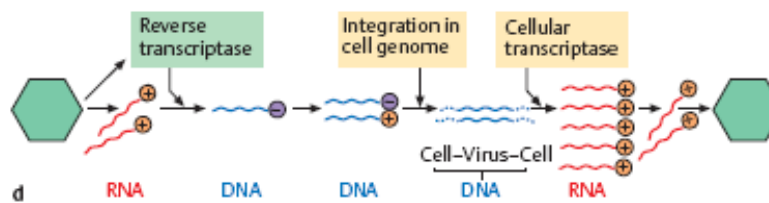


## Retrovírus. Doença humana devido a priões.

Relativamente aos Retrovírus, a sua designação deriva do facto de possuírem uma transcriptase inversa ou reversa responsável pela transcrição de RNA em DNA. Todos têm uma cadeia de RNA positiva e revestimento, o que faz com que grande parte destes vírus seja sensível e fácil de eliminar.



Nos Retrovírus, salientam-se dois grupos com repercussões patológicas nos humanos: os Lentivírus (lentos, com grande período de incubação, estando na base de doenças neurológicas e infecciosas e imunodeficiências; ex: HIV-1 e 2) e os Oncovírus (com predisposição para indução de neoplasias; ex: HTLV-1, 2 e 5).

O HIV possui uma cápside ovalada ou em forma de cone que engloba 2 cadeias de RNA e um core onde se encontra uma protease e a transcriptase inversa. Estas duas enzimas localizam-se entre as cadeias de RNA, sendo alvo de muitos fármacos anti-HIV. O revestimento é rico em glicoproteínas que, conjuntamente com alguns antígenos, desempenham a função de adesão às células. A gp41 e a gp120 dão origem à gp160 que possibilita a ligação do receptor CD4 presente nas células Th e em células apresentadoras de antígenos (APCs) como macrófagos e células dendríticas. A proteína p24 da cápside corresponde a um antígeno específico da infecção por HIV, uma vez que a sua presença nos dá um diagnóstico clínico antes de haver produção de anticorpos. Por sua vez, a interacção com o receptor CD4 leva a que o vírus seja englobado e, uma vez no citoplasma da célula-alvo, é activada a transcriptase inversa que transcreve o RNA genómico do vírus em DNA, o qual entra no núcleo da célula-alvo e se incorpora no seu genoma, iniciando-se a transcrição deste. O RNA mensageiro da célula hospedeira e do vírus abandona progressivamente o núcleo, fornecendo o material necessário para o vírus se replicar. Numa primeira fase, o vírus é inactivo, sofrendo um processo de maturação levado a cabo pela protease. Tem-se verificado que uma pequena proporção de indivíduos é resistente à infecção por HIV, sendo portadores assintomáticos e objecto de estudo, uma vez que ainda não se conhece uma vacina eficaz contra este vírus: conseguiu-se compreender que estes indivíduos possuem defeitos no

receptor CD4, embora sejam saudáveis, já que o HIV é incapaz de penetrar na célula-alvo e promover a sua lise, sobretudo dos linfócitos CD4 (daí serem estes que vão diminuindo com a evolução da doença).

Outras células com capacidade fagocítica (macrófagos) conseguem imortalizar-se e induzem sincícios, havendo promoção e disfunção imonológica e, por conseguinte, neoplasias. Distinguem-se, portanto, duas fases da doença: lise de algumas células e imortalização de outras. O HIV e outros Retrovírus possuem uma capacidade oncogénica, na medida em que alteram os genes que regulam o crescimento celular (promoção de mitoses anormal). Isto tudo ocorre a nível do citoplasma e somente numa fase posterior é que há integração no núcleo do DNA oncogénico do próprio vírus.

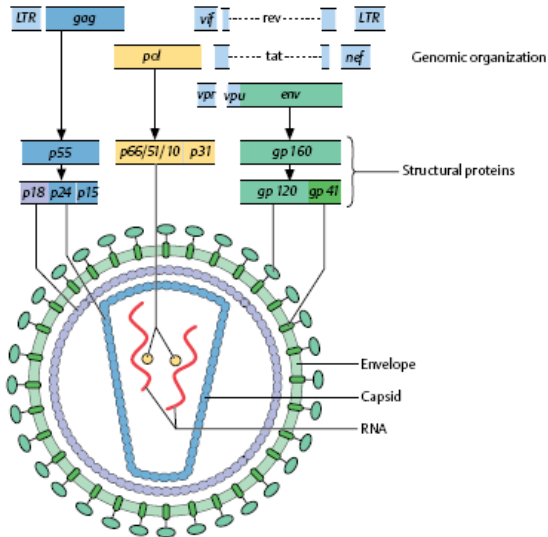
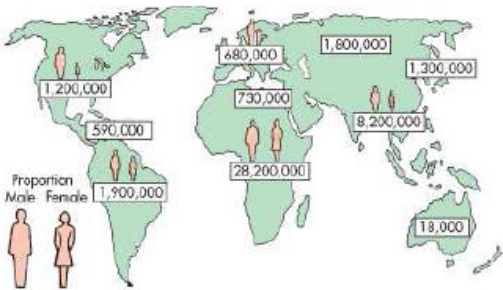


Fig. 8.14

Gene	Gene product	Function
Structural genes:		
gag	p55	p55 Nucleocapsid, precursor of p18, p24, p15
	p18	Matrix protein
	p24	Capsid protein
pol	p66/51/10	Polymerase region
	p31	Reverse transcriptase/RNase/protease
env	gp160	Integrase
	gp120	Glycoprotein, precursor of gp120, gp41
	gp41	Surface protein (binds to CD4 molecule of host cell)
	gp41	Transmembrane protein

A prevalência da infecção HIV é muito elevada, sendo os valores estimados pela OMS em 2005 de 47 milhões de pessoas infectadas a nível mundial (90% nos países mais pobres). Em África, 1/4 a 1/3 dos indivíduos se encontram infectados. A proporção entre os sexos varia consoante os países: nos subdesenvolvidos, é relativamente semelhante ou favorece ligeiramente o sexo feminino, o que leva ao elevado número de crianças nascidas com infecção HIV; nos países mais desenvolvidos, esta infecção é



marcadamente mais prevalente nos homens, para isto contribuindo práticas bi e homossexuais. Isto significa que os factores de risco para a infecção HIV são diferentes conforme os países: nos países desenvolvidos, o risco prende-se com

factores homo e bissexuais, enquanto que nos países subdesenvolvidos possui um cariz mais heterossexual. Acredita-se que, sobretudo nos países europeus, esta tendência esteja a mudar e, nos últimos meses, tem-se registado um maior número de casos em heterossexuais.

Assim, relativamente à transmissão, os factores de risco são:

- actividade sexual (homo/bi e heterossexual), havendo um risco aumentado de aquisição da infecção HIV nas mulheres (20 vezes superior), já que para todas as DSTs a eficácia de infecção é superior para uma transmissão homem→mulher do que na transmissão mulher→homem. Também os portadores de DSTs têm um risco aumentado de infecção HIV, bastando uma inflamação genital e consequente chamada de linfócitos e macrófagos, uma vez que o tropismo do HIV está dependente destas células;

- produtos sanguíneos (nos anos 70/80, existiram muitos casos de infectados HIV em hemofílicos, já que só a partir de 1985 o rastreio sistemático de HIV em produtos sanguíneos começou a ser realizado em doadores de sangue e transplantados);

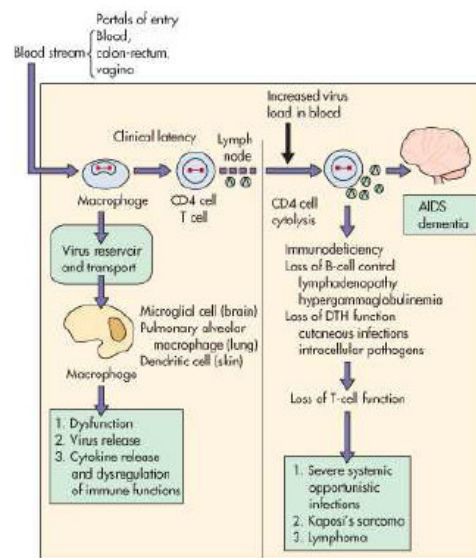
- drogas endovenosas por partilha de seringas;

- transmissão transplacentária (30%): periparto, leite materno;

- profissionais de saúde: para uma picada com sangue contaminado, o risco equivale a 0,3%, contrastando com 30% para a hepatite B e 3% para a hepatite C; no entanto, uma picada com sangue de doente com infecção HIV ou no qual esta seja desconhecida implica sempre uma abordagem profiláctica.

A infecção por HIV era conhecida entre os americanos como a doença dos 4 Hs que representam os factores de risco: homossexual, hemofílico, heroin-addicts e hospitalais. Por outro lado, não há evidência de transmissão por vectores ou contacto casual, como urina, lágrimas, suor ou saliva, ainda que o vírus esteja presente nesta última.

Quanto à patogenicidade, refere-se novamente a importância da ligação da gp160 ao receptor CD4 presente em grandes quantidades nos linfócitos T helper e em concentrações mais baixas em macrófagos, monócitos e células dendríticas. No entanto, os macrófagos e as células dendríticas cutâneas e das mucosas são importantes para o início da doença, já que estes tecidos constituem o principal ponto de entrada para o vírus. Por sua vez, as células-alvo produzem co-factores (fusina e CKR5) que auxiliam a ligação da gp160 às células, sendo resistentes e portadores assintomáticos os indivíduos que não produzem estes co-factores.



A diferença entre o HIV-1 e o HIV-2 é mínima, possuindo 40% de homologia estrutural. O último é muito semelhante ao vírus do macaco africano e tem sido registado apenas em África, possuindo uma evolução clínica muito mais lenta e suave e menos agressiva que o HIV-

1. Portugal é dos países europeus com mais casos de infecção por HIV-2, sendo estes importados de África devido às relações estreitas que possuímos com estes países.

Os pontos de entrada do vírus incluem o sangue, a pele e as mucosas do cólon, recto e vagina. De seguida, penetra no macrófago que constitui um grande reservatório de transporte, passando para as células T CD4 com posterior reacção dos gânglios à presença do vírus e atingimento de células microgliais do cérebro, células macrofágicas pulmonares e células dendríticas cutâneas. A função imunológica fica desregulada, havendo libertação de vírus e citocinas por parte dos macrófagos. Há uma fase da doença em que há lise das células Th (com redução do número total destas células) e adenopatia generalizada que pode persistir durante meses ou anos. A partir desta fase, o vírus aumenta as suas concentrações no sangue e atinge o cérebro (quadros de demência), enquanto que a redução do número de células Th leva a uma imunodeficiência secundária que se caracteriza por infecções, perda de controlo das células B, hipergamaglobulinemia, perda das defesas contra infecções cutâneas e intracelulares, perda da função da célula T que está na base de infecções oportunistas sistémicas graves, Sarcoma de Kaposi e linfomas como resposta a esta desregulação imunológica.

A incorporação do genoma da infecção HIV pode ficar latente durante muitos anos (período de latência): para o HIV-1, até 8 e, para o HIV-2, até 20 anos, ou pode iniciar-se uma replicação imediata, consoante os receptores e a genética de cada indivíduo. Quando se reproduz, mata a célula-alvo, predominando CD8 em vez dos CD4 devido ao tropismo já referido, e esta inversão da razão CD4/CD8 prende-se, por isso, com uma diminuição no numerador.

Frequentemente, a infecção HIV desenvolve-se em 3 fases:

- doença vírica aguda, inespecífica;
- fase de latência clínica, sem qualquer sinal ou sintoma, podendo apenas persistir uma linfadenopatia generalizada;
- SIDA, quadro de imunodeficiência adquirida.

Em relação ao estadiamento, a doença vírica aguda que ocorre algumas semanas (cerca de 1 mês) após contacto com o vírus manifesta-se em 80% dos doentes por febre, mal-estar geral, faringite, rash cutâneo inespecífico (semelhante ao encontrado para outros vírus), enquanto que os restantes 20% permanecem assintomáticos e a infecção passa despercebida. Nesta fase, apenas uma minoria de doentes consegue ter como diagnóstico a infecção por HIV, na medida em que esta fase é muito inespecífica e muitas vezes são omitidos dados importantes por parte do doente que possibilitam um diagnóstico precoce para o qual já existem técnicas laboratoriais extremamente sensíveis e específicas (estas não se baseiam no

nível de anticorpos pois nesta fase o organismo ainda não os desenvolveu, mas em antígenos específicos). Entra-se numa fase de latência clínica (média de 8 anos para o HIV-1 e até 20 para o HIV-2) caracterizada por linfadenopatia generalizada e sem sintomas apesar de existir uma replicação contínua com redução progressiva dos CD4. Somente quando os valores destes são inferiores a 200/ $\mu$ L (considerado o limite para as nossas defesas), se verifica o aparecimento de doenças (sobretudo oportunistas), estabelecendo-se um quadro de SIDA. Todavia, mesmo entre os 400/ $\mu$ L e os 200/ $\mu$ L estão presentes algumas predisposições para infecções, designadamente um maior risco de tuberculose, infecções por *Staphylococcus aureus* e *epidermidis*, *S. pneumoniae*, *Salmonella*, *H. influenzae* e *Herpes zoster*, candidíase oral e esofágica e pé de atleta. Estas infecções por si só não indicam que o paciente está infectado com HIV e a suspeita de infecção surge por exemplo quando nos deparamos com uma pneumonia por *Pneumocystis carinii*, já que este agente geralmente não provoca sintomatologia, ou seja, as doenças oportunistas são indicadoras de potenciais imunodeficiências. Doentes infectados por HIV apresentam sobretudo doenças causadas por agentes cujo mecanismo de defesa é da responsabilidade das células CD4, sendo que algumas destas patologias são partilhadas com transplantados e pacientes com imunodeficiências adquiridas devido a fármacos (embora estes afectem também células CD4, células B e outras).

Portanto, num quadro de SIDA, temos:

- <200 CD4 por  $\mu$ L de sangue;

- efeitos directos do vírus: caquexia, emagrecimento com lipoatrofia sobretudo a nível da região subcutânea, febre, fraqueza e lesões neurológicas, uma vez que as células gliais são células-alvo que possuem receptores para células CD4 em número suficiente para causar demência a longo prazo;

- imunodepressão, que se traduz por infecções múltiplas, infecções oportunistas e neoplasias, por expressão dos oncogenes que o próprio vírus tem, como por exemplo o Sarcoma de Kaposi (por desenvolvimento do HSV-8), o linfoma de Burkitt, o linfoma de Hodgkin e outras neoplasias mais frequentes nos doentes infectados por HIV;

- morte.

Dentro das doenças malignas, os linfomas (não-Hodgkin, Hodgkin e linfoma relacionado com EBV) e o Sarcoma de Kaposi (neoplasia de células endoteliais por HSV-8) são aquelas que estão melhor referenciadas na literatura, assumindo particular importância as resultantes da reactivação dos vírus da família Herpesviridae, já que estes estabelecem uma infecção crónica e latente. Como os linfócitos T não são suficientes para contrariar a reactivação dos vírus HSV-8 e EBV, a replicação destes é eficaz.

Nas infecções oportunistas, destacam-se:

- infecções bacterianas: *S. aureus*, *S. epidermidis* (faz muitas vezes parte da população microbiana normal da pele), *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis* e *M. avium*
- infecções fúngicas: *C. albicans* (mais comum), *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *C. immitis*
- infecções parasitárias: *P. carinii*, *T. gondii*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium* e *Isospora*
- infecções víricas, sobretudo do grupo herpes: Herpes zoster e simplex (com clínica exuberante, persistindo anormalmente durante longos períodos e consistindo muitas vezes em lesões extensas e ulceradas com quantidades substanciais de vírus), Epstein-Barr e CMV

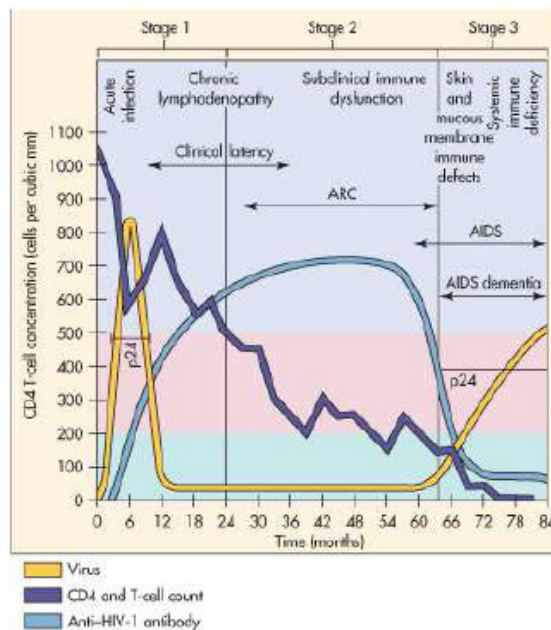
O diagnóstico laboratorial baseia-se em:

- pesquisa de anticorpos anti-HIV:
  - método de ELISA: utilizado para pesquisa de anticorpos anti-HIV com fins de rastreio (alta sensibilidade; baixa especificidade; grande número de falsos positivos)
  - Western blotting: serve para confirmação dos resultados positivos obtidos com o teste anterior, baseando-se na pesquisa de antígenos específicos do vírus (p24, gp41, gp120)
- o antígeno p24 pode também ser detectado por PCR como marcador recente e é importante em quadros de virose aguda em doentes com risco de adquirir o HIV

- quando a infecção por HIV é positiva, a determinação da carga vírica (PCR) permite quantificar a quantidade de RNA, enquanto que a contagem de CD4 possibilita aferir o estadiamento da infecção por HIV

Pela análise da figura ao lado, vemos que inicialmente a produção do vírus é controlada por mecanismos imunológicos. No entanto, estes são insuficientes para impedir que na última fase os marcadores das células-alvo quase desapareçam.

O tratamento da infecção HIV é dirigido, a nível farmacológico, contra as proteases e as transcriptases. Os anti-retrovíricos são



importantes na medida que permitem uma maior sobrevida dos doentes, por prolongamento do período de latência e, deste modo, oferecem aos doentes um período assintomático maior, evitando a evolução precoce para SIDA. De facto, estes antivíricos não eliminam o vírus e, quando a adesão é baixa e existe descontinuação do tratamento, o vírus tem uma grande capacidade de mutação e aquisição de resistências que, por sua vez, podem ser transmitidas, facto que se revela muito importante a nível epidemiológico, já que pacientes cuja adesão ao tratamento é satisfatória podem não conseguir ter a sua infecção controlada. Portanto, a escolha do fármaco por parte do médico assume particular importância e, por outro lado, existem centros que obrigam os pacientes a levantar a medicação todas as semanas, de modo a garantir a adesão à terapêutica. Outro problema epidemiológico diz respeito a indivíduos infectados por HIV que são cuidadosos com a doença e medicação e se sentem perfeitamente saudáveis: nestes pacientes, o médico recorre ao doseamento da carga vírica, verificando que o vírus se encontra indetectável, isto é, os anti-retrovíricos permitiram eliminar grande parte do vírus circulante; todavia, perante isto, muitos destes indivíduos readquirem comportamentos de risco, pois julgam erradamente que, não sendo possível dosear o vírus, não existe risco de contágio (este facto foi particularmente relevante na segunda vaga de infecções HIV que ocorreu a partir de 2000 em núcleos restritos de comportamentos de risco). Do mesmo modo, outros indivíduos que adquiriram o vírus e têm conhecimento disso não fazem qualquer tipo de esforço para evitar a propagação.

Ao nível da prevenção, existem muitas instituições empenhadas na obtenção de uma vacina, mas não se acredita que surja uma vacina eficaz nos próximos anos, tendo em conta a relativa ineficiência das vacinas já obtidas. Por fim, o controlo da infecção relaciona-se com os factores de risco e, por isso, não possui carácter universal.

## HTLV

Dentro dos Retrovírus, os vírus HTLV possuem uma capacidade oncogénica muito grande e um grande período de latência (cerca de 30 anos), sendo não citolíticos, (a célula-alvo é infectada mas não morre). Epidemiologicamente, o HTLV é endémico no Japão, nas Caraíbas e na África Central; em Portugal, existem ocasionalmente doentes infectados por HTLV que não estiveram nas zonas citadas.

O HTLV-1 é responsável pela paraparesia espástica tropical, ou seja, possui uma afinidade para as células neurológicas, além de ser agente etiológico da leucemia de células T aguda do adulto. O HTLV-2 é responsável por leucemia das células em cabeleira e o HTLV-5 pelo linfoma cutâneo de células T, o que significa que, à semelhança do HIV, as células T constituem também um alvo preferencial.

O diagnóstico laboratorial depende de:

- pesquisa de anticorpos pelo método de ELISA;

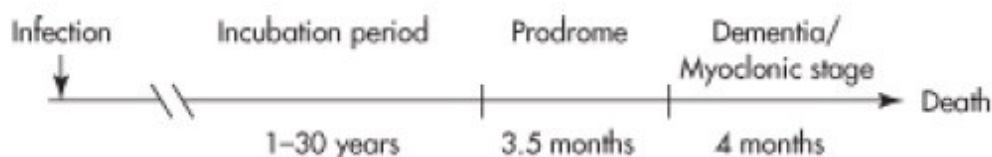
- pesquisa de antígenos pelo método de ELISA;
- pesquisa de RNA vírico por PCR-RT.

## Priões

Os priões são considerados Lentivírus não convencionais. Graças aos priões, foi introduzido um novo conceito de factor infectante sem ser um agente. É uma partícula infecciosa, proteinácea e capaz de infectar e transmitir doença. É um agente filtrável (extremamente pequeno) sem genoma nem estrutura do tipo virião que não induz resposta imunológica e é resistente ao calor, aos desinfetantes e à radiação, associando-se a doenças neurodegenerativas, sobretudo a encefalopatia espongiforme. Uma das hipóteses mais aceites estipula que o prião tem capacidade de alterar a relação tridimensional das células quando entra nestas, levando à formação de vacúolos intracelulares e à alteração funcional e passando a célula-alvo a ter capacidade infectante (de outras células) cujo mecanismo se encontra ainda por esclarecer.

Quanto às características patogénicas dos priões:

- não têm efeito citopático *in vitro*, ou seja, não matam as células;
- possuem um período de incubação muito longo (30 anos), à semelhança do HTLV;
- causam vacuolização dos neurónios (daí o termo “espongiforme”), placas do tipo amilóide, gliose;
- provocam sintomas, sobretudo do foro neurológico: perda do controlo da força muscular, tremuras, demência;
- sem antigenicidade, inflamação, resposta imunológica e produção de interferões; deste modo, o diagnóstico laboratorial não incluirá a pesquisa de anticorpos.



A astenia, as tremuras e a perda de força muscular são características dos pródromos que apenas têm lugar após um longo período de incubação.

As doenças causadas pelos priões em humanos e outros animais são muito semelhantes:

1. Doenças no Homem:



- a. Kuru: esta doença era comum numa tribo canibalista cujos membros adquiriam a doença após ingestão de carne humana. No entanto, o kuru é já conhecido há muitos anos pelas suas manifestações neurológicas sem estar associado a este tipo de rituais;
- b. Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD): corresponde à BSE nos animais
- c. Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS syndrome)
- d. Insónia fatal familiar (FFI): tal como a anterior, é uma doença genética

2. Doenças no animal:

- a. Scrapie (gado ovino e caprino)
- b. Transmissible mink encephalopathy
- c. Encefalopatia espongiforme bovina (BSE; doença das vacas loucas): o termo “louco” refere-se também à perda da força muscular e tremuras;
- d. Chronic wasting disease (mulas, veados e alces)

A transmissão no Homem ocorre por tecido infectado, transplantes, material médico contaminado e comida (sobretudo carne de vaca e em particular a mioleira), sendo que nas doenças genéticas a transmissão depende da hereditariedade.

As populações de risco incluem não só a Tribo Fore da Nova Guiné (kuru - canibalismo), mas também cirurgiões (sobretudo neurocirurgiões), transplantados, doentes submetidos a cirurgia cerebral e familiares de pacientes com as doenças genéticas.

Quanto à prevenção, não existe tratamento, mas o kuru desapareceu por proibição do canibalismo e tentou-se eliminar os produtos biológicos nas rações animais para evitar a transmissão de CJD, incluindo material queimado, visto que o calor e a radiação não são suficientes para destruir os priões. Para as síndromes genéticas (GSS syndrome e CJD), os eléctrodos e aparelhos neurológicos devem ser desinfectados com soluções de hipoclorito ou hidróxido de sódio ou submetidos a autoclavagem, de forma a evitar a transmissão devido à utilização de material cirúrgico infectado.

O diagnóstico laboratorial está dependente da detecção de uma proteinase K aparentemente específica deste prião por Western blot.

Por fim, a autópsia revela-se importante para a visualização das placas amilóides características, dos vacúolos espongiformes e da imunohistoquímica para priões, possibilitando um controlo epidemiológico desta doença que ainda preocupa a comunidade científica, não obstante a recente despreocupação por parte dos meios de comunicação social.

Manuel Tiago Borges

Turma 3