

INFEÇÃO PELO VIRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA DO TIPO 2

KAMAL MANSINHO

Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital Egas Moniz. Lisboa.

RESUMO

O isolamento do novo retrovírus humano designado por VIH-2 levantou a possibilidade de eclosão de uma segunda pandemia da SIDA com as características e a magnitude idênticas às verificadas com a pandemia provocada pelo VIH-1. No entanto as características biológicas particulares do VIH-2, nomeadamente, o seu baixo potencial de transmissão, tanto por via sexual como por via vertical, contribuíram para uma distribuição mais regional deste vírus, atingindo uma maior expressão endémica na África Ocidental. A organização molecular e a homologia genética do VIH-2 torna este vírus mais próximo do SIV do que do VIH-1. Do ponto de vista clínico, o espectro das infeções oportunistas e dos tumores associados à infecção pelo VIH-2, à exceção do sarcoma de Kaposi, é idêntico ao observado nos doentes com infecção pelo VIH-1. Por sua vez, estudos longitudinais controlados sugerem que as taxas de progressão para os estádios avançados de doença e de mortalidade provocada por este vírus são mais baixa do que as verificadas na infecção pelo VIH-1. O conhecimento dos mecanismos imunológicos e virulógicos que são responsáveis pelo controlo da patogenicidade do VIH-2 no hospedeiro humano pode contribuir para a compreensão de alguns fenómenos que se observam durante a história natural da infecção pelo VIH-1.

SUMMARY

Human Immunodeficiency Virus Type 2 Infection

The isolation of a second retrovirus, HIV-2, led to fears that a second AIDS pandemic, similar in scope and magnitude to that caused by HIV-1, might ensue. However, the peculiar biologic properties of HIV-2, namely the lower transmissibility of this virus through both sexual and vertical routes, contributed to a more regionalised distribution of the virus, which became endemic in West Africa. HIV-2 is genetically more closely related to SIV than to HIV-1. When it comes to clinical disease, the spectrum of opportunistic infections and tumors (except for Kaposi sarcoma) are similar to that observed with HIV-1. Controlled longitudinal studies suggest that the rate of progression to advanced HIV related disease and mortality are far lower for HIV-2 than for HIV-1. Understanding how, immunologically and virologically, HIV-2 behaves differently from HIV-1 may provide some insight into the mechanisms governing HIV-1 pathogenesis.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) esteve associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo 1 (VIH-1) até 1985, altura em que foi isolado, a partir do sangue de doentes provenientes da África Ocidental (Guiné-Bissau), um segundo retrovírus humano designado por Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo 2 (VIH-2).

Os doentes apresentavam-se com manifestações clínicas sugestivas de imunodepressão grave embora não revelando presença de anticorpos para VIH-1 no soro, se bem que o resultado do teste de imunofluorescência fosse interpretado como sendo fracamente reactivo (indeterminado).

Num trabalho de estreita colaboração entre a equipa clínica chefiada por José Luis Champalimaud, da então Unidade de Doenças Infecciosas e de Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz, e a equipa do Departamento de Microbiologia da Faculdade de Farmácia de Lisboa, chefiada por Maria Odete Santos Ferreira, o sangue de alguns doentes foi enviado para Paris, para o Departamento de Oncologia Viral do Instituto Pasteur, onde se efectuou, pela primeira vez, o isolamento deste novo vírus¹.

As culturas exibiram actividade da retrotranscriptase indicando, portanto, que se tratava de um retrovírus. A actividade citopatogénica era idêntica à observada para o VIH-1 em cultura. Estudos de hibridização com o ARN genómico de ambos os vírus e análises serológicas levaram à conclusão que os isolamentos obtidos a partir daqueles doentes provenientes da África Ocidental eram diferentes do então conhecido Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo 1^{1,2}.

ORGANIZAÇÃO DO GENOMA E FILOGENIA

A análise da sequência completa dos 9671 nucleótidos do vírus protótipo VIH-2ROD e a sua comparação com o VIH-1 demonstrou que a organização genética do VIH-2 era análoga à do VIH-1³:

5'LTR – gag – pol – região central – env – orf F – 3'LTR.

A comparação da sequência dos nucleótidos entre o Vírus da Imunodeficiência dos Símeos (SIV), o VIH-1 e o VIH-2 revelou uma considerável homologia entre o SIV e o VIH-2⁴. Estes dois últimos vírus apresentam, em comum, cerca de 75% da sequência global dos seus nucleótidos, mas ambos estão distantemente relacionados com o VIH-1, verificando-se uma homologia de apenas 40%⁴. Daí que tanto o SIV como o VIH-2 apresentem uma reactividade serológica cruzada com o VIH-1, a

qual é limitada às proteínas víricas codificadas pelos genes gag e pol.

Os retrovírus VIH-1 e VIH-2 evoluíram a partir de um ancestral comum, cuja ramificação filogenética, estimada através de análises de mutação genética, se teria verificado há 50 a 150 anos, muito antes da eclosão das actuais epidemias de SIDA³.

As modificações simultâneas dos parâmetros epidemiológicos e sócio-económicos na África Central e Ocidental, nomeadamente a urbanização descontrolada e os movimentos migratórios, contribuíram para uma maior e mais fácil dispersão, nas populações, da infecção por estes dois vírus^{3,5}.

Admitindo-se que estes vírus já circulavam na comunidade há muito tempo, questionam-se as razões pelas quais foram, muito posteriormente, diagnosticados.

Embora esta questão não esteja completamente esclarecida, este facto ficou a dever-se a vários motivos, entre os quais:

- os efeitos patogénicos dos retrovírus humanos do tipo VIH poderiam não se ter manifestado até que estes vírus atingissem uma proporção importante da população;

- a deficiente cobertura sanitária dos países africanos, onde outras afecções, como a malária, representavam a principal causa de morbilidade e de mortalidade, teria contribuído para que os primeiros casos esporádicos de Sida não tivessem sido diagnosticados;

- o período de incubação da doença provocada por estes vírus pode variar consideravelmente; uma proporção desconhecida da população infectada por VIH-2 e cerca de 5% a 7% dos indivíduos infectados por VIH-1 poderão permanecer no estágio assintomático e de não progressão da infecção.

EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO

A infecção por VIH-2 é endémica na África Ocidental, onde, provavelmente, este vírus está em circulação desde os anos 60. A sua prevalência mais elevada verifica-se em algumas áreas urbanas da Guiné-Bissau, onde cerca de 8% a 10% da população se encontra infectada⁵.

Têm sido referidos casos esporádicos fora da área endémica, como em Moçambique, Angola, Brasil, Índia, Estados Unidos e Europa, onde Portugal e França participam com o maior número de casos.

Em Portugal, a infecção por VIH-2 representa cerca de 5% do número total de infecções pelos vírus da imunodeficiência humana, sendo a maior parte dos doentes oriundos da África Ocidental⁷.

As vias de transmissão de VIH-2 são idênticas às

observadas para VIH-1, sendo a transmissão por via heterossexual a dominante⁶, embora estejam referidas situações de infecção adquiridas por via transfusional e, ainda, por transmissão mãe-filho⁸ e toxicofilia parentérica.

Cálculos baseados em modelos matemáticos sugerem que a probabilidade de transmissão de VIH-2 por contacto sexual é cinco a nove vezes inferior à de VIH-1⁹ e estudos epidemiológicos demonstraram que o risco da transmissão vertical de VIH-2 se situa entre 0% e 4%⁸, contrastando com os 25%-35% da transmissão vertical de VIH-1, na ausência de terapêutica antiretrovítica.

Estes elementos sustentam a tese de que a biologia *in vivo* destes dois retrovírus humanos é diferente, sendo a diminuição do risco de transmissão de VIH-2, comparativamente ao de VIH-1, o reflexo do baixo potencial de infecciosidade de VIH-2, explicando, em parte, uma distribuição mais regional deste vírus, contrariamente à expressão pandémica de VIH-1.

HISTÓRIA NATURAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora os sinais e os sintomas clínicos associados à infecção por VIH-2 sejam idênticos aos observados na infecção por VIH-1, a história natural destes dois retrovírus humanos é claramente diferente.

Do ponto de vista molecular, o VIH-2 infecta células que exprimem receptores CD4, tal como acontece com a infecção por VIH-1, no entanto, a afinidade da interacção entre a gp140 VIH-2 e o receptor CD4 é dez vezes inferior à observada com a interacção gp160 VIH-1 e o receptor CD4¹¹. Por sua vez, o padrão de ligação de VIH-2 aos co-receptores celulares do hospedeiro parece processar-se com menos afinidade e de uma forma menos especializada do que se observa com o VIH-1, sugerindo que a distribuição das células infectadas por VIH-2 *in vivo* pode ser diferente da observada na infecção por VIH-1²⁰.

Estudos clínicos longitudinais demonstram que a taxa de progressão da infecção por VIH-2 para estádios de imunodepressão avançadas e para Sida são significativamente mais baixas do que nos casos de infecção por VIH-1¹²⁻¹⁴.

Nos doentes com infecção assintomática por VIH-2, a carga provírica¹⁵ celular não é diferente da observada nos portadores assintomáticos com infecção por VIH-1, no entanto, a carga vírica plasmática e a taxa de isolamento vírico, a partir das células mononucleares do sangue periférico, são inferiores às obtidas a partir de

doentes com infecção pelo VIH-1. Contudo, à medida que a contagem das células CD4 vai diminuindo, a rendibilidade do isolamento vírico torna-se idêntica nas infecções causadas por qualquer dos dois vírus.

Estes elementos corroboram a baixa infecciosidade de VIH-2, tanto através da via sexual como da via perinatal, e contribuem para os baixos índices de letalidade observados, 2:1 a 4:1, em comparação com os indivíduos não infectados, contrastando, significativamente, com os valores de 20:1 observados na infecção por VIH-1¹⁷.

Alguns estudos sugerem a possibilidade de certas estirpes de VIH-2 apresentarem um potencial de replicação menos eficiente, não se conseguirem isolar, apesar de repetidas tentativas em culturas celulares, sendo responsáveis por infecções menos virulentas e, em casos extremos, resultarem em infecciosidade atenuada senão mesmo abortada¹⁰.

Do ponto de vista clínico, o espectro das infecções oportunistas e dos tumores associados à infecção por VIH-2, à excepção do sarcoma de Kaposi (menos frequente nesta infecção), é idêntico ao observado nos doentes com infecção por VIH-1¹⁷.

As alterações imunológicas, que podem ser observadas, incluem hipergamaglobulinemia policlonal, aumento sérico dos marcadores de activação celular, tais como a beta-2 microglobulina e a neopterina, diminuição da proliferação linfocitária, após estimulação com lectinas, elevação ligeira a moderada das células CD8 e uma diminuição progressiva e mais acentuada da contagem das células CD4¹⁷.

Relativamente à história natural da infecção por VIH-2, os dados actualmente disponíveis sugerem que a probabilidade de evolução para SIDA é, significativamente, mais baixa nesta infecção do que na infecção por VIH-1. No estudo de Marlink et al, efectuado no Senegal, nenhuma das trinta e três mulheres nas quais foi possível definir o momento da seroconversão desenvolveu qualquer manifestação associada à SIDA, dez anos após a infecção, contra cerca de 78% das doentes com infecção por VIH-1, no mesmo intervalo de tempo¹².

No que respeita ao tratamento antiretrovítico, os dados actualmente disponíveis são escassos, quer em relação à definição dos critérios para o início do tratamento, quer em relação à eficácia dos antiretrovíticos.

Autores portugueses publicaram resultados de ensaios terapêuticos não controlados, concluindo que os análogos nucleósidos são fármacos válidos para o tratamento da infecção por VIH-2, cujo impacte se traduz na redução do risco de progressão da doença para estádios mais avançados.

Estudos *in vitro* sugerem que os análogos nucleósidos são menos eficazes na inibição da transcriptase reversa de VIH-2, comparativamente à de VIH-1, e que os inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa, particularmente a nevirapina, são ineficazes na inibição da transcriptase reversa de VIH-2¹⁸. Por sua vez, o foscarnet (um inibidor não competitivo da transcriptase reversa) inibe igualmente a transcriptase reversa de VIH-1, VIH-2 e SIV¹⁹.

Resultados preliminares mais recentes sugerem que os inibidores da protease de VIH-1 exercem acção inibitória quando testados para VIH-2.

Apenas estudos comparativos controlados permitirão conhecer o impacto das diferentes classes de fármacos antiretrovíricos, actualmente disponíveis, sobre a história natural da infecção por VIH-2.

CONCLUSÃO

A infecção por VIH-2, comparativamente à infecção por VIH-1, caracteriza-se por taxas mais baixas de transmissão por via sexual e por via vertical, por uma menor e mais lenta destruição das células CD4, por uma carga vírica mais baixa, cujo impacto se traduz numa mais lenta progressão para o estágio de SIDA e para a morte e, ainda, numa distribuição geográfica circunscrita.

O conhecimento e a caracterização dos factores que são responsáveis por este comportamento diferente de VIH-2, no hospedeiro humano, permitiria compreender melhor os mecanismos responsáveis pela transmissão e patogénese desta infecção, evitando-se, desta forma, que o acompanhamento clínico e terapêutico dos doentes seja baseado numa extrapolação dos conhecimentos da infecção por VIH-1, uma vez que estes dois vírus são diferentes quer do ponto de vista epidemiológico, quer molecular, quer clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. CLAVEL F, GUETARD D, BRUN-VÉZINET F, CHAMARET S, REY MA, SANTOS-FERREIRA MO, LAURENT AG, DAUGUET C, KATLAMA C, ROUZIUX C, KLATZMANN D, CHAMPALIMAUD JL, MONTAGNIER L: Isolation of a new human from retrovirus West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233:343-346.
2. CLAVEL F, MANSINHO K, CHAMARET S, GUÉTARD D, FAVIER V, NINA J, SANTOS FERREIRA MO, CHAMPALIMAUD JL, MONTAGNIER L: Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. *N Engl J Med* 1987; 316:1180-85.
3. GUYADER M, EMERMAN M, SONIGO P, CLAVEL F, MONTAGNIER L, ALIZON M: Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature* 1987; 326:662-669.
4. CHAKRABARTI L, GUYADER M, ALIZON M, DANIELLE MD, DESROSIERS RC, TIOLLAIS P, SONIGO P: Sequence of simian immunodeficiency virus from macaque and its relationship to other human and simian retroviruses. *Nature* 1987; 328:543-547.
5. MARLINK R: Lessons from the second AIDS virus, HIV-2. *AIDS* 1996; 10:689-699.
6. KANKI P, TRAVERS K, MBOUP S, HSIEH C, MARLINK R, GUEYE-NDIAYE A, SIBY T, THIOR I, HERNANDEZ-AVILA M, SANKALÉ J-L, NDOYE I: Essex M. Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet*, 1994; 343:943-946.
7. SANTOS FERREIRA MO, SAKELLARIDES CT, ALMEIDA GONÇALVES J, CASTANHEIRA L, PAIXÃO MT: SIDA - A situação em Portugal a 30 de Junho de 1998. Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis, Doc 109, 1998.
8. ANDREASSON P, DIAS F, NAUCLÉR A, ANDERSSON S, BIBERFELD G: A prospective study of vertical transmission of HIV-2 in Bissau, Guinea-Bissau. *AIDS* 1993; 7:989-993.
9. KANKI P, MBOUP S, MARLINK R, TRAVERS K, HSIEH CC, GUEYE A, BOYE C, SANKALÉ JL, DONNELLY C, LEISENRING W, SIBY T, THIOR I, DIA M, GUEYE EH, NDOYE I, ESSEX M: Prevalence and risk determinants of HIV-2 and HIV-1 in West African female prostitutes. *Am J Epidemiol* 1992; 136:895-907.
10. GAO F, YUE L, WHITE A, PAPPAS P, BARCHUE J, HANSON A, GREENE B, SHARP P, SHAW G, HAHN B: Human infection by genetically diverse SIVsm-related HIV-2 in West Africa. *Nature* 1992; 358:495-499.
11. BAHRAOUI E, BENJOUAD A, GUÉTARD D, KOLBE H, GLUCKMAN JC, MONTAGNIER L: Study of the interaction of HIV-1 and HIV-2 envelope glycoproteins with the CD4 receptor and role of N-Glycans. *AIDS Res Hum Retrov* 1992; 8: 565-573.
12. MARLINK R, KANKI P, THIOR I, TRAVERS K, EISEN G, SIBY T, TRAORE I, HSIEH CC, DIA M, GUEYE E, HELINGER J, GUËYE-NDIAYE A, SANKALÉ LL, NDOYE I, MBOUP S, ESSEX M: Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994; 265:1587-1590.
13. JALECO AC, COVAS MJ, VICTORINO RM: Analysis of lymphocyte cell death and apoptosis in HIV-2 infected patients. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 185-189.
14. JAFFAR S, WILKINS A, NGOME PT, SABALLY S, CORRAH T, BANGALI JE, ROLFE M, WHITTLE HC: Rate of decline of percentage CD4+ cells is faster in HIV-1 than in HIV-2 infection. *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. Hum Retroviro.* 1997; 6:327-332.
15. GOMES P, TAVEIRA N, MONIZ-PEREIRA J, SANTOS FERREIRA MO, LOURENÇO MH: A competitive PCR method for the quantification of HIV-2 proviral load, in *Abstr. W.E.A. 521, XI Intern Conf On AIDS, Vancouver Jul 1996*.
16. POULSEN AG, AABY P, LARSEN P, JENSEN H, NAUCLÉR A, LISSE IM, CHRISTIANSEN CB, DIAS F, MELBYE M: 9 year HIV-2 associated mortality in an urban community in Bissau, West Africa. *Lancet* 1997; 349:911-914.
17. WHITTLE H, ARIYOSHI K, ROWLAND-JONES S: HIV-2 and T cell recognition. *Current Opinion in Immun.* 1998; 10:382-387.
18. RICHMAN D: Dideoxynucleosides are less inhibitory *in vitro* against human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) than against HIV-1. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1987; 31 (12):1879-1881.
19. VRANG L, OBERG B, LOWER J, KURTH R: Reverse transcriptases from human immunodeficiency type 1 (HIV-1), HIV-2 and Simian Immunodeficiency Virus (SIV mac) are susceptible to inhibition by Foscarnet and 3'-Azido-3'-deoxythymidine triphosphate. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1988; 32 (11):1733-1734.
20. MCKNIGHT A, DITMAR MT, MONZ-PEREIRA J, ARIYOCHI K, HIBBITS S, WHITBY D, AERONS E, WHITTLE H, WEISS RA, CLAPHAM PR: Primary isolates of human immunodeficiency virus type 2 can use CCRI, CCRab, CCR3, CCR4, CCR5 and CXCR4 as co-receptors in addition to CD4. *J Virol* 1998 (a publicar).