

Infeção VIH: Epidemiologia, História Natural e Diagnóstico

Diva Trigo¹, João Borges da Costa²

¹Interna de formação específica em Infeciologia/Resident in Infectious Diseases, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology; Professor Auxiliar Convidado de Dermatologia e Venereologia/Associated Professor, Dermatology and Venereology, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Professor Auxiliar Convidado de Microbiologia/Professor, Microbiology, Instituto de Higiene e Medicina Tropical de Lisboa, Portugal

RESUMO – Ao longo dos últimos 35 anos, grandes progressos foram alcançados em termos de prevenção, diagnóstico e tratamento de infeção VIH, com redução da incidência de infeção em Portugal, na última década. Ainda assim, continua a existir uma taxa elevada de doentes com diagnóstico tardio, com consequências individuais e populacionais. Este artigo tem como objetivos: apresentar um ponto de situação da infeção VIH em Portugal, rever brevemente a evolução natural da infeção e explicitar o mais recente algoritmo de diagnóstico de infeção VIH, revisto em 2014, reforçando a necessidade de manter um elevado nível de suspeição clínica para o diagnóstico precoce de infeção.

PALAVRAS-CHAVE – Imunoensaio; Infecções por VIH/diagnóstico; Infecções por VIH/epidemiologia; Técnicas de Amplificação de Ácidos Nucleicos; Técnicas de Laboratório Clínico; VIH-1; VIH-2.

HIV Infection: Epidemiology, Natural History and Diagnosis

ABSTRACT – In the last 35 years, major progresses have been accomplished in the prevention, diagnosis and treatment of HIV infection, with reduction of the incidence of infection in Portugal, in the last decade. Nevertheless, there is still a high rate of late diagnosis, with individual and populational adverse outcomes. This paper aims to: present the current situation of HIV infection in Portugal, briefly review the natural course of HIV infection and exhibit the most recent HIV laboratory diagnostic testing algorithm, reviewed in 2014, strengthening the need of maintaining a high grade of clinical suspicion for early diagnosis of infection.

KEY-WORDS – Clinical Laboratory Techniques; HIV-1; HIV-2; HIV Infections/diagnosis; HIV HIV Infections/epidemiology; Immunoassay; Nucleic Acid Amplification Techniques.

INTRODUÇÃO

Desde a primeira descrição clínica de infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) em 1981 até à atualidade, grandes progressos foram alcançados: um elevado nível de conhecimento acerca do vírus por parte da comunidade científica, o desenvolvimento de testes laboratoriais cada vez mais sensíveis e específicos e o surgimento de armas terapêuticas cada vez mais eficazes e melhor toleradas. Paralelamente, investiu-se na promoção do esclarecimento da população para evicção de comportamentos de risco, foram instituídos

programas de distribuição gratuita de preservativos e troca de seringas, foram criados Centros de Aconselhamento e Detecção Precoce de infeção por VIH (CAD) e foram disponibilizados testes rápidos para diagnóstico de VIH nos cuidados de saúde primários. Associadamente, em 2014, foi atualizada a norma da Direção Geral da Saúde (DGS) respeitante ao diagnóstico e rastreio laboratorial da infeção por VIH.¹ De acordo com este documento, os profissionais de saúde devem:

- Reconhecer condições clínicas potencialmente indicadoras de infeção VIH que pressupõem a realização de teste de

Correspondência: Diva Trigo
Serviço de Infeciologia
Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca
Amadora 2720-276, Portugal
E-mail: divatrig@gmail.com

Recebido/Received
19 Outubro/19 October 2016
Aceite/Accepted
28 Novembro/28 November 2016

GEIDST

diagnóstico, como por exemplo, no âmbito da dermatologia, os diagnósticos de sarcoma de Kaposi, dermatite seborreica grave, psoríase grave, zoster recorrente ou multidérmato, verrugas extensas ou infeções fúngicas recorrentes;

- Identificar grupos populacionais com maior risco de exposição a infeção, que são candidatos a realização (e eventual repetição periódica) de teste de rastreio: trabalhadores do sexo, parceiros de doentes com infeção VIH, homens que têm sexo com homens e transexuais (e suas parceiras), utilizadores de drogas, indivíduos sem-abrigo, indivíduos provenientes de países com elevada prevalência de infeção VIH (> 1%) e seus parceiros, reclusos, utentes de CAD, qualquer indivíduo diagnosticado com infeção sexualmente transmissível (IST) e doentes oncológicos;

- Rastrear de forma rotineira e sistematizada: grávidas, mulheres em idade fértil no âmbito de cuidados pre-concepcionais, dadores de sangue, doentes em diálise, dadores/receptores de órgãos transplantados, indivíduos com exposição ocupacional de alto risco e vítimas de agressão sexual.

Além disto, e de uma forma mais abrangente, as recomendações da DGS preconizam o rastreio de infeção VIH em estratégia de *opt-out* em todos os indivíduos com idade entre os 18 e 64 anos, pelo menos uma vez na vida, com repetição posterior de teste em caso de exposição de risco.

EPIDEMIOLOGIA DA INFEÇÃO VIH

Em 2014 registaram-se 142 197 novos diagnósticos de infeção VIH na Europa, o maior número alguma vez registado. Destes casos, 77% corresponderam a indivíduos provenientes da região este da Europa, onde o número de novos casos anuais mais que duplicou nos últimos 10 anos. Em Portugal, pelo contrário, o número de novos casos diminuiu mais que 25% na última década.² Ainda assim, reportaram-se, em 2014, 1220 novos casos em Portugal, 17% dos quais em imigrantes, sobretudo provenientes da África subsariana. Importa notar que 31% dos novos casos apresentavam à data de diagnóstico contagem de linfócitos CD4+ inferior a 200 células/uL. Neste ano, em Portugal, registaram-se 249 novos casos de SIDA, correspondendo cerca de 70% deles a doentes com diagnóstico de infeção VIH até 90 dias antes.³ Ou seja, embora se tenha reduzido o número de novos casos, cerca de um terço dos novos doentes são identificados tardiamente. Somando isso ao facto de nem todos os doentes que são diagnosticados estarem ligados aos cuidados de saúde, nem terem supressão virológica adequada sob terapêutica antirretroviral (TARV), se explica que se verifique ainda tão elevada morbi-mortalidade associada a esta infeção.

Em 2015, as recomendações portuguesas para o início de TARV foram atualizadas passando a prever o início de tratamento em todos os indivíduos infetados, tão precocemente quanto possível, independentemente da contagem de linfócitos CD4+.⁴ Esta nova abordagem confere benefícios em termos individuais: menos manifestações clínicas de doença, estabelecimento de um menor reservatório viral e uma global maior preservação do sistema imunitário. Por outro lado, o tratamento precoce de um indivíduo infetado permite reduzir

a taxa de transmissão de infeção na comunidade. Isto é particularmente relevante nas fases agudas de infeção em que os doentes apresentam um elevado número de partículas infecciosas no soro e secreções genitais, que confere um risco de transmissão de infeção cerca de 26x superior ao de um indivíduo com infeção VIH em fase crónica.⁵

De forma a otimizar o diagnóstico de infeção VIH é imperativo conhecer as indicações e limitações técnicas inerentes aos vários testes que são requisitados na prática diária, correlacionando aspetos clínicos e resultados analíticos.

REVISÃO DA EVOLUÇÃO NATURAL DA INFEÇÃO VIH

De forma a compreender o algoritmo de diagnóstico de VIH é fundamental ter em mente as diferentes fases sequenciais da infeção desde o momento de transmissão até à fase de infeção crónica estável, quer do ponto de vista clínico, quer do ponto de vista celular.

Cerca de 50-90% dos indivíduos infetados apresentam infeção aguda sintomática. As queixas surgem habitualmente 2-4 semanas após a exposição, têm uma duração média de 2 semanas e incluem febre, cefaleias, mialgias, odinofagia, adenomegalias, exantema morbiliforme no tronco e membros superiores (com afeção de palmas e plantas), enantema palatino e úlceras mucocutâneas.⁶ Segue-se um período de latência clínica, cuja duração é variável de doente para doente, e só termina numa fase mais avançada da doença com queixas constitucionais, como febre, astenia e perda ponderal, e manifestações de infeções/doenças oportunistas.

Em termos fisiopatológicos, a síndrome retroviral aguda corresponde a uma fase de replicação viral exuberante, com início cerca de 10 dias após a infeção, estimando-se que mais de 1 bilhão de novas cópias virais sejam produzidas por dia, nesta altura. Ao longo de vários dias ocorre disseminação generalizada das partículas infecciosas para os tecidos linfóides e sistema nervoso central, os principais reservatórios virais. À medida que surgem linfócitos T citotóxicos específicos contra VIH, a taxa de replicação viral diminui até um nível de *plateau* (o *set point* viral), variável de pessoa para pessoa, mas habitualmente entre 1×10^3 e 1×10^5 cópias/mL. Ao longo do tempo, o vírus destrói linfócitos CD4+. A velocidade a que estes decrescem é variável, dependendo nomeadamente do tipo de vírus (VIH-2 com evolução mais indolente que VIH-1). Em média verifica-se um decréscimo de 50 células/uL por ano e são necessários cerca de 10 anos (1-20) para se atingir um valor de CD4+ inferior a 200 células/uL, fase em que os indivíduos têm risco acrescido de desenvolvimento de infeções/doenças oportunistas.⁷

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE INFEÇÃO VIH

Nos últimos anos, o algoritmo de diagnóstico de infeção VIH baseou-se na deteção de anticorpos contra VIH, utilizando um *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) para VIH1/VIH-2 como teste de rastreio, seguido de um teste de *western blot* VIH-1 como método confirmatório. Em 2014, foram atualizadas as recomendações europeias para o diagnóstico de VIH,⁸ dirigidas sobretudo ao rastreio de VIH em indivíduos

≥16 anos de idade utentes de clínicas de IST e de dermatovenereologia. Mantiveram a recomendação de realização de um 2º teste serológico (baseado em técnica diferente) para confirmação de um teste de rastreio reativo, que deve diferenciar VIH-1 de VIH-2, e reforçaram a necessidade de confirmar ainda assim este resultado quer com teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) por técnica de *polymerase chain reaction* (PCR), vulgarmente designado “carga viral”, quer mediante realização de nova serologia numa 2ª amostra biológica, em caso de carga viral baixa (<1000 cp/mL) na infeção por VIH-1. Nesse mesmo ano, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) atualizou também o algoritmo de diagnóstico de VIH em indivíduos > 2 anos de idade, fornecendo a recomendação concreta de substituição da realização de *western blot* VIH-1 por um teste rápido de diferenciação VIH-1/VIH-2 e incorporando também a realização de TAAN. Esta revisão teve como principais objetivos: acelerar o processo de confirmação de testes de rastreio positivos, aumentar a sensibilidade diagnóstica para infeções agudas VIH-1 e diminuir o número de casos de infeção VIH-2 incorretamente classificados como infeção VIH-1, tendo um menor custo associado.⁵ A otimização do diagnóstico de infeções VIH-2 é especialmente importante em países com maior número de casos. Portugal constitui precisamente o país europeu com maior taxa de prevalência de infeção VIH-2 pela elevada percentagem de imigração a partir da África ocidental, onde a infeção é endémica.⁹ Dos 30 956 doentes em seguimento em Portugal, em 2014, 3,1% eram doentes com infeção VIH-2.³ Salienta-se que o diagnóstico de infeção VIH-2 apresenta várias particularidades: por um lado, não existem testes validados pela FDA para quantificação de carga viral VIH-2, utilizando cada laboratório o seu próprio teste “caseiro” e, por outro lado, pelo menos 50% dos doentes tem carga viral abaixo do limiar de deteção dos testes habitualmente utilizados.⁵ Destaca-se que a correta classificação de uma infeção como infeção VIH-1 ou VIH-2 tem interesse prático uma vez que nem todos os fármacos disponíveis são ativos contra VIH-2.

Desde a penetração do vírus através da mucosa genital (em caso de transmissão por via sexual) até à virémia inicial, decorrem 4-11 dias, sendo este o período de eclipse, em que qualquer dos testes rotineiramente utilizados no diagnóstico será negativo.¹⁰ Cerca de 10 dias após infeção, já será possível detetar/quantificar RNA viral no soro (por TAAN), sendo portanto o teste com maior sensibilidade para infeções agudas.⁵

O teste de rastreio atualmente recomendado, ELISA de 4ª (ou 5ª) geração, permite a deteção de anticorpos IgM e IgG contra VIH-1 e VIH-2 e simultaneamente a deteção de antigénio p24 (específico de VIH-1). O antigénio p24 é libertado no soro cerca de 14 a 20 dias após infeção, apresentando posteriormente níveis decrescentes; constitui, portanto, um marcador de infeção recente. A produção de anticorpos IgM inicia-se 17 a 25 dias após infeção, com produção de anticorpos IgG apenas 28-48 dias após infeção.⁵ Desta forma se compreende que com um ELISA ≥ 4ª geração o período de janela imunológica ronde as 2-3 semanas após infeção, durante as quais, um teste de rastreio não reativo, no contexto de situação de risco para

infeção, não a possa excluir. Este teste apresenta uma sensibilidade de 99,76-100% e especificidade de 99,5-100%.⁵

O teste rápido de diferenciação de VIH deteta anticorpos IgG contra proteínas de superfície específicas do VIH-1 (2 bandas) e do VIH-2 (1 banda), permitindo a confirmação e classificação do tipo de infeção, após um teste de rastreio reativo. Uma vez que depende da produção de anticorpos IgG no indivíduo infetado, o seu resultado poderá ser negativo ou indeterminado após um teste de rastreio reativo, em caso de infeção recente. A sua sensibilidade é de cerca de 98,5-100% e a especificidade 99,03-99,93%.⁴

Partindo destes dados, se compreende então o algoritmo de diagnóstico VIH. Perante um teste de rastreio reativo, é efetuado um teste rápido de diferenciação, que confirma o diagnóstico e classifica a infeção como VIH-1 ou VIH-2. Poderão

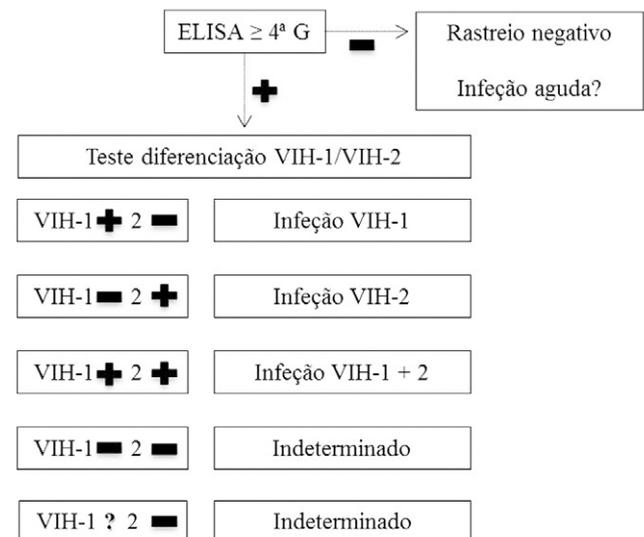


Figura 1 - Algoritmo de diagnóstico de infeção VIH.

surgir casos em que o teste é reativo simultaneamente para VIH-1 e VIH-2, podendo traduzir verdadeira co-infeção mas exigindo estudo complementar, nomeadamente com TAAN para VIH-1 e VIH-2 (Fig. 1). Perante um teste de rastreio reativo e um teste de diferenciação negativo ou indeterminado, ou se está perante um falso positivo no teste de rastreio inicial ou perante uma infeção muito recente. Nesse caso, requisita-se TAAN para VIH-1. Se este for positivo, está diagnosticada infeção VIH-1; se for negativo, ou se está perante um falso positivo ou uma infeção aguda VIH-2. A requisição de estudo complementar depende do grau de suspeição clínica (Fig. 2). Por fim, perante um doente com elevada suspeita de infeção VIH aguda, com teste de rastreio não reativo, deve ser pedido estudo complementar com TAAN VIH-1 e/ou VIH-2, consoante o contexto epidemiológico e a história clínica do doente⁵ e, segundo as recomendações europeias, deverá ser documentada seroconversão posterior cerca de 1-2 semanas após a serologia inicial⁸ (Fig. 1).

GEIDST

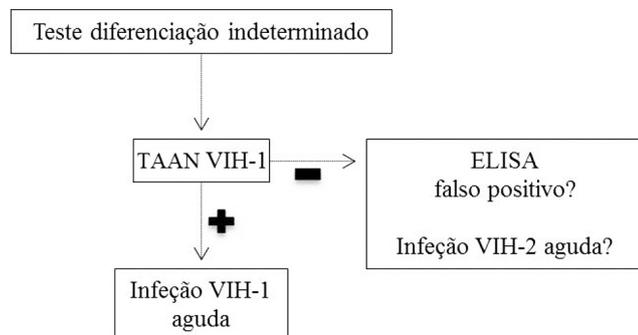


Figura 2 - Algoritmo de diagnóstico de infeção VIH após teste de diferenciação indeterminado.

CONCLUSÃO

O Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) traçou no seu mais recente plano de combate à infeção VIH um objetivo ambicioso até 2020: 90% das pessoas infetadas com VIH conhecerem o seu estado de seropositividade, 90% das pessoas diagnosticadas com VIH receberem TARV e 90% das pessoas sob TARV terem supressão virológica.¹¹ Estima-se (com base em aplicação de modelo matemático validado para este efeito) que em 2014, em Portugal, cerca de 90,3% das pessoas infetadas com VIH estariam já diagnosticadas, embora apenas 82,8% destas estariam sob TARV e 78,4% dessas estariam com supressão virológica.¹²

Em 2014, 92,3% dos novos casos corresponderam a infeções adquiridas por via sexual.³ Sabe-se que a presença de outra IST (nomeadamente, sífilis recente, herpes genital, gonorreia e vaginose bacteriana) aumenta a probabilidade de transmissão/aquisição de VIH, mediante rutura da barreira mucosa, inflamação local e aumento da carga viral genital de VIH.¹³ Por esta maior incidência de infeção VIH em doentes com outra IST que pode motivar o seguimento pela especialidade e pela frequência de afeções mucocutâneas em doentes com infeção VIH nos vários estádios de imunodepressão, os dermatovenerologistas devem manter um elevado grau de suspeição clínica e promover o rastreio e o diagnóstico desta infeção.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Direção Geral da Saúde. Diagnóstico e Rastreio Laboratorial da Infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Norma nº 058/2011 de 28/12/2011, atualizada em 10/12/2014. Lisboa: DGS; 2011.
2. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2014. Stockholm: ECDC; 2015.
3. Diniz A, Duarte R, Bettencourt J, Melo T, Gomes M, Oliveira O, et al. Infeção por VIH, SIDA e Tuberculose em números. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2015.
4. Guerreiro C, Aldir I, Oliveira J, Mansinho K, Marques L, Doroana M, et al. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2016, versão 1.0). Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA, Direção-Geral da Saúde; 2015. Lisboa: DGS; 2015.
5. Branson B, Owen M, Wesolowski L, Bennett B, Werner B, Wroblewski K, et al. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations, 2014. Philadelphia: Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories; 2014.
6. Kinloch S, Reynold S, Bollinger R. Acute HIV infection. In: Gupta S, Kumar B, editors. Sexually Transmitted Infections. Amsterdam: Elsevier; 2012. p. 843-849.
7. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic Mechanisms of HIV Infection. *Ann Intern Med.* 1996; 124:654-63.
8. Gökengin D, Geretti A, Begovac J, Palfreeman A, Stevanovic M, Tarasenko O et al. 2014 European Guideline on HIV testing. *Int J STD AIDS.* 2014; 25:695-704.
9. Omobolaji T, Campbell-Yesufu1, Gandhi R. Update on Human Immunodeficiency Virus (HIV)-2 Infection. *Clin Infect Dis.* 2011; 52:780-7.
10. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1998; 339:33-9.
11. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90-90-90, an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. New York: UNAIDS; 2014.
12. Diniz A, Loff J, Cortes-Martins H. Knowing the epidemic is the best way to define diagnosis and treatment strategies to reach the 90-90-90 goals: the experience of Portugal using the ECDC HIV modelling tool. *HIV Drug Therapy;* 2016 Out 23-26; Glasgow.
13. Cunha A, Santos R, Fernandes C, Rodrigues A, Cardoso J. Doenças de transmissão sexual como diagnóstico inicial de infeção VIH. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2005; 63:355-8.