

## Capítulo 15

# FISIOPATOLOGIA DA AIDS

LARISSA MARIA SANTOS AMARAL<sup>1</sup>  
LEONARDO ALMEIDA BEZERRA<sup>1</sup>  
AMANDA BOCHOU NASCIMENTO<sup>1</sup>  
IZABELA ZAN DE SOUSA CONTI<sup>1</sup>  
ANDRÉ COSTA FAVA NETO<sup>1</sup>  
GABRIEL EVANGELISTA PEIXOTO PINTO<sup>1</sup>  
SOFIA REINHOLZ STANGE<sup>1</sup>  
RUI NUNOMURA XAVIER<sup>1</sup>  
MARIANA VIANA DE BRITO<sup>1</sup>  
NICOLE JOAQUIM LOPES<sup>1</sup>

1. Discente - Medicina pela Universidade Vila Velha.

**Palavras-chave:**  
*Fisiopatologia; HIV; Síndrome da imunodeficiência adquirida.*

## INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença desencadeada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o qual compreende uma emblemática na contemporaneidade já que a terapia antirretroviral, ainda que iniba a replicação do vírus, não é curativa, pois o genoma persiste integrado às células TCD4, colaborando para sua persistência, justificada por sua proliferação, evidenciando, assim, a importância de uma elucidação biológica (COHN *et al.*, 2020).

Para multiplicar-se, o HIV necessita da enzima transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral em uma cópia de DNA (provírus) capaz de se integrar ao genoma da célula hospedeira. A estrutura viral possui partículas de cerca de 100 nm de diâmetro e contém um core cilíndrico denso circundado por um envoltório lipídico. Seu genoma de RNA de fita simples, com aproximadamente 10 mil pares de bases, apresenta nove regiões, incluindo três codificadoras de proteínas e seis reguladoras (BOGLIOLO, 2021).

O HIV apresenta duas formas principais que se diferenciam principalmente pela sua localização geográfica e níveis de virulência: o HIV-1 e HIV-2. Com subgrupos como M, N, O e P, o HIV-1 está presente principalmente nos Estados Unidos, na Europa e na África Central, além de possuir o subtipo B, pertencente ao subgrupo M. É a forma mais prevalente fora do continente africano e o responsável pela pandemia existente em todos os continentes devido à sua maior infectividade e virulência. Já o HIV-2, dividido em subgrupos A, B, C, D, E, F1, F2, G, H e I, é menos patogênico e mais circunscrito na África Oriental e em partes da Índia. Ambos possuem origem comum a partir do vírus da imunodeficiência simia (SIV), o que

evidencia a complexidade filogenética desses agentes patogênicos (VISSEAU *et al.*, 2019).

A AIDS é considerada uma das doenças mais complexas e desafiadoras da atualidade devido a sua evolução do perfil epidemiológico e seus índices alarmantes de morbimortalidade. Esta condição é caracterizada pelo tropismo do HIV por células TCD4+, tendo caráter imunodepressor, pois compromete o sistema imune, tornando-o suscetível a doenças oportunistas. Apesar de não apresentar cura, a AIDS pode ser tratada através de medicamentos antirretrovirais (ARV) para impedir a multiplicação do HIV no organismo e evitar o enfraquecimento do sistema imunológico (BOGLIOLO, 2021). Seu uso regular é fundamental para aumentar o tempo e a qualidade de vida das pessoas que vivem com o vírus, reduzindo o número de internações e infecções por doenças oportunistas.

O capítulo realizará uma revisão abrangente dos avanços recentes na compreensão da fisiopatologia do HIV, explorando como o vírus afeta o organismo. Essa revisão fornecerá ao leitor informações atualizadas sobre as alterações no corpo causadas pelo HIV, contribuindo para uma compreensão mais profunda da infecção.

## MÉTODO

Consiste em uma revisão integrativa, realizada no mês de novembro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline, UpToDate e SciELO. Foram utilizados os descritores: “AIDS” e “*Pathophysiology*”. Desta busca, foram encontrados inúmeros artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2018 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão bibliográfica, meta-análise,

estudo de avaliação, estudo de prognóstico, revisão sistemática e revisão narrativa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos incompletos, com fuga de tema e os que não atendiam a outros fatores de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 55 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Os resultados foram apresentados em sua maioria de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: etiologia, epidemiologia e patogênese, sendo todos direcionados a base teórica de fisiopatologia.

## RESULTADO E DISCUSSÃO

O HIV pode levar a uma perda progressiva da função imunológica, levando eventualmente à AIDS, a qual representa uma importante problemática a nível de saúde pública mundial, visto que não há vacina eficaz ou cura e, de acordo com a OMS, 37,7 milhões de pessoas já convivem com o HIV até o final de 2020, sendo que, dessas, 680 mil morreram por causas relacionadas a essa IST no mesmo ano, o que demonstra a importância de conhecer sua fisiopatologia (SHI *et al.*, 2022).

O ciclo de replicação do HIV é um intrincado processo molecular que se desenrola em várias etapas cruciais, começando com a complexa ligação da gp120 à molécula CD4 na superfície da célula hospedeira. Essa interação, seguida pela ligação a correceptores CCR5 ou CXCR4, desencadeia uma série de eventos que culminam na fusão viral com a membrana celular da célula-alvo. A fusão permite a entrada do conteúdo viral na célula hospedeira, marcando o início de um processo altamente coreografado (KUMAR *et al.*, 2023).

Uma vez dentro da célula hospedeira, a transcriptase reversa, uma enzima viral notável,

assume o comando, catalisando a conversão do RNA viral em DNA proviral. Esse DNA proviral, meticulosamente formado, é então transportado para o núcleo da célula, onde a integrase viral desempenha um papel crucial ao integrá-lo ao genoma do hospedeiro. Essa integração é demasiadamente importante para o processo em questão, sendo um passo essencial para a replicação viral subsequente (ROJAS-CELIS *et al.*, 2019).

No ciclo replicativo, fatores celulares como TRIM5- $\alpha$ , Apobec3 e SAMHD1 emergem como personagens-chave, desempenhando papéis fundamentais de regulação e restrição da infecção. A ativação da célula hospedeira, por sua vez, emerge como um requisito essencial para a eficácia da transcrição reversa e subsequente transcrição do DNA proviral em RNA genômico (D'URBANO *et al.*, 2018).

Todo o respectivo processo viral continua a ocorrer com a entrada em cena da proteína viral Vif, desempenhando um papel crucial na evasão das Apobec3 ao marcá-las para degradação. A proteína MX2, induzida pela interferona, assume um papel como fator de restrição, inibindo a entrada do HIV-1 no núcleo da célula hospedeira, adicionando uma reviravolta intrigante à narrativa molecular (D'URBANO *et al.*, 2018).

O ápice do ciclo é o brotamento viral, onde as novas partículas virais são formadas pela membrana plasmática da célula hospedeira. Esse processo resulta na liberação de partículas maduras do HIV. No entanto, a teterina, uma proteína induzida pela interferona, tenta inibir esse processo, com a tentativa de impedir que o processo viral ocorra. Todavia, a proteína Vpu do HIV impede esta ação do sistema imune, contrabalançando o efeito inibitório da teterina e permitindo a liberação eficiente das desejadas partículas virais maduras (JAMESON *et al.*, 2020).

Em relação à imunidade inata e infecção pelo HIV, nas fases iniciais, um elevado nível de ativação imune inata pode ser benéfico no controle do desenvolvimento, retardando a progressão da doença. No entanto, a ativação imune inata contínua pode levar a distúrbios do sistema imunitário, resultando em inflamação crônica e outras doenças (SHI *et al.*, 2022).

Além disso, é importante destacar que cada estágio do ciclo de replicação do HIV depende das vias metabólicas conduzidas por mTOR, sendo que a HIV-1 depende da ativação da célula hospedeira TCD4, “estado ativado” impulsionado por alterações no metabolismo celular e tornando difícil manipular especificamente em células-alvo. Dessa forma, entende-se a importância do metabolismo celular na replicação e latência do HIV, sendo um componente crítico para a compreensão da função fisiológica das células TCD4 e da replicação do HIV-1 (CRATER *et al.*, 2022).

Vale ressaltar que, ao ser infectada pelo HIV, as células TCD4 ativadas em sua maioria morrem rapidamente. Uma pequena proporção dessas células infectadas existe em um estado de repouso de longo prazo, chamado de reservatório latente, no qual o genoma viral integrado e competente para replicação persiste indefinidamente, o que implica num tratamento não curativo. Na homeostase normal das células T, os clones de células T de memória são mantidos em resposta a citocinas como a IL-7. Esses mesmos fatores contribuem para a manutenção do reservatório latente. Além disso, a exposição crônica ou repetida a peptídeos microbianos contribui para a longevidade do reservatório do HIV, estimulando a expansão clonal de células T CD4 + infectadas latentemente (COHN *et al.*, 2020)

O vírus do HIV, que pode desencadear a AIDS em um indivíduo infectado, atua

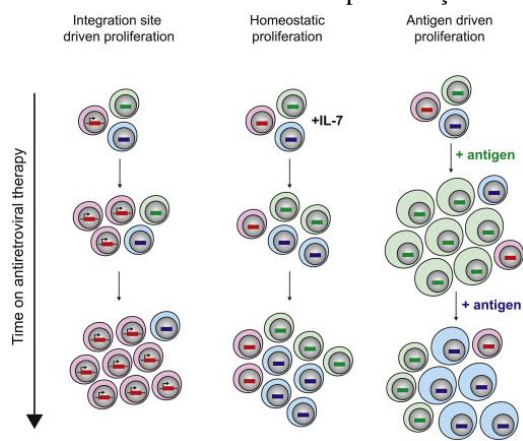
principalmente sobre células de defesa do hospedeiro, especialmente os linfócitos TCD4. Por esse motivo, com a progressão da doença, o sistema imune torna-se cada vez mais debilitado, não realizando suas funções de forma eficaz. Devido a isso, infecções de vírus, bactérias e micoses oportunistas tendem a ser mais graves em pessoas diagnosticadas com AIDS. Nas últimas décadas, cientistas e pesquisadores desenvolveram coquetéis que retardam a replicação do vírus, causando maior expectativa de vida dos doentes (LAKSEMI *et al.*, 2020).

Por fim, no contexto da síntese de novas partículas virais e montagem, é crucial destacar que a replicação do HIV envolve etapas intrincadas. Após a integração do genoma proviral nas células TCD4 ativadas, inicia-se a fase de transcrição reversa e a subsequente síntese do DNA viral. Este processo culmina na produção de novas partículas virais que requerem uma cuidadosa montagem e liberação para continuar o ciclo de infecção. A compreensão dessas etapas é vital para desenvolver abordagens terapêuticas direcionadas não apenas à supressão da replicação viral, mas também à interrupção eficaz da montagem viral, impedindo a disseminação do HIV no organismo. Essa visão mais abrangente das fases finais do ciclo viral destaca a complexidade do HIV e reforça a importância de estratégias multifacetadas no desenvolvimento de terapias antivirais mais eficientes (COHN *et al.*, 2020).

Assim, esse elaborado enredo molecular do ciclo de replicação do HIV destaca a complexidade e a interdependência de cada fase, oferecendo uma visão mais profunda do cativante mundo microscópico da interação vírus-célula (COHN *et al.*, 2020).



**Figura 15.1** Persistência através da proliferação clonal



Fonte: COHN *et al.*, 2020.

## CONCLUSÃO

Desse modo, entende-se que o HIV é um retrovírus que se divide em duas formas, as quais se diferenciam na distribuição geográfica e nos fatores de virulência. O microrganismo tem tropismo pelas células TCD 4+, iniciando seu processo de replicação pela interação com moléculas de superfície dessa célula imune. A partir desse primeiro contato, há uma série de processos para que se forme o DNA do vírus e que esse seja incorporado no DNA do hospedeiro, permitindo a formação de novas partículas virais.

Ainda se sabe que a infecção celular contribui para a morte da maioria das células TCD4+ infectadas, a minoria que permanece viva contribui para a formação de um reservatório viral, denominado reservatório latente. A formação desta reserva viral, impede a cura do indivíduo e permite que o HIV altere a função do sistema imune, tornando o hospedeiro vulnerável a inúmeras outras infecções. Por conseguinte, a formação do reservatório latente adiciona uma camada de desafio ao tratamento da infecção, devido à permanência do genoma viral, mesmo em condições de repouso da célula TCD 4+.

A progressão da expectativa de vida de indivíduos com AIDS, síndrome resultante da progressão da infecção do HIV sobre as células imunes, reflete os avanços terapêuticos na gestão dessa doença, os quais, no entanto, ainda não foram capazes de progredir para a cura. Portanto, a compreensão profunda desse enredo molecular não apenas informa sobre a complexidade do HIV, mas também destaca a necessidade de estratégias terapêuticas abrangentes para enfrentar os desafios presentes em cada etapa do ciclo de replicação viral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASILEIRO FILHO, G. *Bogliolo patologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

COHN, L.B. *et al.* The biology of the HIV-1 latent reservoir and implications for cure strategies. *Cell Host & Microbe*, v. 27, p. 519, 2020. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.014.

CRATER, J.M. *et al.* HIV-1 Replication and latency are balanced by MTOR-driven cell metabolism. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, 2022. doi: 10.3389/fcimb.2022.1068436.

D'URBANO, V. *et al.* Host restriction factors and human immunodeficiency virus (HIV-1): a dynamic interplay involving all phases of the viral life cycle. *Current HIV Research*, v. 16, p. 184, 2018. doi: 10.2174/1570162X16666180817115830.

JAMESON, J.L. *et al.* *Medicina interna de Harrison*. Porto Alegre: Grupo A, 2019.

KUMAR, V. *et al.* *Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças*. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023.

LAKSEMI, D.A. *et al.* Opportunistic parasitic infections in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome: a review. *Veterinary World*, v. 13, p. 716, 2020. doi: 10.14202/vetworld.2020.716-725.

ROJAS-CELIS, V. *et al.* New challenges of HIV-1 infection: how HIV-1 attacks and resides in the central nervous system. *Cells*, v. 8, p. 1245, 2019. doi: 10.3390/cells8101245.

SHI, Y. *et al.* The role of innate immunity in natural elite controllers of HIV-1 infection. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.780922.

VAN HEUVEL, Y. *et al.* Infectious RNA: human immunodeficiency virus (HIV) biology, therapeutic intervention, and the quest for a vaccine. *Toxins*, v. 14, 2022. doi: 10.3390/toxins14020138.

VISSEAU, B. *et al.* Physiopathology of HIV-2 infection. *Virologie*, v. 23, p. 277, 2019. doi: 10.1684/vir.2019.0789.