

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Transmissão do HIV – interação com as células das mucosas sexuais

Laura Campanela Simões Antunes

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Transmissão do HIV – interação com as células das mucosas sexuais

Laura Campanela Simões Antunes

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professor Auxiliar com Agregação, José Miguel Azevedo Pereira

2020

Resumo

Atualmente, a principal via de transmissão do HIV é a via sexual. As vias de transmissão incluem a vagina e outros compartimentos do aparelho genital feminino, o pênis (prepúcio e uretra), o ânus/reto bem como o trato GI superior. Estas mucosas apresentam diferentes características entre elas, o que leva a diferentes suscetibilidades.

O estudo das mucosas sexuais, das interações entre o vírus e estes tecidos e da forma como o vírus atravessa a mucosa e infeta células-alvo, contribui para o desenvolvimento de estratégias de prevenção desta via de transmissão.

Palavras chave: HIV-1; HIV-2; mucosa sexual; células-alvo; profilaxia

Abstract

Currently, the main route of HIV transmission is after sexual exposure. Transmission pathways include the vagina and other compartments of the female genital tract, the penis (foreskin and urethra), the anus / rectum as well as the upper GI tract. These mucous membranes have different characteristics, which leads to different susceptibilities.

The study of sexual mucosa membranes, the interactions between the virus and these tissues and the way the virus crosses the mucosa and target cells, contributes to the development strategies to prevent transmission.

Key-Words: HIV-1; HIV-2; sexual mucosa; target cells; prophylaxis

Índice Geral

Resumo	3
Abstract.....	4
Índice Figuras	7
Índice Tabelas.....	8
Lista de Acrónimos/Siglas.....	9
Introdução	10
1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	10
2. Estrutura e Organização Genética	10
3. Ciclo Replicativo	12
4. Células-Alvo.....	13
• Linfócitos T CD4+	13
• Macrófagos	14
• Células Dendríticas	14
Objetivos.....	15
Materiais e Métodos	16
Transmissão pelas Mucosas Sexuais	17
1. Estrutura das Mucosas sexuais	17
• Mucosa do Aparelho Genital Feminino.....	17
• Mucosa do Aparelho Genital Masculino	18
• Mucosa Retal	18
• Mucosa Oral.....	18
2. Interações Iniciais do HIV com a Mucosa.....	19
• Papel dos Fluidos Genitais e dos Fatores Antivirais.....	19
3. Translocação do HIV pelo Epitélio	19
4. Infecção das células-alvo.....	20
• Células Dendríticas	20

• Células de Langerhans	21
• Linfócitos T CD4+	21
• Macrófagos	22
5. Fatores que Influenciam a Transmissão	23
• Inflamação da mucosa	23
• Atividade Sexual e Infecções Sexualmente Transmissíveis	23
• Microbioma.....	24
• Ciclo Hormonal.....	24
Conclusão e Perspetivas Futuras	26
Bibliografia.....	28

Índice Figuras

Figura 1 - Representação Esquemática do genoma do HIV-1 (Laura Antunes, 2020) ..	11
Figura 2 - Representação Esquemática do genoma do HIV-2 (Laura Antunes, 2020) ..	11
Figura 3 - Representação Esquemática da Estrutura do HIV-1 (Laura Antunes, 2020)	12
Figura 4 - Esquematização do Ciclo Replicativo do HIV (Laura Antunes, 2020).....	13
Figura 5 - Esquematização da translocação do HIV através de um epitélio pavimentoso estratificado (Laura Antunes, 2020)	22
Figura 6 - Esquematização da translocação do HIV através de um epitélio colunar simples (Laura Antunes, 2020).....	22

Índice Tabelas

Tabela 1 - Estimativa da contribuição de cada mucosa para o número de casos globais de infecção por HIV	17
---	----

Lista de Acrónimos/Siglas

AGF - Aparelho Genital Feminino

AGM - Aparelho Genital Masculino

AMP – Adenosina Monofosfato

APC - Células Apresentadoras de Antígeno, do inglês, *Antigen Presenting Cells*

CD - Células Dendríticas

CL - Células de Langerhans

DNA - Ácido Desoxirribonucleico, do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*

GI - Aparelho Gastrointestinal

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*

IST - Infecções Sexualmente Transmissíveis

MALT - Tecido Linfoide Associado à Mucosa, do inglês, *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*

MHC - Complexo de Histocompatibilidade Major, do inglês, *Major Histocompatibility Complex*

PrEP - Profilaxia de Pré-Exposição, do inglês, *Pre-Exposure Prophylaxis*

RNA - Ácido Ribonucleico, do inglês, *Ribonucleic Acid*

RT - Transcriptase Reversa, do inglês, *Reverse Transcriptase*

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIV - Vírus da Imunodeficiência Símia, do inglês, *Simian Immunodeficiency Virus*

VB - Vaginose Bacteriana

WHO – Organização Mundial de Saúde, do inglês, *World Health Organization*

Introdução

1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

O Vírus da Imunodeficiência Humana é um retrovírus, pertencente à ordem *Ortervirales*, família *Retroviridae*, sub-família *Orthoretroviridae* e género *Lentivírus*.¹ Existem dois tipos: HIV-1 e HIV-2 tendo em conta diferenças nas características genéticas dos antígenos virais, sendo que cada um destes ainda pode ser subdividido em grupos.² A sua estrutura e mecanismos de transativação são semelhantes, no entanto o HIV-2 apresenta períodos de latência mais longos e uma taxa de progressão de doença mais baixa.³ O HIV-2 é considerado um vírus não pandémico e a maioria dos infetados apresenta baixa progressão de doença a longo prazo.⁴

Ambos os tipos de HIV são o resultado de múltiplas transmissões *cross-species* do Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV) que infeta naturalmente primatas africanos. A maioria destas transmissões resultou de vírus que apenas infetam os humanos a uma extensão limitada, até que um evento específico de transmissão do SIV_{cpz} levou ao início da pandemia do Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), sendo o grupo M do HIV-1 a sua principal causa.⁵

2. Estrutura e Organização Genética

O genoma do HIV-1 consiste em duas cadeias simples de Ácido Ribonucleico (RNA) que são transcritas a Ácido Desoxirribonucleico (DNA) pela Transcriptase Reversa (RT) de origem viral aquando a sua entrada na nova célula hospedeira.⁶

Este genoma codifica para três proteínas estruturais, duas proteínas do invólucro, quatro enzimas e seis proteínas acessórias, como indicado na Figura 1.⁷ Se for lido no sentido 5'-3' encontramos três genes, o gene *gag* (de **g**roup-**s**pecific **a**ntigen), o *pol* (de **p**olymerase) e o *env* (de **e**nvelope glycoprotein).⁸

Algumas das diferenças nas características genéticas do HIV-1 e HIV-2 são visíveis aquando a comparação das Figuras 1 e 2.

O gene *gag* codifica para uma proteína precursora que, depois de clivada, dá origem à proteína da matriz (p17), à da cápside (p24) e à da nucleocápside (p7). O gene *pol* codifica para várias proteínas (enzimas): a protease (p12), a RT (p51), a RNase (p51) e a integrase (p32). O gene *env* codifica para, após clivagem, duas proteínas do invólucro: a glicoproteína de superfície (gp120) e a proteína transmembranar (gp41).⁶

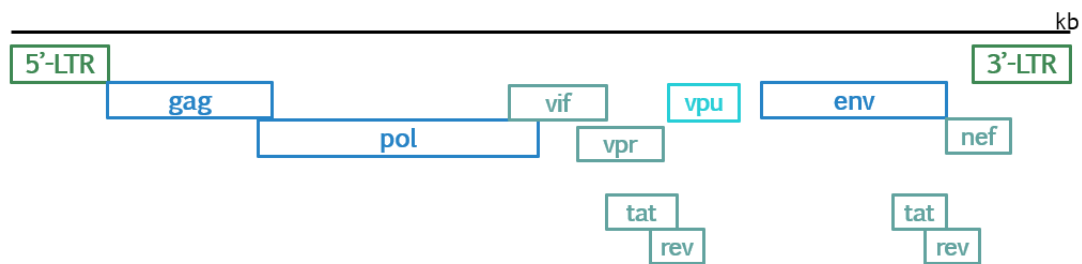


Figura 1 - Representação Esquemática do genoma do HIV-1 (Laura Antunes, 2020)

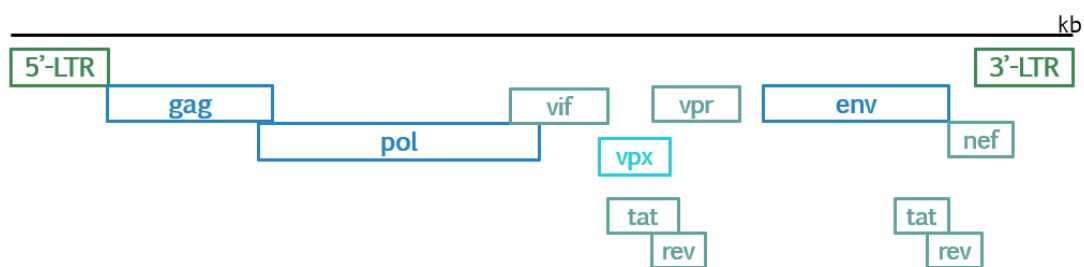


Figura 2 - Representação Esquemática do genoma do HIV-2 (Laura Antunes, 2020)

Uma partícula viral apresenta uma estrutura esférica, com um diâmetro aproximado de 100nm.² O exterior da partícula consiste num invólucro de dupla camada fosfolipídica proveniente da membrana da célula hospedeira. Neste, encontra-se à superfície a glicoproteína de superfície (gp120) ancorada à proteína transmembranar (gp41). Também podem existir neste invólucro proteínas provenientes da célula hospedeira como o Complexo de Histocompatibilidade Major (MHC), actina e ubiquitina.⁹ A envolver o interior do invólucro temos uma matriz constituída por proteínas da matriz (p17) e no centro da partícula temos uma cápside cónica constituída por proteínas da cápside (p24).⁷

No interior desta cápside encontram-se as duas cópias de RNA, a RT, a Integrase e a Protease, bem como as proteínas acessórias.⁹

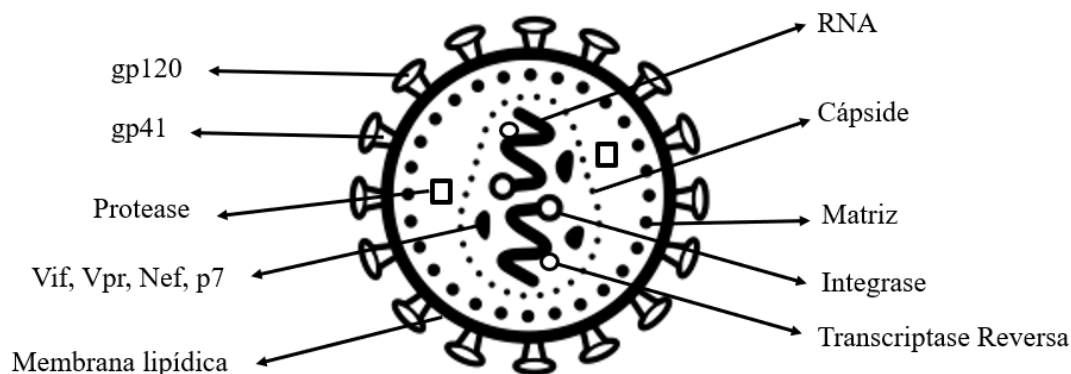


Figura 3 - Representação Esquemática da Estrutura do HIV-1 (Laura Antunes, 2020)

3. Ciclo Replicativo

O ciclo replicativo do HIV-1 é dividido em duas fases: fase precoce e fase tardia.¹⁰

A fase precoce inicia-se com o reconhecimento da célula hospedeira por parte da partícula viral madura e inclui todos os processos que levam à integração do genoma viral no genoma da célula hospedeira. A fase tardia inicia-se com a expressão do genoma viral e culmina com a maturação da partícula viral.¹¹

O primeiro passo de interação com a célula hospedeira dá-se através da ligação específica entre a gp120 viral com o recetor celular CD4. No entanto, está descrito que em alguns casos esta ligação não é suficiente para a infeção da célula.⁹ É necessária a interação com os coreceptores das quimiocinas (CCR5 e CXCR4) para permitir a posterior fusão do invólucro viral com a célula hospedeira.¹² Resultante destas interações dá-se uma alteração conformacional no complexo gp120-gp41, que leva à libertação da subunidade gp41 que desencadeia a fusão das membranas viral e celular.¹³

De seguida temos a descapsidação, fase de desagregação da nucleocápside e libertação do genoma para o citoplasma celular.¹⁴

Segue-se a transcrição das cadeias de RNA por parte da RT: primeiro, para uma cadeia híbrida DNA/RNA (cDNA), que depois sofre degradação por parte da RNase e síntese da cadeia complementar de DNA. É esta cadeia dupla de DNA (complexo de pré-integração) que será transportada para o núcleo e integrada no DNA celular.¹⁰

A fase precoce fica concluída com a catalisação do DNA por parte da Integrase e integração dirigida pelas regiões LTR. Quando integrado, o DNA viral a designação de “próvirus”, comportando-se como o genoma celular e com capacidade de transcrever DNA viral e produzir novos viriões.¹⁵

Inicia-se então a fase tardia que irá corresponder à transcrição do DNA por parte da RNA polimerase II com produção de proteínas essenciais à “montagem” de novas partículas virais. Segue-se a sua libertação para o exterior da célula por um processo de gemulação e posterior maturação pela ação da Protease viral.⁶

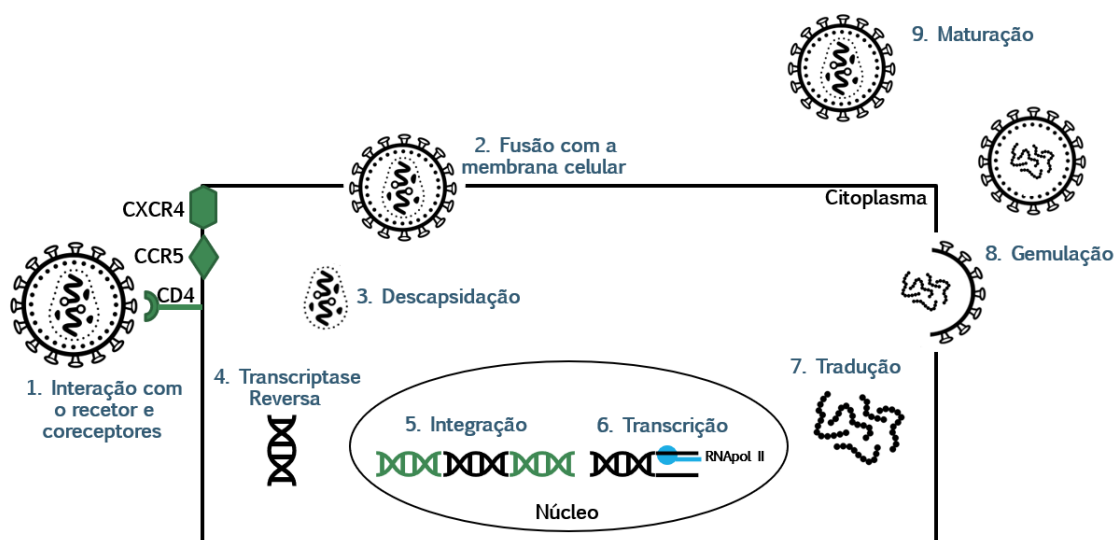


Figura 4 - Esquematização do Ciclo Replicativo do HIV (Laura Antunes, 2020)

4. Células-Alvo

O HIV infeta principalmente Linfócitos T CD4+, Macrófagos e Células Dendríticas (CD) levando ao colapso do sistema imunitário.¹⁶

- Linfócitos T CD4+

Os linfócitos T CD4+ são células do sistema imunitário responsáveis pela produção de anticorpos.¹⁷ Aquando da sua infeção estas células produzem viriões mas também funcionam como reservatórios, tendo o DNA viral integrado no seu DNA mas sem a

produção de novas partículas.¹⁸ A contagem dos linfócitos T CD4+ livres é utilizada para a avaliação da evolução da doença bem como monitorização da terapêutica.¹⁸

- **Macrófagos**

Os macrófagos são células fagocíticas que advêm dos monócitos.¹⁹ Estes encontram-se no tecido conjuntivo e são responsáveis por detetar e destruir agentes patogénicos bem como alertar o sistema imunitário da sua presença.¹⁹ Aquando da sua infeção por HIV, os macrófagos irão recrutar linfócitos T CD4+ através da libertação de citocinas. Estes podem também ser responsáveis pela transmissão a variadas células-alvo por se movimentarem por diferentes tecidos.²⁰ São células resistentes aos efeitos citopáticos, sendo por isso importantes reservatórios virais, conseguindo produzir viriões durante longos períodos de tempo.²⁰

- **Células Dendríticas**

As CD são células apresentadoras de antígeno (APC) presentes em diferentes tecidos, como na pele e mucosas, onde têm o nome de células de Langerhans (CL), encontram-se também no sangue na sua forma imatura.²¹ Geralmente, as CD são classificadas tendo em conta a sua localização e a expressão de HLA-DR, CD1a e langerina CLR.²² As CD presentes na submucosa e derme expressam HLA-DR, no entanto não expressam langerina como as CL.²³

Aquando da sua infeção/ativação estas migram para os gânglios linfáticos onde interagem com os linfócitos T e B de modo a iniciar uma resposta imunitária.²¹ São então responsáveis pela migração para tecidos ricos em linfócitos T CD4+ e pela sua infeção, facilitando a propagação viral.²⁴

Objetivos

De acordo com a World Health Organization (WHO), no ano de 2019, 38 milhões de pessoas viviam infectadas com HIV. A maioria destes casos encontram-se na região do continente Africano.

Atualmente, a principal forma de transmissão do HIV é a via sexual.

Deste modo, o objetivo desta monografia consiste no estudo das interações do HIV com as mucosas sexuais e as células-alvo nelas presentes, sendo que a sua melhor compreensão pode levar ao desenvolvimento de novas medidas de prevenção da transmissão.

Materiais e Métodos

Na realização desta monografia foi feita a análise e interpretação de diversos artigos científicos e de revisão, bem como consulta de páginas na internet, no período compreendido entre 1992 e 2020

As fontes para a obtenção de bibliografia eletrónica foram as plataformas: *PubMed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>); a WHO (<https://www.who.int/>).

Esta pesquisa foi realizada no período compreendido entre o dia 1 de março de 2020 e o dia 3 de novembro de 2020.

Transmissão pelas Mucosas Sexuais

A vasta maioria dos novos casos de infeção por HIV são adquiridos pela via sexual.²⁵ As vias de transmissão incluem a vagina e outros compartimentos do aparelho genital feminino, o pénis (prepúcio e uretra), o ânus/reto bem como o trato GI superior.²⁶

Tabela 1 - Estimativa da contribuição de cada mucosa para o número de casos globais de infeção por HIV

Mucosa		Meio de transmissão	Probabilidade de transmissão por evento de exposição	Estimativa da sua contribuição para o número de casos globais (milhões)
Aparelho Genital Feminino (AGF)	Vagina	Sémen	1 em 200 a 1 em 2000	12,6
	Ectocérvix			
	Endocérvix			
Aparelho Genital Masculino (AGM)	Prepúcio	Secreções vaginais, cervicais e rectais e descamações	1 em 700 a 1 em 3000	10,2
	Uretra Peniana			
Aparelho Gastrointestinal (GI)	Reto	Sémen	1 em 20 a 1 em 300	3,9
	Trato GI superior		1 em 2500	1,5

1. Estrutura das Mucosas sexuais

As mucosas apresentam tanto barreiras anatómicas (barreira epitelial e o muco produzido) como barreiras biológicas (células do sistema imunitário e fatores antimicrobianos) de modo a resistirem a infeções virais.²⁶

- Mucosa do Aparelho Genital Feminino

O aparelho genital feminino é constituído por epitélio pavimentoso estratificado na vagina e ectocérvix²⁷ com a presença de *tight junctions* nas camadas mais profundas.²⁸ No endocérvix o epitélio é colunar simples, sendo portanto uma zona mais suscetível à infeção.²⁷

- Mucosa do Aparelho Genital Masculino

O pênis apresenta um epitélio pavimentoso estratificado muito queratinizado, no entanto o prepúcio interno trata-se uma membrana mucosa com um epitélio pouco queratinizado.²⁷ O prepúcio interno apresenta também uma maior quantidade de células-alvo para o HIV como linfócitos T CD4+, macrófagos, CL e CD, sendo portanto mais suscetível à infecção.²⁹ A uretra peniana apresenta um epitélio colunar estratificado²⁷, com a presença de células como linfócitos T CD4+ e macrófagos.²⁹ Aquando da circuncisão, dá-se a remoção dos tecidos mais vulneráveis (prepúcio), sendo que a uretra passa a ser a única parte da mucosa que não é queratinizada, diminuindo-se assim a área superficial suscetível à infecção.³⁰

- Mucosa Retal

O reto apresenta um epitélio colunar simples. Os compartimentos que apresentam este tipo de epitélio são mais suscetíveis à infecção.²⁷ O tecido linfoide associado à mucosa (MALT) presente na mucosa gastro intestinal é o que apresenta a maior quantidade de linfócitos T CD4+, sendo por isso considerado um importante reservatório viral.³¹ Para além disso, o tecido conjuntivo sub-epitelial é rico em células dendríticas, macrófagos e linfócitos T ativados que expressam os receptores CD4, CCR5 e CXCR4.³²

- Mucosa Oral

Por outro lado a mucosa oral apresenta um epitélio muito estratificado, unido por *tight junctions*, o que dificulta a passagem do vírus para a submucosa.³³ Apesar de os valores de transmissão serem baixos quando comparados com os de transmissão retal e vaginal, a infecção pela mucosa oral é possível, e ocorre principalmente através da via genital-oral³⁴ e pela amamentação.³⁵

A integridade dos epitélios é mantida por estruturas proteicas que levam à aderência entre células e entre estas e a matriz extracelular.²⁶ O aparelho genital feminino não é queratinizado, mas apresenta uma camada de células epiteliais achatadas, diferenciadas, chamadas de *stratum corneum* que fornecem uma barreira anatómica e biológica extra à passagem de microorganismos.²⁷

A cobrir todas as mucosas existe uma camada de muco que contém proteínas solúveis, como fatores imunológicos, agentes microbianos³⁶, mucinas³⁷ e antiproteases.³⁸ Estes

componentes fornecem uma defesa imunitária e anti-inflamatória aquando o dano epitelial. O muco também funciona como uma barreira física à penetração e propagação do HIV.³⁹

2. Interações Iniciais do HIV com a Mucosa

O HIV encontra-se no sémen e secreções genitais femininas. O risco de transmissão de HIV está relacionado com a sua concentração nestes fluidos. Esta concentração varia consoante a fase da infeção.⁴⁰ Por exemplo: são detetadas mais partículas virais no sémen na fase aguda da infeção, sendo portanto o risco de transmissão superior na fase aguda em comparação com a fase crónica.⁴¹

Nas secreções genitais encontramos tanto viriões livres como células infetadas (linfócitos T e macrófagos) e ambos conseguem interagir com o tecido epitelial.⁴² No entanto, a transmissão através de células infetadas parece ser mais eficaz do que através de viriões livres.⁴³

- Papel dos Fluidos Genitais e dos Fatores Antivirais

Aquando da interação inicial do vírus com o epitélio, a primeira linha de defesa consiste na presença de péptidos antivirais (defensinas) com um *target* nas glicoproteínas virais de modo a inibir a interação do vírus com as células e a sua fusão com a membrana celular.⁴⁴ Outros mecanismos de defesa são a expulsão física para o exterior do trato genital e o aprisionamento tanto de viriões livres como de células infetadas no muco cervical.⁴⁵

Os fluidos cervico-vaginais são constituídos por transudado vaginal, muco, fatores antimicrobianos, quimiocinas e citocinas, incluindo defensinas, SLPI, Elafina, CCL2 e CCL5 que estão associados à proteção da infeção por HIV.⁴⁶

3. Translocação do HIV pelo Epitélio

Existem dois mecanismos pelos quais o vírus consegue atravessar o epitélio da mucosa: Transporte Paracelular - neste tipo de transporte o vírus atinge a submucosa através de

lesões que possam comprometer a continuidade do epitélio da mucosa por perda ou rutura das *tight junctions* que unem as células do epitélio.²⁸

Transcitose – neste tipo de transporte o vírus aproveita a maquinaria de transporte vesicular/endossomal da célula. Durante este processo as partículas virais ligam-se a moléculas de superfície das células epiteliais como proteoglicanos de sulfato de heparano (HPSGs) para serem transportadas para o compartimento intracelular.⁴⁷

O mecanismo a ser utilizado depende do tipo e das características do epitélio.⁴⁸

4. Infecção das células-alvo

- Células Dendríticas

As CD são das primeiras células imunitárias a ter contacto com o vírus na submucosa.⁴⁹ Estas células são responsáveis pela captura de agentes patogénicos e da migração para órgãos linfóides secundários para apresentação do antígeno aos linfócitos T. Deste modo, as CD funcionam como cavalos de Tróia por transportarem o HIV até aos nódulos linfáticos, onde este irá infectar os linfócitos T CD4⁺ conduzindo a uma infeção sistémica.⁵⁰

O papel das CD na disseminação do vírus pode-se dividir em dois mecanismos:

Infecção cis – O vírus interage com o receptor e coreceptor CD4 e CCR5, respetivamente, infectando as CD da mucosa. Os virões libertados pelas CD podem então infectar os linfócitos T CD4⁺ por sinapse imunológica.⁵¹

Infecção trans (responsável pela maioria das infeções *in vivo*) – As partículas virais podem ser interiorizadas pelas CD ou ligadas à sua superfície, de ambas as formas os viriões mantêm-se infecciosos até atingirem uma célula suscetível.⁵² Quando interiorizadas as partículas podem ser transferidas, por interação célula-célula, através de uma via exocítica semelhante ao processo de transcitose nas células epiteliais.⁵² As CD maduras são mais eficazes na transferência de partículas virais por este processo, nas CD imaturas as partículas virais são rapidamente degradadas.⁵³ As partículas ligadas à superfície das CD são transmitidas a linfócitos T CD4⁺ mais facilmente que as partículas interiorizadas.⁵⁴

- Células de Langerhans

As CL encontram-se na epiderme e nas mucosas sendo das primeiras células a ter contacto com agentes patogénicos.²² Estas células são classificadas como CD por serem apresentadoras de antígeno, migrarem para os nódulos linfáticos aquando maturação e terem a capacidade de estimular células T.²³ As CL diferem dos outros tipos de CD pela presença de langerina, uma molécula de superfície característica deste tipo celular.²³ A langerina apresenta um domínio com uma elevada afinidade para hidratos de carbono presentes em múltiplos invólucros virais, incluindo o do HIV.⁵⁵ Para além da sua capacidade de ligação a agentes patogénicos a langerina também é responsável pela formação de clusters entre CL e CD da submucosa.⁵⁶

Nestas células considera-se que pode haver dois tipos de interação com HIV:

Receptor CD4 e coreceptor CCR5: As CL expressam o receptor CD4 e o coreceptor CCR5. A interação com o HIV através destes receptores leva à fusão do invólucro viral com a membrana plasmática celular, resultando numa infeção produtiva⁵⁷

Langerina: Se a interação com o HIV for feita através da ligação da langerina à gp120 do invólucro viral, esta resulta num *uptake* endocítico do vírus em vez de infeção.⁵⁵ Após endocitose o vírus é encaminhado para grânulos de Birbeck onde é parcialmente degradado.⁵⁶ Pode-se dizer então que a langerina fornece alguma proteção às CL contra o HIV, no entanto isto não acontece na presença de elevadas concentrações de vírus.²³

- Linfócitos T CD4+

Estão presentes nas mucosas um elevado número de linfócitos T CD4+ que expressam o receptor de superfície CCR5 sendo portanto suscetíveis à infeção por HIV.⁵⁸ No entanto a sua suscetibilidade pode variar consoante a sua localização na mucosa, por exemplo, no AGF, os linfócitos T CD4+ presentes no ectocérnix parecem ser mais suscetíveis em relação aos localizados no endocérnix, possivelmente dependente da sua expressão de CCR5.⁵⁹ A capacidade de produção de partículas virais e disseminação depende também do estado de ativação, os linfócitos T CD4+ ativados são permissivos à replicação viral.⁶⁰ Neste caso os fatores inflamatórios são importantes por serem responsáveis pelo recrutamento e ativação dos linfócitos T CD4+ nas mucosas.⁶¹

- Macrófagos

Os macrófagos têm um papel fundamental na transmissão, estabelecimento e persistência da infecção por HIV.⁴⁸ O seu papel na transmissão é avaliado pela sua presença nos fluidos corporais que transmitem o HIV como o sêmen, fluido cervical e colostro.⁶² Ao nível da mucosa estes encontram-se na zona sub-epitelial sendo infetados após a translocação do vírus através do epitélio.⁶² Os macrófagos são responsáveis pela transmissão local do vírus aos linfócitos T CD4⁺ por se fundirem com estes, levando a um aumento de linfócitos T CD4⁺ infetados e subsequente depleção.⁶³ Os macrófagos são importantes reservatórios devido à sua longevidade, resistência aos efeitos citopáticos e capacidade de evitar as respostas imunitárias do hospedeiro.⁴⁸

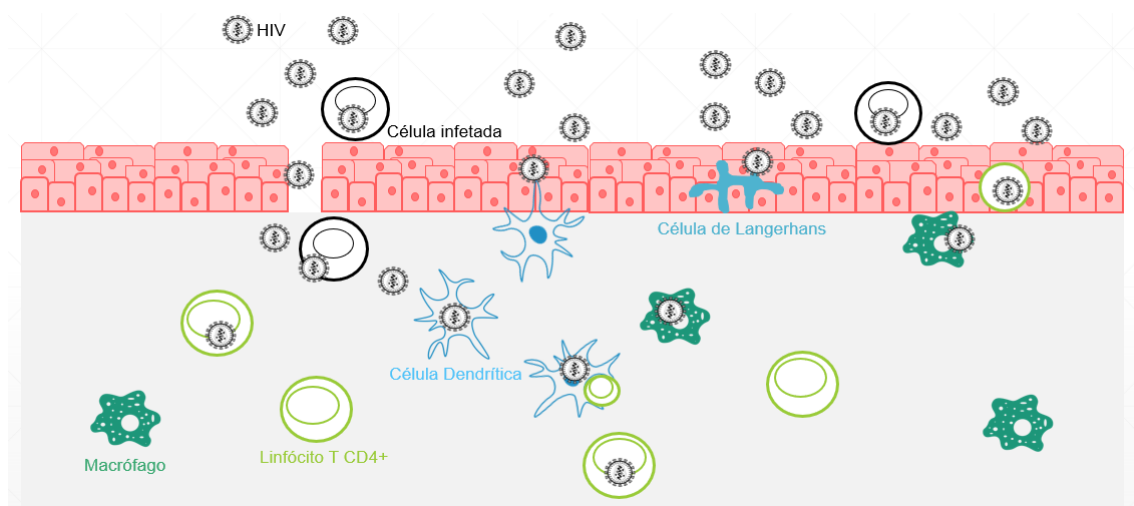


Figura 5 - Esquematização da translocação do HIV através de um epitélio pavimentoso estratificado (Laura Antunes, 2020)

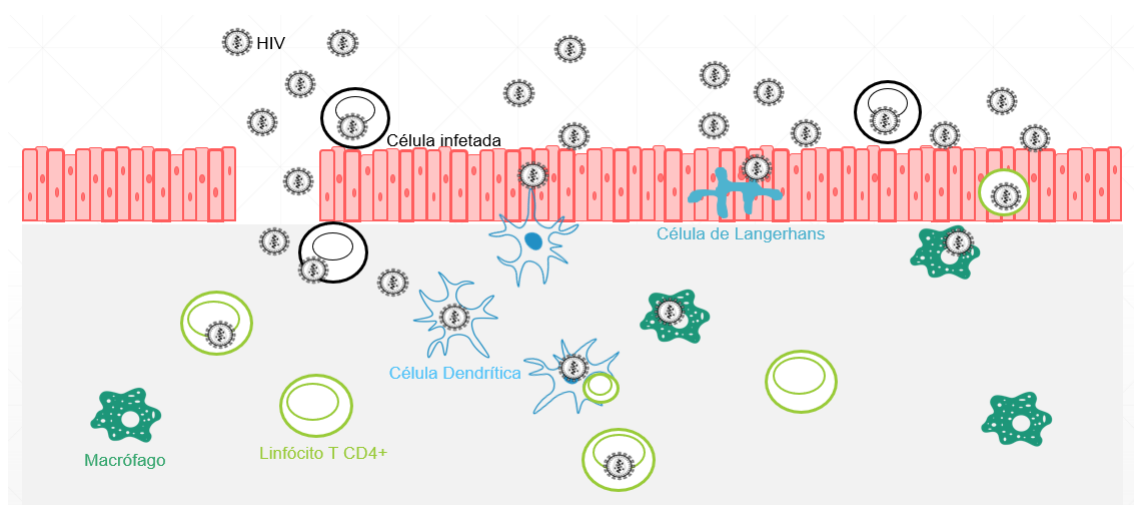


Figura 6 - Esquematização da translocação do HIV através de um epitélio colunar simples (Laura Antunes, 2020)

5. Fatores que Influenciam a Transmissão

Existem diferentes fatores que influenciam a transmissão do HIV, podendo proteger a mucosa, ou aumentar a probabilidade de infecção. Alguns destes fatores são a inflamação da mucosa, a atividade sexual e infecções sexualmente transmissíveis (IST) e a microbioma das mucosas.²⁶

- **Inflamação da mucosa**

Uma resposta inflamatória é maioritariamente iniciada pelas células do epitélio, de modo a serem libertados fatores antimicrobianos, AMPs e citocinas que irão estimular uma resposta imunitária.²⁶ A cascata inflamatória pode ser crucial para o estabelecimento de uma infecção viral produtiva.⁴⁸ Uma elevada concentração de defensinas na superfície da mucosa está associada a um maior risco de infecção por HIV, possivelmente por exacerbação do risco e recrutamento e ativação de células-alvo tornando-as suscetíveis.⁶⁴ Níveis elevados de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias também estão associadas com o aumento da taxa de transmissão de HIV.⁶⁵

Por outro lado, uma baixa inflamação e ativação imunitária expressa-se numa diminuição de expressão genómica de linfócitos T CD4+ sistemicamente e numa diminuição e citocinas/quimiocinas ao nível da mucosa.⁶⁶ O resultado será um decréscimo na disponibilidade e ativação de células-alvo, associado a uma menor taxa de infecção por HIV.

Alterações na composição do proteoma das mucosas pode também influenciar a transmissão. Por exemplo, o aumento de concentração de serpinas, elafina e outras anti proteases está associado com uma diminuição na transmissão, por serem fatores essenciais no controlo e redução da resposta inflamatória.⁶⁷

- **Atividade Sexual e Infecções Sexualmente Transmissíveis**

A atividade sexual resulta num aumento de inflamação na mucosa, o que leva a uma maior suscetibilidade à infecção por HIV.²⁶ O ato sexual pode resultar em microlacerações na superfície da mucosa que irão iniciar processos de regeneração por aumento da vascularidade, recrutamento de células imunitárias e aumento de citocinas e proteínas.⁶⁸

O sémen apresenta um pH básico que vai aumentar o pH da mucosa vaginal podendo alterar a camada de muco protetor. A exposição da mucosa ao sémen está também associada com um aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8 e IL-1), de linfócitos T CD4+ e macrófagos.⁶⁹

A presença de coinfeções pode ser um fator que aumenta a suscetibilidade a infecção por HIV, devido ao aumento de células-alvo como os linfócitos T CD4+ e CD nas mucosas e possível perturbação da mucosa. Existem evidências de que a infecção por vírus Herpes Simplex tipo 2 (HSV-2) e vírus do Papiloma Humano (HPV) levam a um aumento do risco de infecção por HIV.⁷⁰

Na mucosa anal as coinfeções podem resultar em proctite, que levará a perturbações no epitélio, inflamação e ulceração da mucosa. Logo, irão contribuir para uma maior suscetibilidade a infecção por HIV.⁷¹

- Microbioma

As alterações no microbioma das mucosas estão associadas a um aumento risco de infecção por HIV.²⁶

No caso de Vaginose Bacteriana (VB) há um aumento na suscetibilidade à infecção de até 60%.⁷² Os *Lactobacillus* spp. são a espécie de bactérias predominante no microbioma vaginal. Estas estão associadas à proteção da mucosa, logo protegem contra a transmissão do HIV.⁷³ Na VB, as espécies do género *Lactobacillus* encontram-se substituídos por outras espécies de bactérias tais como a *Gardnerella* spp., *Atopobium* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., entre outras.⁷² A presença destas espécies leva ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e estão também associadas ao desenvolvimento de cervicite que leva ao aumento do recrutamento de linfócitos T.⁷⁴

Embora se saiba que a infecção por HIV causa alterações na flora intestinal, o seu papel na transmissão de HIV ainda não é certo.⁷⁵

- Ciclo Hormonal

O ciclo hormonal pode ser responsável pelo aumento do risco de transmissão de HIV, dado que o estradiol e a progesterona regulam as células epiteliais, CD, linfócitos T, entre outras.⁴⁶ A espessura do epitélio AGF depende maioritariamente das concentrações de estradiol, baixos valores desta hormona em conjunto com elevados valores de

progesterona levam a uma diminuição na espessura do epitélio tornando-o mais suscetível à infecção.⁷⁶ A composição e quantidade de muco produzido também varia ao longo do ciclo menstrual.⁷⁷

Conclusão e Perspetivas Futuras

A infeção através das mucosas sexuais é a principal via de transmissão do HIV. Atualmente o método mais eficaz na prevenção deste tipo de transmissão é o uso de preservativo. No entanto seria interessante explorar a possibilidade de utilização de virucida tópicos como profilaxia de pré-exposição (PrEP)⁷⁸, nos casos em que não há possibilidade de utilização do preservativo, ou no caso de o parceiro não seja recetivo à utilização do mesmo, podendo ser utilizados tanto na mucosa vaginal como na anal e peniana.

As vantagens dos virucidas tópicos em relação ao uso de uma PrEP por via oral passam por⁷⁹:

- Segurança: absorção local, baixa absorção a nível sistémico, fácil de descontinuar em caso de efeitos adversos.
- Facilidade de utilização: pode ser aplicado pelo próprio utilizador, baixo/nenhum impacto na atividade sexual.
- Possivelmente de baixo custo: por apresentar níveis baixos de concentração de substância ativa.
- Privacidade: a aplicação pode ser feita à priori, em privado.

O risco de transmissão do HIV é superior de homem para mulher do que de mulher para homem.³² E dado que o uso de preservativo não depende diretamente da mulher, este método de profilaxia pode tornar-se muito vantajoso.

Inicialmente, os microbicidas testados eram geles com moléculas sem atividade específica contra o HIV, sendo que nenhuma das formulações testadas provou ter eficácia na prevenção da transmissão do HIV.⁸⁰ Em 2010 surgiu um gel com 1% de tenofovir que trouxe esperança ao uso de virucidas tópicos, dado que provou diminuir o risco de transmissão do HIV por 39%.³² No entanto, o estudo deste gel não foi continuado.

Em 2016 surgiu um anel vaginal com dapivirine, que demonstrou poder ir até valores de 75-92% de proteção, tendo em conta a aderência ao produto.⁸¹ A 24 de julho de 2020 a Agência Europeia do Medicamento aprovou o anel de dapivirine para prevenção do HIV em mulheres.⁸²

Conclui-se assim que a necessidade do estudo da transmissão do HIV pelas mucosas sexuais continua, bem como o desenvolvimento de estratégias para a sua prevenção.

Bibliografia

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Undef&id=12721&lvl=3&srchmode=1&keep=1&unlock>. Consultado a (08/08/2020)
2. Advisory G, Blood C, Blut A, Assessment S. Human immunodeficiency virus reviews. *AJIC Am J Infect Control*. 1992
3. Vijayan KV, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections. *Front Immunol*. 2017
4. Davenport YW, West AP, Bjorkman PJ. Structure of an HIV-2 gp120 in Complex with CD4. *J Virol*. 2016
5. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011
6. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol*. 2005
7. Turner, Brian G. ; Summers MF. Structural biology of HIV. *Adv HIV-1 Assem Release*. 1999
8. Freed EO. HIV-1 replication. *Somat Cell Mol Genet*. 2001
9. De Marco A, Kräusslich HG, Briggs JAG. Structural biology of HIV assembly. *Adv HIV-1 Assem Release*. 2013
10. Engelma, Alan; Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol*. 2013
11. Nisole S, Saïb A. Early steps of retrovirus replicative cycle. *Retrovirology*. 2004
12. Komano J, Futahashi Y, Urano E, et al. The interaction of HIV-1 with the host factors. *Jpn J Infect Dis*. 2005
13. Pu, Wang, Xu, Lu, Jiang. Development of Protein- and Peptide-Based HIV Entry Inhibitors Targeting gp120 or gp41. *Viruses*. 2019
14. Vaishnav YN, Wong-Staal F. The Biochemistry of AIDS. *Annu Rev Biochem*. 1991
15. Freed EO. HIV-1 Replication. 2002
16. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4 + T Cells: Differentiation and Functions. *Clin Dev Immunol*. 2012

17. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: Cell Binding and Entry. 2012
18. Bour S, Geleziunas R, Wainberg MA. The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. *Microbiol Rev.* 1995
19. Cassol E, Alfano M, Biswas P, Poli G. Monocyte-derived macrophages and myeloid cell lines as targets of HIV-1 replication and persistence. *J Leukoc Biol.* 2006
20. Carter CA, Ehrlich LS. Cell biology of HIV-1 infection of macrophages. *Annu Rev Microbiol.* 2008
21. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: Development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2009
22. van den Berg LM, Geijtenbeek TBH. Antiviral Immune Responses by Human Langerhans Cells and Dendritic Cells in HIV-1 Infection. 2012
23. Botting RA, Rana H, Bertram KM, et al. Langerhans cells and sexual transmission of HIV and HSV. *Rev Med Virol.* 2017
24. Collman RG, Perno C-F, Crowe SM, Stevenson M, Montaner LJ. HIV and cells of macrophage/dendritic lineage and other non-T cell reservoirs: new answers yield new questions. *J Leukoc Biol.* 2003
25. Real F, Bomsel M. HIV infection of the genital mucosa in Women. *Medecine/Sciences.* 2019
26. Burgener A, McGowan I, Klatt NR. HIV and mucosal barrier interactions: Consequences for transmission and pathogenesis. *Curr Opin Immunol.* 2015
27. Anderson DJ, Marathe J, Pudney J. The Structure of the Human Vaginal Stratum Corneum and its Role in Immune Defense. *Am J Reprod Immunol.* 2014
28. Tugizov S. Human immunodeficiency virus-associated disruption of mucosal barriers and its role in HIV transmission and pathogenesis of HIV/AIDS disease. *Tissue Barriers.* 2016
29. McCoombe SG, Short R V. Potential HIV-1 target cells in the human penis. *Aids.* 2006
30. Szabo R, Short R V. How does male circumcision protect against HIV infection ? 2000
31. Ronald S. Veazey, MaryAnn DeMaria LVC, Daniel E. Shvetz, Douglas R. Pauley HLK, Michael Rosenzweig, R. Paul Johnson RCD,

- Lackner AA. Gastrointestinal Tract as a Major Site of CD4+ T Cell Depletion and Viral Replication in SIV Infection. 1998
32. Denis M. Tebit, Nicaise Ndembi, Aaron Weinberg and MEQ-M. Mucosal Transmission of Human Immunodeficiency Virus. 2013
33. Pragna Patel, Craig B. Borkowf, John T. Brooks, Arielle Lasry, Amy Lansky and JM. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *Physiol Behav*. 2015
34. Edwards S, Carne C. Oral sex and the transmission of viral STIs Review. 1998
35. Coovadia HM, Coutoudis A. HIV , infant feeding , and survival : old wine in new bottles , but brimming with promise. 2007
36. Venkataraman N, Cole AL, Svoboda P, Pohl J, Cole AM. Cationic Polypeptides Are Required for Anti-HIV-1 Activity of Human Vaginal Fluid. *J Immunol*. 2005
37. Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol*. 2008
38. Bao J, Pan G, Poncz M, Wei J, Ran M, Zhou Z. Serpin functions in host-pathogen interactions. *PeerJ*. 2018
39. Shukair SA, Allen SA, Cianci GC, et al. Human cervicovaginal mucus contains an activity that hinders HIV-1 movement. *Mucosal Immunol*. 2013
40. T, HOMAS, Q C, et al. Viral Load and Hetersexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. 2000
41. Sheean et al. 2013. Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *Bone*. 2008
42. Barreto-de-Souza V, Arakelyan A, Margolis L, Vanpouille C. HIV-1 Vaginal Transmission: Cell-Free or Cell-Associated Virus? *Am J Reprod Immunol*. 2014
43. Kolodkin-Gal D, Hulot SL, Koriath-Schmitz B, et al. Efficiency of Cell-Free and Cell-Associated Virus in Mucosal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Simian Immunodeficiency Virus. *J Virol*. 2013
44. Lai AL, Millet JK, Daniel S, Freed JH, Whittaker GR. Antiviral Mechanisms of Human Defensins. *Lancet*. 2020
45. Maher D, Wu X, Schacker T, Horbul J, Southern P. HIV binding,

- penetration, and primary infection in human cervicovaginal tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005
46. Gonzalez SM, Aguilar-Jimenez W, Su RC, Rugeles MT. Mucosa: Key interactions determining sexual transmission of the HIV infection. *Front Immunol*. 2019
 47. Tugizov SM, Herrera R, Veluppillai P, et al. HIV is inactivated after transepithelial migration via adult oral epithelial cells but not fetal epithelial cells. 2012
 48. Ruizhong Shen, Holly E. Richter and PDS. Interactions between HIV-1 and Mucosal Cells in the Female Reproductive Tract. *Bone*. 2008
 49. Hladik F, Sakchalathorn P, Ballweber L, et al. Initial Events in Establishing Vaginal Entry and Infection by Human Immunodeficiency Virus Type-1. 2007
 50. Cameron PU, Freudenthal PS, Barker JM, Gezelter S, Inaba K, Steinman RM. Dendritic Cells Exposed to Human Immunodeficiency Virus Type-1 Transmit a Vigorous Cytopathic Infection to CD4 + T Cells. 1992
 51. Pena-Cruz V, Agosto LM, Akiyama H, et al. HIV-1 replicates and persists in vaginal epithelial dendritic cells. *J Clin Invest*. 2018
 52. Kwon DS, Gregorio G, Bitton N, Hendrickson WA, Littman DR. DC-SIGN-Mediated Internalization of HIV Is Required for Trans - Enhancement of T Cell Infection. 2002
 53. Turville SG, Santos JJ, Frank I, et al. Immunodeficiency virus uptake , turnover , and 2-phase transfer in human dendritic cells. 2004
 54. Cavois M, Neidleman J, Kreisberg JF, Greene WC. In Vitro Derived Dendritic Cells trans -Infect CD4 T Cells Primarily with Surface-Bound HIV-1 Virions. 2007
 55. Nasr N, Lai J, Botting RA, et al. Inhibition of Two Temporal Phases of HIV-1 Transfer from Primary Langerhans Cells to T Cells: The Role of Langerin. *J Immunol*. 2014
 56. Thépaut M, Valladeau J, Nurisso A, et al. Structural studies of Langerin and Birbeck granule: A macromolecular organization model. *Biochemistry*. 2009
 57. Kawamura T, Gulden FO, Sugaya M, et al. R5 HIV productively infects langerhans cells, and infection levels are regulated by compound CCR5 polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003
 58. McKinnon LR, Nyanga B, Chege D, et al. Characterization of a

- Human Cervical CD4 + T Cell Subset Coexpressing Multiple Markers of HIV Susceptibility . *J Immunol.* 2011
59. Lingala SM, Ghany MGMMhs. Phenotype and Susceptibility to HIV-infection of CD4+ Th17 Cells in the Human Female Reproductive Tract. 2016
 60. Hinterberg K, Mattei D, Wellems TE, et al. Sexual Transmission and Propagation of SIV and HIV in Resting and Activated CD4+T Cells. 1999
 61. Kaul R, Prodger J, Joag V, et al. Inflammation and HIV Transmission in Sub-Saharan Africa. 2015
 62. Booiman T, Kootstra NA, Cobos-jime V. Macrophages and HIV-1. 2011
 63. Garaci E, Aquaro S, Lapenta C, et al. Anti-nerve growth factor Ab abrogates macrophage- mediated HIV-1 infection and depletion of CD4 % T lymphocytes in hu-SCID mice. 2003
 64. Levinson P, Kaul R, Kimani J, et al. Levels of innate immune factors in genital fluids : association of alpha defensins and LL-37 with genital infections and increased HIV acquisition. 2009
 65. Masson L, Passmore JS, Liebenberg LJ, et al. Genital Inflammation and the Risk of HIV Acquisition in Women. 2015
 66. Lajoie J, Juno J, Burgener A, et al. A distinct cytokine and chemokine profile at the genital mucosa is associated with HIV-1 protection among HIV-exposed seronegative commercial sex workers. 2012
 67. Iqbal SM, Ball TB, Levinson P, et al. Elevated elafin / trappin-2 in the female genital tract is associated with protection against HIV acquisition. 2009
 68. Punchard NA, Whelan CJ, Adcock I. *Journal of Inflammation.* 2004
 69. Council OD, Swanson MD, Spagnuolo RA, Wahl A, Garcia JV. Role of Semen on Vaginal HIV-1 Transmission and Maraviroc Protection. 2015
 70. Rebbapragada A, Wachihi C, Pettengell C, et al. Negative mucosal synergy between Herpes simplex type 2 and HIV in the female genital tract. 2007
 71. Bissessor M, Fairley pCK, Read T, Denham pI, Bradshaw pC, Chen M. The Etiology of Infectious Proctitis in Men Who Have Sex With Men Differs According to HIV Status. 2013

72. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Jennifer S. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: A meta-analysis of published studies. 2009
73. Borgdorff H, Tsivtsivadze E, Verhelst R, et al. Lactobacillus - dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV / STI prevalence and genital HIV viral load in African women. 2014
74. Rebbapragada A, Howe K, Wachihi C, et al. Bacterial Vaginosis in HIV-Infected Women Induces Reversible Alterations in the Cervical Immune Environment. 2008
75. Vujkovic-cvijin I, Section MI, Disease I, Francisco S, Francisco S. HIV and the gut microbiota: composition, consequences, and avenues for amelioration. 2020
76. Rodriguez-Garcia M, Patel M V., Wira CR. Innate and adaptive anti-HIV immune responses in the female reproductive tract. *J Reprod Immunol*. 2013
77. Grande G, Milardi D, Vincenzoni F, et al. Proteomic characterization of the qualitative and quantitative differences in cervical mucus composition during the menstrual cycle. *Mol Biosyst*. 2015
78. Karim SSA, Passmore JAS, Baxter C. The microbiome and HIV prevention strategies in women. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018
79. Shattock RJ, Rosenberg Z. Microbicides: Topical prevention against HIV. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012
80. Baeten JM, Hendrix CW, Hillier SL. Topical Microbicides in HIV Prevention: State of the Promise. *Annu Rev Med*. 2020
81. Ogretmen B. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *Physiol Behav*. 2019
82. [https://www.who.int/news/item/24-07-2020-european-medicines-agency-\(ema\)-approval-of-the-dapivirine-ring-for-hiv-prevention-for-women-in-high-hiv-burden-settings](https://www.who.int/news/item/24-07-2020-european-medicines-agency-(ema)-approval-of-the-dapivirine-ring-for-hiv-prevention-for-women-in-high-hiv-burden-settings).