ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

25 Anos de SIDA – história de uma pandemia

Em memória de José Luís Champalimaud

/ **R. Sarmento e Castro**
Professor associado convidado da Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho e Director clínico do Hospital de Joaquim Urbano

/ **H. Lecour**
Professor catedrático jubilado. Director-adjunto do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa

/ **Resumo**

Vinte e cinco anos após a publicação dos primeiros casos de SIDA pode dizer-se que a história da infecção por VIH/SIDA registou êxitos significativos mas, também, vários insucessos.

Nos primeiros 15 anos da pandemia assistimos ao isolamento e caracterização do vírus da SIDA (VIH-1 e VIH-2), ao desenvolvimento de técnicas de diagnóstico, ao aparecimento dos primeiros fármacos com acção sobre o agente etiológico, à constatação do efeito profilático da zidovudina na transmissão vertical, à verificação do efeito preventivo de alguns fármacos no aparecimento de certas infecções. Contudo, apesar destes avanços, a morbilidade e a mortalidade induzidas pela infecção eram elevadas e a SIDA era considerada uma infecção fatal.

A partir de 1996, com o desenvolvimento de fármacos de elevada potência, a infecção por VIH/SIDA transformou-se numa doença crónica. O uso dos inibidores da protease e, depois, dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, o desenvolvimento de testes de resistência do VIH aos fármacos, a possibilidade de quantificar o ARN-VIH e de dosear alguns fármacos, foram as ferramentas que permitiram transformar a evolução da infecção.

Contudo, em 2007, continuamos sem dispor de uma vacina, sem encontrar medicamentos isolados ou em combinação capazes de erradicar o VIH. Os países mais pobres continuam a ser flagelados pela infecção que já atingiu mais de 65 milhões de seres humanos, dos quais 25 milhões faleceram.

Palavras-Chave: SIDA, História da doença, Terapêutica anti-retroviral.

/ ***Abstract***

Twenty five years after the report of the first cases of HIV/AIDS we can consider that the evolution of this pandemic registered several successes but also significant failures.

During the first 15 years of the pandemic, etiologic agent was identified, diagnostic tests were developed and the first antiretrovirals were available. During this period we could verify that the use of zidovudine had a prophylactic effect on the vertical transmission and that some drugs could prevent several opportunistic infections. However, the morbidity and the mortality associated to the infection continued to be very significant and AIDS was considered a fatal disease.

Only in 1996 with the development of HAART (highly active antiretroviral therapy) AIDS became a chronic disease. The use of protease inhibitors and, later, of

non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, the development of resistance assays and the capacity to quantify the viral load and of dosing the plasmatic concentration of the antiretrovirals, were important tools to change the course of this infection.
Nevertheless, in 2007, HIV continues to resist to the efforts to find a cure or a vaccine and HIV continues to spread particularly in the poorest countries of the World and infected until now 65 millions of persons of which 25 millions died

Keywords: *AIDS, Historical aspects, Antiretroviral therapy.*

/ O início do conhecimento da infecção

A 5 de Junho de 2006 passaram 25 anos sobre a publicação na *MMWR* dos primeiros casos de SIDA. Tratava-se de cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* observados em jovens homossexuais de Los Angeles.

Ainda em 2006 foram relatados mais 26 casos afectando homossexuais masculinos, mas logo no ano seguinte foram conhecidos outros casos em doentes sem esse comportamento sexual. A evolução fatal que a doença então assumia, com evolução letal a curto ou médio prazo, a incerteza quanto aos seus modos de contágio e o desconhecimento da etiologia, não só criaram um ambiente de profundo receio de contrair a infecção, mas também, uma tremenda discriminação dos doentes. Tratava-se de algo incurável, que alguns relacionavam com um "castigo de Deus"! Esses relatos sugeriam que um agente microbiano transmissível pelo sangue e pelos fluidos sexuais pudesse estar na origem desta nova patologia.

A história da doença terá, no entanto, começado bem mais cedo. Estudos filogenéticos mostraram que a infecção humana poderá ter surgido na África Central, já nos anos 30 do século passado, altura em que se terá dado a passagem para o homem do vírus da imunodeficiência do chimpanzé (SIVcpz), considerado o precursor do VIH-1. Julga-se, também, que o SIVsm, vírus da imunodeficiência do macaco, precursor do VIH-2, tenha igualmente passado para o homem nos

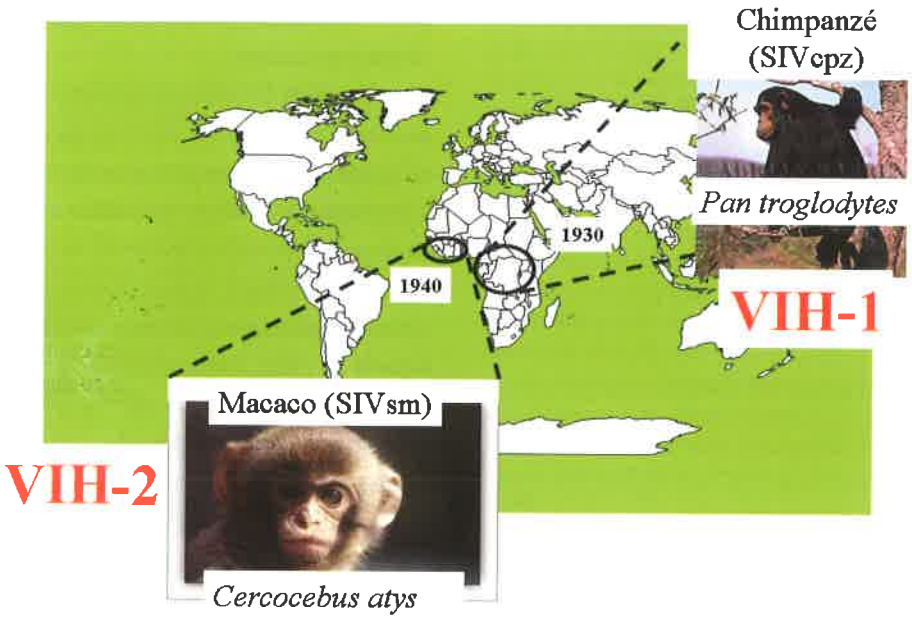


Figura 1 – Origens do VIH (cortesia do Prof. Nuno Taveira)

anos 40 desse século e que essa transferência tenha ocorrido numa área africana mais limitada, onde se situam a Guiné-Bissau, o Senegal e a Gambia (Fig. 1).

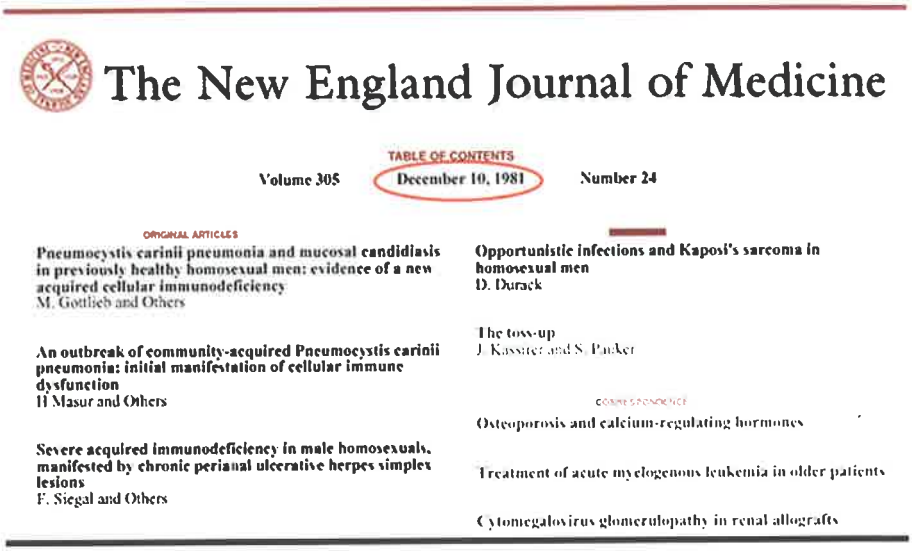
A provar a maior antiguidade da infecção, uma análise de soros conservados provenientes de hemodadores africanos, provou que o VIH-1 estava já presente em 1959, no sangue de um residente na República Democrática do Congo. Também o primeiro caso de SIDA confirmado poderá ter ocorrido num marinheiro norueguês falecido em 1961 com manifestações de grave imunodepressão.

A partir de África a infecção pelo VIH-1 generalizou-se rapidamente por todo o Mundo, contrariamente ao verificado com a infecção pelo VIH-2, cuja disseminação foi mais restrita, dada a sua menor transmissibilidade.

Pensa-se que o VIH-1 tenha "chegado" aos Estados Unidos na década de 60, estando comprovado o registo de casos de sarcoma de Kaposi em jovens haitianos entre 1976 e 1981. Nesta mesma época, foram igualmente observadas infecções raras (hoje reconhecidas como oportunistas) em jovens da cidade de Nova Iorque que, muito provavelmente, seriam já casos de SIDA.

/ Os primeiros anos

A publicação dos primeiros casos, em Junho de 1981, levou de imediato ao



The New England Journal of Medicine

TABLE OF CONTENTS

Volume 305 December 10, 1981 Number 24

ORIGINAL ARTICLES

Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency
M. Gottlieb and Others

An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction
H Masur and Others

Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions
F. Siegal and Others

Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men
D. Durack

The toss-up
J. Kassirer and S. Parker

CORRESPONDENCE

Osteoporosis and calcium-regulating hormones

Treatment of acute myelogenous leukemia in older patients

Cytomegalovirus glomerulopathy in renal allografts

Figura 2 – Capa do New Engl J Med , onde foram publicados, em Dezembro de 1981, três artigos e um editorial sobre a nova síndrome

conhecimento de dezenas de outros casos. Assim, como se referiu antes, logo em Julho desse ano foram descritos na *MMWR* 26 casos adicionais da nova síndroma de imunodeficiência, em homossexuais masculinos residentes na Califórnia e em Nova Iorque. Em Dezembro do mesmo ano, o *New England Journal of Medicine* publicava três artigos sobre a imunodeficiência e um editorial, em que era colocada a possibilidade de o agente causal ser o vírus citomegálico, já que esta infecção estava presente em todos os casos citados (Fig 2).

Em Julho de 1982, foram comunicados casos idênticos em haitianos, em hemofílicos e em toxicómanos por via endovenosa, levando a que os *Centers for Disease Control* (CDC) reconhecessem a existência de quatro "grupos de risco": homossexuais, haitianos, hemofílicos e toxicodependentes (heroinómanos), e a que a doença fosse então vulgarmente denominada como a doença dos 4 H.

Ainda nesse mês, os *CDC* chamam a atenção para os riscos de contágio a que estavam expostos os prestadores de cuidados de saúde e quais as medidas de prevenção a tomar. Esse risco foi a razão do grande temor que na época se observava nesses profissionais, assim se explicando a discriminação a que esses doentes eram sujeitos quando necessitavam de cuidados de saúde.

Em Setembro desse mesmo ano os *CDC* adoptam, pela primeira vez, o termo de *AIDS* para designar a nova entidade nosológica, apesar de não estar ainda identificada a sua etiologia. Nos países de raiz latina, a designação passou a ser de SIDA, sigla de síndroma de imunodeficiência adquirida.

No último trimestre de 1982 são pela primeira vez descritos cinco casos em mulheres, cuja transmissão tinha ocorrido por via sexual, um caso num lactente contaminado por uma transfusão de sangue, bem como os primeiros quatro casos de lactentes contaminados por via perinatal, desse modo ficando demonstrada, a vulnerabilidade de toda a população à infecção, não mais passando a ser restrita aos grupos que inicialmente tinham sido considerados.

Após dois anos de intensa investigação, o agente causal foi finalmente isolado em 1983 e identificado como um novo retrovírus capaz de justificar a imunodeficiência observada nesses doentes. A identificação foi conseguida por uma equipa francesa do Instituto Pasteur de Paris, dirigida por Luc Montagner, que o denominou com a sigla *LAV*, que significava "*Lymphadenopaty Associated Virus*", já que o isolamento tinha sido obtido através da punção ganglionar de um doente num estádio precoce da infecção. Alguns meses depois, um grupo americano, sob a liderança de Robert Gallo, isolou um retrovírus semelhante, que designou por *HTLV-III (Human lymphotropic virus III)*, pois anteriormente tinha identificado outros retrovírus, que por si foram denominados de *HTLV-I* e *HTLV-II*. Só mais tarde foi entendido que, embora pertencendo todos estes vírus à família dos "*Retroviridae*", tinham entre si um comportamento diferente, sendo por isso incluídos em géneros diferentes da mesma família.

Durante anos a autoria da identificação foi reivindicada por franceses e por norte-americanos, mantendo-se acesa disputa em relação à prioridade da descoberta, pois eram múltiplos os interesses em jogo. Isso mesmo justificou que o vírus fosse então designado pela sigla *LAV/HTLV-III*.

Ainda em 1983 foram relatados cinco casos em indivíduos centro-africanos, facto precursor do que logo se tornou evidente, ou seja a existência de uma situação epidémica em África. Também nesse ano foram descritos quatro casos em profissionais da saúde, mostrando assim, os riscos a que estavam sujeitos.

Logo em Janeiro do ano seguinte, o crescimento da epidemia nos Estados Unidos levou as autoridades de saúde desse país a tornarem obrigatória a notificação dos casos de SIDA, medida que só 21 anos mais tarde foi instituída em Portugal.

Em Março de 1985, a *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou os primeiros testes de detecção laboratorial da infecção, tornando pela primeira vez possível a confirmação do diagnóstico, até então baseado apenas no quadro clínico. Naturalmente que, logo após, os bancos de sangue passaram a fazer o rastreio dos hemodadores, reduzindo assim, o eventual risco de transmissão por via transfusional.

Por esta época, nas enfermarias do Hospital Egas Moniz, em Lisboa, lado a lado com doentes caucasianos com SIDA, estavam internados doentes africanos oriundos da Guiné-Bissau e de Cabo Verde, que apresentavam as mesmas manifestações oportunistas, mas cujos testes serológicos para o VIH eram negativos ou duvidosos, circunstância que intrigava os nossos colegas e os induziu a encontrar uma explicação. E foi em resultado da colaboração entre clínicos e virologistas portugueses, encabeçados respectivamente por José Luís Champalimaud e por Odete Ferreira, e a equipa de investigadores do Instituto Pasteur de Paris, dirigida por Luc Montagner, que foi isolado um novo agente, logo denominado por *LAV-2*.

Em 1986, são enunciados pelos *CDC* os primeiros critérios de definição de casos de SIDA, bem como os diversos estádios da infecção. Nesse mesmo ano, no Congresso Internacional de Virologia são aprovadas novas designações para os dois vírus responsáveis pela infecção, que passam a ser denominados por VIH-1 e por VIH-2, contribuindo assim, para o acabar da disputa entre os investigadores franceses e americanos. Ainda nesse ano, os *National Institutes of Health* (NIH) criam nos Estados Unidos, o *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) para o desenvolvimento de protocolos de investigação clínica.

Em Março de 1987, a *FDA* aprovou o primeiro fármaco anti-retrovírico para uso no tratamento da infecção por VIH-1, a zidovudina (AZT), um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa. A aprovação deste fármaco trouxe uma certa esperança aos doentes, que até aí apenas dispunham da profilaxia de algumas das infecções oportunistas, como forma de atrasar a evolução fatal da doença. Infelizmente, essa esperança em pouco tempo se desvaneceu, com a rápida eclosão de resistências a essa monoterapia e o inevitável fracasso terapêutico.

A importância crescente que a epidemia vinha então a assumir, levou a que em 1988 fosse decidido que o dia 1 de Dezembro passasse a ser considerado anualmente o Dia Mundial da SIDA, numa jornada em prol dos direitos dos doentes e de luta contra a discriminação a que eram sujeitos.

A infecção por VIH cresceu de forma explosiva na primeira década. Em 1990, contabilizavam-se já 10 milhões de infectados e o VIH tinha atingido todos os Continentes. A ausência de medidas eficazes de prevenção e de fármacos capazes de combater de forma mais activa o VIH, levou a que, em 1995, o número de infectados tivesse duplicado e chegasse aos 20 milhões.

Neste intervalo de cinco anos sobressaem a adopção, em 1991, do laço vermelho como símbolo mundial de luta contra a SIDA, a introdução nesse mesmo ano, no arsenal terapêutico, de mais dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (didanosina - ddI e zalcitabina - ddC) e a actualização dos critérios definidores de SIDA em 1993, que passaram a incluir a tuberculose pulmonar, a pneumonia bacteriana de repetição e o carcinoma invasivo do colo do útero, como novas patologias definidoras do estádio de SIDA.

A importância assumida pela doença nos Estados Unidos pode ser evidenciada pelo facto da SIDA ter sido entre 1993-94, nesse país, a primeira causa de morte nos

homens entre os 25 e os 44 anos, circunstância apenas inflectida a partir dos anos seguintes com a introdução da chamada terapêutica de alta potência.

Os resultados do protocolo ACTG 076, publicados em 1994 na *MMWR*, que demonstraram ser possível reduzir a transmissão vertical da infecção em cerca de 68%, com a utilização da zidovudina a partir do quarto mês de gravidez e no momento do parto, bem como nas primeiras seis semanas de vida do recém-nascido, assinalam um importante sucesso que marca esse período. Devem também salientar-se como factos relevantes registados logo no ano seguinte, a elaboração das primeiras normas de prevenção das infecções oportunistas e a identificação da etiologia vírica do sarcoma de Kaposi.

A história mais negra da pandemia, de maior desalento para os doentes e para os profissionais da saúde, devido à evolução praticamente letal da infecção a curto ou médio prazo, termina no fim da primeira metade da década de 90.

/ Os anos mais recentes

Em 1995/96 começaram a surgir relatos sobre a eficácia de uma nova classe de anti-retrovíricos – os inibidores da protease. O III Congresso Americano sobre Retrovírus e Infecções oportunistas (*CROI*), que decorreu em Washington, em finais de Janeiro de 1996, e o 11º Congresso Internacional sobre SIDA, realizado em Vancouver, em Julho desse mesmo ano, foram marcos importantes na inauguração de uma nova fase de experiência e de luta contra a infecção, pois os trabalhos apresentados demonstraram a elevada eficácia desta nova classe de fármacos.

Investigadores de renome puseram então a hipótese de que, com a utilização de uma estratégia de "bater cedo e forte" *(hit early and hard)*, o VIH pudesse ser erradicado em cerca de três anos. Apesar de se ter concluído, poucos anos depois, que o VIH não era erradicável com esta estratégia, que passou a ser designada como tratamento de alta potência (TAR ou *HAART*, em língua inglesa), a introdução no armamentário terapêutico dos novos fármacos constituiu um dos marcos mais importantes da história da infecção por VIH/SIDA (Fig. 3).

Ainda nesse mesmo ano, surgiu o primeiro inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa, a nevirapina, com elevada eficácia na redução da carga vírica, sendo por isso mais um sucesso importante na luta contra o VIH/SIDA e uma nova opção para o seu tratamento.

Foram, também, nesse ano, disponibilizadas técnicas de biologia molecular que permitiam a quantificação da carga vírica, importante marcador da evolução da infecção, e consequentemente, um melhor conhecimento da dinâmica replicativa do VIH e de como os fármacos a podiam contrariar.

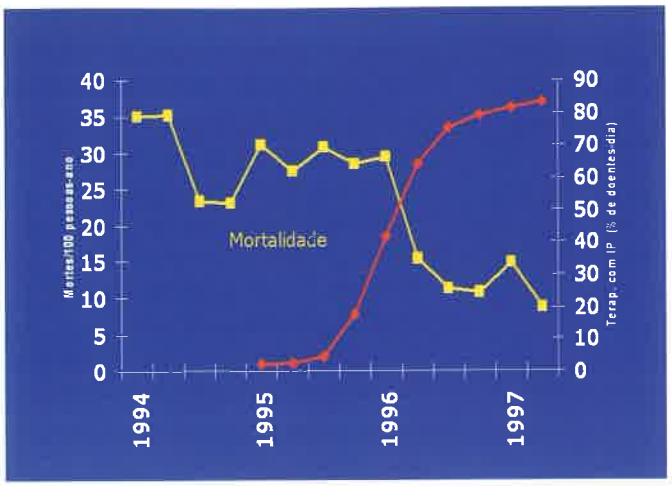


Figura 3 – Redução da mortalidade por SIDA após a introdução dos inibidores da protease (Palella et al. N Engl J Med 1998;338:835-60)

Em 1997, três acontecimentos merecem relevo: a criação pelas Nações Unidas de um organismo de luta contra a SIDA, a *UNAIDS*, o incentivo do Presidente Clinton à descoberta de uma vacina no prazo de dez anos, disponibilizando fundos para essa investigação, e o Brasil ter iniciado a distribuição de genéricos, como forma de poder alargar o tratamento aos muitos milhares de cidadãos infectados nesse país.

No ano seguinte foi introduzido no arsenal terapêutico um novo inibidor da trancriptase reversa não nucleosídico, o efavirenze, e começaram a aparecer trabalhos que demonstravam a eficácia das combinações triplas de fármacos na diminuição da mortalidade. Ainda nesse ano, foram iniciados na Tailândia ensaios clínicos para a obtenção de uma vacina.

Foram contudo, publicados nesse mesmo ano, os primeiros artigos que revelaram que, a despeito da sua eficácia, o uso dos novos fármacos não era isento de problemas de tolerância e de toxicidade, particularmente lipodistrofia, causadora de uma marcada dismorfia corporal, novo estigma para estes doentes, e perturbações metabólicas no domínio do perfil lipídico e glucídico, criando-se assim, novas dificuldades no tratamento dos doentes.

Apesar destes sucessos, que naturalmente se verificavam nos países industrializados, com capacidade para suportar os elevados custos dos novos tratamentos, contavam-se já 34 milhões de infectados por VIH no ano 2000, o que demonstrava que a prevenção da transmissão do vírus não era eficiente, em particular nas zonas mais pobres do Globo, já que quase 90% dos infectados viviam em África e no Sul e Sudeste da Ásia. A crescente evolução da pandemia e o risco de instabilidade política e sócio-económica que a SIDA poderia provocar a nível mundial, levou a que nesse ano as autoridades americanas considerassem a SIDA uma ameaça à segurança nacional e que a Assembleia das Nações Unidas tivesse dedicado, em 27 de Junho de 2001, uma sessão plenária à situação vivida a nível mundial, sessão pela primeira vez consagrada a uma doença, e de que resultou a elaboração de uma Declaração de Compromisso, subordinada ao tema "Crise Mundial – Resposta Mundial". Ainda nesse mesmo ano, sob a égide da Organização Mundial do Comércio, os principais produtores de anti-retrovíricos decidiram aceitar a redução do custo dos fármacos para os países em desenvolvimento ou a produção local de genéricos.

A provar a extensão que a epidemia tinha assumido, a SIDA foi considerada em 2002 a principal causa de morte a nível mundial, entre os 15 e os 59 anos de idade. As consequências da infecção no chamado Terceiro Mundo repercutiam-se seriamente sobre esses países, incidindo particularmente na sua estrutura demográfica e agravando a sua já débil economia. A circunstância da SIDA nesses países se associar frequentemente à malária e à tuberculose, patologias aí endémicas, levou a que a OMS criasse, nesse ano, um fundo comum contra essas três doenças.

Por isso, logo no ano seguinte, a OMS declarou a SIDA como uma emergência global de saúde e implementou o Programa "*3 by 5*", que pretendia aumentar para três milhões o número de indivíduos sob tratamento, até ao ano de 2005, meta que, infelizmente, não foi cumprida, apesar de ter crescido significativamente o número de infectados em tratamento.

Chegados a 2006, apesar dos avanços no conhecimento da infecção, no seu diagnóstico, tratamento e prevenção, o balanço desta luta é negativo – 40 milhões de infectados vivos (Fig.4) e 25 milhões de mortos desde o início da epidemia.

/ Progressos no conhecimento do VIH

Sumariamente, pode afirmar-se que a investigação relacionada com o VIH deu um contributo importante para novos conhecimentos



Figura 4 – Total estimado de adultos e crianças infectadas pelo VIH (Dezembro 2006 – UNAIDS)

científicos noutras áreas da Medicina e para o desenvolvimento de novas técnicas de detecção e estudo da dinâmica replicativa de outros agentes.

Desde o princípio da epidemia, e mesmo antes de se conhecer o agente causal, foi evidente que uma deficiência qualitativa e quantitativa dos linfócitos CD4 era a causa do desenvolvimento das manifestações oportunistas responsáveis pelas elevadas taxas de morbilidade e de mortalidade.

Os relatos dos casos conhecidos nos primeiros anos, particularmente em homossexuais, em transfusionados, em toxicodependentes, em parceiros sexuais de infectados e, depois, em recém-nascidos, tornaram possível suspeitar que a aquisição da doença estava relacionada com a presença de um microrganismo no sangue e noutros fluidos corporais, e que a eventual infecção estaria relacionada com certos comportamentos, como a sexualidade e a procriação. Este facto foi inteiramente confirmado quando, em 1983, foi possível isolar pela primeira vez o VIH-1.

A identificação do agente causal levou ao ulterior conhecimento do seu genoma e da forma como os diferentes genes condicionavam a estrutura e as funções do vírus. Desde logo foi possível compreender a importância dos receptores CD4, presentes em algumas células do organismo, no processo de fusão, e posteriormente o papel dos co-receptores CCR5 e CXCR4 na ligação do vírus à célula.

Foi também possível identificar as funções das diferentes enzimas do VIH –transcriptase reversa, integrase, protease, das proteínas reguladoras intra-nucleares e das da nucleocapside – e o seu papel no ciclo de replicação do VIH, e também entender que as enzimas poderiam ser, eventualmente, alvos para fármacos a desenvolver. Foi o conhecimento das proteínas da parede do VIH que permitiu que, em 1985, fossem desenvolvidos testes de diagnóstico.

Na era pós-TAR devem realçar-se também alguns outros avanços laboratoriais importantes, como a possibilidade de quantificação da carga vírica, que veio permitir uma mais fiável monitorização da evolução da infecção, o conhecimento detalhado do genótipo e das mutações que conferem resistência aos fármacos, o que possibilitou a elaboração de testes de resistência genotípica e, assim, adequar ou alterar o esquema terapêutico aquando da falência virológica, e, mais recentemente, as técnicas de monitorização dos níveis séricos dos anti-retrovíricos.

/ Breve resenha da terapêutica anti-retrovírica

Durante vários anos, de 1981 a 1987, o acompanhamento dos doentes infectados por VIH limitava-se ao diagnóstico e tratamento das infecções oportunistas, dado não haver disponíveis fármacos com acção directa sobre o VIH.

Ao fim de alguns anos verificou-se que algumas dessas infecções poderiam, em grande parte, ser, evitadas pela utilização preventiva de alguns fármacos. Diversos estudos mostraram que a incidência de infecções causadas por *Pneumocystis carinii* (hoje *jirovecî*), por *Toxoplasma gondii* e por agentes de outras pneumonias poderia ser reduzida pela prescrição de cotrimoxazol. Outros trabalhos documentaram também, a importância da profilaxia de outras infecções. Por isso, na ausência de anti-retrovíricos eficazes, o tratamento dos doentes teve como base, durante anos, a prevenção dessas infecções.

A aprovação em Março de 1987, pela *FDA*, da zidovudina (AZT) como primeiro anti-retrovírico, fármaco que tinha sido descoberto nos anos sessenta na procura de drogas com acção anti-neoplásica, levou durante alguns anos à sua utilização em doentes com menos de 500 linfócitos T CD4+. Contudo, a eficácia do AZT em monoterapia era muito reduzida. Em 1991, foram aprovadas a didanosina (ddI) e a zalcitabina (ddC), que começaram também por ser usadas em monoterapia em alternativa ao AZT. Estes fármacos, por si só, não trouxeram também mais eficácia.

A partir de 1994 e até 1996 começou a usar-se a biterapia, sendo o AZT um dos componentes deste regime, que continha ainda um dos outros anti-retrovíricos. Apesar de alguns trabalhos apontarem para uma melhoria dos resultados com esta combinação, a sua eficácia era também muito pequena, já que em poucas semanas o eventual benefício clínico (e virológico) era revertido.

Em 1995/96 foi aprovado o saquinavir, primeiro inibidor da protease e, logo depois, outros anti-retrovíricos deste grupo, o que veio revolucionar o tratamento destes doentes. Pode por isso afirmar-se que, a partir desse ano, a SIDA passou de uma patologia inexoravelmente fatal a curto prazo para uma doença de evolução crónica (Fig. 5).

O desenvolvimento e comercialização dos não nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa, com a introdução da nevirapina logo em 1996 e dois anos depois, do efavirenze, deram também um grande contributo para

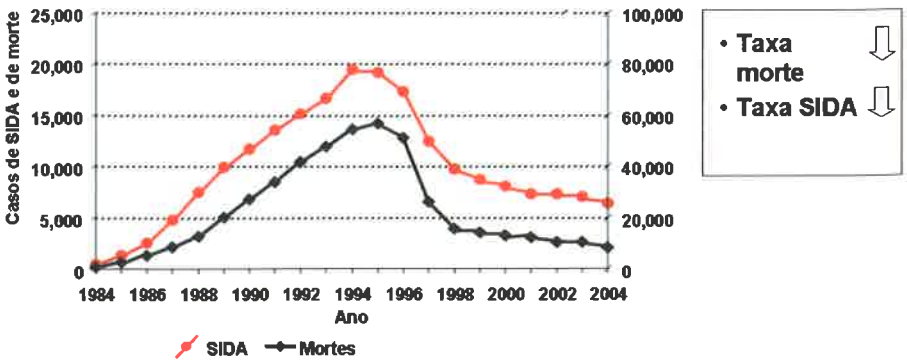


Figura 5 – Diminuição dos casos de SIDA e da mortalidade após introdução de terapêutica altamente eficaz (EUROHIV, HIV/AIDS, Surveillance in Europe: report 2004, No 71.)

uma muito maior eficácia da terapêutica, permitindo novas alternativas aos esquemas terapêuticos até então usados.

Em 1996, punha-se a hipótese de que a combinação de dois nucleosídeos com um inibidor da protease (e em 1998 de dois nucleosídeos com um não nucleosídeo) poderia erradicar o VIH, o que não se confirmou nos anos seguintes. Contudo, estas combinações eram capazes de reduzir eficazmente a carga vírica, entretanto já detectável, de melhorar a imunidade e, consequentemente, de melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos doentes.

A complexidade destes regimes, com elevado número de tomas e de comprimidos, com restrições dietéticas, com interacções com múltiplos fármacos e induzindo, com frequência, problemas de tolerância e de toxicidade, e a necessidade de um tratamento que implicava grande adesão e com duração indeterminada, levou a que o tratamento passasse a ser recomendado apenas para doentes com uma contagem de linfócitos <350/mm^3 e com carga vírica superior a 10.000 cópias de ARN-VIH/ml.

Ao longo do tempo estes conceitos têm vindo a ser alterados, tendo em conta que os ensaios clínicos disponíveis apenas provaram que a terapêutica é determinante para valores de CD4 <200/mm^3 e de carga vírica superior a 100.000 cópias de ARN-VIH/ml.

Como atrás se referiu, a partir de 1998 começaram a aparecer trabalhos relatando não só fracassos da terapêutica de alta potência, como também, sérios efeitos adversos do tratamento, como acidose láctica, esteatose hepática, pancreatite, lipodistrofia, alterações do colesterol, dos triglicerídeos e da glicose, exantema e outras manifestações de hipersensibilidade, toxicidade renal, alterações cardiovasculares e ósseas. O surgimento destes problemas e a complexidade das tomas levou a que a indústria farmacêutica se direccionasse para o desenvolvimento de fármacos que pudessem ser tomados em toma bi-diária ou mesmo única, que obrigassem à ingestão de menor número de comprimidos, que ultrapassassem as

	Entrada	Transcriptase Reversa			Protease
		Nucleosídeos	Nucleotídeos	Não-Nucleosídeos	
Fármaco	Enfuvirtida	Abacavir	Tenofovir	Delavirdina	Fosamprenavir
		Didanosina		Efavirenze	Atazanavir
		Emtricitabina		Nevirapina	Darunavir
		Lamivudina			Indinavir
		Estavudina			Nelfinavir
		Zalcitabina			Ritonavir
		Zidovudina			Saquinavir
					Tipranavir
Combinações		Abacavir/Lamivudina (Kivexa)			Lopinavir/Ritonavir
		Zidovudina/Lamivudina (Combivir)			
		Tenofovir/Emtricitabina (Truvada)			
		Abacavir/Lamivudina/Zidovudina (Trizivir)			
		Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenze (Atripla)			

Figura 6 – Fármacos anti-retrovíricos disponíveis em 2006 (Simon V., et al. Lancet 2006;368:489-504)

restrições dietéticas e que apresentassem melhor perfil de tolerância. O reconhecimento que pequenas doses de ritonavir podiam potenciar os níveis séricos de outros inibidores da protease, constituiu igualmente um passo importante para a simplificação do tratamento.

Com a introdução do tenofovir em 2001, surgiu uma nova classe de fármacos, o dos inibidores não-nucleotídeos da transcriptase reversa, abrindo-se assim, novas estratégias de terapêuticas.

Por último, em 2003, o enfurvitide ou T20 permitiu actuar sobre um novo alvo, já que o mecanismo de acção deste inibidor de fusão tem como objectivo obstar à penetração do vírus na célula, pese embora o inconveniente da sua administração bi-diária por via subcutânea.

Dispomos hoje de mais de 20 fármacos de cinco classes e de algumas combinações para o tratamento da infecção VIH/SIDA (Fig. 6). Os regimes foram simplificados, quer em número de tomas, quer em número de comprimidos, aguardando-se com esperança que a curto prazo se possa fazer toda a terapêutica diária com um só comprimido. Os grandes avanços terapêuticos, que a curto prazo se prevêem, permitem mesmo encarar que os critérios de iniciação do tratamento venham a ser mudados e a sua prescrição possa vir a ocorrer mais precocemente.

Um problema sério tem sido o do desenvolvimento de resistências do VIH aos fármacos. Também neste campo houve desenvolvimentos recentes de grande importância. Novos inibidores da protease mais potentes e com perfil de resistência diferente estão já em utilização, e um primeiro inibidor da integrase será em breve disponibilizado. A utilização destes fármacos tem sido muito promissora, porque tem sido possível controlar a evolução da infecção em doentes cuja situação era já considerada irrecuperável. Anunciam-se, também, fármacos inibidores dos co-receptores, o que seguramente irá contribuir para que a penetração celular do vírus possa ser dificultada.

A infecção por VIH é hoje, indiscutivelmente, uma patologia crónica, desde que os doentes cumpram com regularidade a terapêutica prescrita e sigam as normas que lhe são indicadas.

A finalizar, podemos afirmar que a terapêutica anti-retrovírica constitui uma história de sucesso, traduzida em menor morbilidade e mortalidade, e melhor sobrevivência dos doentes e da sua qualidade de vida. E pode certamente afirmar-se que o sucesso da terapêutica da

infecção VIH/SIDA ultrapassou os ganhos registados noutras patologias.

A experiência dos últimos anos permite afirmar, em jeito de conclusão, que:

- as combinações de primeira linha devem ter por base dois nucleosídeos (ou um nucleosídeo e um nucleotídeo), associados a um inibidor da protease ou a um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa;
- a potenciação com ritonavir de alguns inibidores da protease é importante na melhoria da eficácia e na simplificação dos regimes;
- a eficácia de regimes de três nucleosídeos é inferior à das combinações anteriores;
- apesar de dispormos de fármacos cada vez mais potentes e capazes de vencer resistências, a erradicação do VIH não é perspectiva imediata;
- a adesão à terapêutica continua a ser factor decisivo de sucesso e não é reconhecida como válida a interrupção estruturada da terapêutica;
- os ensaios com terapêutica imunológica não foram até hoje convincentes;
- não é previsível a curto prazo o desenvolvimento de uma vacina eficaz;
- o tratamento tem duração indefinida.

/ O que faz falta...

Atingida a sua maioridade, a epidemia está ainda numa fase de crescimento. Não há perspectivas, a curto ou médio prazo, de obtenção de um tratamento que erradique a infecção e, apesar de múltiplos esforços, não está nem estará disponível nos próximos anos uma vacina.

Apesar de ter crescido de forma significativa o número de indivíduos em tratamento nos países em desenvolvimento (300.000 em 2002 e 1,6 milhões em 2006), apenas cerca de 24% dos infectados com indicação para tratamento recebem presentemente anti-retrovíricos.

A luta global contra a SIDA é, contudo, uma obrigação de todos, sendo pois necessário um compromisso sério das organizações internacionais, da ONU, da OMS, dos governos dos países mais ricos, no estabelecimento de políticas globais eficazes de luta contra a SIDA.

É imperativo que nesta luta se envolvam não só os profissionais da saúde, mas todos os técnicos, a comunidade e as organizações representativas dos infectados, já que é urgente travar a disseminação da infecção, detectando os novos casos e tratando-os logo que indicado.

Tem-se de dispor de fármacos ainda mais eficazes, mais fáceis de tomar e com menos efeitos indesejáveis, procurando assim, obter uma maior eficácia, o que é imperioso. Outros meios de prevenção são também necessários, quer para as situações de pré, quer para as de pós exposição – microbicidas, circuncisão, fármacos.

Naturalmente que urge combater a discriminação social, étnica e sexual que ainda se faz sentir por todo o lado, favorecendo com todos os meios ao alcance, a integração social e laboral dos infectados.

A prevenção da infecção deve continuar a ser a principal prioridade na luta contra o VIH, com elaboração de mensagens para os públicos alvo. É necessário divulgar noções sobre a infecção e quais as medidas para preveni-la, "entrar" nas escolas, nos bairros, nas associações de moradores e colectividades, nas minorias étnicas e em grupos com comportamentos particulares de risco, promovendo mudanças de comportamentos e de atitudes, de modo a estimular estilos de vida saudáveis.

A terminar não podemos deixar de reconhecer o importante contributo dado durante todos estes anos, pelos profissionais de saúde, pela comunidade e pelas suas organizações, sem olhar ao desgaste, ao sacrifício e ao risco a que estavam sujeitos.

Aos doentes, o nosso reconhecimento pela sua coragem, sacrifício e pelos ensinamentos de vida que nos aportaram.

Lembramos, com saudade, aqueles que partiram.

/ Bibliografia consultada:

UNAIDS, 2006 report on the global AIDS epidemic: a UNAIDS 10th anniversary special edition. http://unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp (accessed July 20, 2006).

Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 250-52.

Barre-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. Lancet 1996; 348: 31-35.

Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. Science 2006; 313(5786):523-526.

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, for the HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338: 853-60.

Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12: F51-58.

Harrington M. Viral Load in Vancouver: A Report from the 11th International Conference on AIDS, Vancouver, British Columbia, July 8-11, 1996. Treatment Action Group, New York, 1996.

Ho DD. Viral counts count in HIV infection. Science 1996;272:1124-5.

Ho DD. Toward HIV eradication or remission: the tasks ahead. Science1998;280(5371):1866-7. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996;272:1167-70.

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus inflection. N Eng J Med 1998;338(13): 853-860.

Simon V., Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet 2006; 368: 489-504.

Gayle HD. AIDS anniversaries in 2006 mark the time to deliver. Lancet 2006; 368: 425-427.

UNAIDS/WHO. Progress on global access to HIV antiretroviral therapy and beyond: a report on "3 by 5" and beyond. March, 2006: http://www.who.int/hiv/fullreport_en_highres.pdf (accessed March 29, 2006).

Piot P. AIDS: from crisis management to sustained strategic response. Lancet 2006; 368: 526-530.

The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. Lancet 2006; 368: 451-458.

Sepkowitz. K A. One Disease, Two Epidemics - AIDS at 25. New Engl J Med 2006; 354: 2411-2414.

Schwartländer B, Grubb I, Perriëns J. The 10-year struggle to provide antiretroviral treatment to people with HIV in the developing world. Lancet 2006; 368: 541-546.