



Aids – Imunodeficiência Adquirida

Jorge Casseb

Instituto de Medicina Tropical de São Paulo – USP

Laboratório de Dermatologia e Imunodeficiências – LIM56

**Amb. de Imunodeficiências Secundárias – ADEE 3002 HC-
FMUSP**

**IMTSP-USP
LIM56 – HC/FMUSP**

PESSOAS VIVENDO COM HIV / AIDS NO MUNDO

Global summary of the AIDS epidemic | 2013

Number of people living with HIV in 2013	Total	35.0 million	[33.1 million – 37.2 million]
	Adults	31.8 million	[30.1 million – 33.7 million]
	Women	16.0 million	[15.2 million – 16.9 million]
	Children (<15 years)	3.2 million	[2.9 million – 3.5 million]

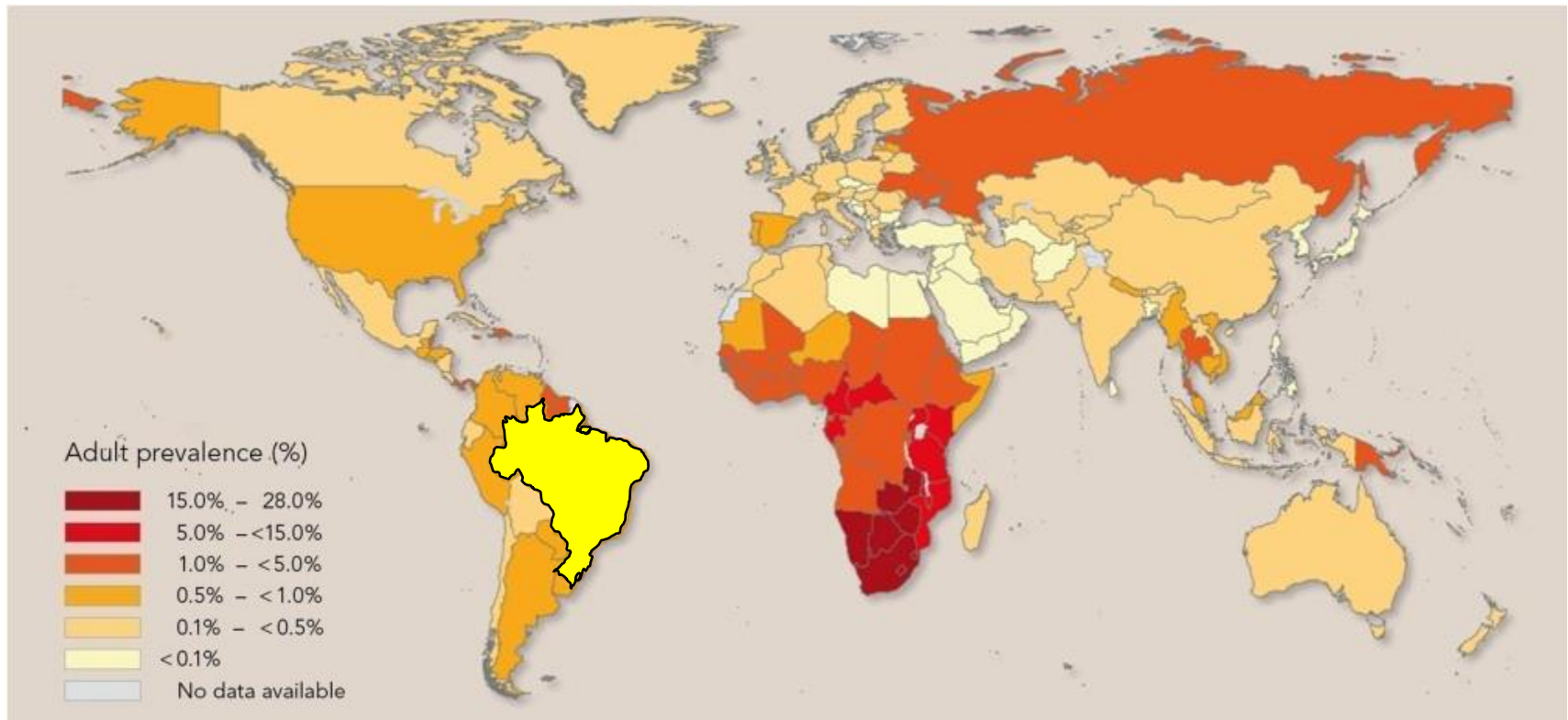
People newly infected with HIV in 2013	Total	2.1 million	[1.9 million – 2.4 million]
	Adults	1.9 million	[1.7 million – 2.1 million]
	Children (<15 years)	240 000	[210 000 – 280 000]

AIDS deaths in 2013	Total	1.5 million	[1.4 million – 1.7 million]
	Adults	1.3 million	[1.2 million – 1.5 million]
	Children (<15 years)	190 000	[170 000 – 220 000]

PESSOAS VIVENDO COM HIV / AIDS NO MUNDO

MUNDO: 37 MILHÕES EM 2014

BRASIL: 842.710 até 2016



MUNDO: 1,5 MILHÕES ÓBITOS EM 2013

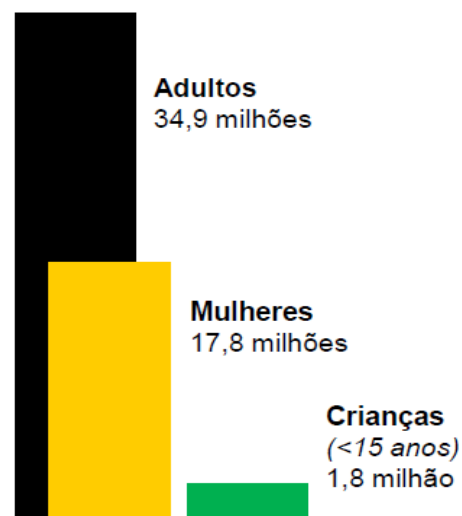
UNAIDS/WHO, 2012 An estimated 0.8% of adults aged 15-49 years worldwide are living with HIV,. *Report on the global AIDS epidemic.*

HIV – Impacto Global

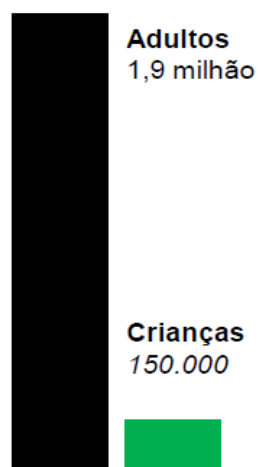
Últimos Dados Globais

(UNAIDS 2015)

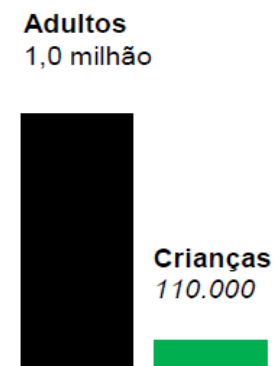
Número de PVHA
Total: 36,7 milhões



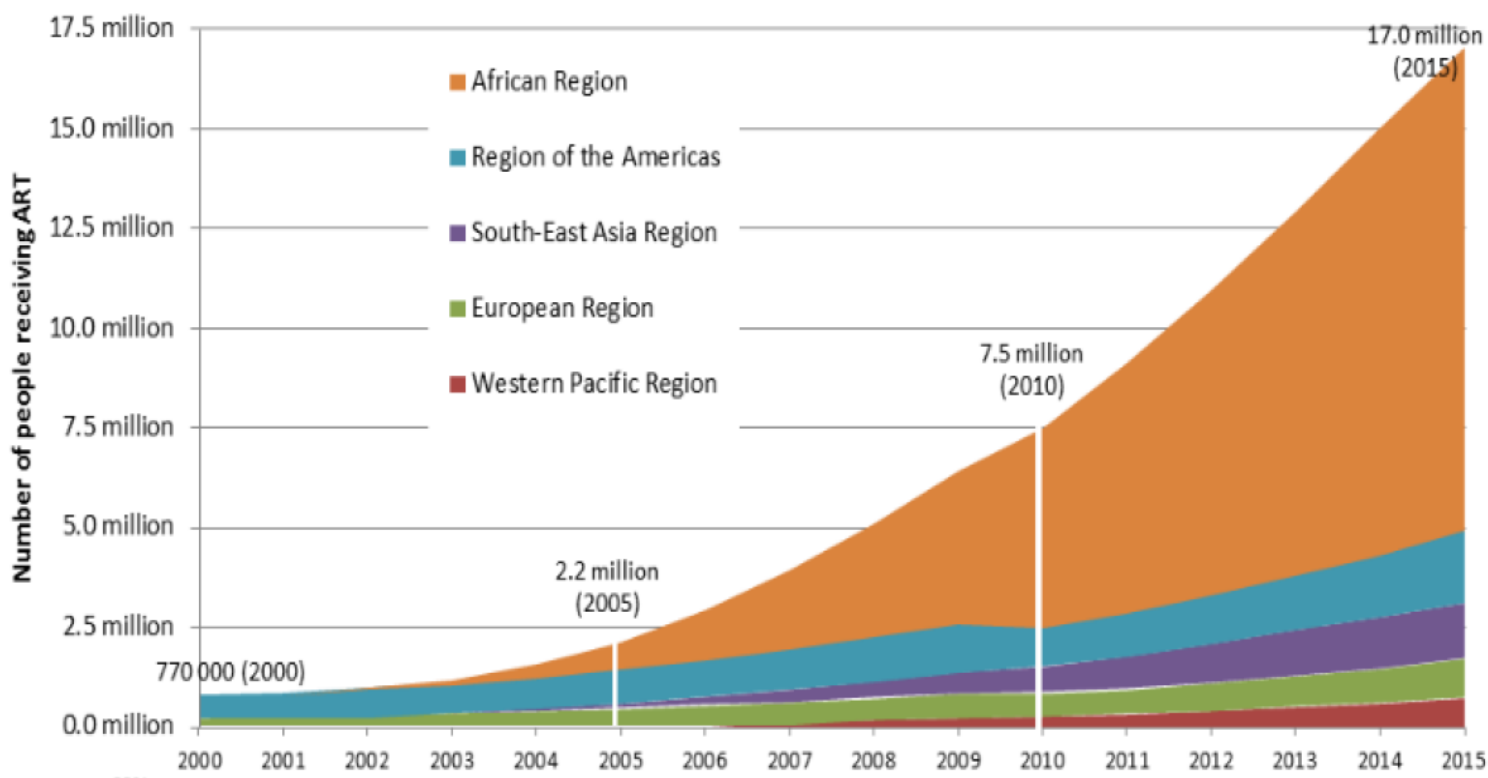
Pessoas com novas infecções pelo HIV em 2015
Total: 2,1 milhões



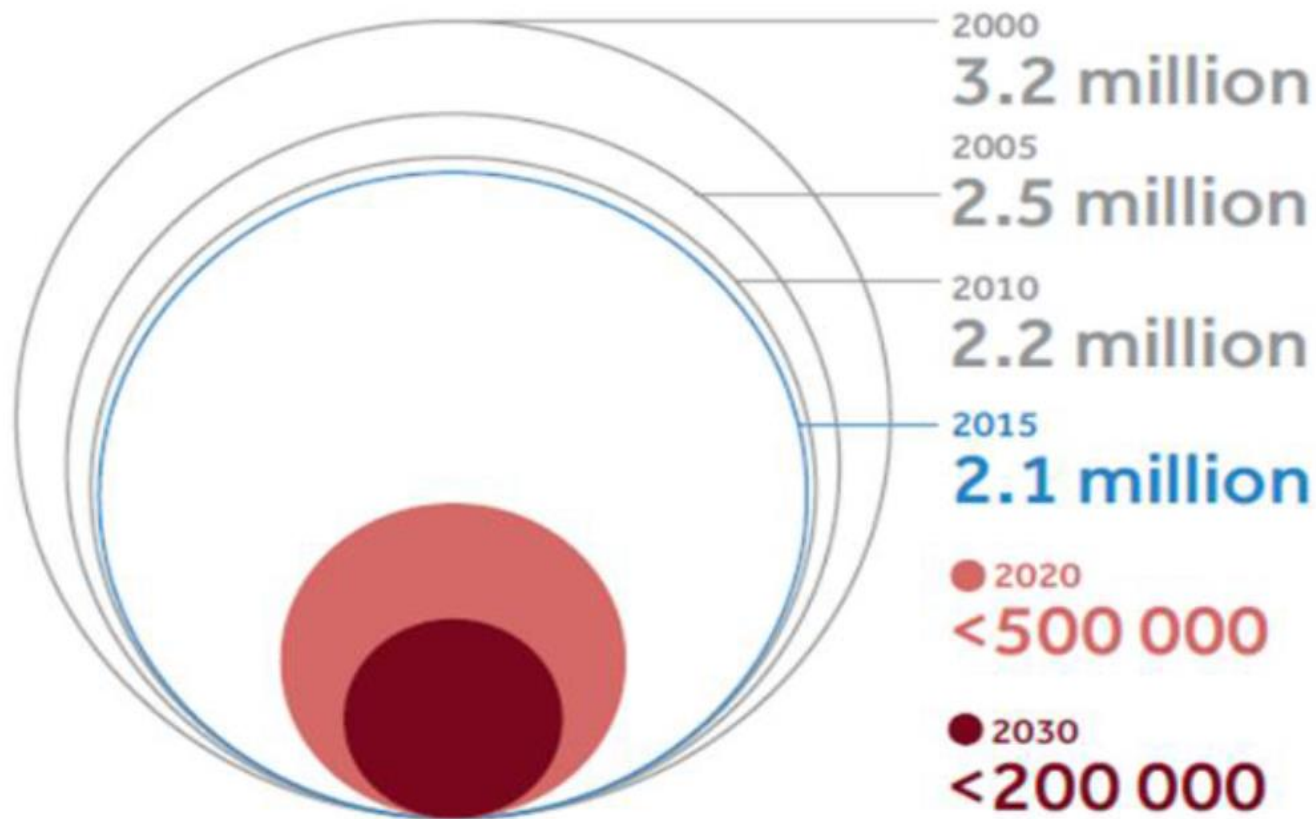
Mortes por AIDS em 2015
Total: 1,1 milhão



Número estimado de pessoas recebendo ARV globalmente – 2000 a 2015



Número de novas infecções pelo HIV



HIV – Brasil



Em 2015:

O Ministério da Saúde estima que 827 mil pessoas vivem com HIV/aids:

- ❖ Cerca de **112 mil pessoas são pessoas vivendo com HIV e não sabem**
- ❖ Das 827 mil pessoas que vivem com HIV/aids, 455 mil estão em tratamento e 372 mil ainda não estão em tratamento. **Das 372 mil pessoas, 260 mil já sabem que estão infectadas**

Meta 90/90/90 da UNAIDS

90%



das PVHA
diagnosticadas

90%



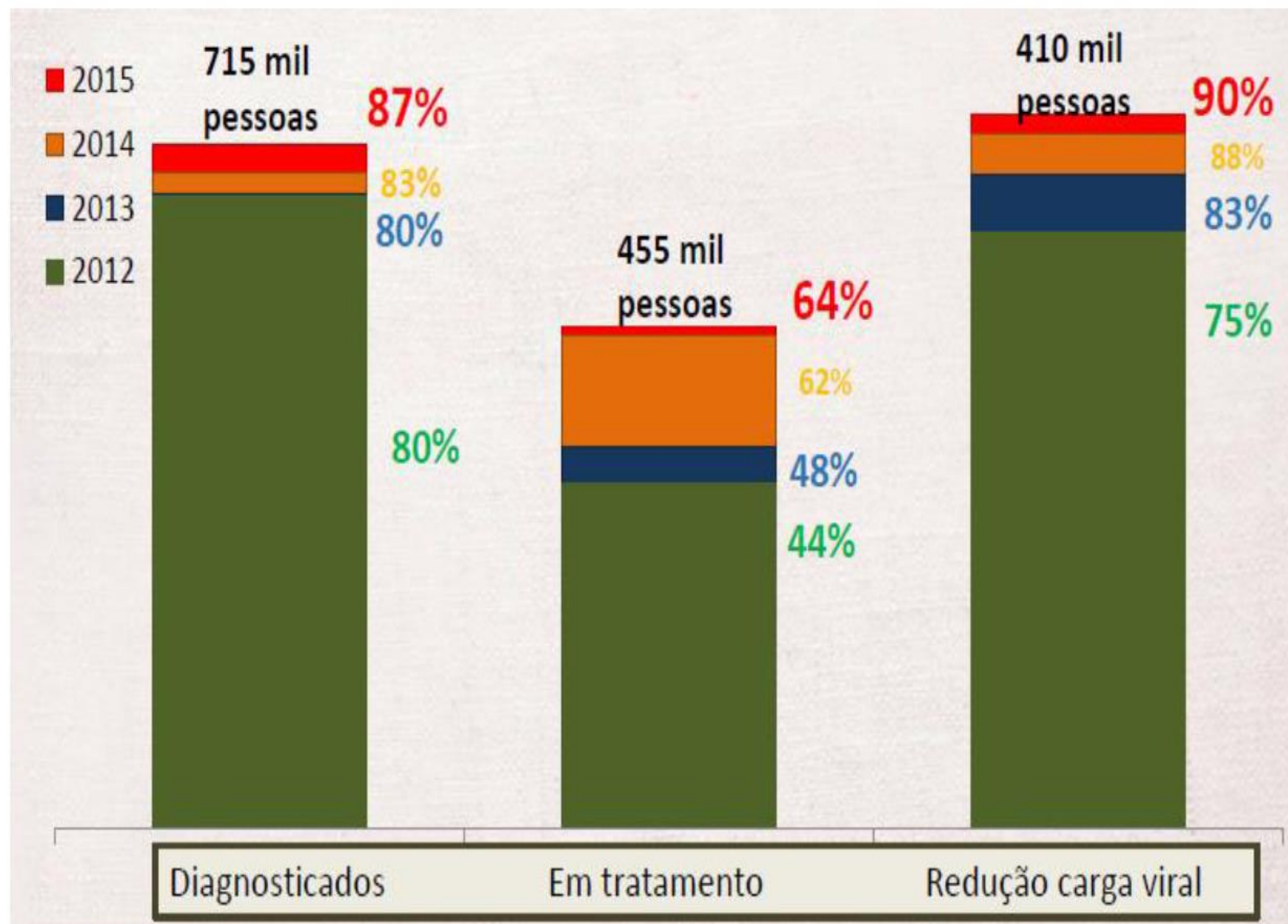
das PVHA
diagnosticadas
-> em tratamento

90%



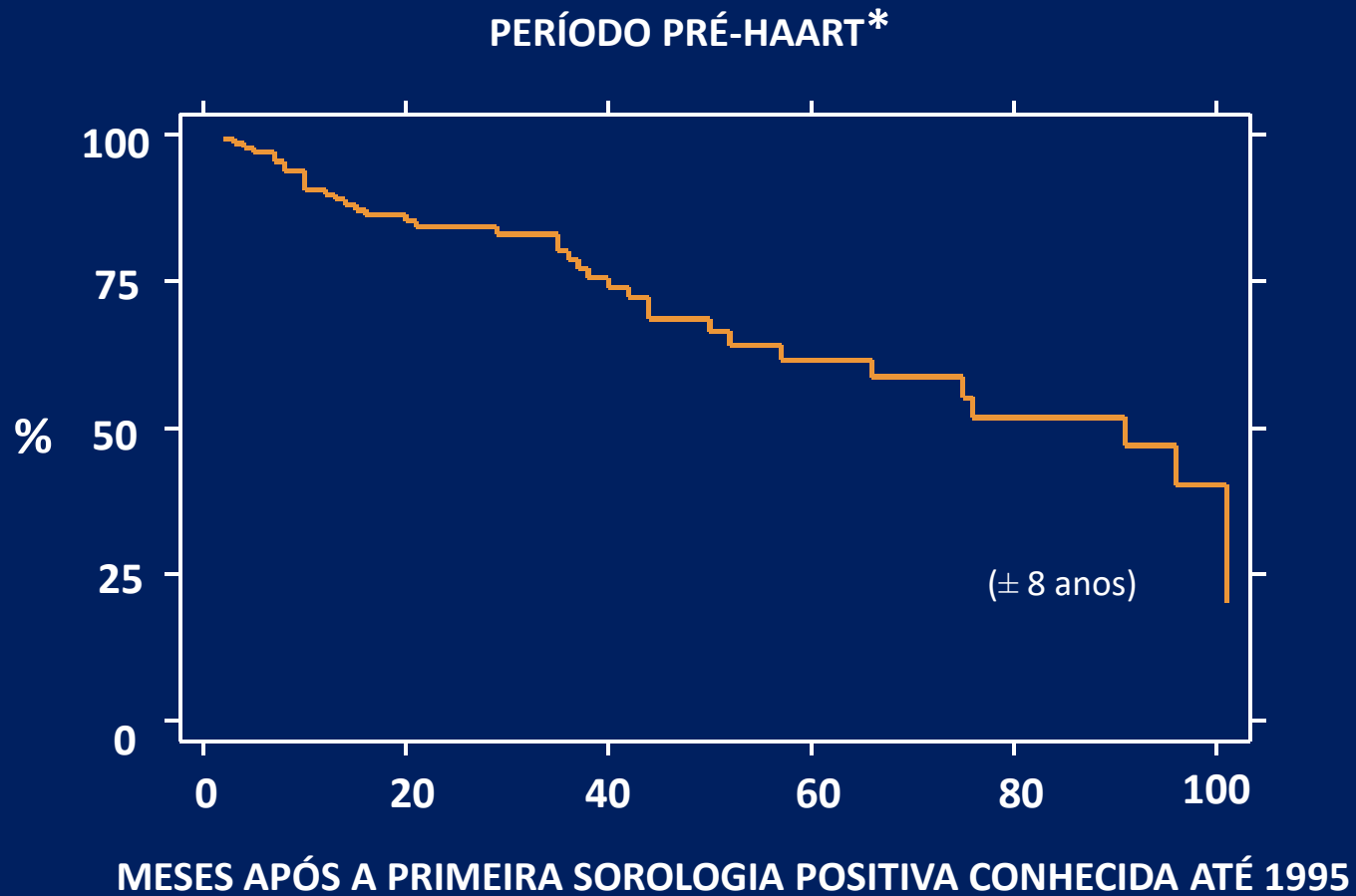
das PVHA em
tratamento
-> em supressão viral

O Brasil e as metas 90-90-90



PACIENTES HIV+ QUE EVOLUIRAM PARA AIDS

ADEE 3002 DERMATOLOGIA – HC-FMUSP



Fonseca et al, *Int. J. Epid.* 28:1156-60, 1999

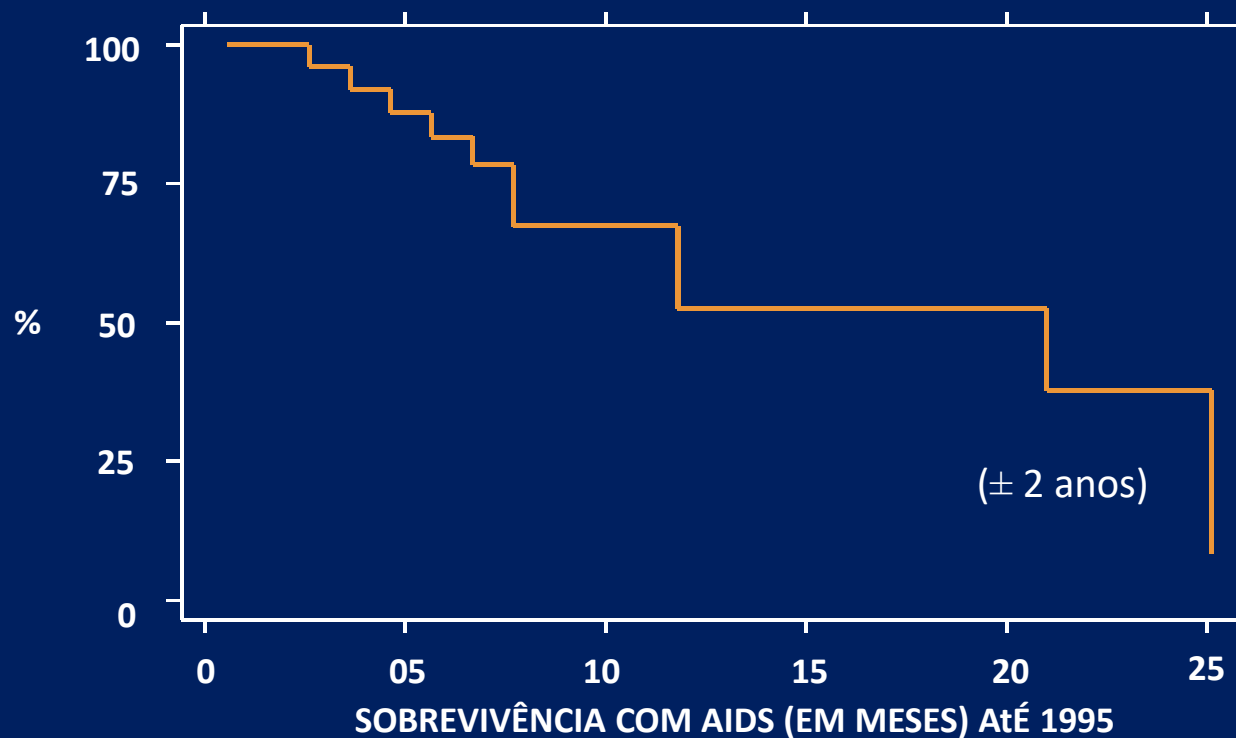
* Terapia anti-retroviral de alta eficácia

ESTIMATIVA DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM AIDS

ADEE 3002 DERMATOLOGIA – HC-FMUSP

PERÍODO PRÉ-HAART*

MÉTODO UTILIZADO: KAPLAN-MEIER



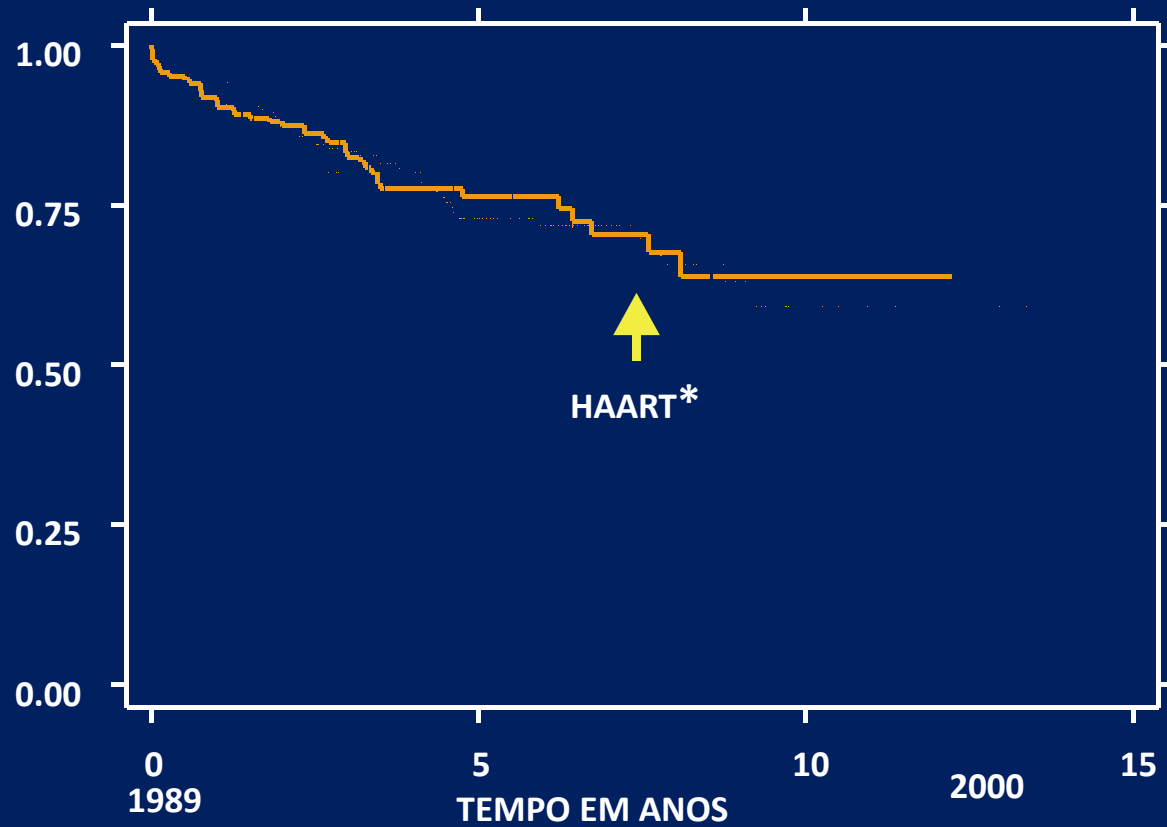
Fonseca et al, *Int. J. Epid.* 28:1156-60, 1999

* Terapia anti-retroviral de alta eficácia

SOBREVIDA E EVENTOS DOS PACIENTES

ADEE 3002 DERMATOLOGIA – HC-FMUSP

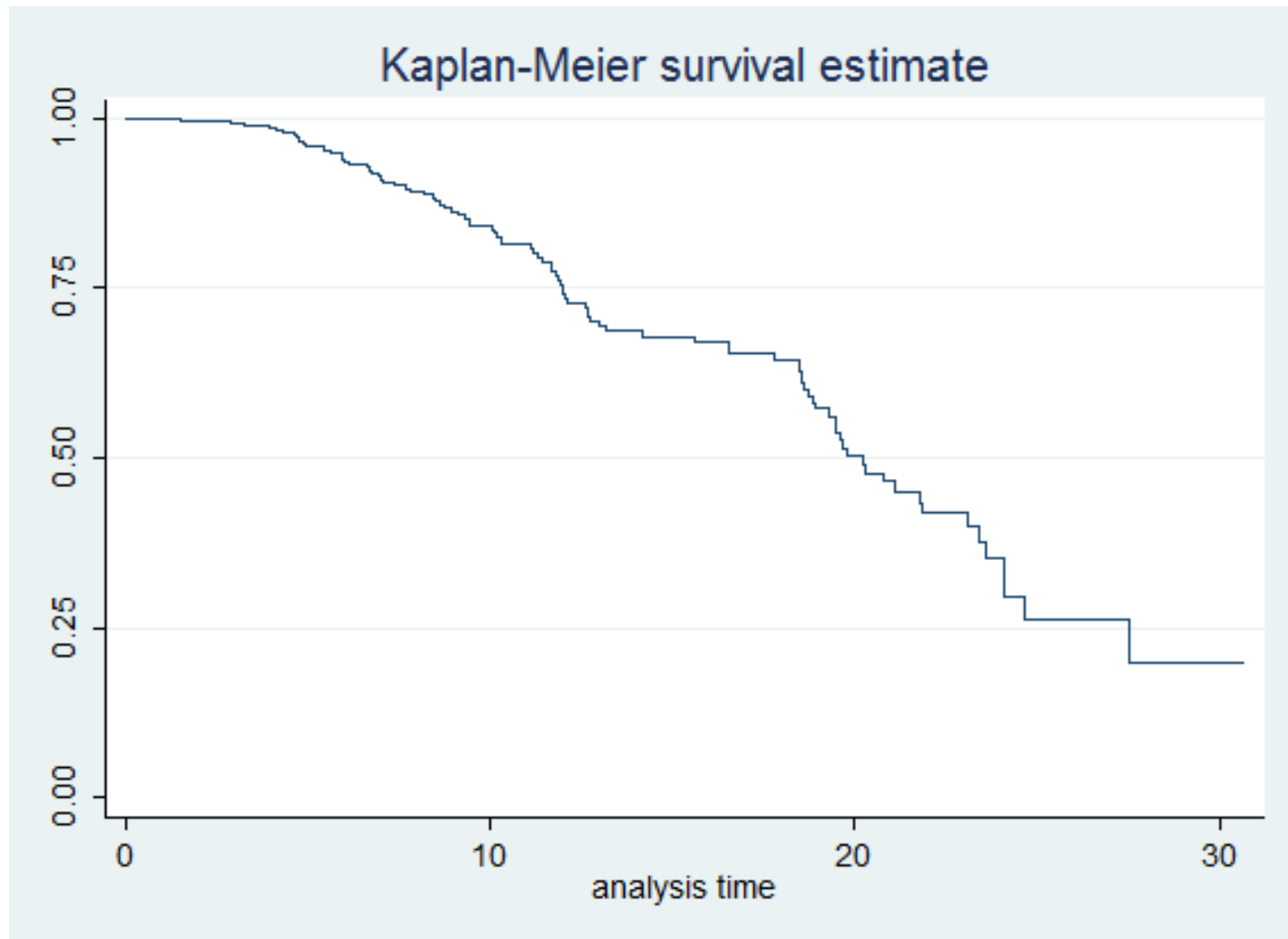
TESTE DE KAPLAN - MEIER



Casseb et al, *Aids Pat. Care and Std.*, 2004

* Terapia anti-retroviral de alta eficácia

Evolução para aids nos últimos 30 anos, São Paulo.



Qual foi a causa?

- Aids é uma síndrome clínica caracterizada pela imunodeficiência grave e infecções oportunistas
- Desde 1986, sabemos que o Aids é causada por dois retrovírus humanos
 - HIV-1: pandemia mundial
 - HIV-2: confinada principalmente à África Ocidental
- A família específica de vírus que o HIV-1 e HIV-2 pertencem é os *retroviridae*

Retrovírus

- Família retroviridae
 - Vírus de RNA de cadeia simples
 - Contêm a enzima transcriptase reversa, que permite ao RNA viral transformar-se em DNA de dupla fita, que pode por sua vez ser inserido no genoma da célula hospedeira
- Várias diferentes sub-famílias e gêneros
- O HIV-1 e 2 são membros do gênero *lentiviridae* (lentivírus ou vírus lentos)

Os lentivírus conhecidos infectam principalmente animais

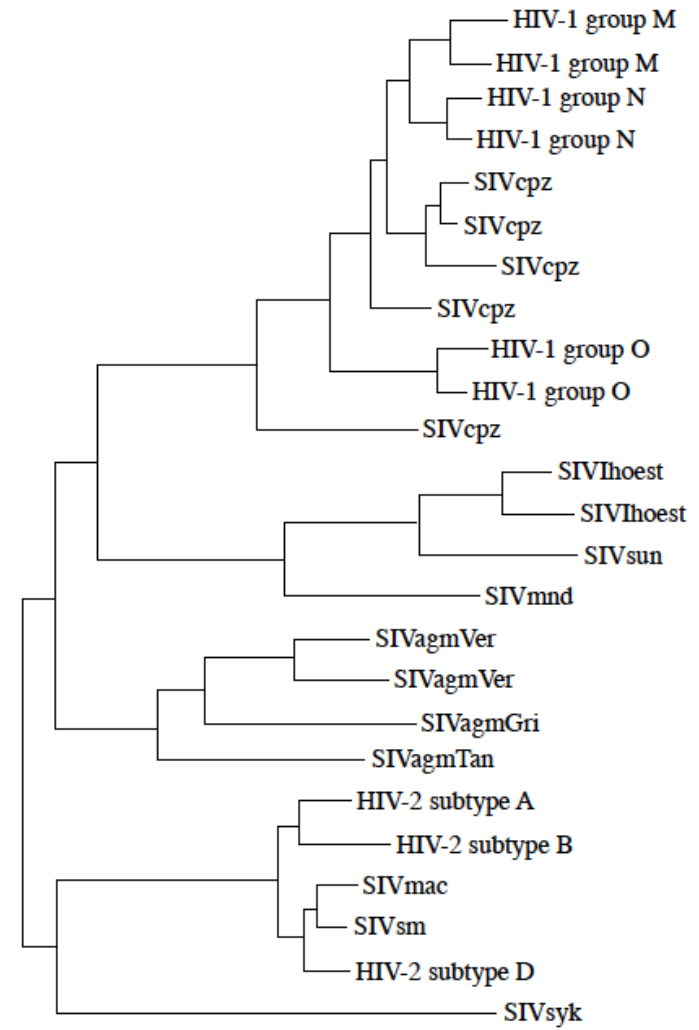
- Bovinos – bovine immunodeficiency virus
- Cavalos – equine infectious anemia virus
- Gatos - feline immunodeficiency virus, Puma lentivirus
- Grupo ovino/caprino – caprine arthritis encephalitis virus, visna/maedi virus
- Primatas – vírus da imunodeficiência símia (SIV, muitos subtipos diferentes), HIV 1 e 2

Onde é que o HIV 1 e HIV 2 divergem biologicamente?

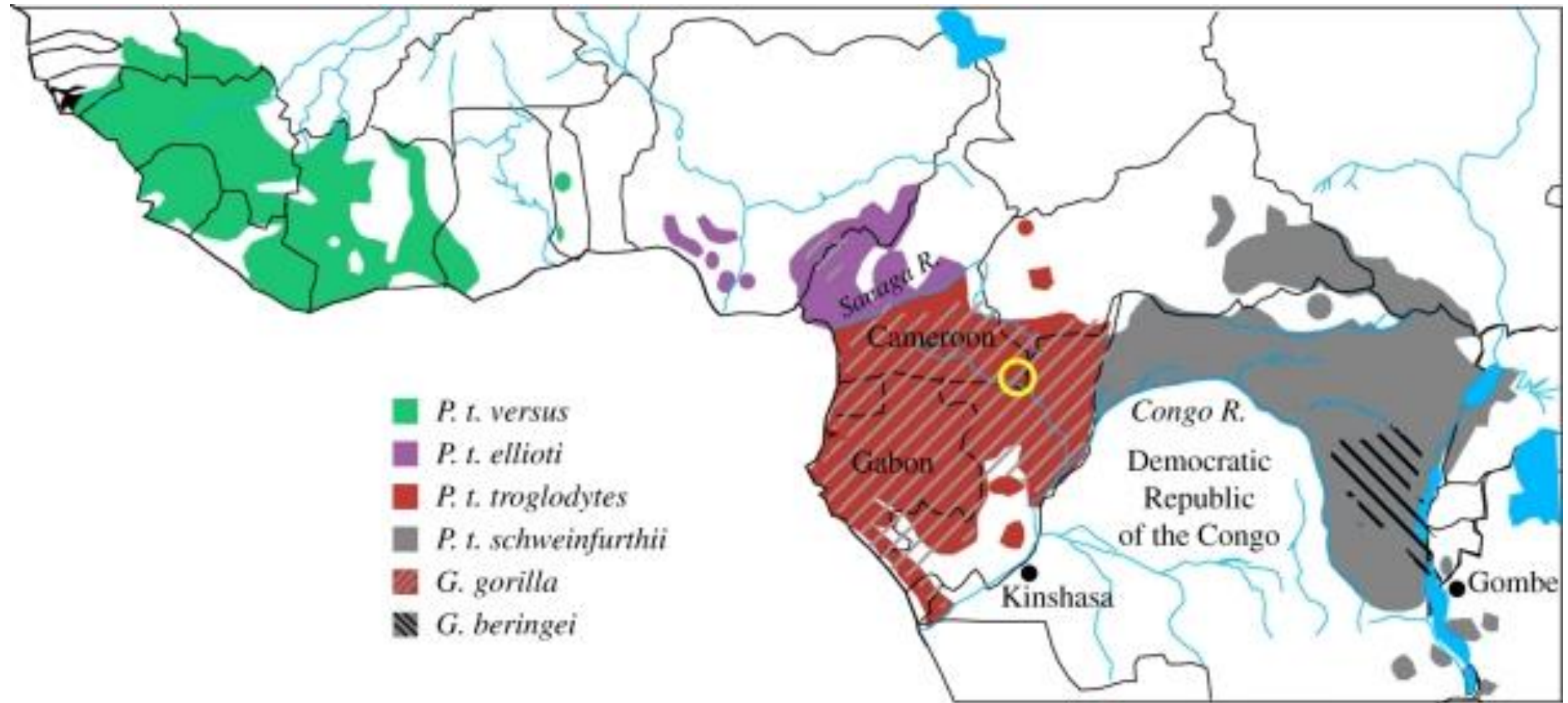
- Primeira linha de raciocínio:
 - Você parece mais com seus irmãos do que com os seus primos e mais com os seus primos de primeiro grau do que com os seus primos em segundo grau
 - O mesmo é verdadeiro em evolução viral: vírus estreitamente relacionados são mais semelhantes do que os vírus distantemente relacionados porque tiveram menos tempo para acumular as mutações que os tornam diferentes
 - Assim, quanto mais estreitamente relacionados forem os vírus, mais similares as suas sequências genéticas serão
 - O campo é referido como filogenética molecular viral
 - No fundo , ao procurar vírus que são semelhantes ao HIV você vai descobrir como eles originalmente divergiram

árvore filogenética do HIV:

- Há quatro subtipos diferentes do HIV-1 (Grupos M, N, O, P)
- HIV-1 mais se assemelha subtipos de SIV encontrado em chimpanzés e gorilas
- Há varios subtipos do HIV-2
- HIV-2 mais assemelha subtipos de SIV encontrado em mangabeys fuliginosos



Faixas de chimpanzés e gorilas se sobrepõem na Central, mas não da África Ocidental



Como foi o cruzando? Resposta mais provável é abate de carne de animais selvagens (bushmeat)



Fig. 4. Human exposure to primate blood during food preparation. [Photograph courtesy of Karl Ammann]

Um mercado de bushmeat



Fig. 6. Bushmeat market in west central Africa. A chimpanzee (separated into skull, rib cage, limbs, and various internal organs) is shown in the middle of the photo, along with other smoked or fresh meat, including two blue duikers and a spot-nosed guenon in the upper right corner. [Photograph courtesy of Karl Ammann]

O que sabemos?

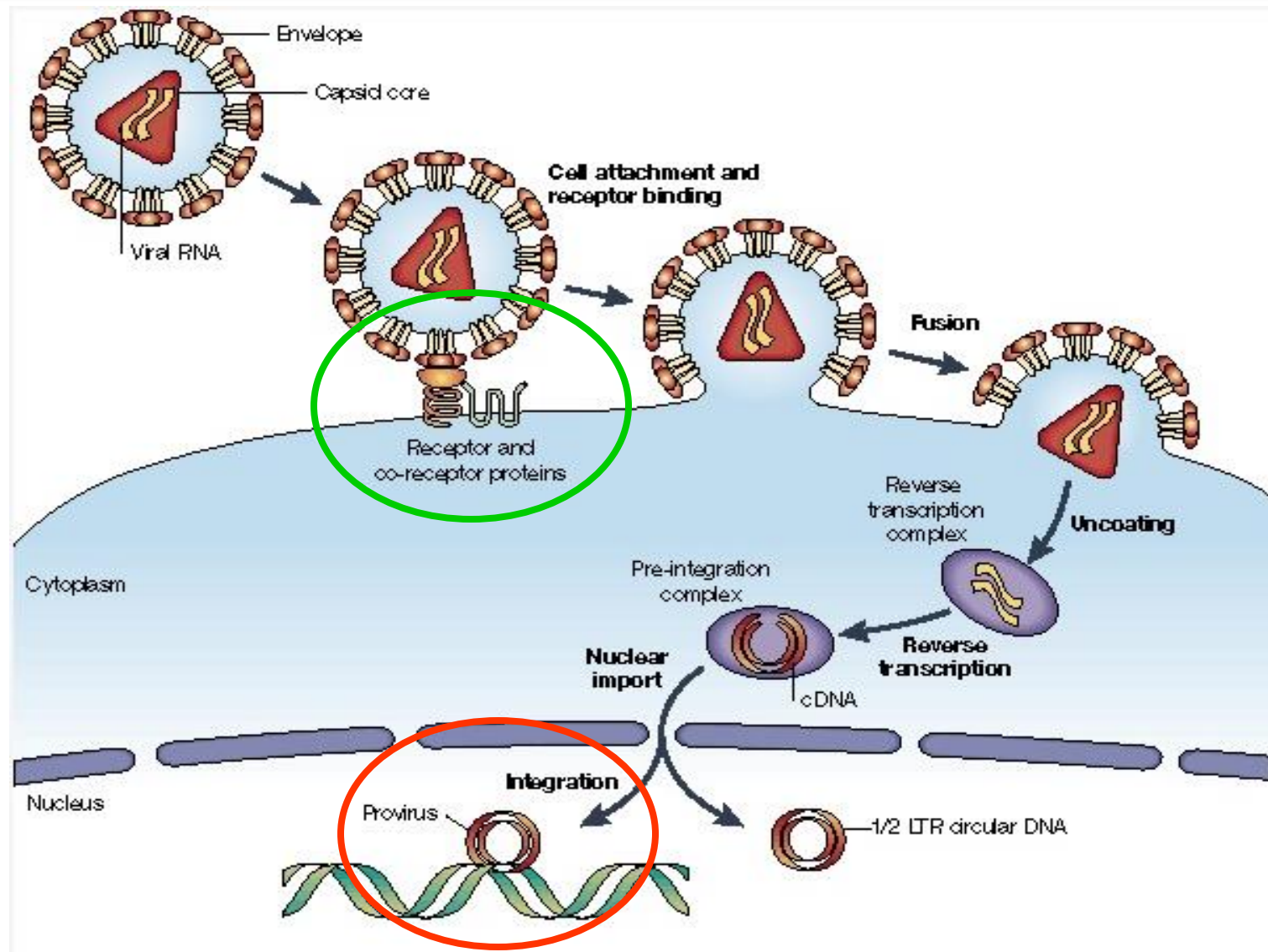
- HIV-1 Group M está mais estreitamente relacionado com SIV do chimpanzé
- A faixa de *Pan troglodytes troglodytes* é estreita e gira em torno de Gabão, Guiné Equatorial e partes de Camarões, a República Centro Africano e a República do Congo
- A sua faixa gira em torno com a do *G. gorilla* (fonte de Grupos O e P)
- A maior diversidade de subtipos de HIV-1 é na África Central
- Esses fatos sugerem um evento de cruzamento de espécies em que um humano foi infectado SIV_{cpz} dentro da faixa de *P. troglodytes troglodytes*

O argumento decisivo

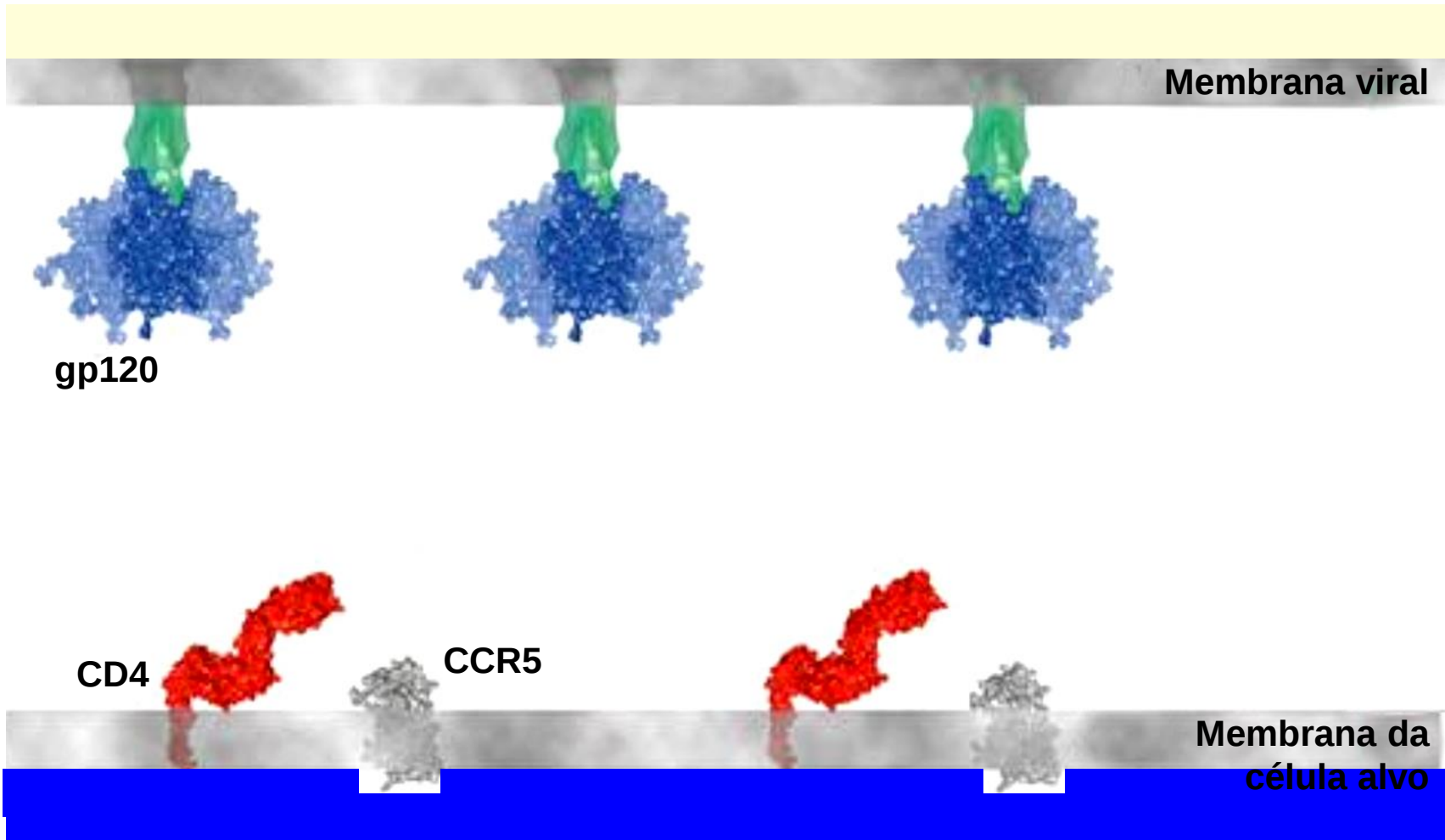
- Keele e colegas desenvolveram métodos não-invasivos para testes de urina e fezes de chimpanzés selvagens para os subtipos de SIV
- SIV é generalizada entre os chimpanzés selvagens
 - Prevalência de até 30% em algumas tropas
 - Não SIV em *P. t. verus* ou *P. t. ellioti*
 - Estirpes diferem geograficamente por causa de rios, etc.
 - Isolado de uma tropa um SIV essencialmente idêntico ao ancestral vírus de Grupo M
- Chimpanzés que deu origem à pandemia pelo HIV-1 grupo M são do canto extremo sudeste de Camarões, em uma área ladeada pelos rios Ngoko (ou Dja) e Sangha

FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV

Entrada do HIV na célula

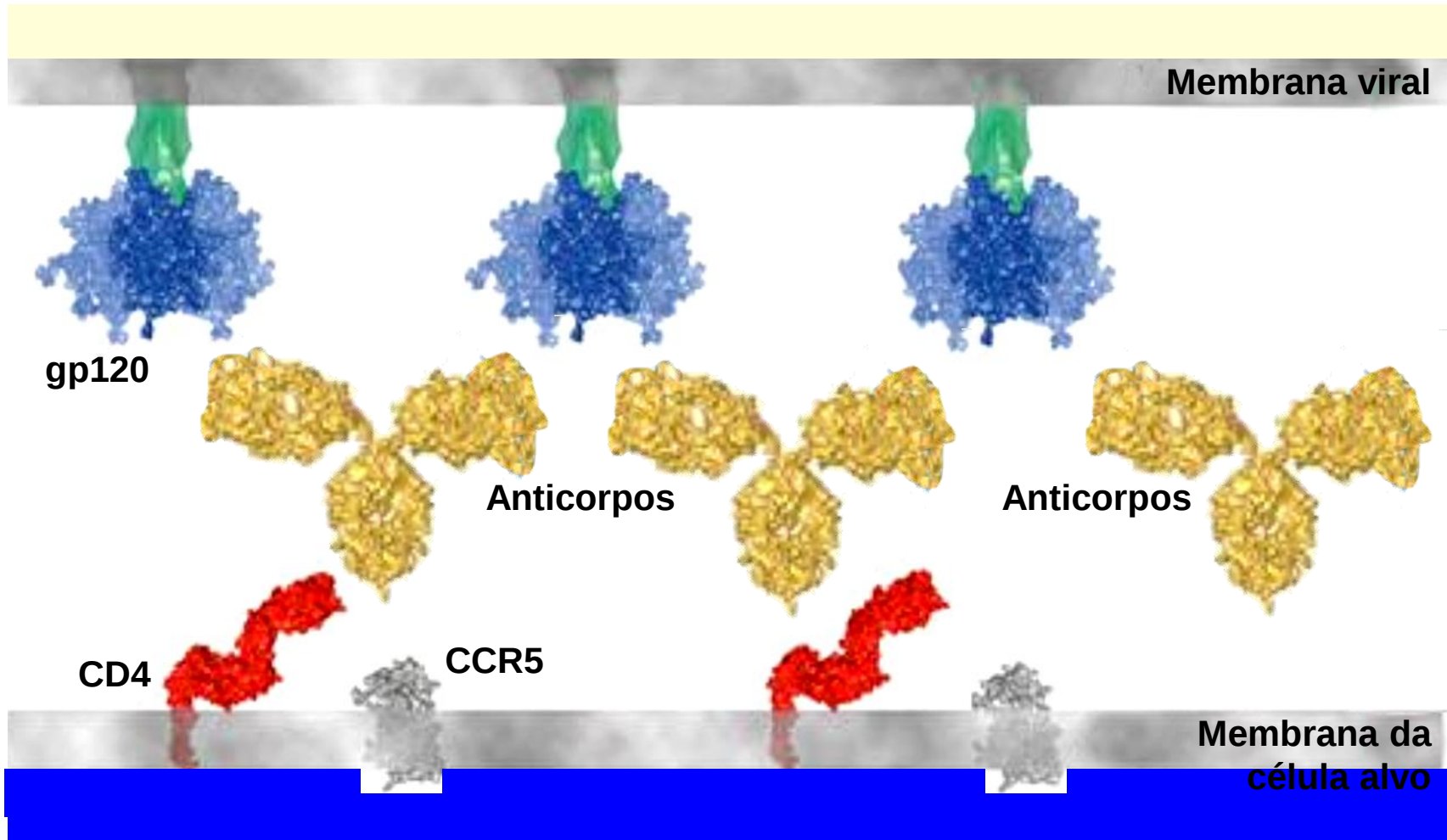


RESPOSTA IMUNE ANTI-HIV Ac NEUTRALIZANTES



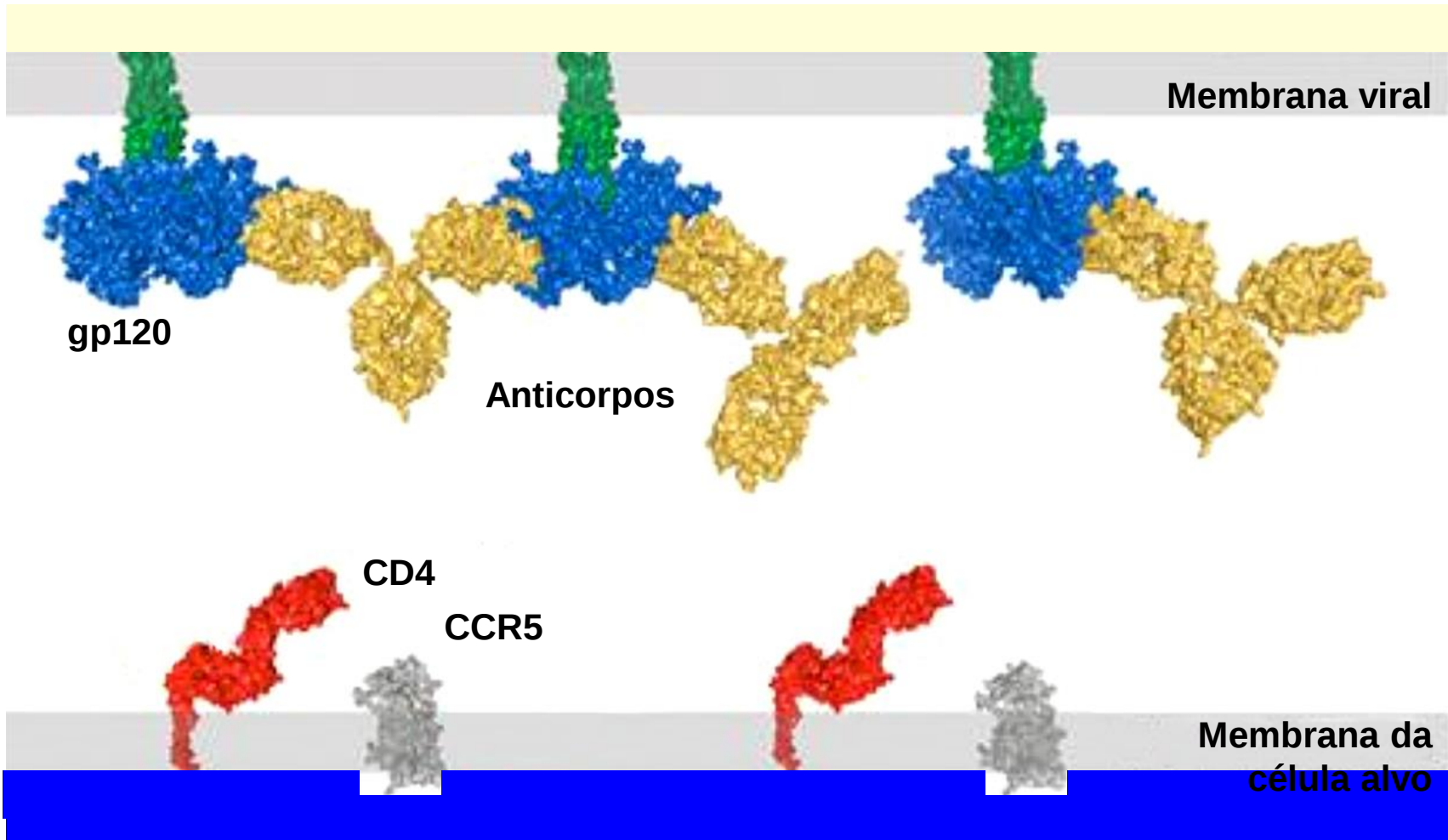
Modificado de: Poignard et al Annu. Rev. Immunol., 19:253-274, 2001
Parren and Burton Adv. Immunol., 77:195-262, 2001.

RESPOSTA IMUNE ANTI-HIV Ac NEUTRALIZANTES



Modificado de: Poignard et al *Annu. Rev. Immunol.*, 19:253-274, 2001
Parren and Burton *Adv. Immunol.*, 77:195-262, 2001.

RESPOSTA IMUNE ANTI-HIV Ac NEUTRALIZANTES



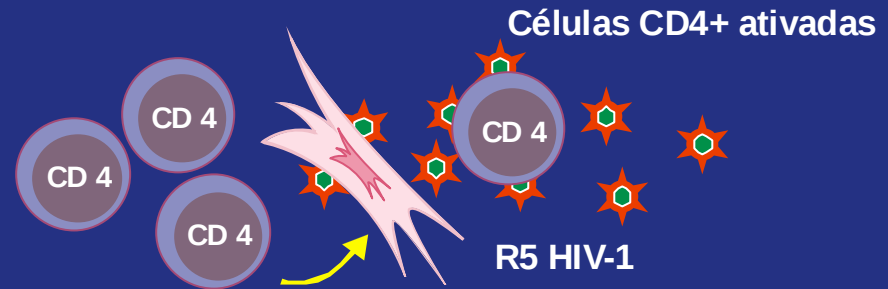
Modificado de: Poignard et al *Annu. Rev. Immunol.*, 19:253-274, 2001
Parren and Burton *Adv. Immunol.*, 77:195-262, 2001.

POR QUE É TÃO DIFÍCIL DESENVOLVER UMA VACINA EFICAZ ANTI-HIV?

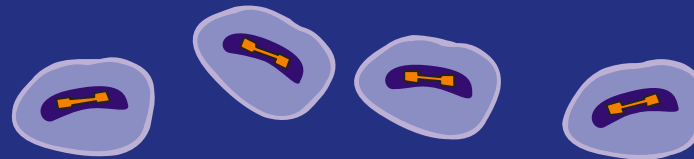
- 1. Complexidade e diversidade viral**
- 2. A resposta imunológica anti-HIV**
- 3. Mecanismos de escape ou adaptativo do vírus**
- 4. Reservatórios do HIV**
- 5. Falta de modelos experimentais capazes de mimetizar a infecção humana**
- 6. Problemas étnicos**
- 7. Problemas políticos**
- 8. Problemas econômicos**

OUTROS MECANISMOS DE ADAPTAÇÃO DO VÍRUS

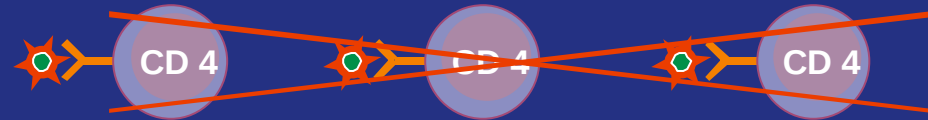
a) Rápido recrutamento de células T CD4+ ativadas



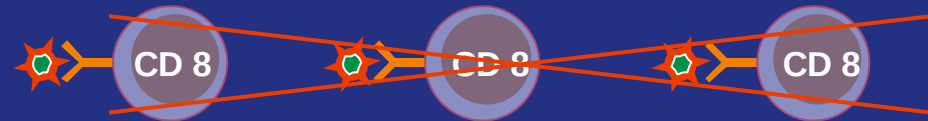
b) Pool de células latentes infectadas pelo HIV contendo vírus replicante competente



c) Deleção de células T CD4+ HIV- específica

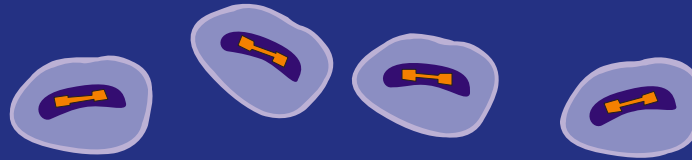


d) Deleção de células T CD8+ HIV- específica



ESTABELECIMENTO E MANUTENÇÃO DE RESERVATÓRIOS DE CÉLULAS LATENTES

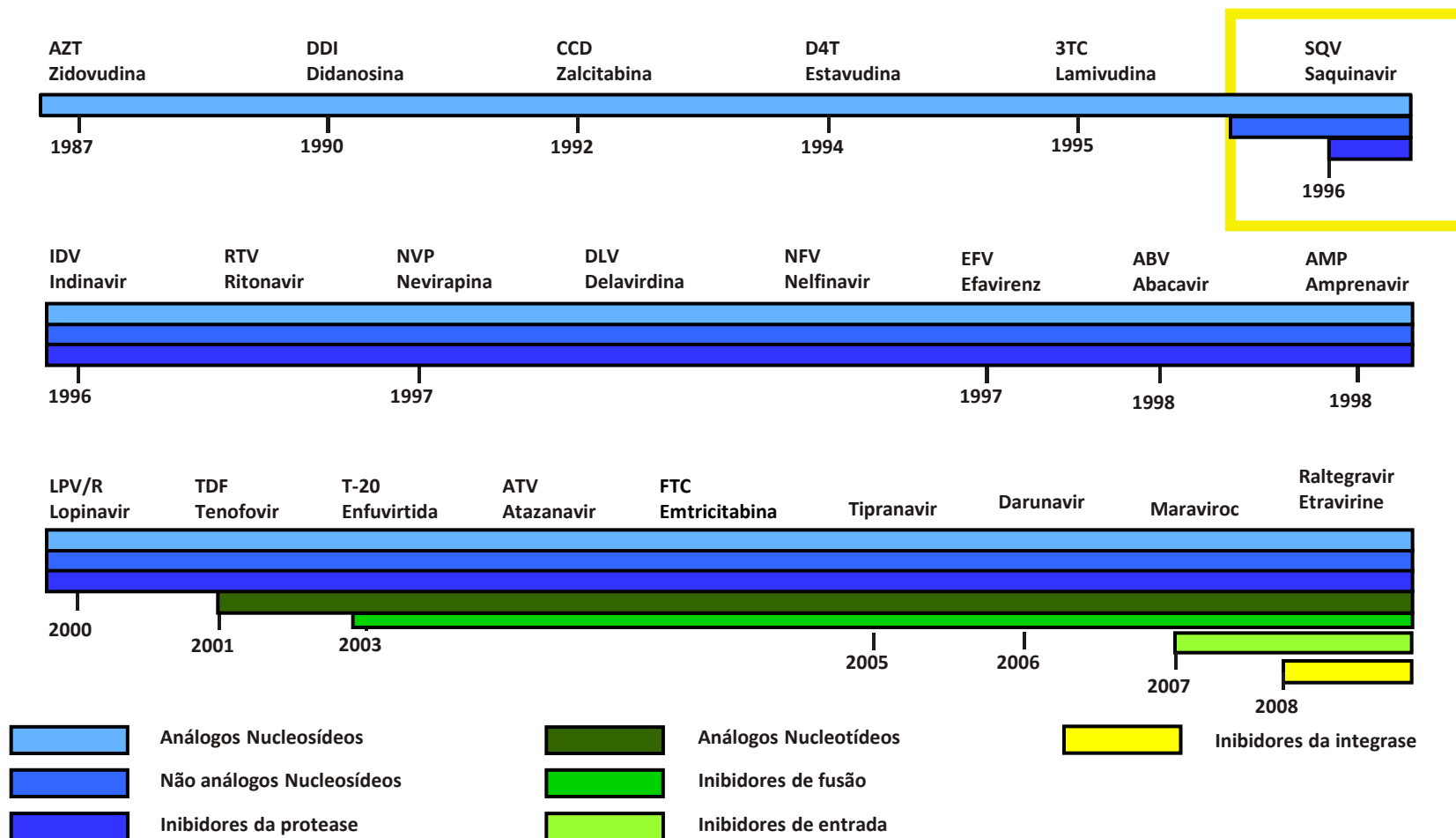
a) Pool de células latentes infectadas pelo HIV contendo vírus replicante competente



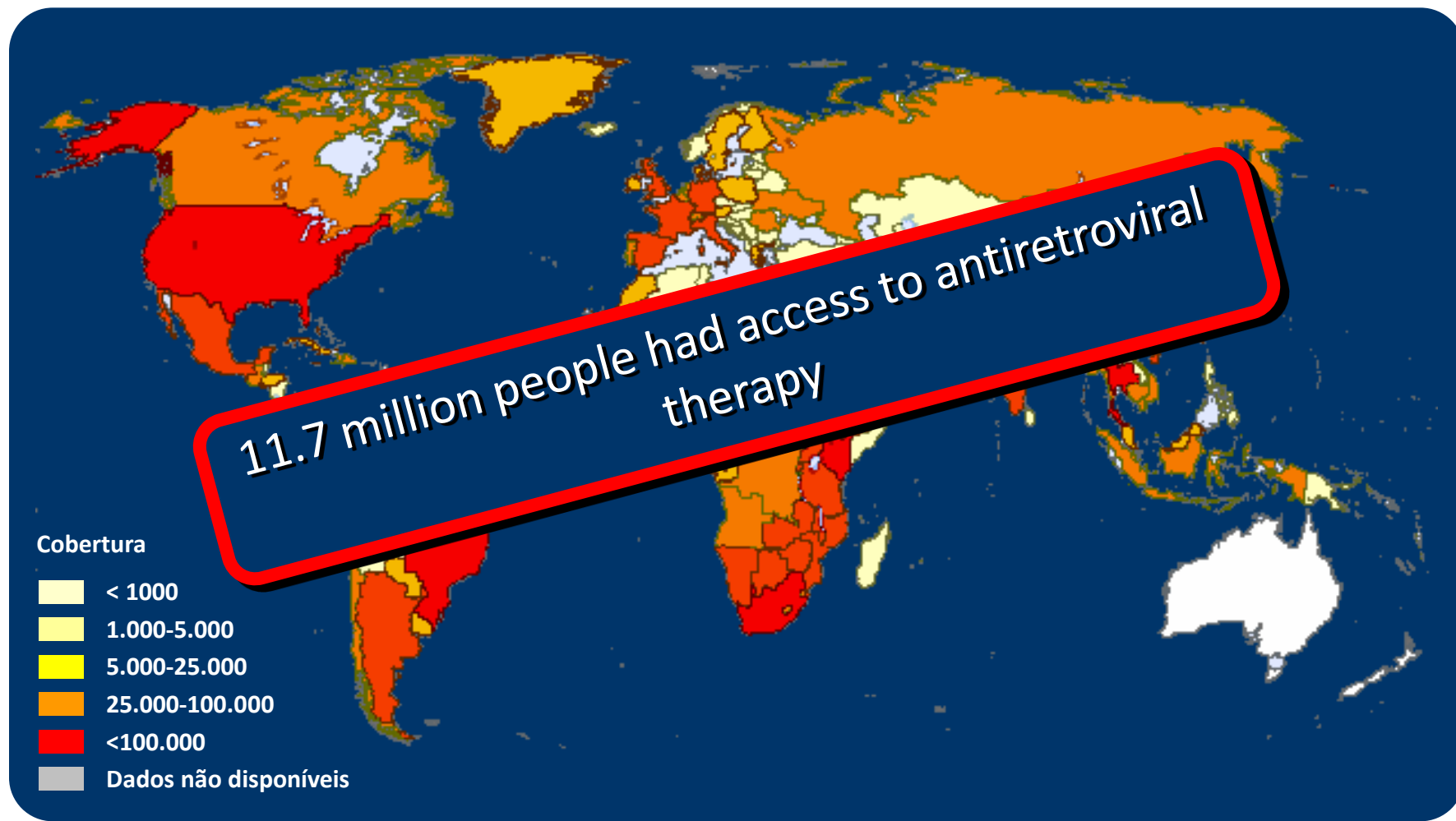
b) Virions de HIV capturados na célula dendrítica



EVOLUÇÃO DA TERAPIA ANTI-HIV



ACESSO AO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL



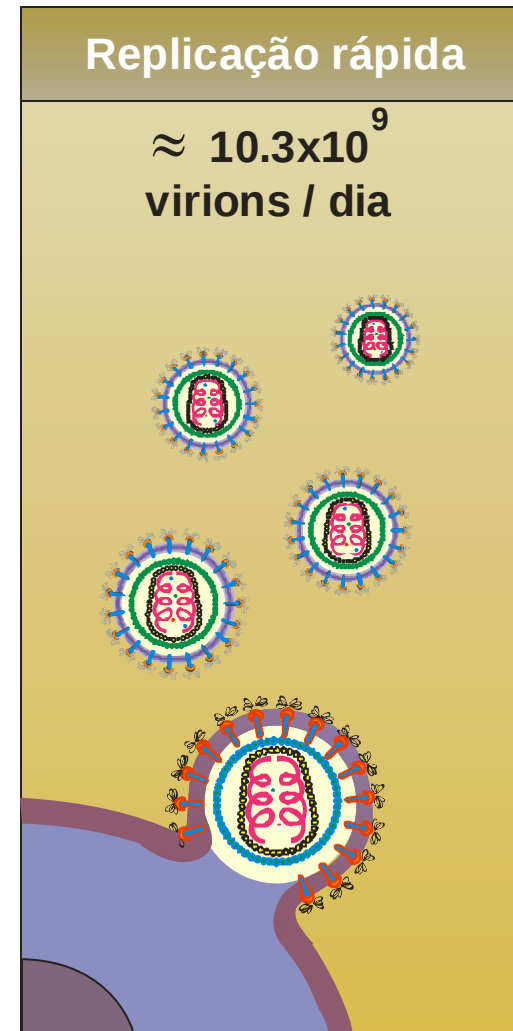
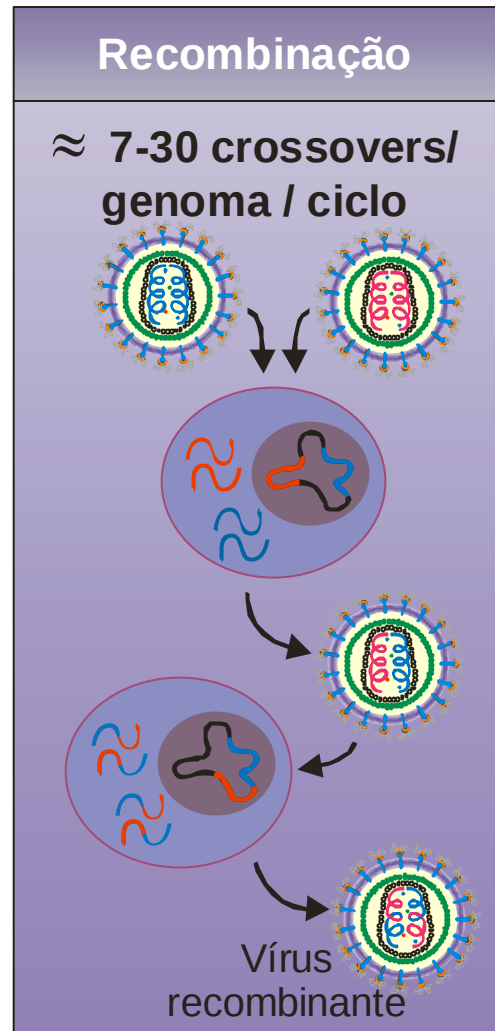
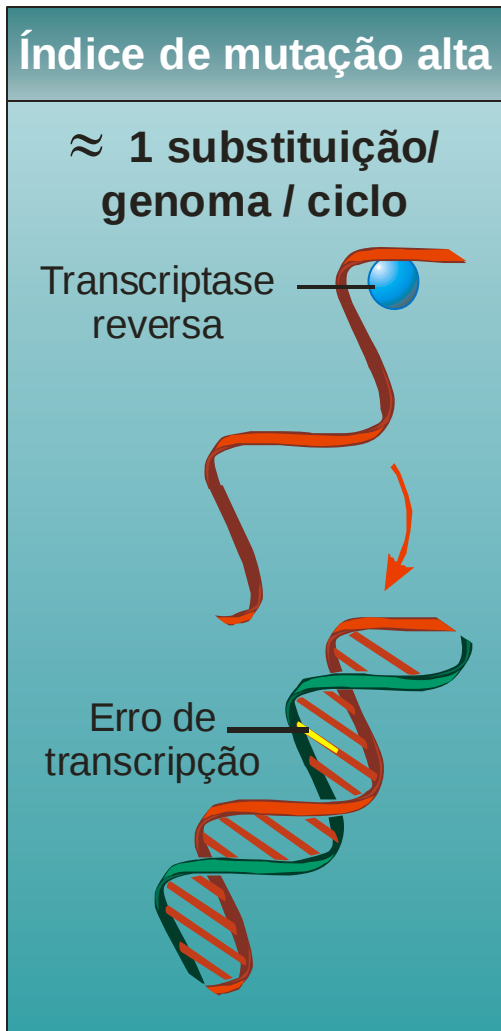
O acesso à terapia antirretroviral continua a aumentar rapidamente

- Em 2013, 11,7 milhões de pessoas que recebiam ART em países de rendas baixa e média, isso representa 36% [34–38%] de 32,6 milhões [30,7–34,8 milhões] pessoas vivendo com HIV.

**QUAIS OS ELEMENTOS DA RESPOSTA IMUNE
QUE GARATEM A EFICIENCIA DE UMA VACINA
ANTI-HIV ?**

- A) Imunidade relacionada à mucosa
- B) Imunidade Inata
- c) Anticorpos neutralizantes
- D) Imunidade celular específica
- E) Todos

CAUSAS DA VARIABILIDADE DO HIV E O IMPACTO NO VÍRUS CIRCULANTE



Desafios de uma vacina anti-HIV

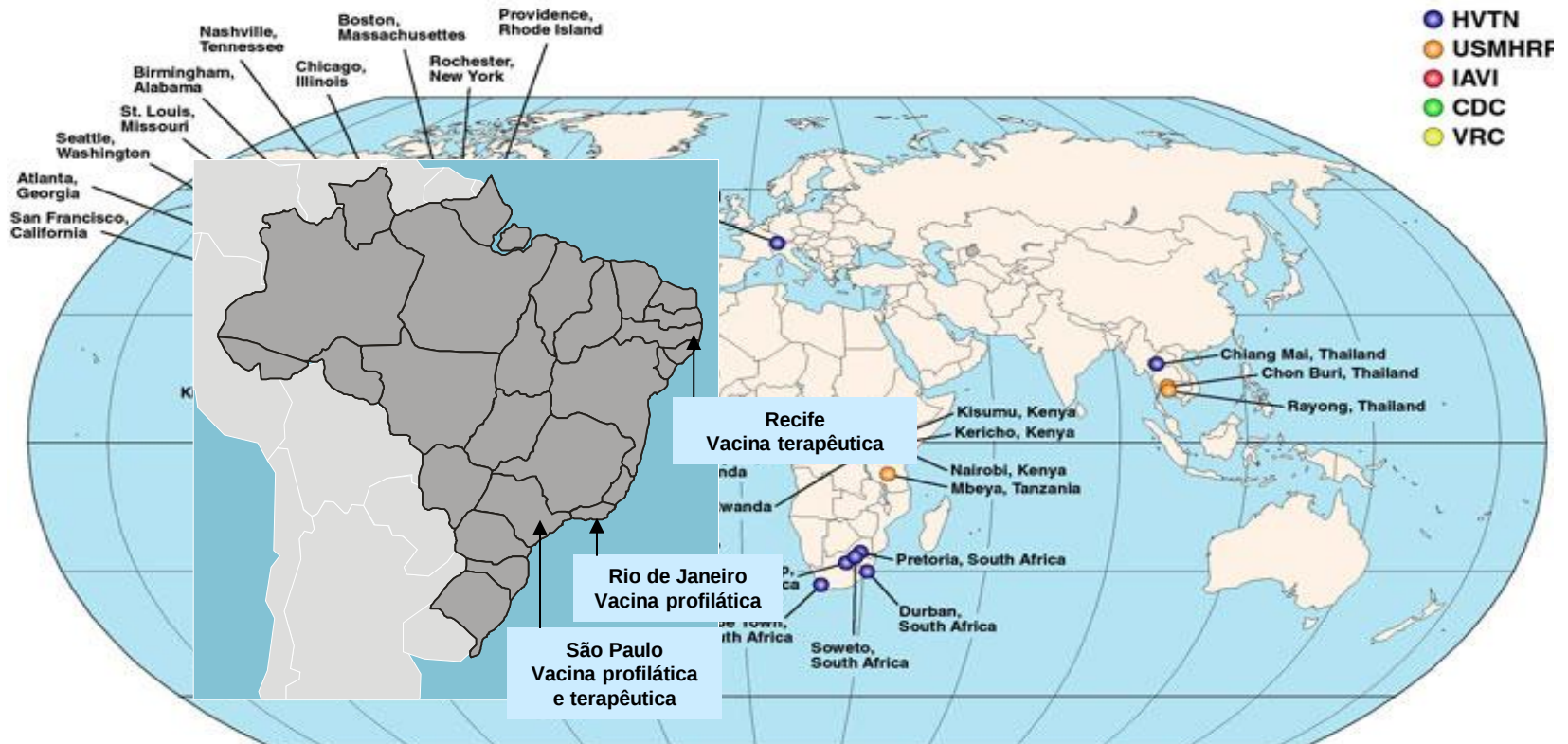
TEMPO ENTRE A IDENTIFICAÇÃO DO AGENTE ETIOLÓGICO E O REGISTRO DE UMA VACINA EFICAZ

Vacina	Descoberta do agente infeccioso	Ano do Licenciamento da Vacina nos EUA	Anos até o Licenciamento da Vacina
Malaria	1893	(-)	(-)
F.Tifoide	1884	1989	105
Haemophilus infl..	1889	1926	92
Pertussis	1906	1995	89
Polio	1908	1955	47
Sarampo	1953	1995	42
Hepatitis A	1973	1995	22
Hepatitis B	1965	1981	16
HPV	1981	2006	25
HIV	1983	???	???

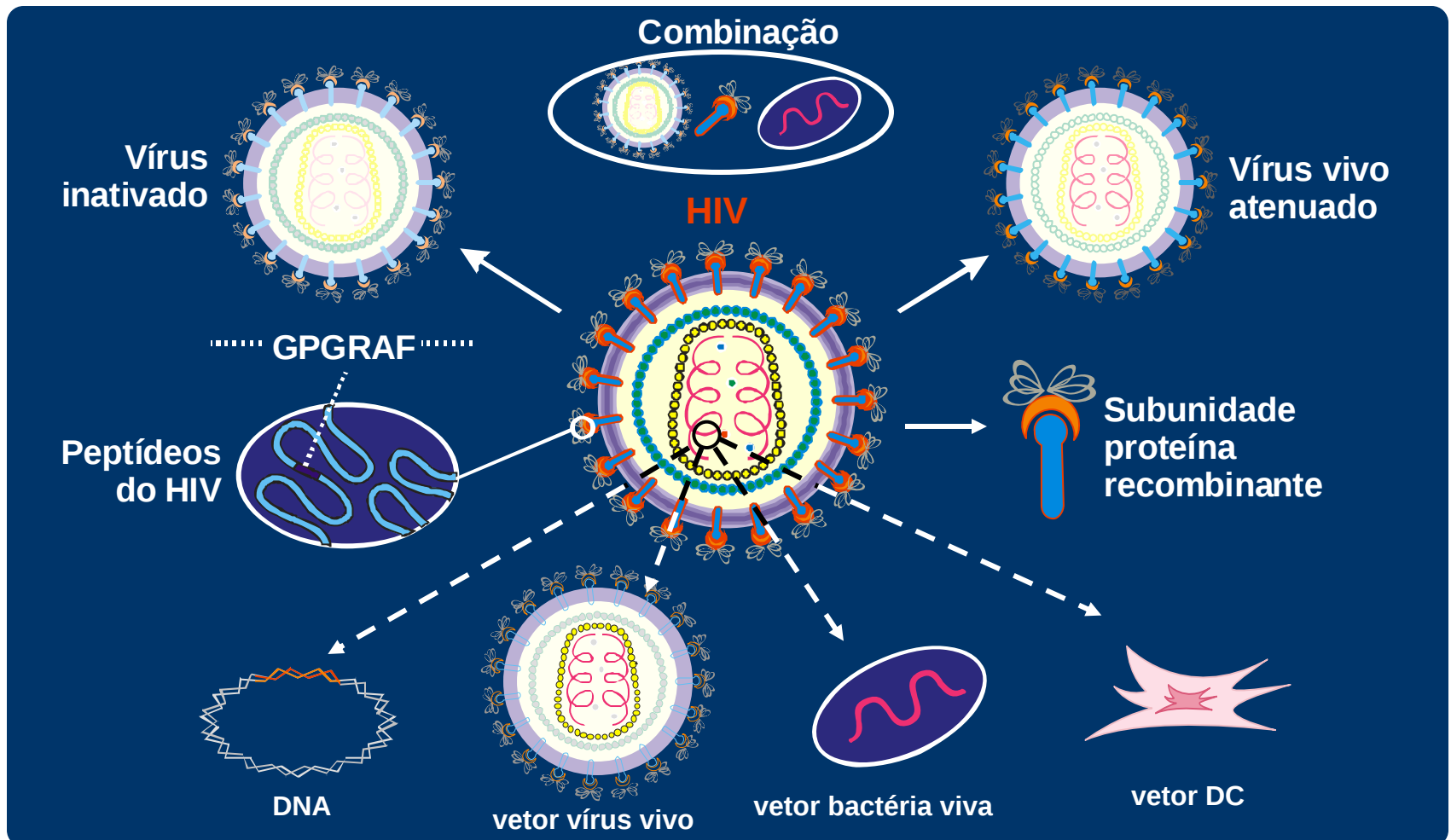
HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA ANTI-HIV EFICIENTE

- 1987 – Teve início o primeiro *trial* fase I de um produto vacinal anti-HIV conduzido nos EUA.
- 1987 a 2006 - > de 85 trials (fases I/II) envolvendo mais de 30 candidatos a vacina envolvendo milhares de voluntários em mais de 20 países.
- 2003 – 1º *trial* fase III (rgp120) não efetivo
- 2007 – STEP – Interrupção da vacinação após análise mostrando não eficácia
- 2009- Tailândia- *prime-boost* (ALVAC vCP1521 x AIDSVAX) resultados mostrando proteção nos indivíduos vacinados (31%)

CENTROS DE PESQUISA CLÍNICA PARA AVALIAÇÃO DE VACINAS ANTI- HIV



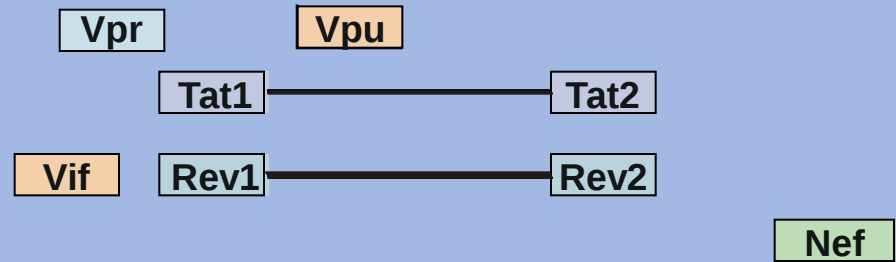
ESTRATÉGIAS PARA OBTENÇÃO DE VACINAS ANTI - HIV/AIDS



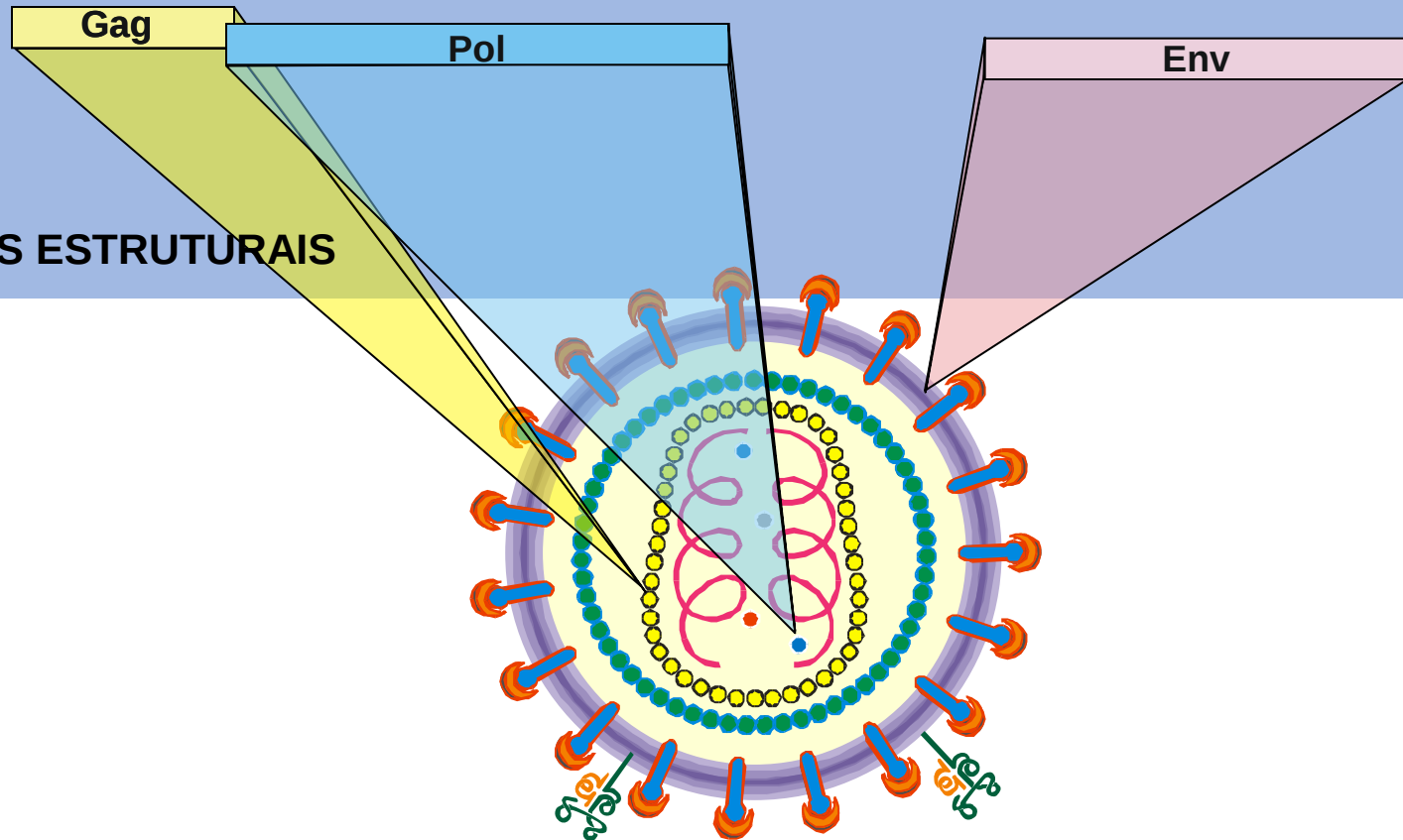
Modificado de: *Basic Concepts in HIV Vaccinology*; Gaston Djomand, MD; HVTN Core, FHCRC, outubro, 2003

GENOMA DO HIV

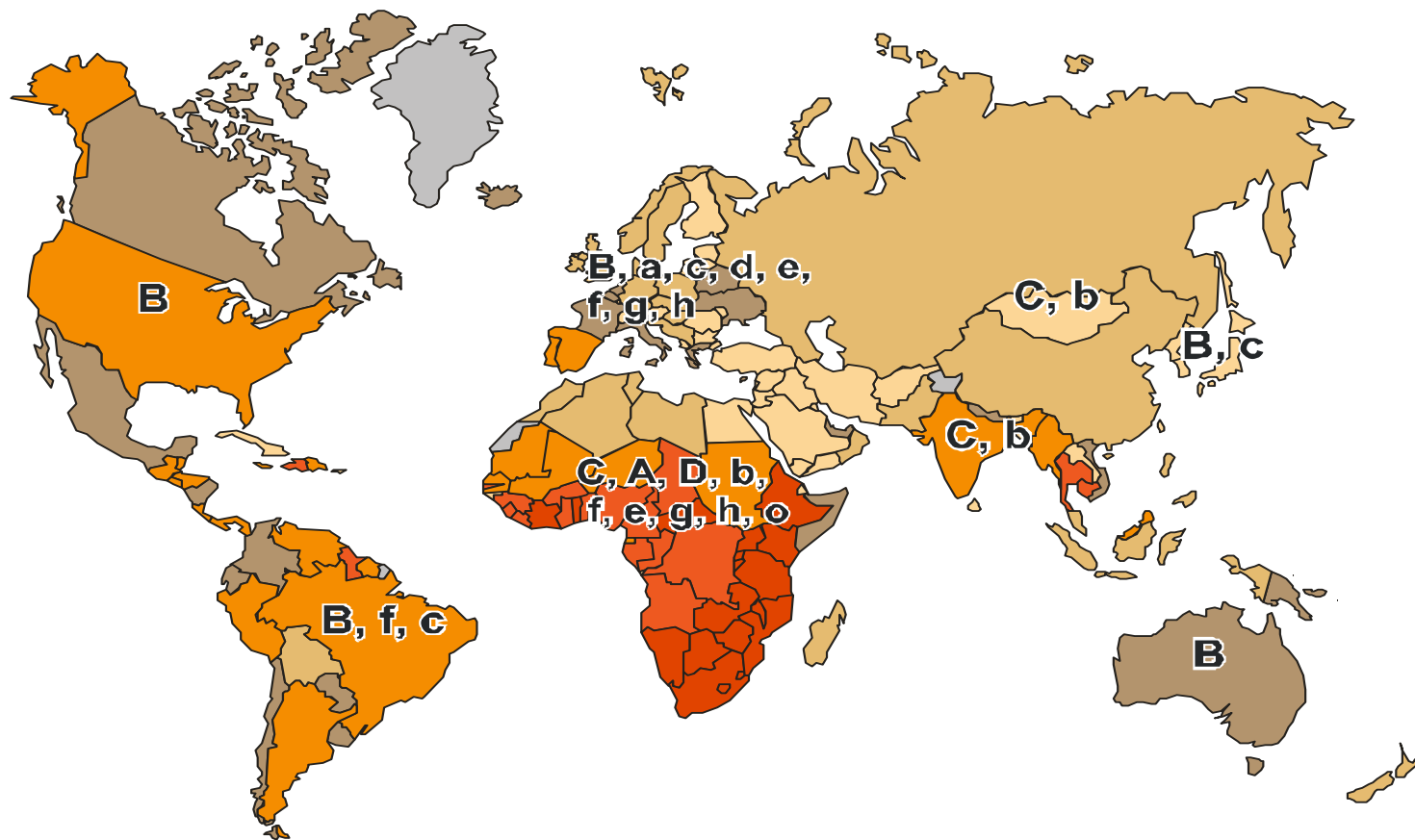
GENS REGULATÓRIOS



GENS ESTRUTURAIS

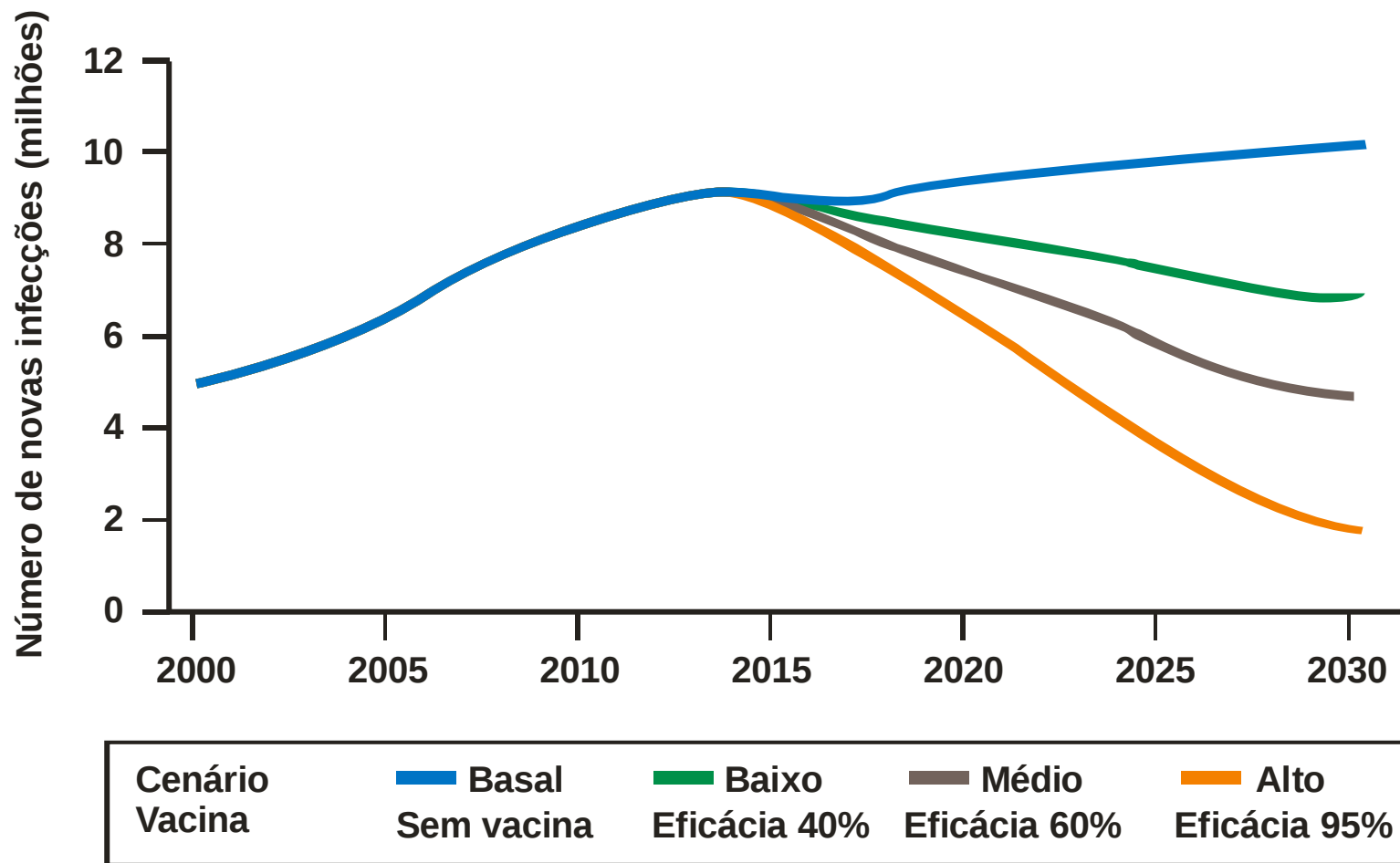


DISTRIBUIÇÃO DOS SUBTIPOS DE HIV NO MUNDO



CONSIDERAÇÕES FINAIS

IMPACTO DAS VACINAS ANTI-HIV EM NOVAS INFECÇÕES



CONSIDERAÇÕES FINAIS

POR QUE ACREDITAR NA POSSIBILIDADE DE SE OBTER UMA VACINA EFICAZ?

- Avanços no conhecimento da diversidade do vírus e sua biologia e a resposta imunológica ao mesmo.
- Conhecimento de pessoas expostas e não infectadas (pares discordantes, profissionais do sexo que não se infectam).
- Reconhecimento de pacientes progressores lentos.
- Elevado avanço tecnológico necessário ao desenvolvimento de vacinas.
- Obtenção de vacinas eficazes com muito menor conhecimento, que os existentes atualmente.

MUITOS AVANÇOS, MAS NOVOS DESAFIOS

CLÍNICA DAS ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS E METABÓLICAS

Lipodistrofia

Periférica

Misto

Lipohipertrofia

Central / Mama / Dorsal

Resistência à insulina

Hiperlipidemia

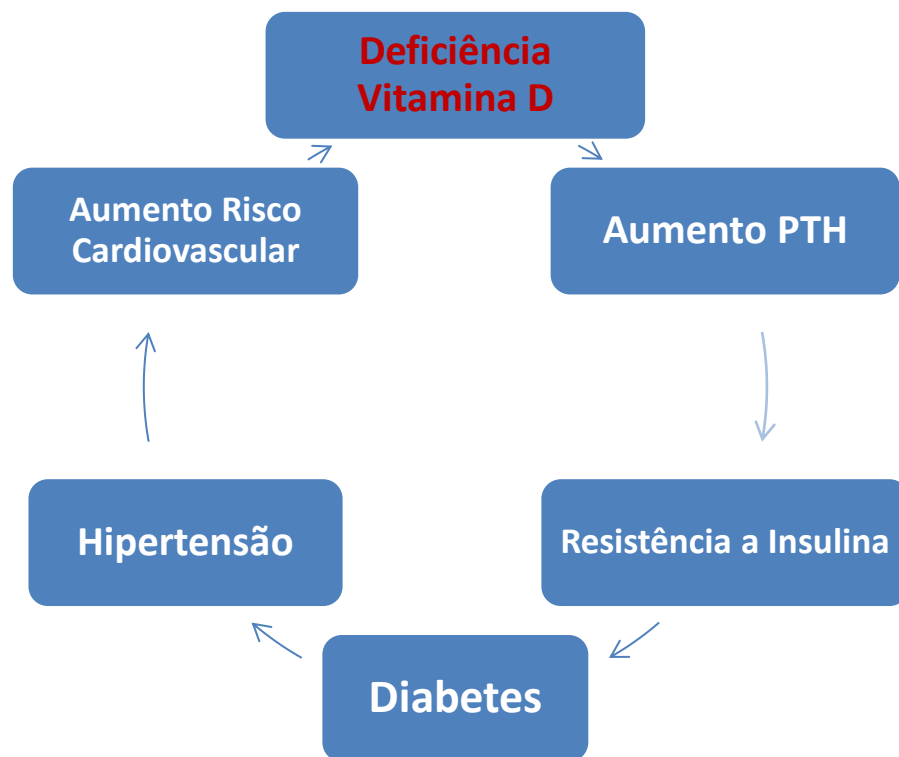
Toxicidade Mitocondrial

**Exposição a Inibidor de
Transcriptase Reversa**

**Exposição
Inibidor de Protease**

Vitamina D

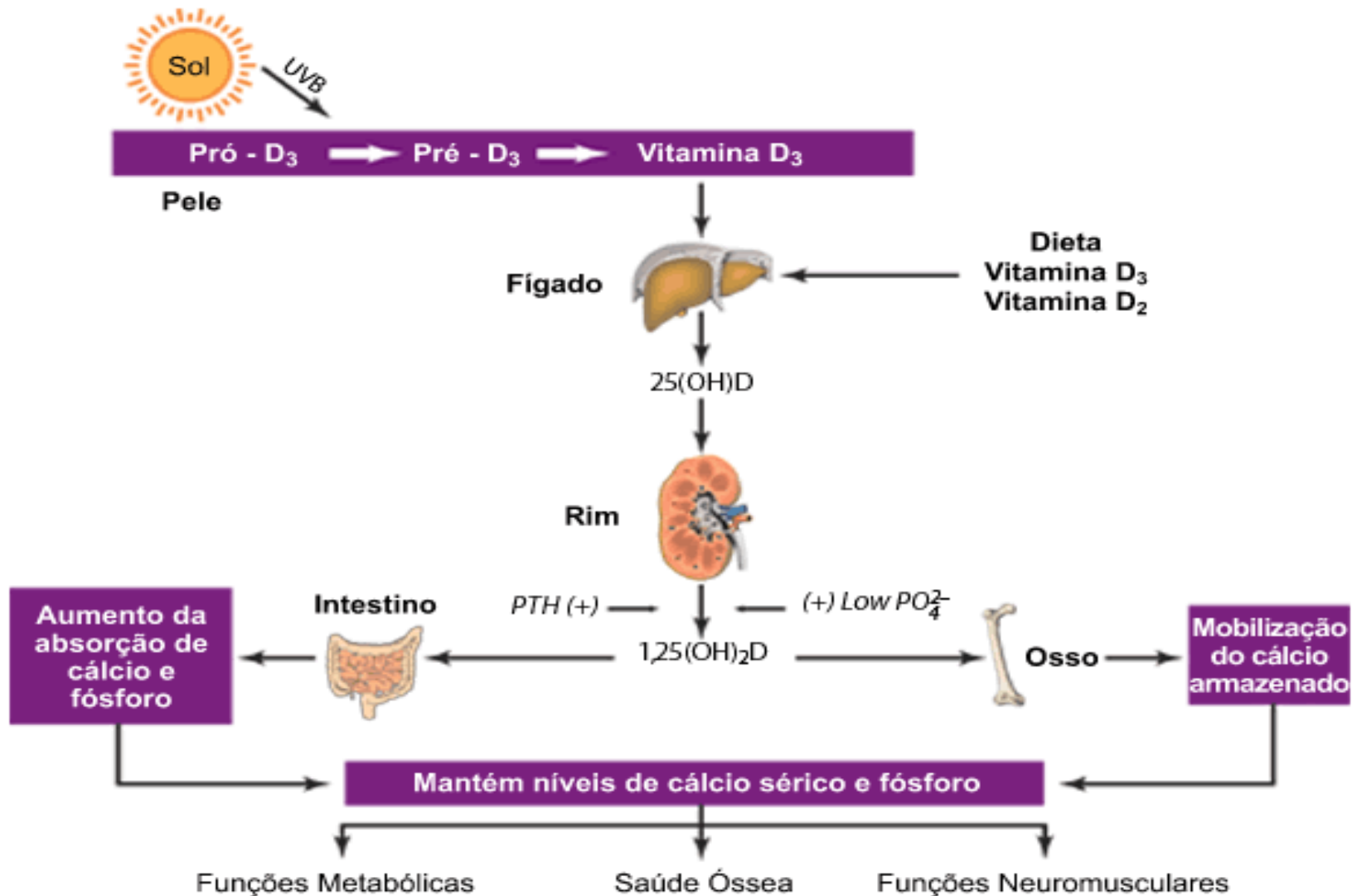
Fundamental importância para a homeostase do cálcio e do fósforo e para a saúde musculoesquelética



SILVA, Bárbara C. Carvalho et al . Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 52, n. 3, abr. 2008

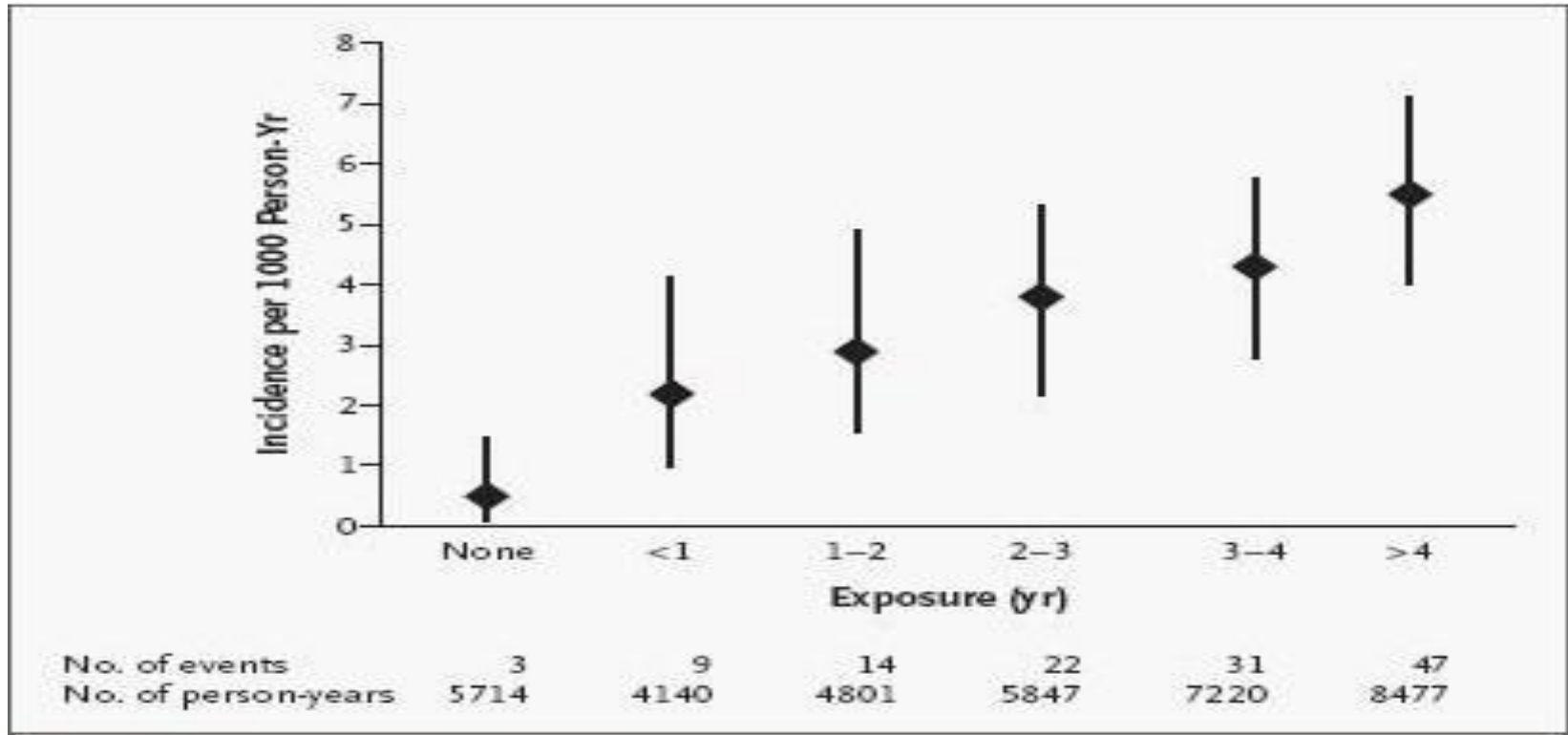
MOURAO, Denise Machado et al . Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. Rev. Nutr., Campinas, v. 18, n. 4, Aug. 2005

Mecanismos de absorção da vitamina D



- ✓ *Alta prevalência de deficiência/ Insuficiência de vitamina D, onde mais de 84% dos pacientes apresentaram $< 30\text{ng/ml}$;*
- ✓ *O Recordatório de 24 horas mostrou que mais de 85% dos pacientes não ingerem a quantidade adequada de vitamina D;*
- ✓ *Principais causas: Uso de Filtro Solar, baixa exposição ao sol, baixa ingestão, diarreia, vômito e dificuldades de metabolização.*

RISCO CARDÍACO AUMENTADO

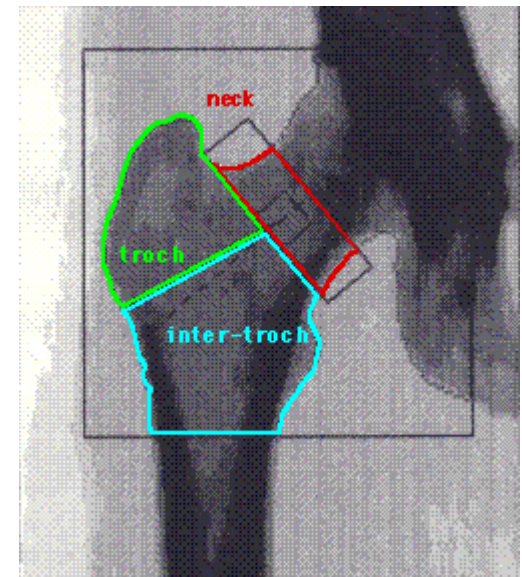
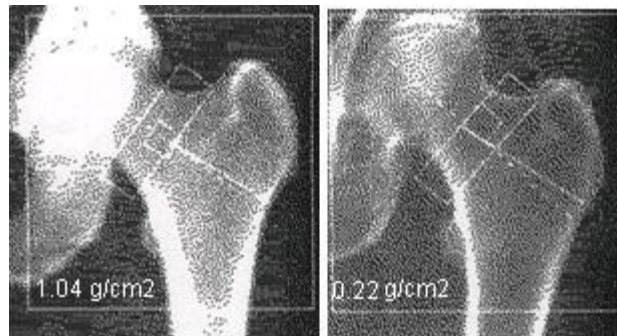
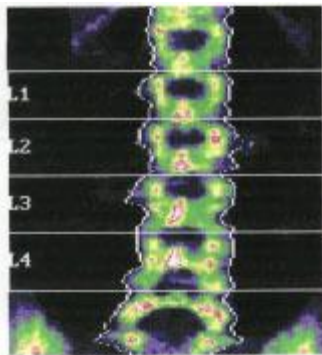


Incidência de infarto agudo do miocárdio e duração exposição HAART

Prospectivo, observacional – 23,468 pacientes

The Data Collection on Adverse Events of anti-HIV Drugs (DAD) Study group

Avaliação de fatores de risco associados as alterações ósseas e determinar a associação do uso de ART com desmineralização óssea



1. A prevalência de osteoporose/osteopenia foi 57% na população estudada;
2. Os homens foram a maioria dos pacientes com perda óssea (62%);
3. O IMC normal (18-25), quando comparado ao IMC >25 (sobrepeso/obesidade) foi um fator associado a desmineralização óssea;
4. 11/12 pacientes tinham osteoporose em coluna, o que sugere um risco elevado de fratura vertebral;
5. Não houve associação entre o desfecho desmineralização óssea e uso de ART na amostra estudada.

Delineamento e População do Estudo

Coorte : 320 HIV+
20 a 66 anos

Amostra 227 HIV+
↓
71% da coorte

75 feminino (33%) e 152 masculino (67%)
↓

- G1 ▶ 92 HAART e lipodistrofia autorreferida
- G2 ▶ 70 HAART Sem lipodistrofia autorreferida
- G3 ▶ 65 Sem HAART

Risco cardiovascular e de doenças associadas à obesidade abdominal dos homens infectados pelo HIV, segundo avaliação antropométrica, uso da HAART e lipodistrofia

Variável	Indivíduos infectados – HIV			Valor de p
	G1	G2	G3	
Homens (n)	59	52	41	
Número (%)				
Risco cardiovascular RCQ				
Baixo a Moderado	27(45,76)	32(61,53)	28(68,29)	G1 vs G2 vs G3 → 0,001
Alto a Muito Alto	→ 32(54,23)	20(38,46)	12(29,26)	
Risco cardiovascular/CA (OMS)				
Baixo a Moderado				G1 vs G2 vs G3 0,637
Alto	52(88,13) 5(8,47)	49(94,23) 3(5,76)	35(85,36) 5(12,19)	
Risco doenças associadas à obesidade abdominal/CA (IDF)				
Homens ≥90	30(50,84)	24(46,15)	18(43,90)	G1 vs G2 vs G3 0,637

A relação cintura quadril constituiu um parâmetro antropométrico melhor que o IMC para identificar risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV;

As circunferências corporais mostraram-se válidas para avaliação de gordura centrípeta em soropositivos;

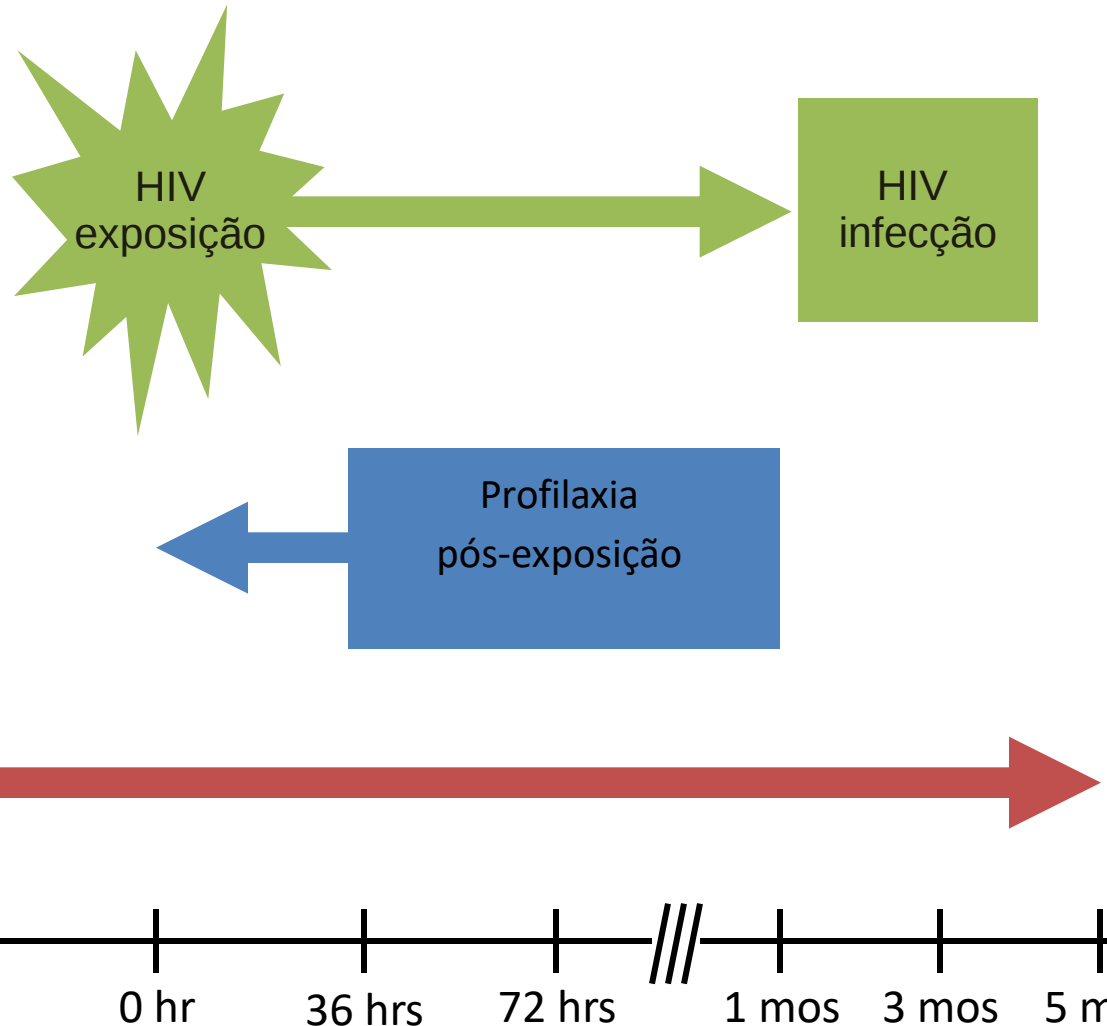
Sendo a DAC multifatorial verificar fatores de risco em soropositivos em uso HAART é importante para prevenção e controle nesta população que vem passando por uma transição nutricional ao longo dos anos.

Monitoramento constante dos fatores de risco em indivíduos infectados pelo HIV deve ser uma prática adotada em todas as equipes multiprofissionais voltadas para o atendimento dessa população.

Outras estratégias de prevenção

Profilaxia Pré vs Pós exposição

- Após exposição ao HIV, a infecção pode se estabelecer.
- Profilaxia pós-exposição (logo após exposição) reduz a chance de infecção.
- Profilaxia pré-exposição inicia o tratamento mais cedo (antes da exposição), o que pode aumentar o efeito profilático.



- Uso do coquetel anti-HIV (Truvada) como medida de prevenção, acidentes ocupacionais entre outros.
- Indivíduos circuncidados tem 48-65% menor chance de infecção pelo vírus.

- **Bosco: email...**
- Jorge Casseb: jcasseb10@gmail.com