

1º Capítulo - Infecção Aguda HIV-1

Marcus Altfeld e Bruce D. Walker

Introdução

A infecção aguda pelo HIV-1 apresenta-se em 40 – 90 % dos casos só com sintomas transitórios, associados a níveis elevados de replicação viral e a uma intensa resposta do sistema imune. Com 14.000 novos casos diagnosticados por dia em todo o mundo, é importante colocar o diagnóstico diferencial em casos de febre de etiologia desconhecida, de rash maculo-papular e de linfadenopatias.

O diagnóstico de uma infecção aguda pelo HIV não se faz na maioria dos casos do mesmo modo que outras infecções virais (tipo gripe) que se pensa ser a causa dos sintomas; não há anticorpos específicos anti-HIV-1 detectáveis nesta fase precoce da doença. O diagnóstico que requer, portanto, um elevado grau de suspeição clínica, é baseado nos sintomas clínicos e na história da exposição além de testes de laboratório específicos (detecção do RNA do HIV-1 ou do antígeno p24 e anticorpos negativos anti HIV-1) que confirmam o diagnóstico.

Um diagnóstico precoce de uma infecção aguda pelo HIV-1 é importante dado que o doente pode beneficiar de uma terapêutica na fase precoce da infecção (ver abaixo) e a infecção nos parceiros sexuais pode ser assim prevenida.

Sintomas e sinais

Após um período de incubação de alguns dias a semanas a maior parte dos casos apresenta-se como um síndrome gripal. Os sintomas mais frequentes (ver Tabela 1) são febre, rash maculo-papular, úlceras na cavidade oral, linfadenopatias, artralguas, faringite, mal estar geral, perda de peso, meningite asséptica e mialgias. Num artigo recente de Hecht et al., a febre (80 %) e o mal estar geral (68 %) têm a maior sensibilidade

2 Infecção aguda pelo HIV-1

para o diagnóstico clínico de infecção aguda pelo HIV-1, enquanto que a perda de peso (86 %) e as úlceras da cavidade oral (85 %) têm uma maior especificidade. Neste estudo os sintomas de febre e rash (especialmente se combinados), seguidos das ulcerações da cavidade oral e faringite têm o maior valor predictivo para o diagnóstico da infecção aguda pelo HIV-1. Num outro estudo de Daar et al., a febre, o rash, as mialgias, artralgias e sudção nocturna são os melhores indicadores de infecção aguda pelo HIV-1.

Tabela 1: Sintomas principais na infecção aguda pelo HIV-1

Sintoma	Frequência	Odds ratio (95% CI)
Febre	80%	5.2 (2.3-11.7)
Rash	51%	4.8 (2.4-9.8)
Úlceras orais	37%	3.1 (1.5-6.6)
Artralgias	54%	2.6 (1.3-5.1)
Faringite	44%	2.6 (1.3-5.1)
Perda de apetite	54%	2.5 (1.2-4.8)
Perda de peso > 2.5 kg	32%	2.8 (1.3-6.0)
Mal estar geral	68%	2.2 (1.1-4.5)
Mialgias	49%	2.1 (1.1-4.2)
Febre e rash	46%	8.3 (3.6-19.3)

De: Hecht FM et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002, 16: 1119-1129

A fase sintomática da infecção aguda pelo HIV-1 dura entre 7 – 10 dias, e raramente se prolonga além dos 14 dias. A gravidade e duração dos sintomas tem implicações prognósticas dado que quanto mais prolongados e graves forem os sintomas mais rápida é a progressão da doença. A natureza não específica dos sintomas coloca ao médico um grande desafio e torna muito importante uma colheita detalhada da história da exposição.

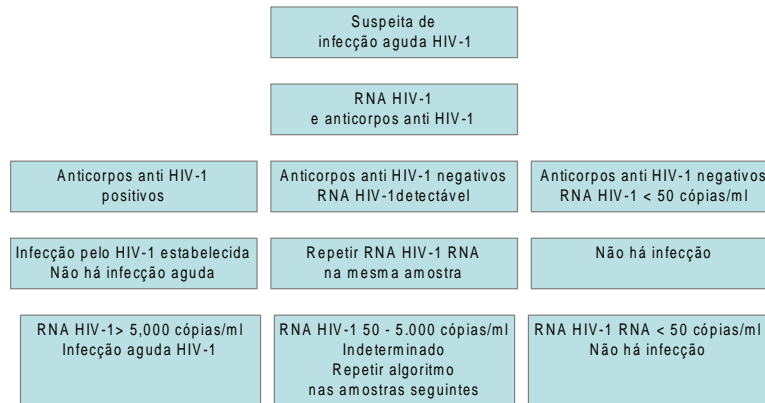
Diagnóstico

O diagnóstico da infecção aguda pelo HIV-1 baseia-se na detecção da replicação do HIV-1 na ausência de anticorpos anti HIV-1, dado que estes ainda não estão presentes na fase precoce da infecção. Existem diferentes testes para o diagnóstico da

Infecção aguda pelo HIV-1-3

infecção aguda pelo HIV-1. O mais sensível é o que se baseia na detecção no plasma do RNA do HIV-1 RNA.

Figura 1: Algoritmo para diagnóstico da infecção primária HIV-1



Num estudo recentemente publicado todos os testes para o RNA do HIV-1 (branched chain DNA, PCR e GenProbe) têm uma sensibilidade de 100 %, mas ocasionalmente (em 2 – 5 % dos casos) dão resultados falsos positivos. Os resultados falsos positivos destes testes são em geral abaixo das 2.000 cópias de RNA HIV-1 por ml de plasma, e portanto muito abaixo dos altos títulos de carga viral que se vêm normalmente durante a fase aguda da infecção pelo HIV-1 (nos nossos estudos uma média de 13×10^6 cópias de RNA HIV-1 /ml com limites de $0,25 - 95,5 \times 10^6$ cópias de RNA HIV-1 /ml). A repetição do testes para o RNA HIV-1 a partir da mesma amostra com o mesmo teste leva a um resultado negativo em todos os casos falsos positivos. As avaliações do RNA HIV-1 a partir de amostras duplicadas resulta numa sensibilidade de 100 % com 100 % de especificidade. Por outro lado, a detecção do antígeno p24 tem uma sensibilidade de 79 % com uma especificidade de 99.5 – 99.96 %. O diagnóstico de infecção aguda pelo HIV-1 deve pois ser subsequentemente confirmado

4 Infecção aguda pelo HIV-1

com um teste de anticorpos positivo (seroconversão) dentro das semanas seguintes.

Durante a infecção aguda pelo HIV-1 há uma redução marcada dos CD4+ com subida posterior, mas em geral não volta a normalizar para os valores iniciais. Por outro lado, os CD8+ sobem inicialmente o que resulta numa relação CD4+/CD8+ < 1. A mononucleose infecciosa constitui o diagnóstico diferencial mais importante. A hepatite, a gripe, a toxoplasmose, a sífilis e os efeitos colaterais de medicamentos devem ser também considerados.

Em resumo, o mais importante no diagnóstico da infecção aguda pelo HIV-1 é incluir esta hipótese no diagnóstico diferencial. A suspeita clínica de infecção aguda pelo HIV-1 requer pois simplesmente a realização de um teste de anticorpos anti HIV-1 e possivelmente repetir a carga viral do HIV-1 como se mostra no algoritmo da Figura 1 (adaptado de Hecht et al., AIDS 2002).

Tratamento

O objectivo da terapêutica antiretroviral na infecção aguda pelo HIV-1 é reduzir o número de células infectadas, preservar a resposta imune específica e possivelmente baixar a subida da carga viral a longo prazo. Vários estudos recentes mostraram que o tratamento da infecção aguda HIV-1 permite uma supressão viral a longo prazo, leva a uma preservação e mesmo aumento da resposta das células específicas T helper e promove a conservação de uma população viral mais homogénea.

O primeiro estudo piloto em doentes que foram tratados durante a fase de infecção aguda pelo HIV-1 e que posteriormente tiveram uma interrupção estruturada da terapêutica mostrou que a resposta imune específica para o HIV-1 é potenciada nestes doentes. Muitos doentes podem posteriormente descontinuar o tratamento e ter um controle temporal da replicação viral com cargas virais máximas abaixo das 5.000 cópias/ml durante mais de 3 anos nalguns doentes. Contudo, em certos doentes, há uma subida para níveis elevados de carga viral durante o seguimento, o que requer uma iniciação terapêutica.

Os benefícios a longo prazo do início precoce da terapêutica ainda não foram demonstrados. Ainda não se sabe quanto tempo podemos ter entre a infecção aguda e o início da terapêutica sem perder os benefícios clínicos, virulógicos e imunológicos. Dadas estas questões para as quais não temos resposta, os doentes com infecção aguda pelo HIV-1 devem ser tratados e controlados em ensaios clínicos. Se tal não for possível, a opção de um tratamento padrão de primeira linha deve ser oferecido e discutido. Em geral o tratamento continua durante pelo menos um ano, seguido de uma interrupção estruturada e controlada dentro de estudos estruturados e controlados. É importante durante o aconselhamento, de claramente indicar a falta de dados definitivos sobre os benefícios clínicos e referir os riscos da terapêutica antiretroviral e das interrupções terapêuticas, incluindo a toxicidade aos medicamentos, o desenvolvimento de resistências, o síndrome retroviral agudo durante subida da carga viral e a possibilidade de transmissão e superinfecção pelo HIV-1 durante a interrupção terapêutica.

Bibliografia

1. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000, 407:523-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11029005>
2. Kahn JO and Walker BD. Acute HIV type 1 infection. *New Eng J Med* 1998, 339:33-9.
3. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, et al. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. *J Exp Med* 2001, 193:169-180. <http://amedeo.com/lit.php?id=11148221>
4. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16:1119-1129. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>
5. Yeni PG, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288:222-235. <http://jama.ama-assn.org/issues/v288n2/ffull/jst20002.html>
6. Daar E, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001, 134:25-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>
7. The PRN Notebook – Special Edition February 2002: Primary HIV-1 Infection. (<http://www.prn.org>)

6 Infecção aguda pelo HIV-1