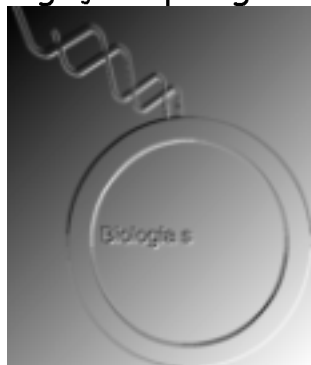


SIDA E TUBERCULOSE:

Ligações perigosas



João Piedade*, Miguel Viveiros** e Aida Esteves*

*Unidade de Virologia, **Unidade de Micobactérias
Instituto de Higiene e Medicina Tropical
Universidade Nova de Lisboa

Editado por: Miguel Fevereiro

Os primeiros casos clínicos da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) foram descritos no início da década de 80 no seio da comunidade homossexual norte-americana. Pouco depois, em 1983, a equipa de Luc Montagnier (Instituto Pasteur de Paris) isola um retrovírus humano associado a casos de imunodeficiência adquirida. Após um período inicial de nomenclatura controversa, esse agente é hoje universalmente reconhecido como vírus da imunodeficiência humana (VIH). Em 1986, a mesma equipa, em colaboração com investigadores portugueses (M.O. Santos Ferreira e J.L. Champalimaud) isolam e caracterizam, a partir de um doente da África Ocidental, um segundo tipo serológico de VIH, a que dão o nome de VIH tipo 2 (VIH-2), em oposição ao primeiro, a partir daí conhecido por VIH tipo 1 (VIH-1). Ambos diferem, entre outras características, na constituição antigénica, sendo o VIH-2, menos transmissível e patogénico para o Homem.

A infecção pelo VIH transformou-se, no espaço de duas décadas, numa pandemia, estimando-se que existam, actualmente, cerca de 40 milhões de pessoas infectadas (últimas estimativas da OMS). Presentemente, o modo de transmissão heterossexual é o mais relevante a nível mundial, pelo que a incidência de novas infecções é semelhante nos dois sexos. O risco de transmissão através de produtos sanguíneos contaminados foi praticamente eliminado, pelo menos, nos países desenvolvidos. Assiste-se ainda, no entanto, na generalidade dos países, a uma taxa muito elevada de transmissão por via sanguínea através da partilha de objectos contaminados, nomeadamente em grupos de indivíduos consumidores de drogas por via endovenosa. Em termos de distribuição geográfica da infecção, o VIH-1 apresenta uma distribuição mundial, enquanto que o VIH-2 está associado a um endemismo praticamente confinado à África Ocidental, havendo, no

entanto, um número de casos relativamente importante noutros países, como, Portugal, França e Índia.

Pelas suas características morfológicas, genómicas e biológicas, o VIH-1 e o VIH-2 foram classificados na família *Retroviridae*, género *Lentivirus*. Os vírus da família *Retroviridae* caracterizam-se pela existência, durante o ciclo de replicação viral, de um passo de transcrição do genoma de RNA em DNA (transcrição reversa), por acção de uma polimerase de DNA dependente de RNA (transcriptase reversa). O DNA viral encontra-se como parte integrante do genoma da célula hospedeira, sendo, neste caso, designado por vírus endógeno ou provírus. O género *Lentivirus* à qual pertencem o VIH-1 e o VIH-2, caracteriza-se pela evolução lenta das patologias associadas à infecção e pelo tropismo viral para células sanguíneas e/ou do sistema nervoso central (associação a doenças neurológicas e imunossupressivas). No grupo dos retrovírus, o VIH-1 e o VIH-2 são filogeneticamente muito próximos dos vírus da imunodeficiência símia, tendo havido transmissão cruzada para o Homem a partir de símios infectados naturalmente.

As partículas virais maduras do VIH (Fig. 1) têm forma esférica, simetria icosaédrica, com cerca de 110 a 125 nm de diâmetro, sendo compostas por um invólucro externo de natureza lipídica (com origem na membrana plasmática das células infectadas), uma matriz interna de natureza proteica e uma nucleocápside proteica, electrodensa, com forma de cone truncado. No interior da nucleocápside encontram-se o genoma viral (duas moléculas de RNA de polaridade positiva), proteínas virais, algumas de natureza enzimática (protease, transcriptase reversa e integrase), tRNAs, rRNA de origem celular e fragmentos de DNA de origem proviral (Fig. 2).

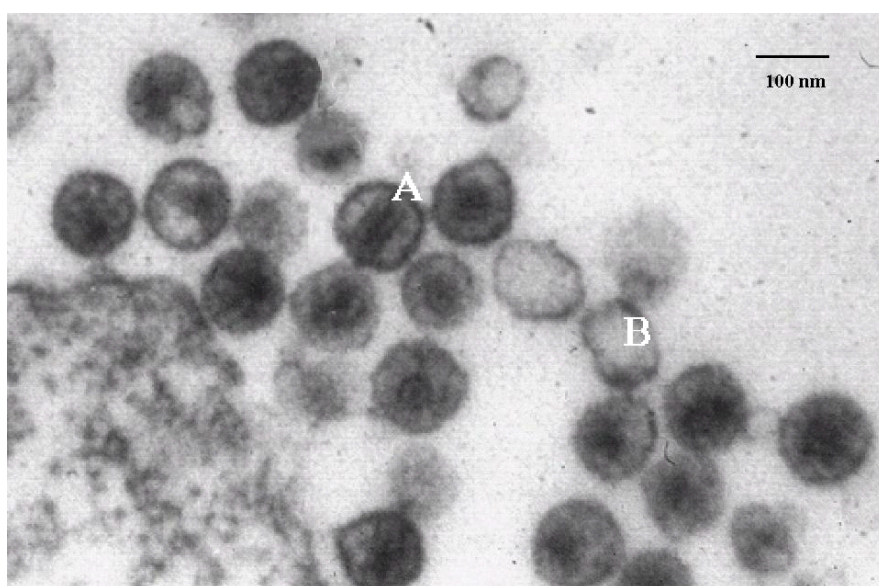


Figura 1.

Fotomicrografia de partículas virais de VIH:

A: partícula viral madura;

B: partícula viral imatura.

O diâmetro dos viriões é de aproximadamente 120 nm.

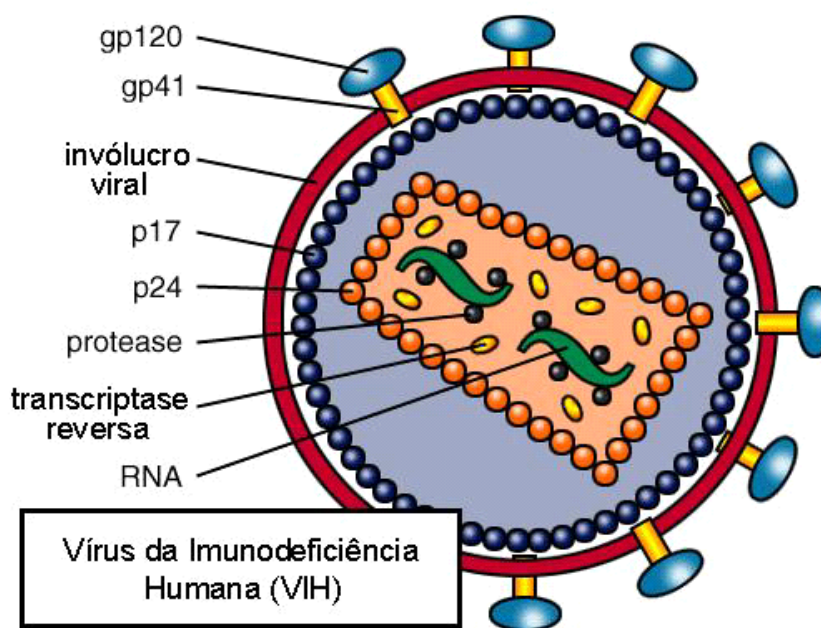


Figura 2.

Representação esquemática da secção transversal de um virião de VIH (gp: glicoproteína; p: proteína).

A entrada do VIH nas células susceptíveis, células com o marcador membranar CD4 (linfócitos T auxiliares/indutores, macrófagos, monócitos e outras células fagocíticas), é mediada pela formação de um complexo entre a glicoproteína principal do invólucro viral (gp120/gp105), o receptor CD4 e um receptor transmembranar das quimiocinas. Após fusão do invólucro viral com a membrana celular, penetração e descapsidação, inicia-se a transcrição reversa do RNA viral pela actividade da transcriptase reversa. Forma-se um complexo de pré-integração, constituído por uma cópia de DNA do genoma viral e por várias proteínas virais, que é transportado através do citoplasma até aos poros da membrana nuclear, havendo, possivelmente, interacção com filamentos de actina do citoesqueleto. A entrada do complexo de pré-integração no núcleo é um mecanismo ainda desconhecido, mas uma vez no seu interior, o provírus de DNA é integrado no genoma da célula hospedeira, através de um mecanismo no qual intervém a integrase viral. A síntese de novas cópias do RNA viral a partir do DNA proviral é mediada por uma polimerase de RNA do hospedeiro e é realizada com uma dupla finalidade: síntese das proteínas virais e incorporação nas partículas da progénie viral. A montagem dos novos viriões ocorre no citoplasma, próximo da membrana celular, após o que se dá a gemulação para o exterior, ainda na forma imatura. O vírus pode manter-se, no entanto, na forma proviral, latente, durante longo período de tempo. A importância desta fase de latência na cinética de replicação *in vivo* não está ainda completamente

elucidada. Após activação, por antigénios ou mitogénios, das células CD4⁺ infectadas, o vírus inicia a sua fase replicativa activa, matando a célula hospedeira.

As células da linhagem monocitária, devido às suas características intrínsecas (fagocitose e diapedese), constituem o principal reservatório do VIH e contribuem para a sua disseminação pelo organismo do hospedeiro. As células T auxiliaadoras/indutoras desempenham, por seu lado, um papel fulcral na regulação da resposta imune dos diversos componentes celulares do sistema imunitário, tais como macrófagos, outras células T, células B e células assassinas naturais (células NK). Portanto, quando a resposta T auxiliadora/indutora não está funcional, nomeadamente pelo aparecimento de alterações no equilíbrio complexo das citocinas envolvidas nas respostas inflamatória e imunorreguladora, as respostas imunes específicas, especialmente de natureza celular, ficam bloqueadas, assistindo-se à falha progressiva de toda a resposta imune. Outro mecanismo importante de patogenicidade viral parece ser constituído pela infecção de células progenitoras da medula óssea e do timo, o que contribui para a não regeneração da população de células imunocompetentes. Além dos efeitos imunossupressores descritos, a infecção por VIH causa também perturbações neurológicas graves, não só pela infecção das células da linha monocitária cerebral, como também dos próprios neurónios.

Nos estadios iniciais da interacção vírus-hospedeiro, o VIH parece estabelecer um nível baixo de infecção crónica, de apresentação assintomática. Normalmente, após longos períodos de infecção, uma diminuição lenta e progressiva dos níveis de células CD4⁺ precipita a imunodeficiência, pelo que a doença por VIH pode ir desde uma apresentação assintomática até à imunossupressão profunda e, inevitavelmente, à morte. O estadio final de SIDA pode manifestar-se pelo aparecimento de linfadenopatias, febre e emagrecimento progressivo, infecções oportunistas, doenças malignas (*e.g.* sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin) e demência. De entre as infecção oportunistas mais comuns, encontram-se a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, a tuberculose pulmonar e extra-pulmonar, a toxoplasmose cerebral, a meningite criptocócica, a candidíase oral e cutânea e as infecções virais graves e prolongadas por vírus do grupo herpes (vírus herpes simples, vírus varicela-zoster, vírus citomegálico), surgindo também, frequentemente, diarreias prolongadas causadas por agentes bacterianos e parasitários.

O VIH, tal como a generalidade dos vírus de genoma de RNA, é capaz de manter elevadas taxas de replicação *in vivo*. Os vírus de RNA, e particularmente o VIH, são caracterizados também pelas elevadas taxas de mutação, o que, em combinação com o facto anterior, lhes confere a capacidade de evoluir de um modo extremamente rápido *in vivo* e, deste modo, poder subverter simultaneamente a acção do sistema imunitário e de drogas anti-virais. Outra consequência daqueles

fenómenos consiste no aparecimento e manutenção de uma extensa variabilidade ao nível do genoma viral. É claro que esta tão grande variabilidade genética, associada a uma série de outros mecanismos característicos da imunopatogénese viral, contribui enormemente para dificultar as tentativas de obtenção de uma vacina eficaz. Há algumas vacinas em fase experimental, estando-se, no entanto, ainda longe da obtenção de resultados promissores.

Ao contrário do VIH, *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose, é um velho conhecido do organismo humano. Especula-se se não terá sido adquirido de forma esporádica a partir do gado (*M. bovis*, agente da tuberculose bovina, é fenotípica e geneticamente muito próximo de *M. tuberculosis*) pelos nossos antepassados, aquando das primeiras manifestações de vida gregária. A dimensão destes agrupamentos, porém, não facilitaria a sua transmissão e esta bactéria viria a encontrar um excelente ambiente para a sua propagação apenas quando o Homem se estabeleceu em grandes comunidades sedentárias. Embora tenham sido descritos registos da sua presença tão antigos como os encontrados nas múmias do Antigo Egipto e dos Maias, a tuberculose só se tornou epidémica na Europa feudal da Idade Média, fruto do aumento da densidade dos aglomerados populacionais, o que potenciou o contágio indivíduo a indivíduo deste patogéneo de transmissão aérea. Varrendo a Europa Ocidental até ao final do século XIX, a “Peste Branca” foi exportada para os quatro cantos do mundo, causando milhões de mortes.

O agente etiológico da tuberculose foi apresentado à comunidade científica por Robert Koch, em 1882. Na sua famosa exposição à Sociedade de Fisiologia de Berlim, intitulada “A Etiologia da Tuberculose”, Koch demonstrou que o material infectado, quando observado ao microscópio, apresentava bacilos resistentes à descoloração pelos ácidos, os quais, quando incubados a 37°C em soro coagulado, davam origem, em duas semanas, a colónias macroscopicamente observáveis. Estas, uma vez inoculadas em animais, provocavam lesões típicas da tuberculose. Do conhecimento mais profundo do agente causal, e após o desenvolvimento de uma estirpe atenuada de *M. bovis* que, sendo avirulenta, conferia alguma imunidade protectora aos indivíduos vacinados (vacina BCG), adveio uma série de desenvolvimentos na área do diagnóstico (diagnóstico microscópico e teste da tuberculina) e da prevenção da tuberculose. Estes avanços da ciência, a par da implementação mais generalizada de medidas básicas de higiene, e do aparecimento, a partir dos anos 40, de drogas activas contra o bacilo, permitiram reduzir de forma drástica os efeitos da tuberculose. Na década de 80, esta reemergiu graças à conjugação de vários factores, tais como a degradação das condições de vida em populações marginais, a extinção, na década anterior, das medidas de controlo até então tomadas, a toxicodependência e a propagação da infecção pelo VIH.

M. tuberculosis é um bacilo de 1 a 4 μm de comprimento e de 0,3 a 0,6 μm de largura, cujo tempo de duplicação é de aproximadamente 24 horas. A parede celular está filogeneticamente mais próxima da parede das bactérias Gram-positivas. Contudo, à semelhança das bactérias Gram-negativas, possui uma camada de peptidoglicano, ácido diaminopimérico e uma camada externa lipídica, não possuindo, no entanto, o lipopolissacárido endotóxico associado. Assim, a parede celular micobacteriana exibe características mistas, possuindo ainda na sua estrutura substâncias únicas na natureza (*e.g.* ácidos micólicos e ácido tuberculoesteárico), o que lhe confere muitas das suas características próprias, como a resistência álcool-ácida (Fig. 3). Sendo *M. tuberculosis* um parasita intracelular, cuja célula-alvo é o macrófago, a parede celular desempenha um papel primordial durante o processo infeccioso. As micobactérias permanecem (não digeridas) por longos períodos no interior dos macrófagos, pelo que a maioria dos componentes da superfície, bem como algumas proteínas secretadas, têm um importante desempenho nas interações moleculares célula-parasita. As principais funções dos compostos parietais são a promoção da adesão aos macrófagos e a aquisição dos nutrientes essenciais, uma vez dentro das células.

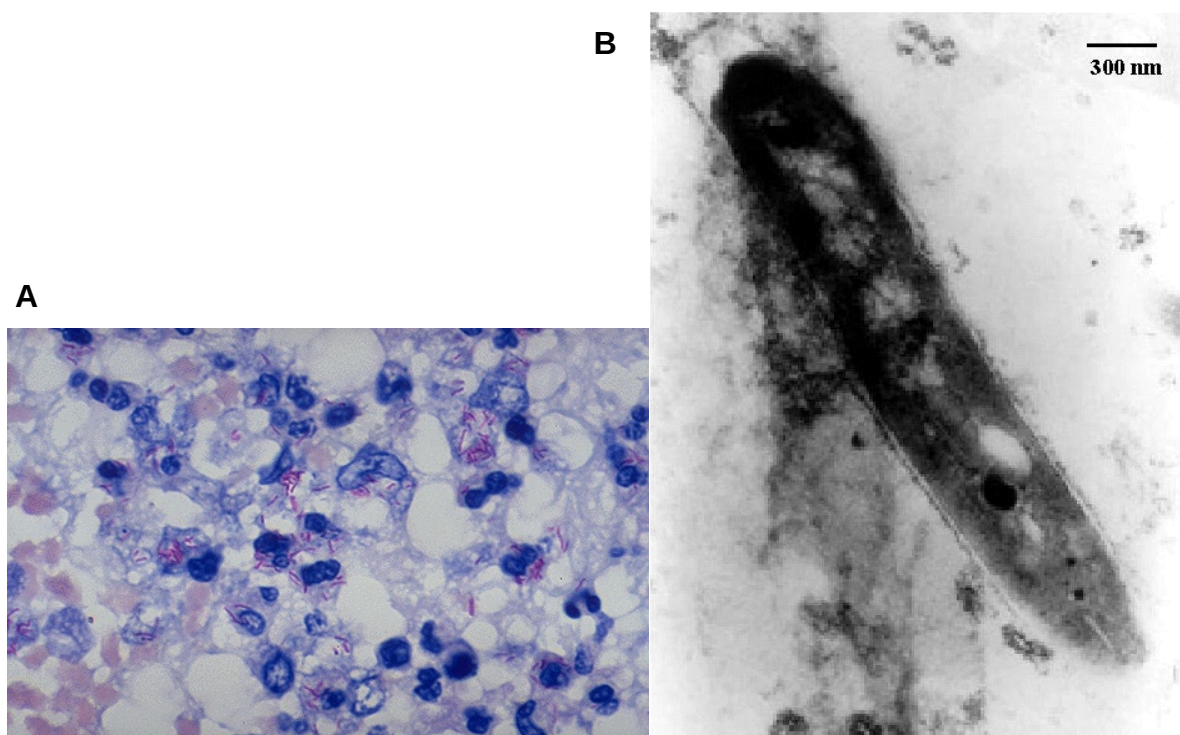


Figura 3.

A) Esfregaço de um produto biológico infectado por *Mycobacterium tuberculosis* e corado pela técnica de Ziehl-Neelsen (1000X). Bacilos corados de vermelho e células coradas de azul.

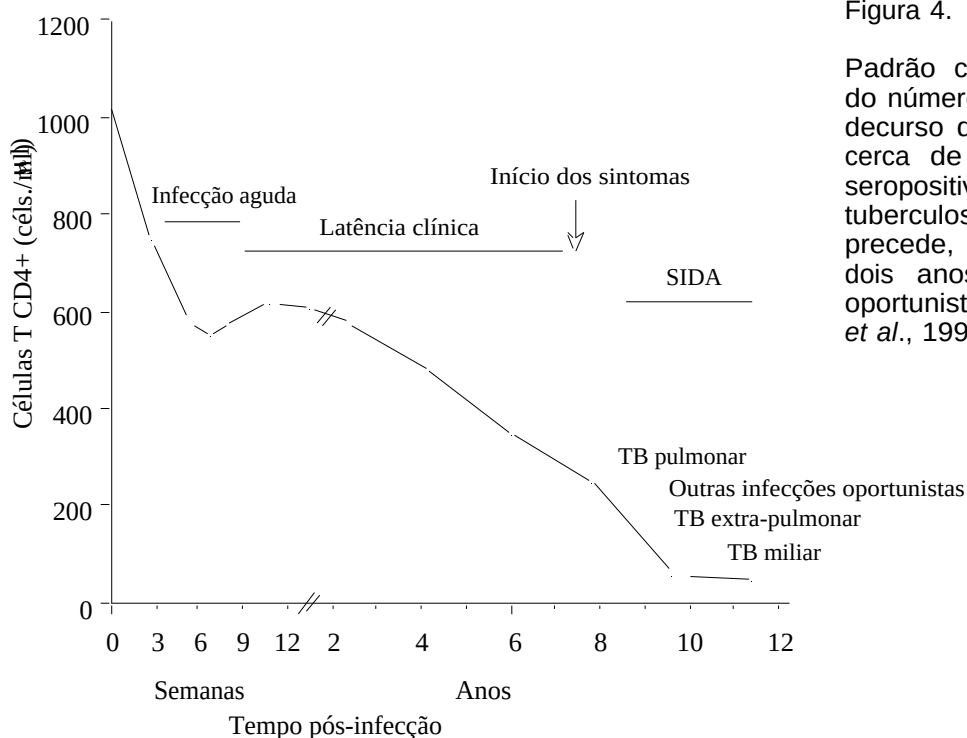
B) Fotomicrografia de *M. tuberculosis*.

A principal via de transmissão da tuberculose é a eliminação de bacilos nas secreções expelidas no esforço da tosse por parte de um doente com tuberculose pulmonar (manifestação clínica mais comum). Estas dão origem a aerossóis contendo partículas infecciosas que, uma vez dispersas no ar circundante, podem ser inaladas por indivíduos nas proximidades. A maioria dos infectados “transportará” a infecção por toda a vida sem nunca adoecer, já que apenas numa pequena proporção dos indivíduos (5 a 10% dos infectados imunocompetentes) a infecção progride até à doença activa. Após inalação, o agente patogénico é fagocitado pelos macrófagos alveolares que o transportam para o parênquima do pulmão e nódulos linfáticos, onde se multiplica. Os macrófagos infectados produzem factores imunorreguladores que causam a extravasão de mais fagócitos. A fagocitose dos bacilos estimula uma série de funções efectoras antimicrobianas dos macrófagos, *e.g.* fusão fagossoma-lisossoma, geração de intermediários reactivos de oxigénio e azoto, produção de enzimas proteolíticas. Os macrófagos activados secretam factores solúveis (citocinas) que induzem a formação de granulomas, para onde são também atraídos linfócitos T activados dos nódulos linfáticos e células NK. O granuloma, constituído por uma massa celular epitelióide diferenciada a partir destas células, circunscreve a infecção e evita a disseminação do bacilo. Os linfócitos T especialmente envolvidos no combate à infecção por *M. tuberculosis* são células CD4⁺ (linfócitos T4) que interactivam com os macrófagos apresentadores de antígenos micobacterianos no contexto do complexo maior de histocompatibilidade (MHC). Como resposta aos antígenos de *M. tuberculosis*, os linfócitos T4 produzem citocinas que induzem a activação de mais macrófagos e a sua actividade antimicobacteriana, bem como uma resposta de hipersensibilidade do tipo retardado. A cascata da resposta inflamatória, responsável por muitas das manifestações clínicas da tuberculose, é por sua vez controlada por outras citocinas produzidas por macrófagos. O combate à infecção resulta pois de uma intrincada rede de interacções entre macrófagos/monócitos, linfócitos T4 e factores solúveis por eles produzidos.

Apesar da activação e actuação coordenada destes mecanismos de defesa, o organismo hospedeiro não consegue uma erradicação completa do agente infeccioso, devido aos seus mecanismos de evasão. A síntese de vários compostos micobacterianos, designadamente certos glicolípidos, parece regular negativamente os mecanismos citotóxicos. Também a produção de amónia, com concomitante alcalinização do interior dos vacúolos fagolisossómicos, inibe a actividade das enzimas proteolíticas. O bacilo pode ainda escapar à actividade degradativa destas enzimas através da síntese de hemolisina, uma vez que esta enzima permite a sua saída do vacúolo de fagocitose para o citoplasma da célula infectada. Assim, mesmo não tendo doença activa, o indivíduo

permanece infectado por longos períodos de tempo. Uma alteração posterior deste equilíbrio delicado, *e.g.* infecção por VIH, poderá promover a reemergência micobacteriana ou a reactivação da doença activa.

De facto, a coinfeção com VIH aumenta marcadamente o risco de tuberculose primária e de reactivação de infecções passadas. O papel fundamental dos linfócitos T4 na defesa contra a infecção por micobactérias implica que o decréscimo desta subpopulação celular, provocado pela infecção com VIH, seja um dos principais factores determinantes da associação tuberculose/VIH. Comparativamente com doentes seronegativos para VIH, a imunossupressão potencia o aparecimento de tuberculose extra-pulmonar ou disseminada (Fig. 4). Para além de *M. tuberculosis*, outras micobactérias, como *M. avium*, agente etiológico da tuberculose das aves, raramente patogénicas para os imunocompetentes, provocam infecções generalizadas com múltiplas e complexas manifestações clínicas. Por outro lado, existem dados clínicos, epidemiológicos e experimentais que indicam que a tuberculose pode acelerar o curso da infecção pelo VIH, da fase assintomática até à fase de SIDA. Os doentes coinfectados têm tempos de sobrevida mais curtos do que os controlos com a mesma contagem de CD4 e morrem, geralmente, de complicações associadas à infecção por VIH e não de tuberculose. Pensa-se que as citocinas produzidas como resposta à infecção por *M. tuberculosis* possam promover a activação da infecção viral latente.



Entre os indivíduos infectados com VIH, a tuberculose tornou-se assim uma epidemia dentro de outra epidemia. Estima-se que dos cerca de 40 milhões de pessoas actualmente infectadas no mundo com VIH, 5 milhões estejam coinfectadas com tuberculose. Esta associação é particularmente dramática nos países africanos, de onde são provenientes cerca de três quartos dos indivíduos infectados com VIH. Portugal, país com uma incidência de tuberculose muito elevada (53,3 casos/100 000 habitantes, em 1998), quatro vezes superior à média da União Europeia, e com a prevalência de infecção por VIH mais elevada da Europa Ocidental (0,74%, na população adulta, em 1999), é um terreno fértil para a associação tuberculose/VIH. Especificamente, segundo dados de 1998, do Ministério da Saúde, na população toxicodependente com SIDA, 57% dos indivíduos têm tuberculose.

Neste contexto, é de extrema importância o rastreio e terapia precoces da tuberculose nos doentes seropositivos para VIH. O aumento das populações bacilares nestes indivíduos, em relação à tuberculose clássica, dificulta a quimioterapia e promove o aparecimento de bacilos com mutações que conferem resistências aos fármacos. Estes bacilos multirresistentes são hoje fonte de grande preocupação, podendo dar origem a novas epidemias cujo controlo dificilmente se poderá fazer através das medidas tradicionais de luta contra a tuberculose, uma vez que, não estando obrigatoriamente circunscritos aos indivíduos seropositivos, são transmissíveis à população em geral.

A resposta mais evidente a esta cadeia de acontecimentos reside na prevenção da associação tuberculose/VIH, sendo fundamental a sensibilização de todos os profissionais de saúde e da população em geral para as medidas de controlo da transmissão e correcta identificação dos comportamentos de risco e sinais de alarme.

Bibliografia Geral

1. Bloom, BR (Ed.) (1994). Tuberculosis: pathogenesis, protection and control. ASM, Washington.
2. Coffin, JM; Hughes, SH; Varmus, HE (Eds.) (1997). Retroviruses. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.
3. Crandall, KA (Ed.) (1999). The evolution of HIV. The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
4. Essex, M (1999). Human immunodeficiency viruses in the developing world. Adv Virus Res, 53:71-88.
5. Hirsch, MS; Curran, JW (1996). Human immunodeficiency viruses.. In "Virology", Fields, BN et al. (Eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.

6. Luciw, P (1996). Human immunodeficiency viruses and their replication. In “Virology”, Fields, BN et al. (Eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.

7. OMS (2000). Global tuberculosis control. WHO Report 2000. Organização Mundial de Saúde, Genebra.

<http://www.who.int/health-topics/idindex.htm> (página electrónica da Organização Mundial de Saúde sobre doenças infecciosas)