



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO HENRIQUE CABRAL PIMENTEL

***O Envelhecimento na Infecção VIH:
Mecanismos Fisiopatológicos da Inflamação Crónica***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO
PROFESSORA DOUTORA ANA TODO BOM

ABRIL/2018

Sumário

Resumo.....	2
Palavras-chave.....	2
Abstract	3
Keywords	3
Introdução.....	4
Materiais e métodos	5
Epidemiologia	6
Envelhecimento.....	9
A infecção VIH-1	11
A relação entre o envelhecimento e a infecção VIH-1	14
Mecanismos de inflamação crónica e senescência imunitária na infecção VIH-1	18
Metabolismo de glucose nas células do sistema imunitário	22
Reservatórios / latência do VIH-1 no organismo	24
Coinfecção por CMV	25
Papel da mucosa intestinal e microbiota intestinal.....	27
Efeitos da TARc e Stress oxidativo.....	31
Mecanismos de inflamação crónica órgão específicos e consequências clínicas	34
Efeito da infecção VIH-1 no sistema cardiovascular	36
Efeito da infecção VIH-1 na função neurocognitiva.....	39
Avaliação do envelhecimento nos doentes infetados VIH-1	44
Biomarcadores	44
Cálculo de mortalidade.....	45
Discussão e Conclusão	46
Agradecimentos.....	49
Referências bibliográficas	50

Resumo

A infecção causada pelo retrovírus vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) é caracterizada por uma depleção drástica dos linfócitos T CD4⁺, e consequente perda da função de resposta imunitária, evoluindo para SIDA (Síndrome de imunodeficiência adquirida). Desde os primórdios da epidemia VIH-1/SIDA, foram feitos inúmeros avanços quanto ao conhecimento da sua patogénese, com criação de terapêutica antirretrovírica altamente eficaz. Dado o aumento da sobrevivência dos doentes infetados por VIH, atualmente observa-se uma mudança demográfica desta população, com um aumento gradual dos doentes com idade avançada.

O envelhecimento é descrito como um processo biológico inevitável, marcado por uma perda de função de vários tecidos e órgãos, e da integridade do organismo, havendo vários potenciais mecanismos causais descritos. Nos últimos anos tem sido observado um processo de envelhecimento precoce ou acentuado nos doentes infetados por VIH, que apresentam uma esperança média de vida menor do que a população geral, uma maior mortalidade e uma maior prevalência de comorbilidades. Foram propostas várias hipóteses para explicar este processo, tais como indução de inflamação crónica, alteração da senescência imunológica e da adaptação ao stress oxidativo, fatores genéticos e epigenéticos e fatores ambientais.

Este trabalho tem como objetivo descrever os mecanismos fisiopatológicos, e os seus biomarcadores respetivos, que expliquem o envelhecimento precoce que ocorre concomitantemente com a infecção por VIH-1, tanto pela ação do vírus como pela ação da terapêutica antirretrovírica, dando destaque aos que se relacionem com a indução de um estado de inflamação crónica no organismo.

Palavras-chave

VIH; SIDA; envelhecimento; inflamação crónica; senescência imunitária; terapêutica antirretrovírica; comorbilidade; biomarcador; fisiopatologia.

Abstract

The infection caused by the retrovirus HIV (human immunodeficiency virus) is characterized by a drastic depletion of CD4⁺ T lymphocytes and subsequent loss of immune function, leading to AIDS (acquired immune deficiency syndrome). Ever since the beginning of the HIV/AIDS epidemic, numerous advances have been made regarding the knowledge of its pathogenesis and the advent of the highly effective antiretroviral therapy. Given the increase of life expectancy in general and in HIV infected patients, there has been a demographical shift giving place to a gradual rise of infected people of advanced age.

Aging is a biological process marked by the loss of function in various tissues and organs and, therefore, the loss of integrity of the organism. There are currently many proposed mechanisms to explain this event. In the past years a process of early or accentuated aging has been observed in HIV infected patients. This population has a slightly reduced life expectancy when compared to the general population, a higher mortality and a higher incidence and rate of comorbidities. Many hypotheses have been proposed in order to explain this occurrence. Some examples are the persistent state of chronic inflammation, the immunesenescence, the disfunction of the adaptation to oxidative stress and genetic, epigenetic and environmental factors.

This review aims to describe the pathophysiological mechanisms and their respective biomarkers that explain the premature aging that occurs alongside HIV-1 infection, both by the action of the virus and by the action of antiretroviral therapy, highlighting those that are related to the induction of a state of chronic inflammation in the organism.

Keywords

HIV; AIDS; aging; chronic inflammation; immunosenescence; antiretroviral therapy; comorbidity; biomarker; pathophysiology.

Introdução

Com a introdução da terapêutica antirretrovírica, na década de 1990, houve uma melhoria das respostas imunitárias da população infetada por VIH, com alteração significativa da morbidade e mortalidade. Atualmente, a população infetada tem uma esperança média de vida próxima à da restante população, sendo apenas uns anos inferior. (1)

Assim sendo, temos uma mudança demográfica da população infetada, não só pela maior sobrevivência dada à eficácia dos fármacos antirretrovíricos, mas também devido a uma maior taxa de infeções aquando de uma idade avançada. (2,3)

Estamos perante uma situação em que, a nível clínico, os médicos encontram uma população relativamente jovem que surge com doenças tipicamente associadas ao processo do envelhecimento. Dentro destas, incluem-se disfunção cardiovascular, declínio neurocognitivo, síndrome metabólico, anormalidades ósseas (osteoporose) e neoplasias não associadas ao VIH (não definidoras de SIDA). (1)

Cada vez mais, a mortalidade da população infetada por VIH não resulta de eventos associados a SIDA, mas sim a outras comorbilidades. (3) Além disso, a infeção VIH-1 não tratada encontra-se associada a alterações no sistema imunitário que são semelhantes às observadas nos idosos. (3)

Este trabalho pretende descrever os mecanismos fisiopatológicos que expliquem o envelhecimento precoce aquando da infeção por VIH-1, não só pela ação do vírus, mas também pela ação da terapêutica antirretrovírica, destacando os relacionados com a indução de um estado de inflamação crónica no organismo.

Materiais e métodos

Na realização da presente revisão bibliográfica, foram realizadas pesquisas nas bases de dados *PubMed* e *Cochrane Library*, tendo a primeira pesquisa sido feita em julho (dia 23 de julho de 2017) e a última pesquisa em janeiro (dia 3 de janeiro de 2018). Sempre que possível foram utilizados os termos MeSH, tendo sido utilizados os seguintes termos:

- HIV AND pathogenesis
- HIV AND aging
- HIV AND “chronic inflammation”
- HIV AND immunosenescence
- HIV AND “celular senescence”
- HIV AND reservoir
- HIV AND “oxidative stress” OR “mitochondria”
- HIV AND dysbiosis OR “microbial translocation”
- HIV AND “co infection”
- HIV AND biomarkers
- HIV AND comorbidities

Os artigos foram selecionados a partir da leitura do título e do resumo. Os critérios de inclusão foram: artigos com data de publicação nos últimos 10 anos, com preferência para os dos últimos 5 anos; artigos nas línguas portuguesa ou inglesa; artigos a relacionar a infecção VIH-1 com o processo do envelhecimento; abordar os mecanismos fisiopatológicos da inflamação crónica; abordar os efeitos clínicos associados ao envelhecimento; abordar utilidade de biomarcadores.

Os critérios de exclusão foram: artigos que não originais e de revisão, ensaios pré-clínicos e clínicos, línguas que não a inglesa ou portuguesa, artigos referentes a alterações em idade pediátrica, artigos que abordavam mecanismos moleculares não relevantes para este trabalho.

Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), no final do ano de 2015, estimava-se que a nível mundial, tenham sido registadas cerca de 2,1 milhões de novas infeções VIH-1/SIDA, no ano, e que o total de pessoas infetadas tenha ascendido a cerca de 33,3 milhões (intervalo de 30,9 milhões a 36,1 milhões). (4,5) Destas, em 2015, mais de 16 milhões a nível mundial encontravam-se sob terapêutica antirretrovírica combinada (TARc), também designada de HAART (do inglês *highly active antiretroviral therapy*), sendo que mais de 11 milhões se encontram na região africana. (5,6)

Concomitantemente, a OMS estima que, a nível mundial, cerca de 3,6 milhões dos infetados VIH-1/SIDA tenham uma idade igual ou superior a 50 anos. A nível europeu e norte americano, 17% a 30% da população VIH-1 tem 50 ou mais anos de idade, enquanto que nos países em desenvolvimento, este valor era cerca de 10%, o que corresponde a cerca de 2,9 milhões de doentes (intervalo de 2,6 milhões a 3,1 milhões). (7,8) Estes valores traduzem a maior proporção desta subpopulação registada desde o início da epidemia VIH-1/SIDA. (7)

O VIH-1 em indivíduos de idade avançada é um tema fulcral, tendo em conta os números crescentes de pessoas infetadas com mais de 50 anos de idade. Esta tendência da população com mais de 50 anos de idade ser cada vez mais representativa da população seropositiva já esta bem estabelecida nos países desenvolvidos e também começa a observar-se nos países de rendimento baixo e intermédio. (7) Esta população requer um maior cuidado na abordagem desta patologia. (8)

O envelhecimento da população VIH-1 deve-se sobretudo a 3 fatores. Primeiro, há que considerar o sucesso da TARc relativo ao aumento da EMV (esperança média de vida) dos infetados. Em segundo, observou-se ainda a diminuição da incidência da patologia em adultos jovens, com mudança do *burden* para a população mais envelhecida. Finalmente, um aspeto

por vezes subestimado é a manutenção de atividade sexual ativa na população acima dos 50 anos, e esta população ter também muitos dos fatores de risco encontrados nos indivíduos mais jovens, tais como administração endovenosa de substâncias ilícitas e uma menor utilização de preservativo. (8)

O número anual de novas infeções do VIH-1 atingiu globalmente o menor valor registado desde há mais de 20 anos. (5) Por outro lado, o número de pessoas com mortalidade relacionadas com VIH-1/SIDA teve uma redução de 43% desde 2003. (4)

No território português, foram recebidas no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) notificações referentes a 1030 novos casos de infeção por VIH-1 entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2016, traduzindo uma taxa de 10,0 novos casos por cada 100000 habitantes. (9) Os indivíduos com 15 anos ou mais corresponderam à maioria dos diagnósticos (99,7%), sendo a idade mediana ao diagnóstico de 39,0 anos e 25,2% dos diagnósticos foram de indivíduos com idade superior a 50 anos. Quanto à taxa de transmissão, predominou a transmissão sexual, correspondendo a 96,8%. Relativamente à evolução da pandemia em território português, no acumulado até final do ano 2016 tinham sido diagnosticados e notificados 56001 casos de infeção por VIH-1, com evolução de 21624 para SIDA. (9)

Portugal apresenta um decréscimo progressivo das taxas de novos diagnósticos de infeção VIH-1/SIDA, tendo havido uma redução de 47,0% para novos casos de infeção VIH-1 e 68,0% de novos casos de SIDA, comparando os números relativos aos anos 2006 e 2015. No mesmo sentido e neste mesmo período, registou-se uma redução de 89% dos novos casos associados à toxicodependência. (9)

Apesar da análise das tendências temporais demonstrar uma evolução favorável quanto às taxas de novos diagnósticos de infeção VIH-1/SIDA, Portugal continua a apresentar,

comparativamente a outros países da União Europeia, das taxas mais elevadas de novos casos de infeção. (9)

Números significantes de população acima dos 50 anos necessita de TARc, sendo a sua iniciação especialmente importante nestes, tendo em conta que a recuperação da resposta imunitária é habitualmente mais lenta, comparativamente a população mais jovem. (7)

A maior parte da mortalidade dos doentes infetados por VIH-1 nos países desenvolvidos onde a terapêutica é de mais fácil acesso, não é causada por patologia definidora de SIDA, que justifica apenas 10% das mortes, mas sim por comorbilidades, que ganham um papel mais importante na mortalidade, como demonstrado na figura 1. (3,10)

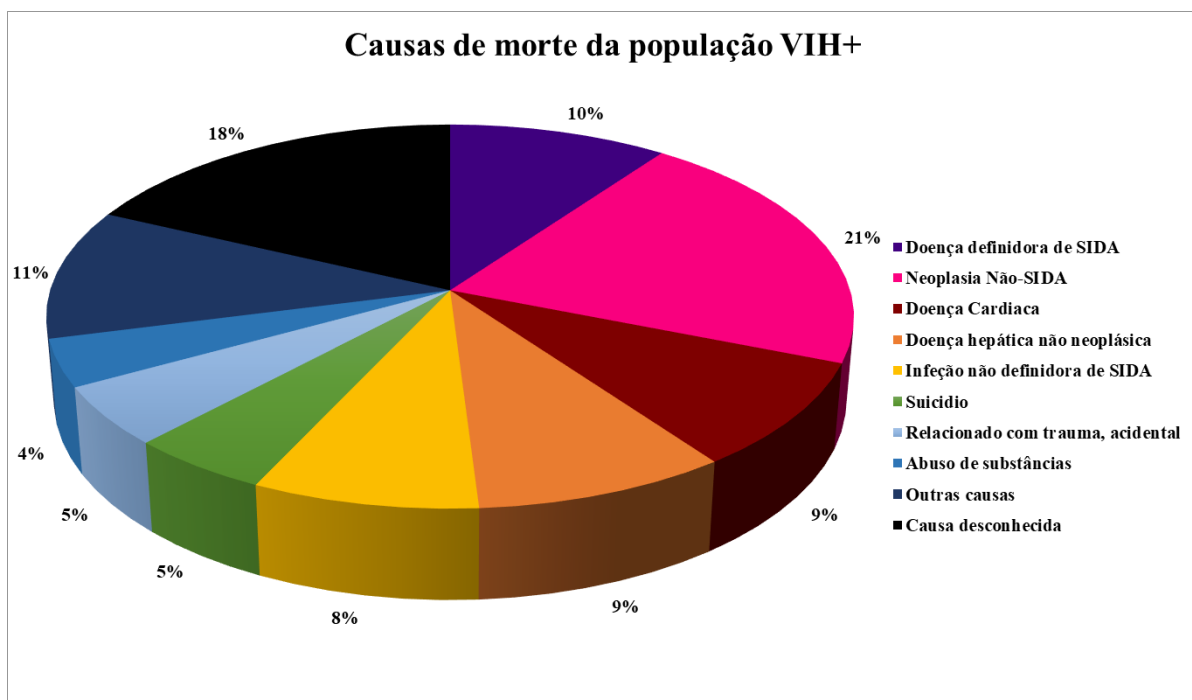


Figura 1 – Proporção de cada causa de morte na população infetada VIH-1. Adaptado de Aberg JA em *Top Antivir Med* (10). VIH (vírus da imunodeficiência humana); SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida).

Envelhecimento

O processo do envelhecimento envolve um espectro de alterações biológicas, funcionais, psicológicas e sociais, influenciadas não só por fatores genéticos como também por diferenças na função de cada órgão e suas reservas. (2) É um processo heterogêneo no sentido em que mesmo dentro de uma mesma espécie, é um fenómeno que ocorre a uma velocidade diferente entre cada organismo, e heterocrónico, tendo em conta que não há uma sincronia entre a disfunção dos diferentes tecidos e órgãos. (11) Este processo caracteriza-se pela perda progressiva da integridade fisiológica, estando consequentemente associado a uma maior morbidade e mortalidade. (12)

Este fenómeno faz-se acompanhar de comorbilidades crónicas, de status funcional alterado e de fragilidade. (2)

A um nível celular observa-se uma senescência resultante de uma agressão ao longo de toda a vida, com disfunção da resposta do sistema imunitário a novas agressões, quer por falha do sistema inato como do sistema adaptativo. Apesar do envelhecimento afetar ambos estes sistemas, a resposta adaptativa é a mais afetada. (13)

A nível periférico, existe um rácio diminuído de células T CD4⁺ *naïve*:memória e há uma expansão da população de células CD28⁻CD57⁺CD8⁺, que apresentam um fenótipo senescente, com encurtamento de telómeros e uma redução da sua capacidade proliferativa. Não obstante, são células com uma forte capacidade de resposta inflamatória. (13) Ademais, há uma menor capacidade de resposta de produção de anticorpos aquando de imunização por vacina, devido a uma menor função das células B. (13)

Para além destas alterações, durante o envelhecimento ocorre um fenómeno tipicamente designado de “*inflamm-aging*”, que traduz um estado sistémico de inflamação basal e que se

traduz por níveis elevados de interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR) e fator de necrose tumoral- α em circulação (TNF- α , do inglês *tumor necrosis factor*), em circulação. (13,14)

Estas alterações vão ter impacto na função e aumento de vulnerabilidade à morte, sendo esta deterioração e inflamação um fator de risco *major* para várias patologias, tais como doença cardiovascular, distúrbios neurocognitivos, síndrome de fragilidade, osteoporose, neoplasias e diabetes. (12–14)

Há que ter em conta que o processo de inflamação não é inerentemente prejudicial. Perante uma agressão do organismo por parte de um agente externo, uma resposta imunitária temporária e aguda é benéfica e eficaz na defesa contra a agressão e na posterior reparação da lesão, estando estes mecanismos bem regulados em indivíduos jovens saudáveis. No entanto, perante a degradação fisiológica observada com o avançar da idade, a resposta inflamatória altera-se, havendo uma menor defesa por parte do organismo. (14)

Além disso, uma componente essencial numa reação inflamatória normal é a resposta contrária por mecanismos anti-inflamatórios, que permitem uma limitação desta resposta. Com o envelhecimento e na inflamação crónica, esta componente anti-inflamatória encontra-se também afetada, tendo um menor efeito. (14)

A pesquisa relativa ao envelhecimento demonstrou que, de facto, não há uma causa única para este, existindo vários fatores causais com interação também entre si. (11)

López-Otín *et al.* descrevem nove mecanismos que condicionam o processo do envelhecimento, sendo estes: 1) instabilidade genómica; 2) encurtamento dos telómeros; 3) alterações epigenéticas; 4) perda da proteostase; 5) desregulação dos sensores de nutrientes; 6) disfunção mitocondrial; 7) senescência célula; 8) exaustão de células estaminais e 9) comunicação intercelular alterada. (12) Ao longo do tempo, o organismo vai sofrendo alterações em todas estas vertentes, podendo estes fenómenos ser exacerbados por patologias, como infeções. (14)

A infecção VIH-1

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1) é um lentivírus pertencente à família *retroviridae* (15), sendo o agente causador do Síndrome da Imunodeficiência Humana (SIDA), uma das principais pandemias virais na história. (16)

A história do VIH-1 iniciou-se na década de 1980 quando foram registados vários casos de imunodeficiência avançada, na altura não explicados, em indivíduos do sexo masculino homossexuais, em centros urbanos. (17) Desde a sua descoberta, a partir de vários estudos extensos, já foram descritos a história natural da infecção VIH-1 e o seu ciclo de vida e mecanismos de replicação. (15,17)

O principal alvo do VIH-1 é o linfócito T CD4⁺, apesar de também infetar monócitos, macrófagos e células dendríticas. (17–19) Após a transmissão do vírus, este infeta as células T CD4⁺ presentes no tecido linfoide da mucosa intestinal, sendo neste tecido que se processa a replicação inicial do vírus. Após alguns dias, dá-se a sua deslocação para tecidos linfoides, tornando-se detetável a nível sanguíneo, ao 10º dia. (17) Consegue depois infetar vários outros tecidos e órgãos no organismo humano, de forma exponencial. Cerca de um mês após a transmissão, são detetáveis anticorpos específicos para o vírus em circulação, altura a partir da qual o indivíduo é então seropositivo. (17)

Com a resposta imunológica consequente, é atingindo um ponto em que o nível de replicação viral mantém-se estável, com duração potencial de vários anos a décadas. (17,20) Concomitante ao aumento da carga viral plasmática, há um declínio constante da contagem de linfócitos T CD4⁺ periféricos. (17) Perante esta situação, há uma disfunção do sistema imunitário, conduzindo a um estado progressivo de maior imunodeficiência. (17,19)

Em termos clínicos, a infecção VIH-1 inicia-se de forma geralmente assintomática ou com uma síndrome gripal nas primeiras semanas pós infecção, em que se observam mudanças ligeiras no

sistema imunitário. Esta fase dura cerca de 1 a 3 meses até à detetabilidade de anticorpos específicos a nível sanguíneo. Na infeção primária, o indivíduo tem um aspeto saudável, mas mantém-se um estado de replicação viral constante no tecido linfático, com dano gradual do sistema imunitário, face ao aumento da carga viral. (20)

Normalmente, a evolução da infeção VIH-1 para uma situação definidora de SIDA, dura vários anos ou até décadas. Relativamente a esta progressão, existe uma enorme variabilidade interindividual, havendo indivíduos que progredem de forma muito mais agressiva e rápida, e outros, que apesar de não serem tratados, mantêm uma replicação viral muito baixa, sem nunca progredirem para SIDA, sendo os controlos de elite. (17,20)

A SIDA é definida por uma contagem de linfócitos T CD4⁺ baixa, inferior a 200 células/ μ l e concomitante carga viral elevada. Perante este estado de disfunção imunológica, observam-se complicações infecciosas, com maior suscetibilidade para infeções oportunistas (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, CMV (Citomegalovirus), Toxoplasmose e Candidíase), assim como para certas neoplasias, principalmente de origem vírica, como o sarcoma de Kaposi (causado pelo herpes vírus 8). (15,17,20)

Quanto aos mecanismos patogénicos do VIH-1, como referido, este é um retrovírus, tendo as enzimas necessárias para integrar o seu DNA no genoma do hospedeiro, o que o torna um vírus incrivelmente difícil de ser erradicado com as terapias atuais. (15)

Aquando do processo da infeção, existem vários fatores, não só virais, mas também do hospedeiro, que determinam a variabilidade do prognóstico da infeção e da progressão para um estado sintomático. (20) O principal recetor do VIH-1 é o CD4⁺, sendo que as células que o expressam são os principais alvos do vírus (linfócitos T, monócitos, macrófagos e células dendríticas). No entanto, para completar o processo de entrada na célula, o vírus tem de ser

capaz de se ligar aos correceptores CCR5 ou CXCR4, sendo que os isolados víricos podem ser classificados consoante a sua capacidade de usar o CCR5, o CXCR4 ou ambos, designadas de variantes R5, X4 e R5X4, respetivamente. (17,18,20) Estas diferentes variantes condicionam progressões diferentes da patologia. (20)

Após entrada eficaz na célula, o RNA de hélice única é transcrito, através da transcriptase reversa, em DNA complementar (cDNA), que, por ação da integrase, é inserido no DNA da célula infetada. Com recurso das enzimas da célula, os genes do VIH-1 são transcritos, com síntese e clivagem das proteínas que posteriormente vão formar os viriões maduros, com potencial infeccioso, ao nível da circulação (figura 2). (17)

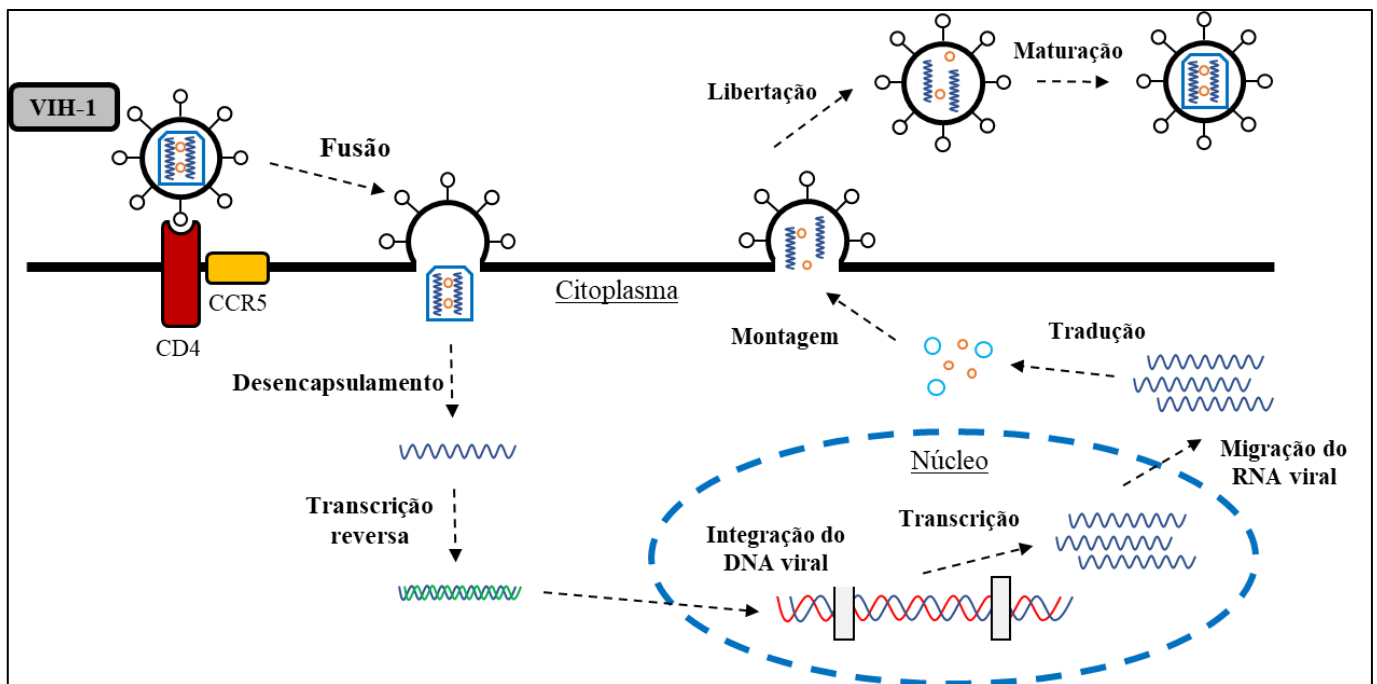


Figura 2 - Apresentação esquemática dos mecanismos de replicação do VIH-1. Adaptado de Deeks SG em *Nat Ver Dis Prim* (17) e de Goede AL em *Ann Pharm Françaises* (18). VIH-1 (vírus da imunodeficiência humana). RNA (ácido ribonucleico).

A relação entre o envelhecimento e a infecção VIH-1

Cada vez mais, tem sido aceite o conceito de que há um processo de envelhecimento precoce nos indivíduos infetados por VIH-1, o que é demonstrado pela maior prevalência de patologias associadas ao processo de envelhecimento, numa idade mais precoce nestes indivíduos, comparativamente a controlos saudáveis, e por uma EMV que apesar de semelhante, é ligeiramente inferior à da população infetada, comparativamente à população geral. (10,21,22)

O estudo coorte ATHENA, realizado na Holanda, envolvendo 4612 doentes diagnosticados com infecção VIH-1 entre os anos 1998 e 2007, sem TARc nas primeiras 24 semanas de doença, demonstrou que a EMV de doentes jovens recém diagnosticados, nos países ocidentais e na região africana subsariana, sem sintoma clínicos e sem registo de abuso de substâncias é apenas ligeiramente inferior aos indivíduos não infetados emparelhados para idade e sexo. (23)

Doentes que iniciam a TARc aos 25 anos têm em média 52,7 anos de vida restantes, comparativamente à população geral, que para a mesma idade tem em média 53,1 anos restantes. (10) Além disso, doentes que iniciam a terapêutica com uma contagem alta de linfócitos CD4⁺ demonstram uma recuperação persistente desta contagem, o que implica uma maior manutenção da função imunológica normal. (10)

De forma a suportar a teoria de envelhecimento prematuro, Martin e Boldebing (3) admitem que os seguintes critérios devem ser cumpridos:

- 1) o VIH-1 deve afetar patologias que são associadas com o envelhecimento na população geral;
- 2) deve haver provas de uma maior incidência de patologias relacionadas com a idade nos doentes VIH-1 positivos do que VIH-1 negativos;
- 3) a prevalência destas patologias deve ser maior em indivíduos seropositivos do que em seronegativos da mesma idade.

Apesar do aumento da EMV da população infetada com o avanço da TARc, as taxas de mortalidade continuam a ser 3 a 15 vezes superiores do que na população geral. (21)

Mesmo sabendo que muito do excesso de mortalidade observado nesta população está relacionado com doenças que ocorrem de forma consequente à imunodeficiência, mais de metade das mortes observadas nos anos mais recentes na população com TARc são atribuíveis a comorbilidades não infecciosas. (21)

Pode considerar-se um fenótipo de envelhecimento específico para o VIH-1 ao caracterizar o início prematuro de polipatologia nesta população. (21) Alguns mecanismos possíveis deste fenótipo são os níveis elevados de inflamação crónica, de reatividade diminuída do endotélio vascular e o estado de hipercoagulabilidade. (21) Os fatores específicos do VIH-1, como o nadir (valor mais baixo registado, antes do início de TARc) de células T CD4⁺ diminuído e aumento da exposição à TARc) são preditivos de polipatologia. (21)

Além disso, o estudo ATHENAS demonstrou que as causas de morte da subpopulação infetada mais jovem eram as mesmas que a subpopulação de idade mais avançada, o que é um dado a favor do envelhecimento precoce. (23)

Um outro estudo coorte “*The AGE_hIV Cohort Study*”, que comparou as comorbilidades de 524 indivíduos seronegativos com 540 doente seropositivos, de idades semelhantes, demonstrou que a população infetada tem uma maior quantidade de comorbilidades não associadas a SIDA comparativamente à população geral. Além disso, a proporção de indivíduos com mais do que uma comorbilidade era superior também na população infetada (figura 3). (24)

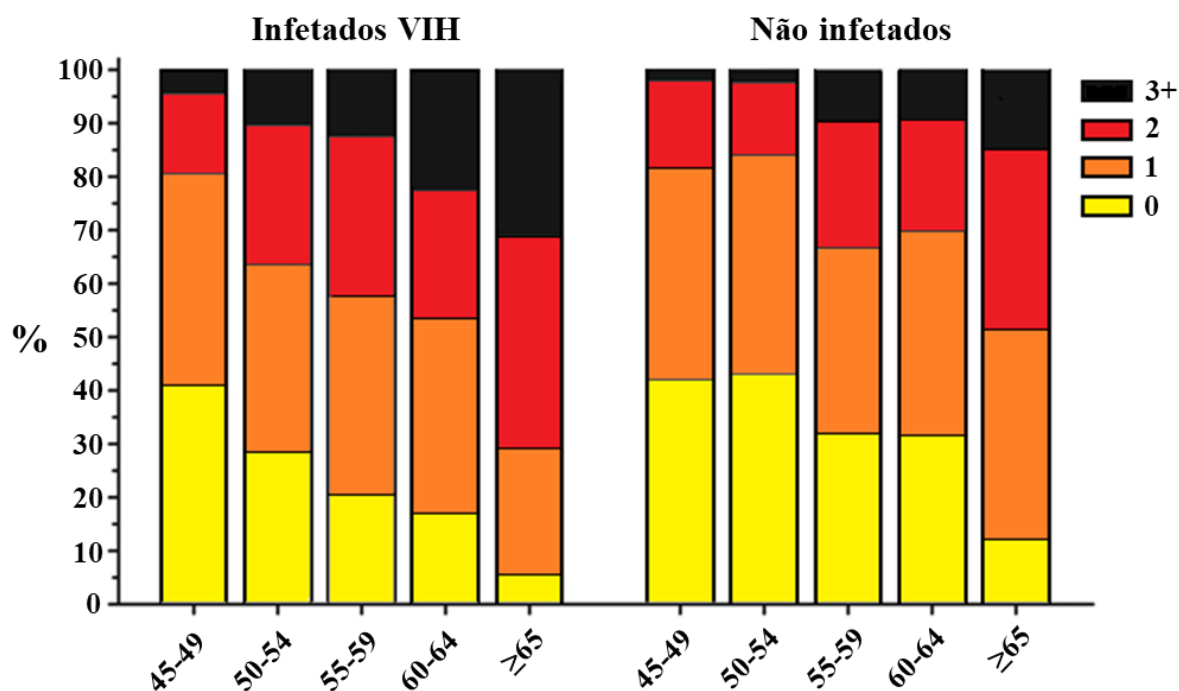


Figura 3 – Distribuição do número de comorbidades associadas a idade avançada com estratificação dos dados por idade nos dois grupos de estudo. Adaptado de Schouten J em *Clin Infect Dis* (24).

A pesquisa inicial sobre a relação entre o VIH-1 e o envelhecimento sugeria que a maior prevalência de condições não-SIDA era explicada pela depleção imunitária provocada pelo VIH-1, pelos efeitos adversos da TARc e por outros fatores como antecedentes pessoais e história de consumo de substâncias. Mais recentemente, outros estudos vieram a demonstrar a importância da inflamação crónica persistente e anormal, responsável pelo maior número de comorbidades e mortalidade. (25)

Um destes estudos foi o estudo do SMART (*The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy study group*), no qual um total de 5472 indivíduos infetados por VIH-1 foram divididos em dois grupos. Um dos grupos, com 2720 membros, iniciou terapêutica aquando do início do estudo, sendo designado o grupo de supressão viral, enquanto que o outro grupo, com os restantes 2752 membros, apenas iniciou terapêutica aquando da verificação de níveis de

linfócitos T CD4⁺ inferiores a 250 células/mm³, designado terapia episódica. (26) A terapia antirretrovírica episódica resultou num aumento significativo do risco de doença oportunista ou de morte por outra causa, comparativamente ao grupo de supressão viral. (26) Um outro dado interessante foi o facto de que o grupo de uso episódico não apresentou um risco diminuído para efeitos adversos associados à terapêutica, o que traduz que mesmo uma utilização curta e interrompida destes fármacos é suficiente para causar efeitos adversos. (26)

Lagathu *et al.* indicam vários possíveis mecanismos que expliquem a promoção do envelhecimento por parte da infeção VIH-1 (figura 4). (27) Destes, o papel da inflamação crónica persistente e consequente senescência das células do sistema imunitário parecem ser de maior importância. (10,27)

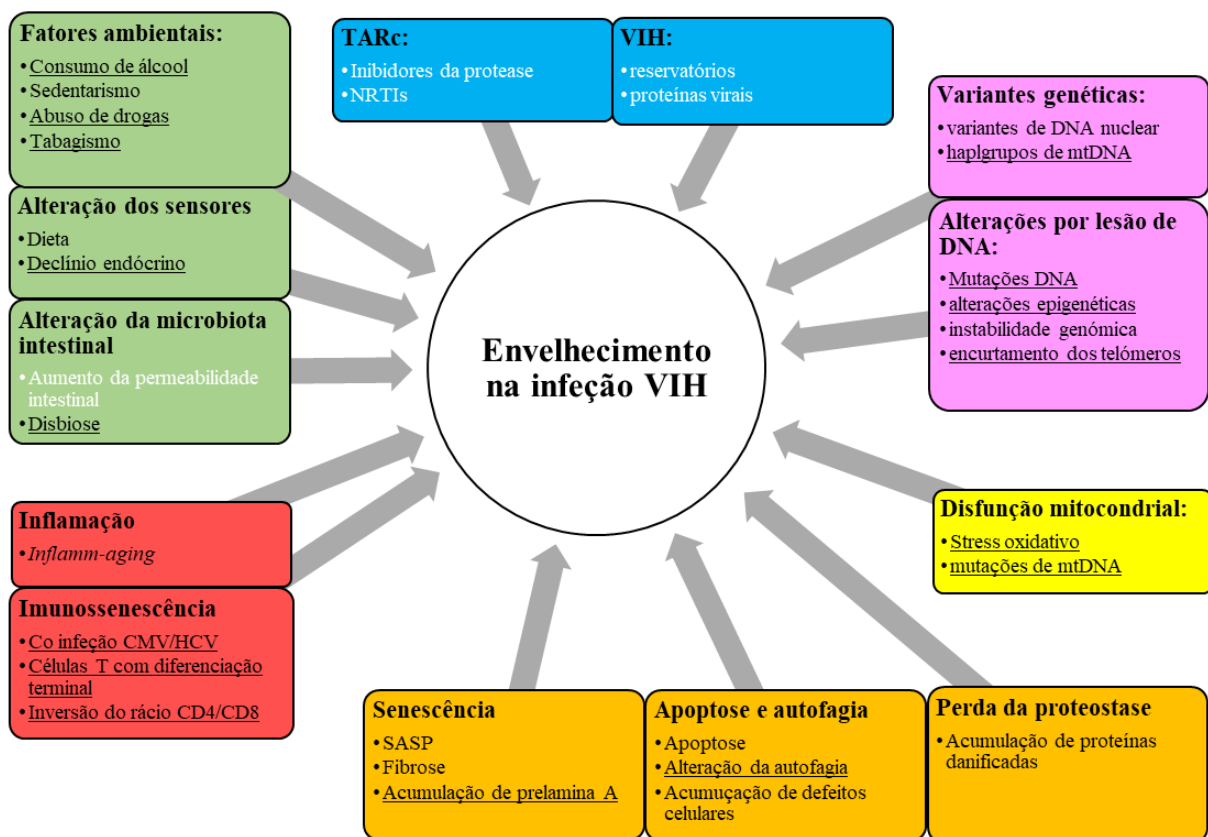


Figura 4 - Mecanismos causais do envelhecimento precoce na infeção VIH-1. Adaptado de Lagathu C em *AIDS* (27). Os mecanismos potenciados pela infeção estão sinalizados com sublinhado, enquanto que os específicos dos doentes infetados se encontram com texto a cor branca. DNA (ácido desoxirribonucleico);

NRTI (análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa); (SASP (do inglês *secretory-associated senescence phenotype*); TARc (terapêutica antirretrovírica combinada); VIH (vírus da imunodeficiência humana); mtDNA (DNA mitocondrial).

Mecanismos de inflamação crónica e senescência imunitária na infeção VIH-1

Como mencionado, o próprio processo de envelhecimento é acompanhado de um aumento progressivo de inflamação basal no organismo, tendo sido dado o termo de “*inflammaging*” (estado de inflamação crónica persistente de baixo grau) a este fenómeno, que constitui uma resposta complexa mediada tanto por fatores internos como por fatores externos/ambientais, tais como infeções crónicas. Estes fatores condicionam um aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias. (14,27,28) As alterações de base que levam a este estado são comuns a várias patologias associadas ao envelhecimento. (28)

Nos doentes seropositivos, foi comprovada uma relação entre o estado de inflamação crónica e a concentração plasmática de CD14 solúvel (sCD14) e a maior parte das comorbilidades não relacionadas com SIDA e mortalidade. (27)

Sabemos que perante um indivíduo infetado por VIH-1, aquando do tratamento, há uma recuperação significativa dos níveis de linfócito T CD4⁺, e logo uma melhor função imunitária, o que implica um risco muito diminuído para complicações definidoras de SIDA. (22) No entanto, não se trata de uma recuperação completa. Estes indivíduos têm um muito maior risco de complicações e morbilidade não relacionada com SIDA, como doença cardiovascular, lesão hepática e renal, disfunção neurocognitiva, osteoporose e neoplasias não definidoras de SIDA, em que predominam as associadas a infeções por agentes virais, com componente importante de lesão tecidual constante. (22)

O processo do envelhecimento e a infeção VIH-1 possuem várias semelhanças entre si, principalmente relativas ao processo de senescência celular do sistema imunitário e de inflamação crónica. (28) Ambos são caracterizados por: diminuição da população de células T,

acumulação de células memória/efetoras oligoclonais específicas para agentes infecciosos, involução do timo e exaustão de células T naïve e estado de *inflammaging* (tabela 1). (28).

Tabela 1: Semelhanças das alterações ocorridas no processo do envelhecimento e na infecção VIH-1. Adaptado de De Biasi S em *J Exp Clin Med* (28). TARc = terapia antirretrovírica combinada; Th17 = células *helper* 17; Treg = célula T reguladoras.

	Envelhecimento	Infeção VIH-1
Imunidade inata		
Macrófagos	Declínio funcional Produção reduzida de citocinas	Resistentes ao efeito citopático do VIH-1 Defeito na fagocitose, quimiostase e produção de citocinas
Células dendríticas mieloides e plasmocitoides	Redução das células dendríticas mieloides Diminuição dos precursores CD34 ⁺ Aumento dos níveis de citocinas em circulação Alta expressão de CD80 e CD86	Redução da quantidade de células dendríticas (relação direta à contagem CD4 ⁺ e carga viral e inversa à carga viral) TARc aumenta significativamente as células dendríticas
Imunidade adaptativa		
Linfócitos B	Ativação policlonal Hipergamaglobulinémia Ativação das células B <i>resting</i> Diminuição das células B <i>naïve</i> ↑ produção IgG, IgM, IgA	Ativação policlonal Hipergamaglobulinémia Ativação das células B <i>resting</i> Diminuição das células B <i>naïve</i> ↑ produção IgG, IgM, IgA
Linfócitos T	↓ produção de células T no timo ↑ células T ativadas Níveis altos de CD28/CD57 ⁺ (fenótipo senescente) “Exaustão” clonal	↓ produção de células T no timo ↑ células T ativadas Níveis altos de CD28/CD57 ⁺ (fenótipo senescente) “Exaustão” clonal
Células T reguladoras	↑ níveis de células Treg memória ↓ níveis de células Treg <i>naïve</i>	↑ níveis de células Treg memória ↓ níveis de células Treg <i>naïve</i>
Células Th17 da mucosa intestinal	↓ das células Th17	↓ das células Th17

Vários tecidos (músculo e tecido adiposo), órgãos (como cérebro e fígado), o sistema imunitário e ecossistemas como a microbiota intestinal têm um papel importante na manutenção desta inflamação, estando também relacionados com a infecção VIH-1. (28)

O próprio vírus contribui para a inflamação, visto que níveis basais plasmáticos aumentados de RNA viral e a quantidade de células a nível sanguíneo com DNA viral integrado estavam diretamente relacionadas com aumento de sCD14, d-dímeros, sIL-6R e I-FABP. (29)

Dos mecanismos atrás referidos por Lopin *et al.*, a desregulação imunitária, senescência de células imunitárias e a inflamação crónica parecem ser os mais importantes. (12,30) Existem vários fatores prováveis que explicam o estado a inflamação aumentada nos indivíduos seropositivos. Existe um nível baixo de replicação viral basal de VIH-1, mesmo em doentes que estão com terapêutica eficaz, com níveis indetetáveis de carga viral. Dados de vários estudos mostram que apesar da terapia, existe uma persistência de replicação viral em alguns tecidos. (30) Ademais, a reativação crónica de outros vírus, como vírus herpes, particularmente o CMV e a translocação de agentes da flora intestinal e dos seus produtos para a circulação sistémica também participam na inflamação. (30)

Outra causa é a desregulação imunológica e a senescência resultante da depleção de linfócitos T CD4⁺, concomitante ao aumento da população de células T CD8⁺ senescentes, que expressam CD57. Estas secretam citocinas e aumentam a ativação dos monócitos, com consequente diminuição da capacidade de resposta a novos antígenos, agentes patogénicos e vacinas e manutenção de um estado de inflamação. (30)

A ativação imunológica na infeção VIH-1 é explicada pela persistência de VIH-1 residual nos reservatórios; pela coinfeção de outros vírus e sua reativação, como o herpes vírus CMV; aumento da translocação bacteriana e maior permeabilidade intestinal. (31)

Nestes doentes, há aumento de biomarcadores de translocação bacteriana, os lipossacarídeos; e de ativação imunológica inata, como o CD14 solúvel (sCD14). Juntos, são indicadores de ativação imunológica elevada. (31) Além disso, aumento de sCD14 está associado também a aumento de IL-6 e Proteína C Reativa (PCR). (31)

Um outro mecanismo potencial é a ligação entre o VIH-1 e a sirtuina-1 (SIRT-1). As sirtuinas são uma família de desacetilases de proteína dependentes de NAD^+ , com papel na sobrevivência e metabolismo celulares e na inflamação. A SIRT-1 tem um papel protetor contra a inflamação, através da desacetilação da unidade p65 do NF- κ B, inibindo a via de sinalização deste. A sua inibição a nível dos macrófagos já foi associada com as vias pró inflamatórias induzidas pelos LPS, provenientes da disfunção da microbiota. (32)

A interação entre a Tat (proteína viral) e a SIRT-1 pode afetar a replicação do VIH-1. A Tat leva a inativação da SIRT-1, ao ligar-se ao seu centro ativo e inibindo o acesso da SIRT-1 aos seus substratos, entre os quais a p65. Tendo em conta os níveis mais altos de p65 acetilada, com maior atividade de transcrição, há uma maior expressão dos genes que respondem ao NF- κ B, incluindo o relativo à interleucina-2 (IL-2) (figura 5), contribuindo então para a inflamação crónica. (32)

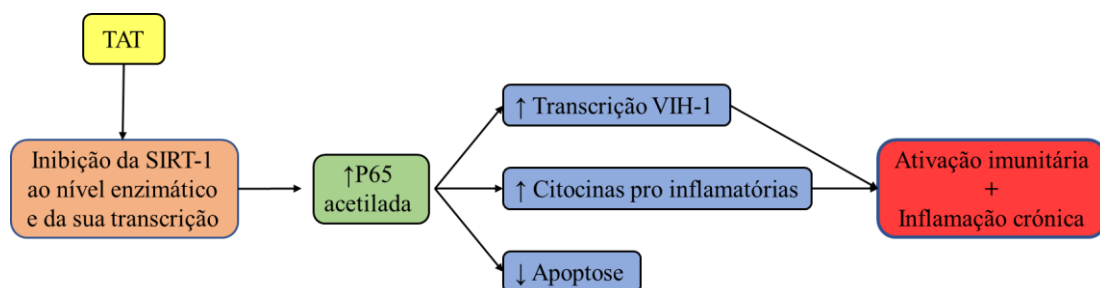


Figura 5 – Via de sinalização da sirtuina-1 afetada pela proteína Tat produzida pelo VIH-1. Adaptado de Pinzone MR em *Curr Drug Targets* (32). SIRT-1 (sirtuína 1); VIH-1 (vírus da imunodeficiência humana 1).

Se considerarmos que tanto a ativação imunológica aumentada e a inflamação crónica de longa data são fulcrais ao processo do envelhecimento, é evidente que estes dois processos estão enfatizados em doentes seropositivos VIH-1. Perante a inflamação crónica observada na infeção VIH-1, foi proposta a utilização do termo “*inflamm-AIDS*”, que está intrinsecamente ligado ao “*inflamm-aging*” (figura 6). (28,31)

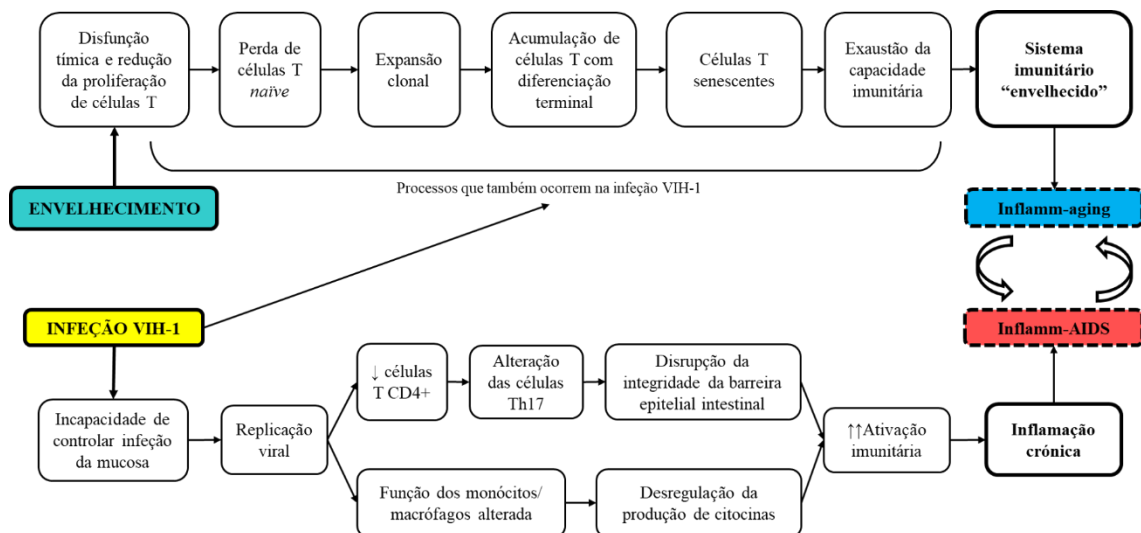


Figura 6 – Relação entre os processos imunitários do envelhecimento e da infecção VIH-1. Adaptado de De Biasi S em *J Exp Clin Med* (28). Células Th17 (células T helper 17); VIH-1 (vírus da imunodeficiência humana 1).

Metabolismo de glucose nas células do sistema imunitário

A ativação das células do sistema imunitário a uma infeção ou outro agressor externo é um processo metabolicamente muito dispendioso (há uma maior atividade metabólica da célula e, concomitantemente, maior necessidade de energia perante a ativação). (33) A glucose é a maior fonte de energia celular para o crescimento e sobrevivência dos linfócitos T e várias das funções imunológicas destas células, tais como a sua ativação, as respostas antivirais mediadas por estas células e outras funções de células T efetoras, mecanismos com relevância na infeção VIH-1, dependem de uma disponibilidade adequada de glucose. (34)

Demonstrou-se que a infeção VIH-1 está associada a um maior metabolismo de glucose nas células T CD4⁺, sendo que há uma maior frequência de células T com expressão de Glut1 (transportador de glucose 1, necessário para a captação desta) nos doentes seropositivos comparativamente aos controlos saudáveis. Isto observa-se mesmo nos doentes com tratamento de longa data. (34)

Além disso, a percentagem de células T $CD4^+Glut1^+$ está inversamente proporcional à percentagem e contagem absoluta de células T $CD4^+$, independentemente do estado de tratamento. A expressão do Glut1 nas células T $CD4$ reflete o seu estado de ativação, dado que nas que demonstram a sua expressão, há um aumento não só de $CD38$, marcador de ativação de células T, estando associado a produção de citocinas e proliferação desta população de células, mas também de HLA-DR, outro marcador de ativação. (34)

Além disso, há um aumento da frequência de células T $Glut1^+$ nas populações *naïve* e memória, o que pode levar a que estas células “*resting*” sejam mais permissivas à infeção. Isto é sustentado pelo conhecimento de que a IL-17 conduz a uma maior expressão de Glut1 em células *naïve*, permitindo a infeção VIH-1 mesmo na ausência de um estímulo de ativação. (34,35)

A captação de glucose mediada pelo Glut1 regula a infeção VIH-1 nestas células, sendo que a permissividade destas ao vírus encontra-se diretamente dependente da atividade da Glut1. Assim sendo, a via metabólica do Glut1 é um regulador crítico da infeção VIH-1 nos linfócitos humanos. (35)

Existe uma miríade de dados que sugerem que o metabolismo de glucose dos macrófagos tem um papel fulcral para que se possa ter uma resposta pró inflamatória robusta face à infeção. Esta resposta é acompanhada de aumento da expressão de Glut1, desidrogenase de glucose-6-fosfato, hexocinase e aumento da entrada de glucose na célula. (33) O Glut1 tem então um papel fundamental na infeção VIH-1. (34)

Os monócitos são classificados em 3 subpopulações principais consoante a sua expressão de $CD14$ e $CD16$: clássicos ($CD14^{++}CD16^-$), não clássicos ($CD14^+CD16^{++}$) e os intermédios ($CD14^+CD16^+$). Os não clássicos e os intermédios são considerados as subpopulações inflamatórias principais. (36)

Quando ativados, os monócitos humanos, aumentam significativamente a produção de transportador da glucose 1 e alteram o seu fenótipo metabólico de oxidação para metabolismo glicolítico, sendo esta transição essencial para a diferenciação de monócito para macrófago.

(36) A infecção VIH-1, tanto em doentes tratados e não tratados, leva a mudanças metabólicas nestas células e cria um microambiente inflamatório. (36)

Os macrófagos que sobre expressam Glut1 exibem um fenótipo de hiperinflamação, secretando níveis altos de mediadores pró inflamatórios, tais como G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos), CXCL2, IL-6, CCL5, TNF e IL-1ra e de espécies reativas de oxigénio (ROS). (36)

Reservatórios / latência do VIH-1 no organismo

O VIH-1 tem a capacidade de formar vários reservatórios distribuídos pelos tecidos de organismos. (37) Esta latência virológica é definida como uma infecção quiescente, duradoura, com reservatórios formados por células cujo genoma sofreu integração do DNA viral, sendo que estas, a uma dada altura, não expressam partículas virais, mas posteriormente sofrem ativação, com síntese de proteínas virais e consequente replicação do vírus. (37,38) É um fenómeno observado mesmo em doentes com TARc de longa data e eficaz, com recuperação da contagem de linfócitos T e redução da carga viral plasmática. (37)

As células T CD4⁺ de memória, que são classificadas como $\alpha\beta$, são a principal fonte de latência documentada *in vivo*. (37) No entanto, linfócitos $\gamma\delta$, mais concretamente, V γ 9V δ 2 periféricos podem atuar como reservatórios de infecção VIH-1 latente persistente, com uma frequência significativa de vírus com competência para replicação nestas células. (38) Num estudo por Soriano-Saraiba *et al.*, é proposto um mecanismo para explicar a infecção das células V δ 2 apesar de não expressarem CD4⁺ na sua superfície. (38) Durante a infecção não tratada, o estado de ativação imunológica leva a um aumento de expressão de CD4⁺, com uma maior permissividade

destas células à infecção. Isto é verificado pela detecção de CD4 e CCR5 em células Vδ2 em doentes não tratados. Apesar desta subpopulação de linfócitos T ser rara, a frequência alta de vírus quiescente nestas células, faz com que sejam contribuidoras significativas para o carga total de infecção latente. (38)

Outras células, como os macrófagos, são também infetadas, mas ainda existe controvérsia acerca da capacidade de persistirem infetadas durante vários anos e de contribuírem para este reservatório. (37) Um dos exemplos, que será abordado à frente, é a infecção de macrófagos, microglia e astrócitos no sistema nervoso central (SNC), nos quais a replicação viral pode condicionar uma doença neurológica localizada. Ademais, estes reservatórios podem conduzir a uma lesão tecidual devido a respostas produzidas contra proteínas virais, como a Tat. (37)

O tamanho deste reservatório no organismo leva a alteração dos níveis de IL-37, uma interleucina da família da IL-1, com atividade anti-inflamatória e papel importante ao nível da supressão da função imunológica. (39) O nível da IL-37 encontra-se diretamente relacionado com o reservatório viral total, que é um fator causal possível da inflamação crónica, tendo em conta que os níveis de IL-37 também se encontram associados à concentração plasmática de sCD14, um marcador de ativação de monócitos e assim, da inflamação. (39) De facto, a persistência do vírus no organismo apesar da terapêutica instituída constitui uma das causas de ativação imunitária e de inflamação contínua, ambas associadas ao envelhecimento. (28)

Coinfeção por CMV

A coinfeção por CMV é muito comum nas populações infetadas por VIH-1, com uma seropositividade de 90% a 100%. Doentes com TARc de longa data e recuperação imunológica têm níveis altos de células efetoras específicas para o CMV, semelhantes aos que também ocorrem na população idosa, mas 40 anos mais precocemente. (40)

Considerando que a infeção isolada por cada um destes agentes patogénicos condiciona alterações no sistema imunológico que estão, numa situação normal, associadas ao envelhecimento, a coinfeção pode ter um efeito aditivo neste agravamento. (40)

A estimulação crónica antigénica pela persistência da infeção CMV é um marco não só do envelhecimento, mas também da infeção VIH-1. (41)

Num estudo por Naeger *et al.* (42), foi medida a proporção de células CD4⁺ e CD8⁺ que expressam altos níveis de interferão- γ em resposta às duas proteínas predominantes do CMV, a pp65 (uma proteína estrutural expressão durante o ciclo de vida do CMV) e a IE (*intermediate early*). (42)

Este mesmo estudo comprovou uma resposta inflamatória persistente de grande magnitude face ao CMV, com atividade de células T CD8⁺ específicas para o CMV numa fase precoce e manutenção da mesma aquando da infeção crónica não tratada de VIH-1 e exacerbação após o início da TARc, o que demonstra que a terapêutica, apesar de inibir a replicação do VIH-1, poderá potenciar a replicação e resposta de outros vírus. (42) Os níveis de células T CD8⁺ produtoras de interferão γ -específicas para pp65 nos doentes tratados eram comparáveis a indivíduos seronegativos com idade muito avançada, com mais de 85 anos. (42)

Em média, 6% da população de células T CD8⁺ reconhece ou o pp65 ou o IE. Há que contabilizar o facto deste estudo apenas ter utilizado duas das proteínas produzidas pelo CMV, havendo a possibilidade da resposta total ao CMV ser efetivamente muito maior nos doentes tratados, podendo explicar parte do ambiente inflamatório criado. Cerca de 20% dos linfócitos CD8⁺ circulantes em doentes com TARc parecem ser específicos para CMV. (42)

A replicação subclínica de CMV e desregulação imunológica parecem explicar a expansão de células T CD8⁺ específicas. A virémia do CMV está diretamente associada à mortalidade e morbidade, independentemente dos níveis de RNA VIH-1 e de contagens T CD4⁺. (42)

Para além dos efeitos a nível da inflamação crónica, a infeção CMV aumenta o potencial do VIH-1 para lesões órgão específicas, predominantemente ao nível do tecido cardíaco e vascular. (42)

Papel da mucosa intestinal e microbiota intestinal

A homeostasia da mucosa intestinal é mantida, entre outros mecanismos, por um sistema de regulação que equilibra a quantidade de células pró-inflamatórias Th1, que produzem interferão- γ , e células Th17 que produzem interleucinas 17 e 22 (IL-17 e IL-22) e de células com propriedades anti-inflamatórias, as células T reguladoras (Treg). (43) As Th17 têm papel de defesa contra vários agentes patogénicos, entre os quais *candida albicans* e *pseudomonas aeruginosa*. (43) As IL17 e IL22 estimulam a produção de proteínas antimicrobianas pelo epitélio, sendo um dos fatores de manutenção da função de barreira. (43) Vários estudos apontam para a disfunção da mucosa intestinal como uma das causas para a persistência da inflamação crónica que caracteriza o VIH-1. (43)

Foi proposto em 1907, por Ellie Metchnikoff, que a destruição tecidual e senescência celular eram resultado de inflamação crónica, fruto de uma desregulação a nível da barreira intestinal, com translocação de produtos resultantes do metabolismo da microbiota. (44)

O processo da infeção VIH-1 implica uma depleção rápida e drástica de células linfocíticas da mucosa intestinal com perda superior a 50% das células T CD4⁺ da lâmina própria intestinal, com *targeting* seletivo das Th CD4⁺ que produzem IL-17 e IL-22, que são alvos por terem os coreceptores CCR5. (43,45,46)

A densidade destas células nem sempre recupera após a instituição da terapêutica, sendo que o nadir (nível mais baixo atingido), tem consequências funcionais para a barreira, com falha na proteção contra patogénicos invasores, como perda das citocinas necessárias para a manutenção da função normal de barreira. (45)

Um dos principais aspetos da infeção VIH-1 é a perda preferencial das células Th17 da mucosa, que são produtoras de IL-22, juntamente com as células Th22, sendo esta interleucina necessária à manutenção da barreira epitelial. (43,45,47) O rácio de células Th17/Treg para Treg diminui não só no sangue periférico, mas também em biopsias rectosigmoides de doentes infetados, estando diretamente relacionado com níveis plasmáticos altos de rDNA 16S, indicativo de translocação microbiana, e com uma maior frequência de células T. (43)

Esta disfunção imunológica do tecido mucoso leva à perda da integridade da barreira do mesmo, designado por “*leaky gut*”, que permite a translocação bacteriana do intestino para a circulação sistémica. (43) Concomitante, há a translocação e síntese sistémica dos produtos do metabolismo microbianos, que, juntamente com a própria infeção VIH-1, levam ao seu reconhecimento antigénico e conseqüente ativação do sistema imunitário. (43,47)

Concomitantemente a estas alterações, e potencial causa das mesmas, há um aumento da ativação da via da quinurenina do metabolismo do triptofano pela enzima indoleamina 2,3-dioxigenase 1 (IDO1), que produz catabolitos inibidores da diferenciação de células T CD4⁺ secretoras de IL-17. (47) A atividade da enzima IDO1, que diminui durante a infeção VIH-1, sem normalização aquando da progressão da doença, encontra-se então associada a fatores que condicionam a inflamação crónica. (47)

Para além dos danos epiteliais, a infeção VIH-1 causa uma perturbação do equilíbrio da microbiota do hospedeiro de forma direta com alteração taxonómica da mesma, paralelamente à disfunção dos mecanismos imunitários. (45) Às alterações da composição da microbiota intestinal é dada a designação de disbiose intestinal. (45) A microbiota intestinal é formada não só por bactérias, mas também por vírus e por fungos, cujas interações levam a um equilíbrio do nosso sistema imunitário, sendo também agentes na sua modulação, tendo algumas espécies comensais o papel de regulação do desenvolvimento e ativação das células T da lâmina própria,

para além de serem essenciais para algumas componentes da digestão, com metabolização de fibras não digeríveis e de outros nutrientes. (45)

Anteriormente, as técnicas para estudo da microbiota intestinal cingiam-se à realização de culturas, mas com as novas técnicas de *Polymerase Chain Reaction* (PCR), permitem um estudo muito mais detalhado e complexo. (45)

Alguns dos microrganismos produzem moléculas como trimetilamina-N-óxido (TMAO), que já foi associado com doença cardiovascular, e também ácidos gordos de cadeia curta, que são uma fonte de energia para os enterócitos e tem um papel imunomodulador no GALT (do inglês *gut-associated lymphoid tissue*). (45)

Adicionalmente, o tecido intestinal é um local importante de interação entre o hospedeiro e vários microrganismos. Neste sentido, um processo que perturbe esta interação vai condicionar alterações clínicas e na homeostasia deste tecido. (45)

Por fim, a infeção por VIH-1 pode afetar não só a composição do microbiota, como também alterar a resposta imunitária a microrganismos intestinais. (45)

A extensão das alterações que o HIV induz ao nível do microbiota continua a ser um objeto de estudo e alguma controvérsia, atualmente, tendo em conta a ausência de estudos bem controlados que avaliem o microbiota nos mesmos indivíduos antes e após a infeção por VIH-1. Para além de tudo, não há um consenso na técnica mais adequada a ser utilizada nestas análises, o que dificulta a sua comparação. (45)

As bactérias residentes no tecido intestinal podem modular o sistema imunológico de forma que se sobrepõem à patogénese do VIH-1. (47) Membros da família Enterobacteriaceae, como os géneros *Klebsiella*, *Citrobacter* e *Salmonella* podem induzir um microambiente inflamatório no trato gastrointestinal que condiciona a sua proliferação e persistência. (47) Para além disso, a alteração da regulação imunológica intestinal leva a uma expansão da comunidade de

bactérias com potencial pró inflamatório, podendo ser suficiente para manter a inflamação crônica e patológica da mucosa e periferia. (47) Estes achados sugerem que, para além da própria flora intestinal regular a modulação imunitária nos humanos, o próprio desequilíbrio inflamatório vai promover a proliferação de agentes patogénicos que vão exacerbar este estado, tornando-se um ciclo autorreplicativo. (47)

No entanto, existem estudos, apesar das suas limitações inerentes, que demonstram uma diferença reprodutível e clara entre a composição da microbiota intestinal de indivíduos infetados por HIV, quer tratados ou não, e indivíduos não infetados saudáveis. (45,47) Em países desenvolvidos, nos indivíduos infetados por HIV existe uma maior abundância de *Prevotella*, paralelamente ou não, a uma redução de *Bacteroides*, comparativamente a controlos não infetados. (45) Está descrito também um aumento do filo *proteobacteria* e diminuição recíproca do filo *Firmicutes*. (45)

Aquando da disbiose causada pela infeção VIH-1, verificam-se alterações semelhantes às que ocorrem quando do envelhecimento, tais como uma diminuição da frequência de *bifidobacteria* e aumento de *clostridium*. (44)

Esta alteração inclui um aumento de agentes com potencial patogénico, como *Staphylococcus*, *Pseudomonas* e *enterobacteriaceae* com potencial pró-inflamatório. (47)

Tratamentos com probióticos diminuem este efeito e conseqüentemente há uma diminuição da translocação bacteriana e posterior inflamação crônica. (44)

De acordo com Vujkovic-Cvijin *et al.*, a composição da microbiota está diretamente relacionada com a progressão da doença e com a morbidade e mortalidade (maiores níveis de ativação, assim como de metabolismo de triptofano e marcadores inflamatórios plasmáticos). (47) Além disso, neste estudo, o único controlo de elite estudado (definido por um nível constante de linfócitos T CD4⁺, não sintomático, durante mais de 21 anos), possuía uma comunidade de flora

intestinal muito semelhante a indivíduos não infetados, o que pode sugerir que a não progressão da doença possa estar ligada à homeostasia intestinal. (47)

Além disso, um enterótipo (composição da microbiota intestinal) com aumento de *Prevotella* e diminuição de *Bacteroides* parece estar também associado a homens que fazem sexo com homens (HSH), independentemente da infeção por VIH-1. (44,45)

A TARc, apesar dos seus efeitos benéficos, não está associada a uma total normalização do enterótipo. A inflamação mucosa constante causada por replicação viral basal (mesmo apesar da terapêutica instituída) pode condicionar estas alterações. (45)

A infeção por HIV está associada a um estado de inflamação crónica representada por um aumento do TNFRs 1 e 2, IL-6 e marcadores de ativação de linfócitos T (CD38 e expressão de HLA-DR). Concomitantemente, há uma subida de marcadores de translocação microbiana e ativação de monócitos. (45)

Efeitos da TARc e Stress oxidativo

Atualmente, recomenda-se o início da TARc cada vez mais precocemente, uma estratégia que vem beneficiar o doente e reduzir as taxas de transmissão. No entanto, os efeitos da terapêutica têm de ser tomados em consideração. (48)

Para o tratamento da infeção VIH-1, são usadas seis classes de fármacos, que atuam em fases diferentes do ciclo de vida viral. (49) Esta terapêutica é realizada de forma combinada, ou seja, com associação de várias classes, de modo a aumentar a eficácia do tratamento e evitar problemas de tolerância e de aparecimento de estirpes multirresistentes. (49) As classes são os inibidores de fusão, os análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR), os análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNITR), os inibidores da protease (IP), os inibidores da maturação e os inibidores da integrase, havendo um contínuo desenvolvimento destes fármacos. (6,49)

Não existe qualquer dúvida acerca dos benefícios da TARc na diminuição da morbidade e mortalidade na infecção VIH-1/SIDA, mas o seu uso de longa data está associado a muitos efeitos adversos, dos quais se destaca distúrbios metabólicos e stress oxidativo, que contribuem para a manutenção de um *status* de inflamação e desenvolvimento de comorbilidades não-SIDA. (6,48,50)

Está claro que os efeitos adversos da terapêutica do VIH-1 devem ser tidos em conta juntamente com a própria infecção na patogénese do envelhecimento na população infetada, tendo em conta a união dos dois. (51)

As mitocôndrias são organelos essenciais no ciclo celular e para a sobrevivência da célula, sendo reguladores da produção de ATP (adenosina trifosfato) e de apoptose, para além de terem um papel fulcral na homeostasia de espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*). As mitocôndrias têm o seu próprio DNA (mtDNA), cuja integridade é essencial para a manutenção das suas funções, visto ter o material necessário à síntese dos componentes da cadeia respiratória. (49) Logo, lesões do DNAm são prejudiciais para o metabolismo energético, estando estas lesões associadas com o processo de envelhecimento. (12,49)

A TARc pode ter um efeito prejudicial sobre a morfologia e função mitocondrial e na ativação do sistema enzimático citocromo P450. (48) Isto leva a um aumento das espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio (RNS, do inglês *reactive nitrogen species*) em circulação. (48)

A lesão do mtDNA e a replicação incorreta deste são induzidas por uma das principais classes da TARc, os NITR, que inibem a polimerase- γ específica do DNA mitocondrial, reduzindo não só a quantidade desta enzima, como a sua função. Este conceito deu origem á “teoria da polimerase γ ” (figura 7). (49,52)

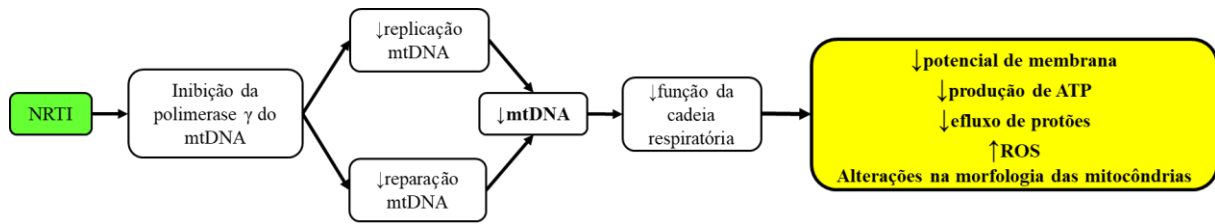


Figura 7 - Apresentação esquemática das várias etapas da teoria da polimerase- γ . Adaptado de Smith RL em *Front Genet* e Smith RL em *PLoS One* (49,52). ATP (adenosina trifosfato); mtDNA (DNA mitocondrial); NRTI (nucleósídeos inibidores da transcriptase reversa); ROS (espécies reativas de oxigênio, do inglês *reactive oxygen species*).

Após a inibição desta enzima há um efeito prejudicial não só na integridade, mas também do número de cópias de material genético. Como os componentes da cadeia respiratória mitocondrial são codificados por este DNA, aquando da inibição da enzima, há um bloqueio da fosforilação oxidativa e diminuição da função mitocondrial, com níveis reduzidos de ATP, de potencial de membrana mitocondrial e aumento dos ROS. (49,52)

Apesar do mecanismo da teoria da polimerase- γ ser o mais aceite, existem outros mecanismos não ligados ao aumento do stress oxidativo que poderão explicar os efeitos adversos do VIH-1 e o seu envelhecimento precoce. (49,52)

Há que ter em conta que a maior parte dos estudos destes efeitos tem como base uma terapêutica já de longa data, inevitavelmente conseguindo estudar os efeitos da terapêutica crónica. (52)

No entanto, um estudo por Smith *et al.* demonstra que a introdução da TARc causa alterações rápidas, e inesperadas, no número de cópias de mtDNA, de uma forma que não se adequa à cronologia descrita na teoria da polimerase γ . Para além da alteração do DNA mitocondrial, estes fármacos atuam de forma direta na inibição de enzimas mitocondriais. As ROS podem ser geradas por inibição da cadeia respiratória mitocondrial. Os NITR têm um papel de inibição direta desta cadeia, ao nível do complexo 1, com maior produção de ROS, que vão exacerbar a inibição dos complexos da cadeia e diminuir os níveis de ATP. Este estudo demonstrou também

que a produção de ROS nos estádios iniciais do tratamento do NRTI pode influenciar a progressão da doença. (52)

Durante a exposição crónica a este fármaco, o aumento da produção de ROS leva a um estado de toxicidade mitocondrial, que pode explicar a inflamação relacionada com as ROS. (52)

A peroxidação lipídica, medida pela análise sérica de malondialdeído (DMA) e isoprostanos-8, é maior nos indivíduos seropositivos, e aumenta após a iniciação da TARc. Além disso, estudos com estes marcadores mostram que o stress oxidativo é um preditor de mortalidade por todas as causas em doentes infetados por VIH-1. (48)

Por fim, o stress oxidativo pode ser causado diretamente pela infeção VIH-1, que induz a síntese de ROS através da proteína reguladora Tat e devido a proteína gp120. (53) As ROS ativam o fator de transcrição NF- κ B que induz a expressão e replicação de VIH-1 em células T. (53) O NF- κ B também funciona como um fator de transcrição de várias citocinas inflamatórias, como TNF- α . (53) O stress oxidativo está também relacionado com senescência celular, predominantemente no sistema imunológico, conduzindo a lesão e a apoptose de linfócitos T CD4⁺ e sua depleção. (53)

Mecanismos de inflamação crónica órgão específicos e consequências clínicas

A infeção VIH-1 e o envelhecimento possuem então vários componentes semelhantes entre si, sendo esta infeção um fator potenciador dos mecanismos do envelhecimento, com um aparecimento de maior número de comorbilidades e de forma mais precoce nos doentes infetados. Os mecanismos de inflamação crónica e de imunossenescência partilham muitas semelhanças com o processo do envelhecimento, acabando por acelerar este último (figura 8). (10,27)

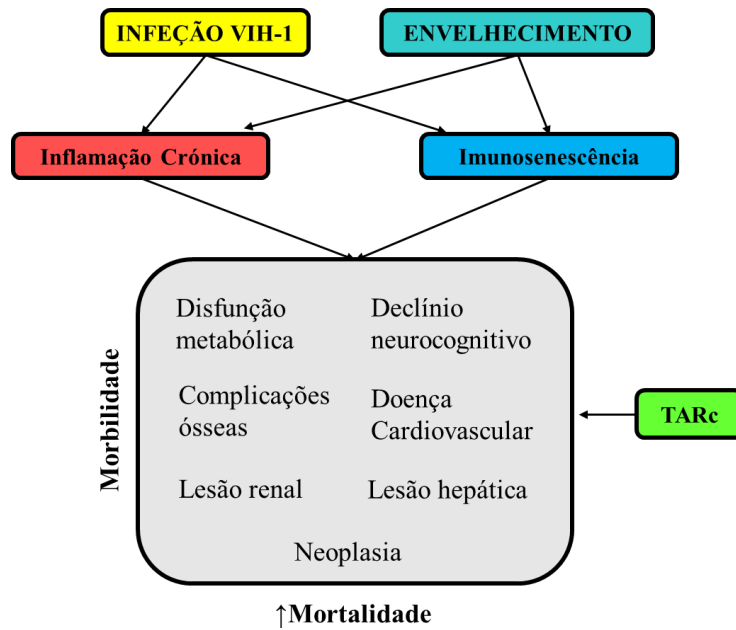


Figura 8– Consequências clínicas do processo de envelhecimento perante infecção VIH-1. Adaptado de Nasi M em *Clin Exp Immunol* (1). TARc = terapêutica antirretrovírica combinada.

Além disso, como referido, uma das componentes que o VIH-1 potencia é o estado de inflamação basal pelos mecanismos acima descritos, que afeta uma miríade de tecidos e órgãos, levando então ao envelhecimento precoce (figura 9). No entanto, na literatura atual, sabe-se que em certos órgãos, a patogénese do VIH tem algumas particularidades, como no sistema cardiovascular e sistema nervoso central, dois componentes do organismo muito afetados no processo do envelhecimento normal. (22)

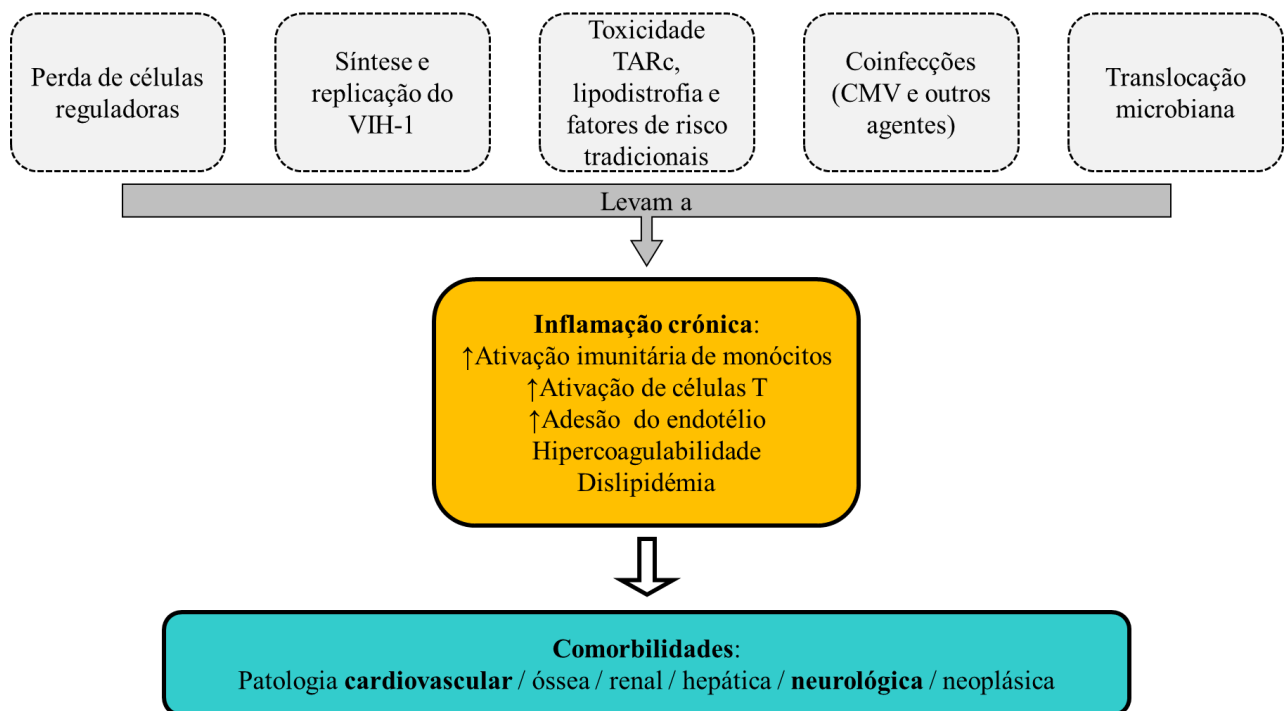


Figura 9 – Mecanismos de inflamação crônica em doentes a realizar TARc e suas consequências clínicas consequentes do estado de inflamação crônica. Adaptado de Deeks SG em *Lancet* (54). CMV (citomegalovírus); TARc (terapia antirretrovírica combinada); VIH-1 (vírus da imunodeficiência humana 1).

Efeito da infecção VIH-1 no sistema cardiovascular

Os doentes seropositivos têm uma maior prevalência dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, tais como dislipidemia, lipodistrofia, diabetes e resistência a insulina. (55)

Quanto às comorbilidades cardiovasculares, mostrou-se que há um aumento significativo da prevalência de hipertensão, doença vascular periférica e enfarte agudo do miocárdio na população infetada (figura 10). (24)

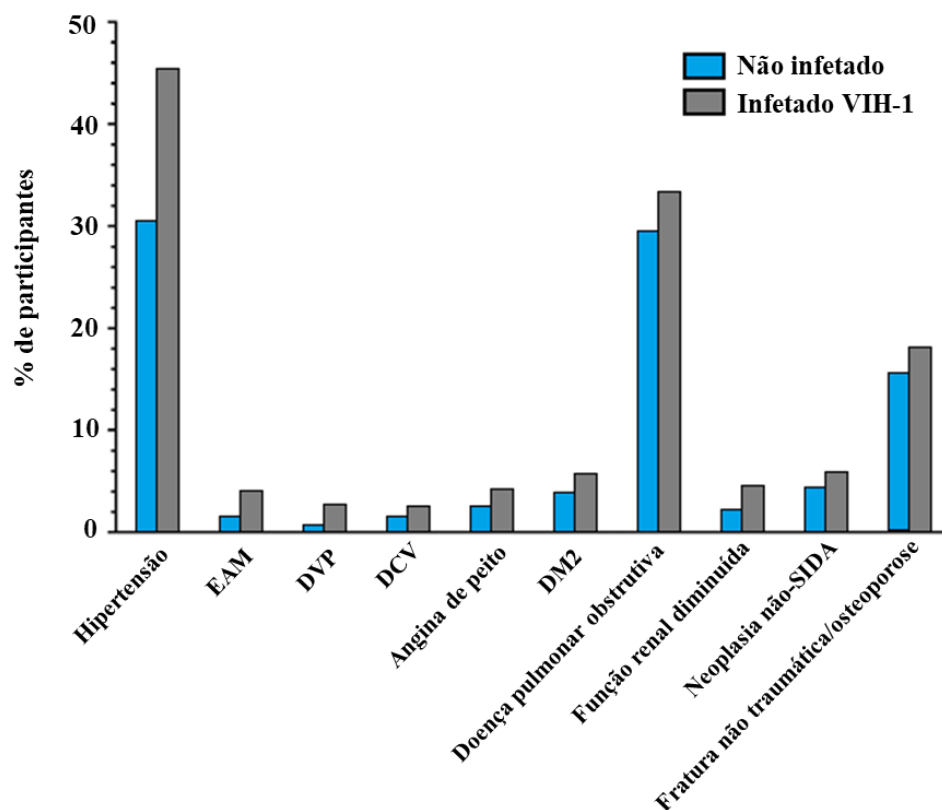


Figura 10 – Comparação entre comorbidades associadas ao envelhecimento e seus fatores de risco entre uma população infectada e uma população de controlo saudável. Adaptado de Schouten J em *Clin Infect Dis* (24). EAM (enfarte agudo do miocárdio); DVP (doença vascular periférica); DCV (doença cerebral vascular); DM2 (diabetes mellitus tipo 2).

A doença cardiovascular associada ao VIH-1 é das principais causas de morte associada à doença, com um risco duas vezes maior comparativamente a indivíduos seronegativos com a mesma idade. (56) Esta disfunção cardiovascular tem várias componentes, incluindo aterosclerose, com prevalência alta nos doentes infectados, cardiomiopatia dilatada, miocardite e enfarte agudo do miocárdio (EAM). Estas patologias têm várias etiologias, entre as quais, a toxicidade direta da TARc, infeções oportunistas e ativação imunológica, com a consequente inflamação crónica, tendo os monócitos/macrófagos um papel central. (55–57)

Um dos aspetos principais da aterosclerose é a sua natureza inflamatória, mantida pelos monócitos, macrófagos, células B e T. (57)

Este aumento de inflamação ao nível da aorta está também ligado a formação de placas de aterosclerose designadas de alto risco, visto não serem calcificadas e consequentemente terem um maior risco de rutura. A análise por tomografia de emissão de positrões verifica que estas placas são maioritariamente constituídas por macrófagos. (56) Além desta acumulação de macrófagos na aorta, fundamental na patogénese da disfunção cardiovascular, dados de Walker *et al.*, através do estudo imuno-histoquímico de tecido cardíaco, sugerem que, concomitantemente, existe uma acumulação de macrófagos ao nível do tecido cardíaco. (56)

A doença arterial coronária está significativamente aumentada nos doentes seropositivos, tendo a modulação do sistema imunitário um papel fulcral. Estes doentes têm uma maior prevalência de lesões ateroscleróticas coronárias não calcificadas, associadas aos marcadores de ativação de macrófagos, o que traduz o papel da infiltração de monócitos e macrófagos ativados no endotélio como contribuidor para doença aterosclerótica com maior risco de rutura. (58)

Neste estudo por Subramanian *et al.*, demonstrou-se que esta inflamação está relacionada com os marcadores de ativação de monócitos. (58) O ¹⁸FDG acumula-se nos macrófagos metabolicamente ativos que se encontram infiltrados na parede dos vasos, pelo que um aumento ¹⁸FDG demonstra uma maior inflamação vascular. (58)

Neste mesmo estudo, o marcador sCD163 (CD163 solúvel; expresso na superfície de monócitos e macrófagos, sendo a sua forma solúvel resultado da sua clivagem proteolítica da superfície da célula e posterior libertação na circulação) encontra-se associado, independentemente, com o aumento de placas não calcificadas em homens jovens e assintomáticos, havendo também uma relação entre os níveis do marcador e a extensão da inflamação arterial. (58) Este estudo conclui que VIH-1 está associado a um alto grau de inflamação dentro da parede arterial, mesmo em doentes bem controlados. (58)

Estudos com ressonância magnética demonstram que os doentes, mesmo com tratamento, têm doença miocárdica subclínica com fibrose do miocárdio, com dados sugestivos de miocardite. Animais infetados com SIV (Vírus da imunodeficiência símia), com depleção de linfócitos CD8+, desenvolvem de forma consistente SIDA com acumulação de macrófagos no tecido miocárdico, lesão dos cardiomiocitos e fibrose. (56)

Num estudo por Walker *et al.*, natalizumab, um anticorpo anti-integrina α -4, foi testado, em modelos símios infetados por SIV, para saber se causa um bloqueio do trânsito de monócitos e macrófagos para o tecido cardíaco, e conseqüentemente se leva a uma diminuição da fibrose. Os dados deste estudo demonstraram um bloqueio eficaz, com diminuição da quantidade destas células em amostras de tecido cardíaco e conseqüente diminuição da doença cardiovascular, com redução de marcadores da inflamação. (56) A utilização de estatinas, juntamente com a TARc, condiciona uma diminuição de biomarcadores de inflamação, tais como IL-6, IL-8 e TNF- α , com um efeito superior a uma instituição isolada da terapêutica antirretrovírica. (56)

Efeito da infecção VIH-1 na função neurocognitiva

A infecção do VIH-1 no sistema nervoso central (SNC) é um problema significativo nestes doentes. Apesar do vírus ser incapaz de infetar diretamente os neurónios, consegue atingir o SNC através do trânsito de monócitos e macrófagos, sendo capaz de entrar nos macrófagos perivasculares e na microglia do parênquima cerebral. (59) Conseqüentemente, há uma indução de lesão neuronal, com morte celular de neurónios, ativação de células da glia e de macrófagos, o que se traduz, a nível clínico, por uma disfunção neurocognitiva. (59)

No início da epidemia do VIH-1, era muito prevalente a demência associada ao VIH-1, atingindo 10-15% dos doentes. Apesar da TARc ter revertido esta demência severa, muitos doentes demonstram défices neurológicos *minor*, englobados num espetro designado de

distúrbios neurológicos associados ao VIH-1 (HAND, do inglês *HIV-associated neurological disorders*). Estes são classificados em três graus: deficiência neurocognitiva assintomática, deficiência neurocognitiva moderada e a forma severa, referida acima. (59,60) Esta terminologia reflete assim a apresentação sintomática e severidade ao longo do desenvolvimento e evolução da TARc. (60)

Atualmente há uma prevalência de até 50% de doentes com distúrbio no espectro do HAND (60,61). De acordo com o estudo CHARTER (do inglês *The CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research*), a forma mais severa do distúrbio neuro cognitivo associado ao VIH-1 é, atualmente, muito rara. Antes da TARc, rondava os 10 a 15%, sendo atualmente apenas 2%. No entanto, 45% dos participantes sem critérios de demência severa tinham critérios para formas mais moderadas de HAND: 33% para deficiência assintomática, 12% para moderada. Este estudo também demonstrou que antecedentes de imunossupressão mais severa conduzem a um maior risco de HAND. (62)

Estas descobertas mostram que o VIH-1 é um agente neurovirulento e neuropatogénico, condicionando então a deficiente função neurocognitiva. (60) Apesar de não ter a capacidade de entrar no sistema nervoso central via transmissão nervosa retrograda, consegue atravessar a barreira hemato encefálica. (60) Ademais, o ambiente pró inflamatório anteriormente referido induzido pela patogénese do VIH-1 facilita a entrada de um maior número de partículas virais no tecido nervoso. (60) Os perícitos do endotélio da barreira hemato encefálica, através da secreção de IL-6 e GM-CSF (fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos) do lado luminal das células endoteliais, permitem uma maior captação e transporte do VIH-1. (60) Ellis *et al.* demonstraram que o ponto mais baixo de contagem de linfócitos CD4⁺ antes da administração de TARc (nadir) tem um valor preditivo para HAND, sendo que indivíduos que

atingiram valores mais baixos de linfócitos T CD4⁺, e conseqüentemente um maior grau de imunossupressão, têm maior risco para distúrbio neurocognitivo. (61)

Este nível de imunossupressão atingido pode representar uma etapa da progressão da infecção VIH-1, a partir da qual se formam lesões neuronais irreversíveis, que resultarão em HAND. Os resultados obtidos são de importância clínica, visto que devemos evitar contagens baixas, iniciando o tratamento o mais cedo possível. (61) Caso a TARc seja iniciada de forma precoce, há uma redução do risco de HAND. (61)

Nos casos mais severos, os doentes apresentam alterações do comportamento e disfunção motora, que afeta significativamente a vida diária, com incapacidade de completar tarefas complexas, diálogo atrasado, perda de iniciativa, perda de funções motoras finas e dificuldades na marcha. (60)

Os HAND são resultado de vários fatores, alguns dos quais já referidos anteriormente neste trabalho, tais como a formação de reservatórios por parte do vírus e as complicações cardiovasculares e disfunção endotelial, sendo que o próprio processo de envelhecimento está associado a declínio neurocognitivo (figura 11). (63)

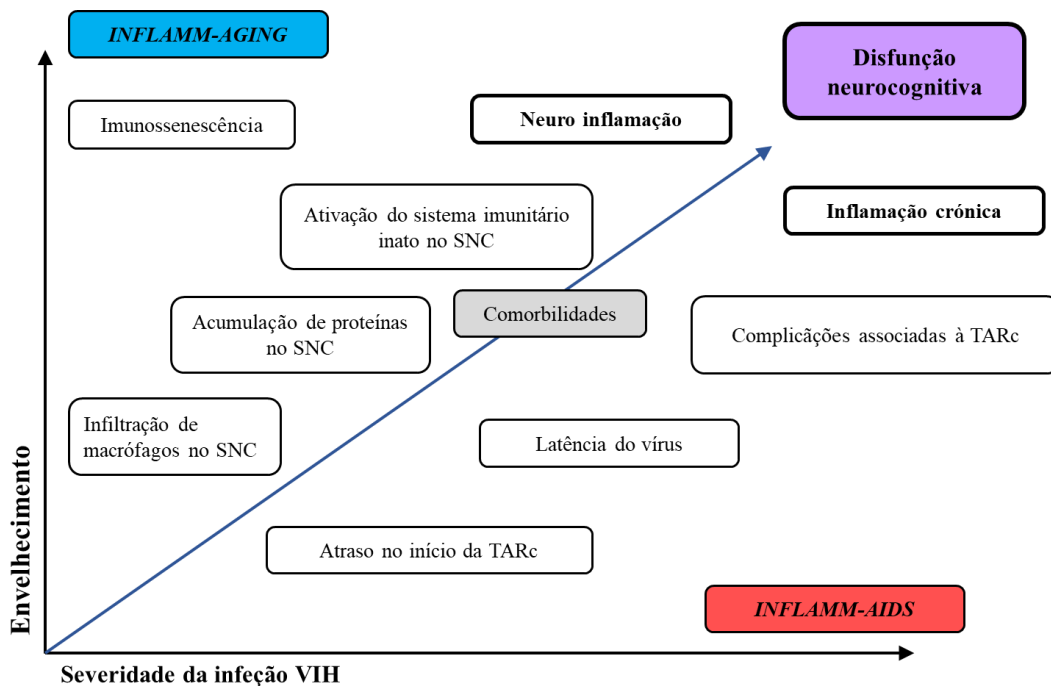


Figura 11 - Associação entre o envelhecimento e a infecção VIH-1 e dos fenômenos consequentes à inflamação crônica, quanto à disfunção neurocognitiva. Adaptado de Nasi M em *Immunol Lett* (63). TARc (terapia antirretrovírica combinada).

Nos designados controlos de elite (indivíduos não tratados com TARc, mas que mantêm uma carga viral muito baixa no sangue) há uma prevalência muito baixa de HAND. Nestes indivíduos há uma resposta específica muito forte para o vírus, com uma ausência de respostas inespecíficas, por vezes responsáveis por lesão tecidual adjacente, o que traduz a importância destas últimas respostas na patologia relacionada com o VIH-1. (60)

A infiltração do SNC por vírus livre e por monócitos ativado infectado e por linfócitos T inicia uma cascata de neuroinflamação, resultando em astrocitose marcada e ativação das células da microglia. (60) Após a infecção da microglia, esta pode causar danos no tecido cerebral, pela secreção de agentes com toxicidade neuronal, tais como TNF e IL-1 β e ácido quinolinico. (60)

As áreas do cérebro mais afetadas pela inflamação são o hipocampo e os córtex entorrinal e temporal, áreas relacionadas com a função de memória. (60)

As células residentes do tecido cerebral tornam-se infetadas com o HIV. Tendo em conta que o vírus e a células infetadas migram do sangue periférico para estes tecidos. (60) Os linfócitos T infiltrativos no SNC são os principais contribuidores para neuroinflamação. (60) Em indivíduos tratados, foi observada uma migração de células T para o SNC com neuroinflamação e patologia associada, com lesão de substância branca e desmielinização, tendo estes indivíduos síndrome inflamatório de reconstituição imunitária. Este resulta de uma resposta exacerbada do sistema imunológico a uma dada infeção ou ativador imunológico preexistentes, após a recuperação da sua função. (60) Estas células também produzem IFN- γ , com potencial inflamatório. (60)

Níveis plasmáticos altos de RNA do VIH-1 estão associados a deficiência cognitiva. No entanto, os níveis de RNA viral no líquido cefalorraquidiano mostram uma melhor relação com estes distúrbios. (64) Como referido, o TARc é incapaz de erradicar os reservatórios de VIH-1 que são críticos para a disfunção SNC, particularmente o reservatório do fluido cérebroespinal. (64)

Um estudo por Valcour *et al*, através da ressonância magnética de doentes infetados e de análise de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR), demonstrou uma deteção do VIH-1 no SNC nos primeiros 8 dias após a suposta data de exposição ao vírus. (64)

Analisaram também a inflamação ao nível deste tecido pelos parâmetros de pleocitose celular e elevação das proteínas do LCS. (64) Esta neuroinvasão precoce é caracterizada por níveis altos de marcadores de inflamação do SNC, tal como a neopterina, e pela inflamação do parênquima cerebral detetado por ressonância magnética. Além disso, foram estudados marcadores de ativação imunológica no líquido cefalorraquidiano, com deteção de proteína quimioatratadora de monócitos (MCP-1/CCL2), produzida pela ativação de macrófagos, microglia e astrócitos, sendo que a neopterina está ligada aos macrófagos ativados. (64)

Avaliação do envelhecimento nos doentes infetados VIH-1

Biomarcadores

Como referido anteriormente, a ativação imunitária característica da infeção VIH-1 leva a um aumento de resposta inflamatória, que pode ser doseada através de biomarcadores presentes na circulação (25). Estes biomarcadores podem ser de crescente utilidade na gestão e seguimento dos doentes VIH-1, para além dos parâmetros habitualmente associados à patologia. Apesar de não terem uma relação causal com as diferentes comorbilidades, podem servir como alerta para um maior risco para estas. (25)

Num estudo realizado por Kuller *et al*, posterior ao estudo SMART acima referido, foi colocada a hipótese de que aquando da interrupção do tratamento antirretrovírico, a maior carga viral observada causava alterações inflamatórias com trombose e fibrinólise, com aumento do risco de mortalidade nesta população. (65) Utilizando amostras de plasma dos mesmos indivíduos do estudo SMART, foram doseados os níveis de 6 biomarcadores: PCR, IL-6, amiloide P, amiloide A, d-dímero e protrombina. (65) Após análise dos resultados, demonstrou-se que a PCR, a IL-6 e os níveis de d-dímeros estavam relacionados com a mortalidade tanto no grupo de supressão viral como no grupo de terapêutica episódica, traduzindo o efeito da infeção, apesar da TAR, nas vias de inflamação e coagulação (tabela 2). (65)

Tabela 2: Relação entre biomarcadores de inflamação, ativação imunitária e coagulação com risco de mortalidade e patologia não-SIDA. Adaptado de Kuller em *PLoS Med* (65). IL-6 (interleucina 6); PCR (proteína C reativa); sCD14 (CD14 solúvel); sCD163 (CD163 solúvel).

Biomarcador	Classificação	Associação com mortalidade	Associação com patologia não-SIDA
IL-6	Pró inflamatório	↑	Doença cardiovascular Patologia óssea Neoplasia
PCR	Pró inflamatório	↑	Doença cardiovascular
sCD14	Ativação imunitária	↑	Doença cardiovascular Distúrbio neurocognitivo
sCD163	Ativação imunitária	-	
D-dímeros	Coagulação	↑	Doença cardiovascular

Cálculo de mortalidade

Para além dos biomarcadores, é fulcral a existência de meios de cálculo da morbidade e mortalidade específicos para a população infetada. Muitos dos modelos de cálculo existentes têm em conta fatores de risco tradicionais, sem ter em conta alguns aspetos particulares da infeção VIH-1, como a contagem de linfócitos CD4, a carga viral e patologias associadas. (25)

Um dos métodos mais utilizados é o VACS (*Veterans Aging Cohort Study*), com capacidade de estimar a mortalidade por todas as causas, a mortalidade de causa específica e outros prognósticos na população infetada com VIH-1 e utiliza a idade, contagem de linfócitos CD4, carga viral, hemoglobina, grau de fibrose hepática (FIB4), taxa de filtração glomerular (TFG) e coinfeção por vírus da hepatite C como variáveis (tabela 3). Quando maior a pontuação obtida, maior a mortalidade por todas as causas. (66)

Tabela 3: Componentes e pontuações respetivas do método de cálculo de mortalidade VACS. Adaptado de Yale School of Medicine (*VACS index calculator*) (66). FIB4 (grau de fibrose hepática); VIH-1 (vírus da imunodeficiência humana 1).

Componente	Nível	Pontuação
Idade (anos)	<50	0
	50 a 64	12
	≥65	27
Contagem CD4 (células/mm³)	≥500	9
	350 a 499	6
	200 a 349	6
	100 a 199	10
	50 a 99	28
	<50	29
Carga viral (cópias de RNA VIH-1/ml)	<500	0
	500 a 99,999	7
	≥1 x 10 ⁵	14
Hemoglobina (g/dl)	≥14	0
	12 a 13,9	10
	10 a 11,9	22
	<10	38
FIB-4	<1,45	0
	1,45 a 3,25	6
	>3,25	25
Taxa de filtração glomerular estimada (ml/minuto)	≥60	0
	45 a 59,9	6
	30 a 44,9	8
	<30	26
Coinfeção por Vírus da Hepatite C		5

O aumento da pontuação VACS está associada a um aumento de IL-6, d-dímeros, sCD14 e sCD163, sendo que estes três primeiros estão associados a maior mortalidade. A associação dos d-dímeros e sCD14 é independentemente do score VACS, com utilidade para a prática clínica. (67,68)

Outro fator contribuidor para uma maior prevalência de comorbilidades era uma duração de tempo com uma contagem de células T CD4 inferior a 200 células/ μ l, que traduz maior inflamação sistêmica e ativação imunológica (verificadas pelos níveis de PCR e sCD14). (24)

Discussão e Conclusão

Após o início da pandemia do VIH-1/SIDA, os vários avanços conseguidos na terapêutica antirretrovírica permitiu alterar a história natural desta patologia. O que era anteriormente considerada uma “sentença de morte”, é hoje uma doença crónica controlada com medicação diária. Assim, o envelhecimento gradual da população infetada pelo VIH-1/SIDA é uma realidade que se vai manter, concomitantemente à polipatologia característica desta população, pelo que daí surgem vários obstáculos clínicos específicos desta.

Como referido acima na secção “A relação entre o envelhecimento e a infeção VIH-1”, de acordo com Martin e Boldebing, três critérios devem ser preenchidos para que se possa considerar que uma dada patologia resulta num fenómeno de envelhecimento precoce. (3) Ao longo deste trabalho, foram apresentados dados que vão ao encontro destes critérios. Primeiramente, o VIH-1 tem efeito em patologias associadas com o envelhecimento na população em geral. A patogénese do vírus, juntamente com o estado de inflamação crónica que este promove, entre outros fatores, condicionam as lesões que levam a disfunção cardiovascular, com aterosclerose e consequências desta, declínio da função neurocognitiva, patologia hepática, renal e óssea. Além disso, de acordo com os resultados apresentados, há uma maior incidência destas patologias na população seropositiva, tendo sido destacados, neste

trabalho, as componentes cardíaca e neurológica. Por fim, a prevalência destas patologias é maior nos indivíduos seropositivos quando comparados com seronegativos emparelhados para a mesma idade e sexo, o que traduz a aceleração da degenerescência do organismo.

No entanto, há que ter em conta as limitações inerentes a alguns destes estudos, sobretudo quanto à dificuldade de estudar cada possível fator causal de forma independente, já que se trata de uma população com outros fatores de risco concomitantes que podem potenciar o processo de envelhecimento, com estilos de vida marcados pelo consumo de álcool, tabaco e de outras substâncias, para além de termos que ter em conta o efeito aditivo de co-infecções típicas em indivíduos de maior idade, como o CMV. Não obstante, mesmo que a ideia de um fenómeno de envelhecimento precoce ou acentuado na infeção VIH-1 não seja a mais correta, a realidade revela que é uma população com um maior risco de comorbilidades (geralmente associadas ao envelhecimento) e com um maior número de doentes com várias comorbilidades. Desta forma, aquando do seguimento destes doentes, temos de ter em conta este maior risco, para que possamos fornecer o melhor cuidado possível.

Assim, é de maior importância dar continuação ao estudo dos vários mecanismos fisiopatológicos que possam explicar relações de causalidade entre processos inerentes à infeção VIH-1 e o envelhecimento, e em particular, à disfunção específica dos vários órgãos de forma independente.

Apesar de dados já terem demonstrado uma relação direta entre certos marcadores e maior morbidade e/ou mortalidade e maior lesão específica de órgão, o certo é que, a nível clínico, estes ainda não foram introduzidos, mantendo-se o uso dos mesmos parâmetros desde há duas a três décadas, nomeadamente a contagem de linfócitos CD4⁺ e a carga viral (cópias de RNA viral em circulação). Ora, coloca-se então o desafio de integrar os novos biomarcadores em estudo, após comprovação clara da sua utilidade, na rotina clínica, possibilitando o acesso ao

seu doseamento de forma mais fácil. Isto permitirá um muito melhor seguimento dos doentes VIH-1, visto que teremos um maior conhecimento do risco do doente para certas lesões associadas. Daqui advém a necessidade de alteração dos cuidados providenciados a esta população, ao nível da saúde primária, sendo essencial rastreios dirigidos, que poderão ser adaptados perante o perfil de biomarcadores de cada doente. Há que ter também em conta a própria TARc utilizada, havendo a necessidade de fármacos com um menor risco de efeitos adversos, e principalmente que possuam um menor efeito ao nível da função mitocondrial, reduzindo assim a lesão por stress oxidativo resultante de ROS.

A terapêutica antirretrovírica, apesar de ser de extrema importância para a saúde desta população, demonstra-se insuficiente para prevenir e/ou reverter as comorbilidades, pelo que são necessários métodos de prevenção destas comorbilidades,

Para além da TARc, outras classes de fármacos, já introduzidos no mercado, como as estatinas e anti-inflamatórios, poderão ser usados para diminuir o estado de inflamação crónica e prevenir a componente da aterosclerose. Quanto à disbiose intestinal, é claro o seu papel na promoção e manutenção da inflamação crónica, tendo já sido utilizados com sucesso probióticos como medida de redução da inflamação.

Os biomarcadores que se encontram atualmente em estudo poderão também servir para deteção de potenciais vias terapêuticas e criação de tratamentos mais dirigidos.

Em conclusão, perante a realidade atual do VIH, em que não há uma cura definitiva resultado da impossibilidade de eliminar os reservatórios virais, torna-se prioritário a realização de mais estudos para compreender a complexidade das interações entre a infeção VIH-1 e o envelhecimento e, conseqüentemente, prevenir estas comorbilidades.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Anabela Mota Pinto, assim como à Professora Doutora Ana Todo Bom, pela ajuda e disponibilidade na realização deste Trabalho Final.

Agradeço ainda aos meus amigos pela sua presença e apoio ao longo do percurso académico, especialmente à Mireille Stock, ao Henrique Gouveia e à Sofia Paiva.

Referências bibliográficas

1. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, Bianchini E, Pecorini S, Bacca V, et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol* . 2017 Jan ;187(1):44–52.
2. Guaraldi G, Silva AR, Stentarelli C. Multimorbidity and functional status assessment. *Curr Opin HIV AIDS* . 2014 Jul;9(4):386–97.
3. Fisher M, Cooper V. HIV and ageing: Premature ageing or premature conclusions? *Curr Opin Infect Dis* . 2012 Feb ;25(1):1–3.
4. WHO. Global Health Sector Strategy on HIV 2016-2021 . World Health Organization. World Health Organization; 2016 .
5. World Health Organization. GLOBAL HEALTH SECTOR RESPONSE TO HIV, 2000-2015: Focus on innovations in Africa. WHO . 2015 ;16.
6. 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. Programa Nac para a Infecção VIH/SIDA. 2016;1–46.
7. World Health Organization. Global update on the health sector response to HIV, 2014 : HIV reporting. World Health Organization; 2014.
8. UNAIDS. HIV and Aging. A special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. 2013;1–7. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20131101_JC2563_hiv-and-aging_en_0.pdf
9. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infeção VIH e SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2016 . Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge,

IP; 2017 Dec.

10. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med* . 2012 ;20(3):101–5.
11. Carmona JJ, Michan S. Biology of Healthy Aging and Longevity. *Rev Invest Clin* . 2016 8(1):7–16.
12. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell* . 2013 Jun 6;153(6):1194–217.
13. Bhatia R, Ryscavage P, Taiwo B. Accelerated aging and human immunodeficiency virus infection: Emerging challenges of growing older in the era of successful antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2012 Aug 29 ;18(4):247–55.
14. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* . 2014 Jun 1;69(Suppl 1):S4–9.
15. Chereshnev VA, Bocharov G, Bazhan S, Bachmetyev B, Gainova I, Likhoshvai V, et al. Pathogenesis and Treatment of HIV Infection: The Cellular, the Immune System and the Neuroendocrine Systems Perspective. *Int Rev Immunol* . 2013 Jun 25 ;32(3):282–306.
16. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbiol* . 2015 Jun 29 ;13(8):484–96.
17. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim* . 2015 Oct 1;1:15035.
18. de Goede AL, Vulto AG, Osterhaus ADME, Gruters RA. Understanding HIV infection for the design of a therapeutic vaccine. Part I: Epidemiology and pathogenesis of HIV infection. *Ann Pharm Françaises* . 2015 Mar

19. Campbell EM, Hope TJ. HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol* . 2015 Jul 16 ;13(8):471–83.
20. Naif HM. Pathogenesis of HIV infection. *Infect Dis Rep* . 2013 Jun 6 ;5(SUPPL.1):26–30.
21. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* . 2011 Dec 1 ;53(11):1120–6.
22. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic Effects of Inflammation on Health during Chronic HIV Infection. *Immunity* . 2013 Oct 17;39(4):633–45.
23. Van Sighem A, Gras L, Reiss P, Brinkman K, De Wolf F. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* . 2010 Jun 19 4(10):1527–35.
24. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Van Der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between hiv-infected and uninfected individuals: The age H IV cohort study. *Clin Infect Dis* . 2014 Dec 15;59(12):1787–97.
25. Fitch K V., Feldpausch MN, Looby SED. Biomarkers and Clinical Indices of Aging with HIV. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr* . 2016 ;42:47–58.
26. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med* . 2006 Nov 30 ;355(22):2283–96.
27. Lagathu C, Cossarizza A, Béréziat V, Nasi M, Capeau J, Pinti M. Basic science and

- pathogenesis of ageing with HIV: Potential mechanisms and biomarkers. *Aids* . 2017 Jun 11(February):S105–19.
28. De Biasi S, Pinti M, Nasi M, Gibellini L, Bertoncetti L, Manzini S, et al. HIV-1 Infection and the Aging of the Immune System: Facts, Similarities and Perspectives. *J Exp Clin Med* . 2011 Aug 1 ;3(4):143–50.
 29. Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, Fletcher JL, Slike B, Pinyakorn S, et al. Persistent, Albeit Reduced, Chronic Inflammation in Persons Starting Antiretroviral Therapy in Acute HIV Infection. *Clin Infect Dis* . 2017 Jan 15 ;64(2):124–31.
 30. Wing EJ. HIV and aging. *Int J Infect Dis* . 2016 Dec ;53:61–8.
 31. Capeau J. Premature aging and premature age-related comorbidities in HIV-infected patients: Facts and hypotheses. *Clin Infect Dis* . 2011 Dec 1 ;53(11):1127–9.
 32. Pinzone MR, Cacopardo B, Condorelli F, Di Rosa M, Nunnari G. Sirtuin-1 and HIV-1: an overview. *Curr Drug Targets* . 2013 Jun 1 ;14(6):648–52.
 33. Freerman AJ, Johnson AR, Sacks GN, Milner JJ, Kirk EL, Troester MA, et al. Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype. *J Biol Chem* . 2014 Mar 14 89(11):7884–96.
 34. Palmer CS, Ostrowski M, Gouillou M, Tsai L, Yu D, Zhou J, et al. Increased glucose metabolic activity is associated with CD4⁺ T-cell activation and depletion during chronic HIV infection. *Aids* . 2014 Jan 28 8(3):297–309.
 35. Loisel-Meyer S, Swainson L, Craveiro M, Oburoglu L, Mongellaz C, Costa C, et al. Glut1-mediated glucose transport regulates HIV infection. *Proc Natl Acad Sci* . 2012 09(7):2549–54.

36. Palmer CS, Crowe SM. How Does Monocyte Metabolism Impact Inflammation and Aging During Chronic HIV Infection? *AIDS Res Hum Retroviruses* . 2014 Apr ;30(4):335–6.
37. Churchill MJ, Deeks SG, Margolis DM, Siliciano RF, Swanstrom R. HIV reservoirs: What, where and how to target them. *Nat Rev Microbiol* . 2015 Jan 30 ;14(1):55–60.
38. Soriano-Sarabia N, Archin NM, Bateson R, Dahl NP, Crooks AM, Kuruc JAD, et al. Peripheral V γ 9V δ 2 T Cells Are a Novel Reservoir of Latent HIV Infection. Silvestri G, editor. *PLoS Pathog* . 2015 Oct 16 ;11(10):e1005201.
39. Højen JF, Rasmussen TA, Andersen KLD, Winckelmann AA, Laursen RR, Gunst JD, et al. Interleukin-37 Expression Is Increased in Chronic HIV-1-Infected Individuals and Is Associated with Inflammation and the Size of the Total Viral Reservoir. *Mol Med* . 2015 Apr 14 ;21(1):337–45.
40. Effros RB. The silent war of CMV in aging and HIV infection. *Mech Ageing Dev* . 2016 Sep;158:46–52.
41. Taddei TH, Re V Lo, Justice AC. HIV, Aging, and Viral Coinfections: Taking the Long View. *Curr HIV/AIDS Rep* . 2016 Oct 10 ;13(5):269–78.
42. Naeger DM, Martin JN, Sinclair E, Hunt PW, Bangsberg DR, Hecht F, et al. Cytomegalovirus-specific T cells persist at very high levels during long-term antiretroviral treatment of HIV disease. *PLoS One* . 2010 Jan 29 ;5(1):e8886.
43. Dubourg G, Surenaud M, Lévy Y, Hùe S, Raoult D. Microbiome of HIV-infected people. *Microb Pathog* . 2017 May ;106:85–93.
44. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, et al. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic

- Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe* . 2017 Apr 12 1(4):455–466.e4.
45. Liu J, Williams B, Frank D, Dillon SM, Wilson CC, Landay AL. Inside Out: HIV, the Gut Microbiome, and the Mucosal Immune System. *J Immunol* . 2017 Jan 15 98(2):605–14.
 46. D’Ettorre G, Ceccarelli G, Giustini N, Serafino S, Calantone N, De Girolamo G, et al. Probiotics reduce inflammation in antiretroviral treated, HIV-infected individuals: Results of the “Probio-HIV” clinical trial. Landay A, editor. *PLoS One* . 2015 Sep 16 ;10(9):e0137200.
 47. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med*. 2013 Jul 10 ;5(193):193ra91.
 48. Tasca KI, Caleffi JT, Correa CR, Gatto M, Tavares FC, Camargo CC, et al. Antiretroviral Therapy Initiation Alters the Redox System of Asymptomatic HIV-Infected Individuals: A Longitudinal Study. *Oxid Med Cell Longev* . 2017 ;2017:9834803.
 49. Smith RL, de Boer R, Brul S, Budovskaya Y, van Spek H. Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Front Genet* . 2012;3:328.
 50. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 9 . 2017;(October):72.
 51. Torres RA, Lewis W. Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Lab Investig* . 2014;94(2):120–8.
 52. Smith RL, Tan JME, Jonker MJ, Jongejan A, Buissink T, Veldhuijzen S, et al. Beyond the polymerase- γ theory: Production of ROS as a mode of NRTI-induced mitochondrial

- toxicity. *PLoS One* . 2017 ;12(11):e0187424.
53. Masiá M, Padilla S, Fernández M, Rodríguez C, Moreno A, Oteo JA, et al. Oxidative Stress Predicts All-Cause Mortality in HIV-Infected Patients. *PLoS One*. 2016 ;11(4):e0153456.
 54. Deeks, SG; Lewin, SR; Havlir D. The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. *Lancet* . 2013 Nov 2 ;382(9903):1525–33.
 55. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* . 2014 Jun 1;35(21):1373–81.
 56. Walker JA, Beck GA, Campbell JH, Miller AD, Burdo TH, Williams KC. Anti- α 4 Integrin Antibody Blocks Monocyte/Macrophage Traffic to the Heart and Decreases Cardiac Pathology in a SIV Infection Model of AIDS. *J Am Heart Assoc* . 2015 Jul 16 ;4(7).
 57. Lo J, Plutzky J. The biology of atherosclerosis: General paradigms and distinct pathogenic mechanisms among HIV-infected patients. *J Infect Dis* . 2012 Jun ;205(SUPPL. 3):S368-74.
 58. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial Inflammation in Patients With HIV. *JAMA* . 2012 Jul 25 ;308(4):379.
 59. Burdo TH, Lackner A, Williams KC. Monocyte/macrophages and their role in HIV neuropathogenesis. *Immunol Rev* . 2013 ;254(1):102.
 60. Hong S, Banks WA. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain Behav Immun* . 2015 Mar ;45:1–12.
 61. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral

- therapy. *AIDS* . 2011 Sep 10 ;25(14):1747–51.
62. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* . 2010 Dec 7 ;75(23):2087–96.
63. Nasi M, Pinti M, De Biasi S, Gibellini L, Ferraro D, Mussini C, et al. Aging with HIV infection: A journey to the center of inflammAIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunol Lett* . 2014 Nov ;162(1):329–33.
64. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis* . 2012 Jul 15 ;206(2):275–82.
65. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* . 2008 Oct 21 ;5(10):e203.
66. VACS Index Information and VACS Index Calculator > Veterans Aging Cohort Study | Internal Medicine | Yale School of Medicine . Available from: <https://medicine.yale.edu/intmed/vacs/welcome/vacsindexinfo.aspx>
67. Williams B, Livak B, Bahk M, Keating SM, Adeyemi OM. Short Communication: SCD14 and SCD163 Levels Are Correlated with VACS Index Scores: Initial Data from the Blunted Immune Recovery in CORE Patients with HIV (BIRCH) Cohort. *AIDS Res Hum Retroviruses* . 2016 Feb 10;32(2):144–7.
68. Justice AC, Freiberg MS, Tracy R, Kuller L, Tate JP, Goetz MB, et al. Does an index composed of clinical data reflect effects of inflammation, coagulation, and monocyte activation on mortality among those aging with HIV? *Clin Infect Dis*. 2012 Apr

;54(7):984-94.