoenaios de terceira e quarta geração e ainda os testes complementares convencionais como western blot, imunoblot ou imunoblot rápido, que são menos sensíveis que os imunoenaios, assim, são inapropriados para infecção recente. O grupo dos controladores de elite pode ser identificado através de imunoenaios de 3ª ou 4ª geração, seguidos da realização de testes complementares convencionais. E para considerar um indivíduo como um controlador de elite usamos testes moleculares, que irão quantificar a carga viral, e assim só serão considerados controladores a longo prazo aqueles que possuírem uma carga viral baixa ou indetectável ao longo do tempo sem uso da TARV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; ALEXANDER, 2016).

O tratamento antirretroviral- TARV- é fornecido gratuitamente no Brasil desde 1996 e desde 2013 o Ministério da Saúde orienta o tratamento para todos infectados pelo HIV independente da carga viral. O esquema utilizado como primeira linha no Brasil desde 2017 é composto por Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir, sendo que pode ter



adaptações a outros esquemas de acordo com o perfil e comorbidades do paciente, seguindo as orientações do Ministério da Saúde. Já em relação aos controladores de elite não existe uma estratégia bem definida, pois pouco se sabe sobre esse grupo, com isso a orientação dada pelo Ministério da Saúde é iniciar a TARV para todos; visto que a replicação viral ocorre mesmo em controladores a longo prazo, além de existir a evidência de ativação imune anormalmente alta nesses pacientes, o que pode contribuir para um maior risco de doenças não relacionadas à AIDS. Já aqueles que não tiveram a TARV prescrita, devem ser acompanhados rigorosamente, para detectar qualquer possibilidade de ascensão de carga viral e supressão de CD4 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; MONTEIRO et al., 2019; COUTINHO et al., 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portadores do vírus HIV não progressores a longo prazo, correspondem um grupo de pacientes capazes de suprimir a carga viral a níveis indetectáveis ou quase indetectáveis sem o uso do tratamento antirretroviral, mantendo-se ao longo do tempo sem progressão para a Síndrome da imunodeficiência adquirida. Este grupo retrata uma pequena parcela, 0,2 a 0,5% dos infectados, porém podem representar para a ciência a chave para a melhoria e controle da doença, objetivando alcançar a cura. O maior controle ou a cura da AIDS representa um forte impacto mundial, tanto no âmbito socioeconômico devido aos milhões gastos anualmente, político e psicossocial do paciente que convive diariamente com as complicações da doença e com os estigmas colocados pela sociedade.

5. REFERÊNCIAS

ALEXANDER, T.S. Teste de diagnóstico do vírus da imunodeficiência humana: 30 anos de evolução. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 23, n. 4, p. 249-253, 2016.

AUTRAN, B. et al. Elite controllers as a model of functional cure. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 6, n. 3, p. 181-187, 2011.



BARROS, S.G.; SILVA, M.V. A terapia antirretroviral combinada, a política de controle da Aids e as transformações do Espaço Aids no Brasil dos anos 1990. *Saúde debate*, v. 41, n. 3, p. 114-128, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico – HIV/Aids Julho de 2017 a junho de 2018.** Disponível em: [file:///C:/Users/Cliente/Downloads/boletim_hiv_aids_12_2018%20\(6\).pdf](file:///C:/Users/Cliente/Downloads/boletim_hiv_aids_12_2018%20(6).pdf). Acesso em 25/05/20

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças.** Disponível em: [file:///C:/Users/Cliente/Downloads/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web%20\(5\).pdf](file:///C:/Users/Cliente/Downloads/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web%20(5).pdf). Acesso em 25/05/20

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos.** Disponível em: [file:///C:/Users/Cliente/Downloads/pcdt_adulto_12_2018_web%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/Cliente/Downloads/pcdt_adulto_12_2018_web%20(3).pdf). Acesso em 25/05/20

COUTINHO, M.F.C.; O'DWYER, G.; FROSSARD, V. Tratamento antirretroviral: adesão e a influência da depressão em usuários com HIV/AIDS atendidos na atenção primária. *Saúde em debate*, v. 42, n. 116, p. 148-161, 2018.

DANTAS, M.S. et al. HIV/AIDS: significados atribuídos por homens trabalhadores da saúde. *Escola Anna Nery*, v. 19, n. 2, p. 323-330, 2015. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/eean.edu.br/pdf/1414-8145-ean-19-02-0323-en.pdf>

ETEMAD, B.; ESMAEILZADEHLI, E.; LI, J.Z. Learning from the Exceptions: HIV Remission in Post-treatment Controllers. *Frontiers in Immunology*, v. 10, n. 1749, p. 1-9, 2019.

GAYO, E.M. et al. Circulating CXCR5+ CXCR3+ PD-1^{lo} Tfh-like cells in HIV-1 controllers with neutralizing antibody breadth. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 2, n. 2, p. 1-17, 2017.



GIL, E.G.; IKEDIOBI, U; SUTTON, R.E.S. Mechanisms of Virologic Control and Clinical Characteristics of HIV+ Elite/Viremic Controllers. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 90, n. 2, p. 245-259, 2017.

KARDANI, K.; HASHEMI, A.; BOLHASSANI, A. Comparison of HIV-1 Vif and Vpu accessory proteins for delivery of polyepitope constructs harboring Nef, Gp160 and P24 using various cell penetrating peptides. **PLOS ONE**, v. 14, n. 10, p. 1-28, 2019.

LAZZAROTTO, A.R.; DERESZ, L.F.; SPRINZ, E. HIV / AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 16, n. 2, p. 149-154, 2010.

MLCOCHOVA, P. et al. Immune evasion activities of accessory proteins Vpu, Nef and Vif are conserved in acute and chronic HIV-1 infection. **Virology**, v. 482, p. 72-78, 2015.

MONTEIRO, S.S. et al. Desafios do tratamento como prevenção do HIV no Brasil: uma análise a partir da literatura sobre testagem. **Ciência e saúde coletiva**, v. 24, n. 5, p. 1793- 1807, 2019.

NISSE, S.K. et al. Whole Exome Sequencing of HIV-1 long-term non-progressors identifies rare variants in genes encoding innate immune sensors and signaling molecules. **Scientific Reports, Aarhus**, v. 8, n. 15253, p. 1-15, 2018.

PINA, A.F. et al. Perfil de citocinas não polarizadas de um paciente infectado por HIV de longo prazo não progressivo. **Jornal Brasileiro de Doenças Infecciosas**, v. 22, n. 2, p. 142-145, 2018.

ROSA, M.C.; SILVA, N.M.O.; HORA, V.P. Patogênese do HIV – características do vírus e transmissão materno-infantil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 4, p. 301-306, 2016.



MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC JOURNAL

**NÚCLEO DO
CONHECIMENTO**

REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR NÚCLEO DO
CONHECIMENTO ISSN: 2448-0959

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br>

SOARES, R.; ARMINDO, R.D.; GRAÇA, R. A imunodeficiência e o sistema imunitário, o comportamento em portadores de HIV. **Arquivos de Medicina**, v. 28, n. 4, p. 113-121, 2014.

Enviado: Dezembro, 2020.

Aprovado: Janeiro, 2021.