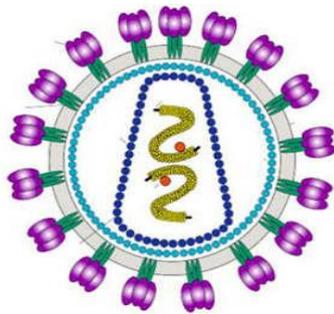


**UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

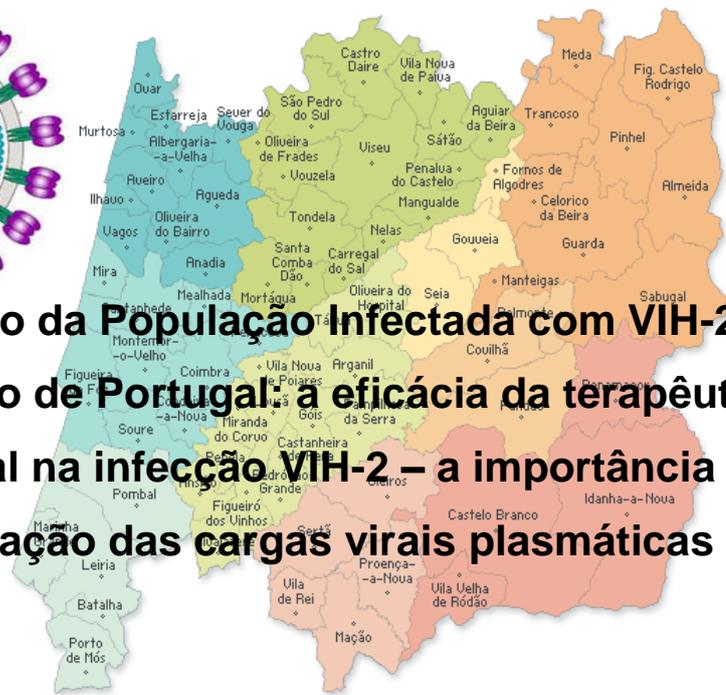
**FACULDADE DE MEDICINA**

**Mestrado em Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA):  
Da Prevenção à Terapêutica**

**TESE**



**Caracterização da População Infectada com VIH-2 da  
Região Centro de Portugal: a eficácia da terapêutica  
anti-retroviral na infeção VIH-2 – a importância da  
monitorização das cargas virais plasmáticas**



**Carla Marisa Antunes Rodrigues**

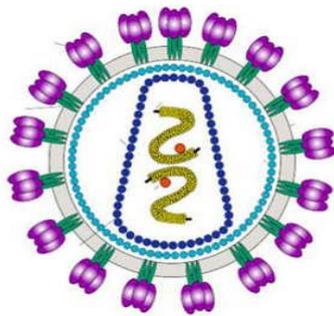
**COIMBRA, 2009**

**UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

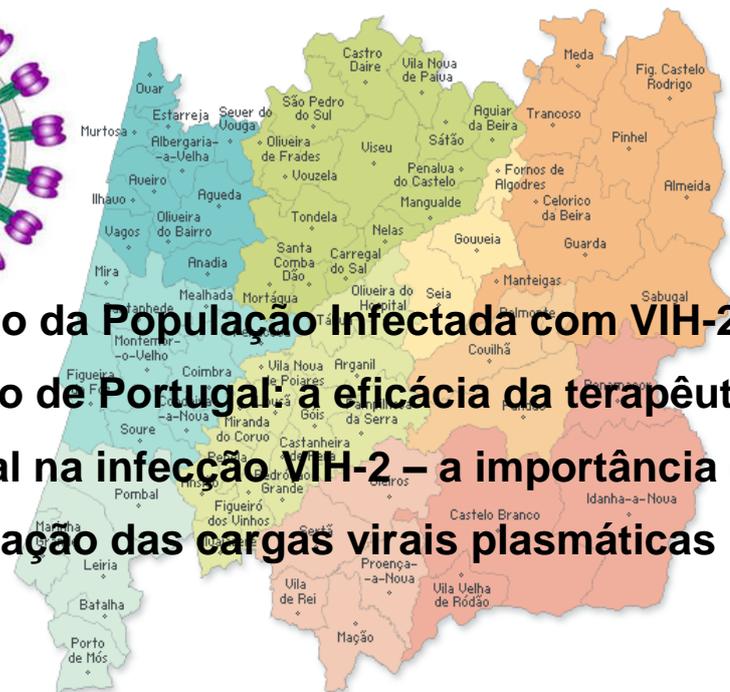
**FACULDADE DE MEDICINA**

**Mestrado em Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA):  
Da Prevenção à Terapêutica**

**TESE**



**Caracterização da População Infectada com VIH-2 da  
Região Centro de Portugal: a eficácia da terapêutica  
anti-retroviral na infeção VIH-2 – a importância da  
monitorização das cargas virais plasmáticas**



**Carla Marisa Antunes Rodrigues**

Dissertação de Mestrado em Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA): Da Prevenção à Terapêutica, apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e realizada sob a orientação do Professor Doutor Vítor Duque e co-orientação do Professor Doutor António Meliço Silvestre.

**COIMBRA, 2009**

*“O mais importante da vida não é a situação em que estamos, mas a direcção para a qual nos movemos”.*

(Oliver Wendell Holmes)

**Dedicatória:**

Dedicamos este trabalho ao Artur, pelo apoio incondicional nos momentos de cansaço, por nunca nos deixar desistir e pelo consentimento da nossa ausência...

## **AGRADECIMENTOS:**

Ao Senhor Professor Doutor Vítor Duque, pela sua disponibilidade, pela pertinência das suas críticas e sugestões, pela partilha de saberes e acima de tudo pela paciência, apoio e amizade demonstrado ao longo desta caminhada;

Ao Senhor Professor Doutor António Meliço Silvestre, pela disponibilidade, encorajamento e simpatia demonstrados;

À Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Comissão de Ética Para a Saúde dos Hospitais da Universidade de Coimbra e da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Coimbra, assim como dos respectivos Conselhos de Administração, por terem autorizado a realização deste trabalho;

Ao Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra: Professor Doutor José Saraiva da Cunha, e ao Director do Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar de Coimbra: Dr. António Vieira;

Ao Dr. João Vaz Pereira pela disponibilidade, ajuda e empatia com que nos recebeu no Laboratório de Virologia, facilitando o processo de recolha de dados;

À Dra. Mariana Rocha, secretária clínica do Hospital de Dia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pela disponibilidade e ajuda na obtenção dos consentimentos informados;

À Enfermeira Beatriz Pais, à Fernanda, à Judite e à São pela ajuda preciosa na recolha de dados e obtenção dos consentimentos, pela sua amizade, apoio e pelas gargalhadas que nos proporcionaram nos momentos mais complicados;

A todos os nossos colegas do Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar de Coimbra, pelo apoio na realização desta tese. Em especial à Sarinha por todos os momentos de desabafo e partilha;

A todos os médicos que directa ou indirectamente contribuíram para a realização desta tese e a todos os indivíduos infectados pelo VIH-2 que aceitaram participar neste estudo, pela sua preciosa e imprescindível contribuição, sem a qual este estudo não teria sido realizado;

A todas as pessoas que de alguma forma colaboraram para que este trabalho fosse uma realidade;

À nossa família, em especial à nossa mãe que nunca nos deixou desistir, aos nossos amigos e em especial ao Artur, por todo o apoio incondicional que sempre deram e por terem sempre acreditado que conseguiríamos.

A todos queremos deixar o nosso Muito Obrigada.

## **SIGLAS**

**3TC** – Lamivudina

**ABC** – Abacavir

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**AMP** – Amprenavir

**ARN** – Ácido ribonucleico

**ARV** – Anti-retroviral

**ATV** – Atazanavir

**AZT** – Zidovudina

**CDC** – Centers for Disease Control and Prevention

**CHC** – Centro Hospitalar de Coimbra

**CV** – Carga viral

**CVEDT** – Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis

**d4T** – Estavudina

**ddl** – Didanosina

**EUA** – Estados Unidos da América

**EFV** – Efavirenze

**ELISA** – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**FDA** – Food and Drug Administration

**FTC** – Emtricitabina

**HAART** – Highly active anti-retroviral therapy (terapêutica anti-retroviral de alta eficácia)

**HUC** – Hospitais da Universidade de Coimbra

**HTLV-III** – *Human T-Cell Leukemia Virus Type III*

**IC50** – Concentração necessária para inibir 50% da replicação viral

**IO** – Infecção oportunista

**IP** – Inibidor da protease

**KS** – Sarcoma de Kaposi

**LAV** – *Lymphadenopathy-associated vírus*

**LPV** – Lopinavir

**MMWR** – Morbidity and Mortality Weekly Report

**NFV** – Nelfinavir

**NITR** – Nucleósido/nucleotídeo inibidor da transcriptase inversa

**NNITR** – Não nucleósido inibidor da transcriptase inversa

**NUTS II** – Unidade Territorial para Fins Estatísticos de Nível II

**NVP** – Nevirapina

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**PCP** – *Pneumocystis carinii* (agora *P jiroveci*) pneumonia

**PCR** – Polymerase Chain Reaction

**RTV** – Ritonavir

**SIDA** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**SQV** – Saquinavir

**TARV** – Terapêutica anti-retroviral

**TDF** – Tenofovir

**TDM** – Therapeutic drug monitoring (monitorização sérica dos fármacos)

**VIS** – Vírus da imunodeficiência dos símios

**VHB** – Vírus da Hepatite B

**VHC** – Vírus da Hepatite C

**VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana

## RESUMO

**Objectivos:** Este estudo de investigação teve como objectivo, caracterizar a população infectada pelo VIH-2 na Região Centro, demonstrar a importância da monitorização das cargas virais plasmáticas nesta população como factor predictor da eficácia ou falência da terapêutica.

**Métodos:** Participaram neste estudo 31 indivíduos infectados pelo VIH-2 das Consultas de Hospital de Dia de Infeciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e do Centro Hospitalar de Coimbra. Depois de dado o consentimento informado, procedeu-se ao levantamento dos dados sócio-demográficos, clínicos e imunológicos, que constam no processo clínico dos indivíduos em estudo através do preenchimento de um formulário.

**Resultados:** Do estudo analítico realizado obtivemos os seguintes resultados: Os indivíduos seropositivos pelo VIH-2 são na sua maioria homens (58,1%). A média de idades dos indivíduos em estudo foi de 56 anos. A maioria dos indivíduos tinha entre 40 a 50 anos, quando foi feito o diagnóstico, com uma média de idades de 46 anos. São essencialmente caucasianos, residentes nos concelhos de Leiria e Coimbra. São maioritariamente casados. A via heterossexual, foi a via predominante na categoria de transmissão. Dos 31 indivíduos, 32,3% não tem parceiro seropositivo. Estabeleceu-se uma relação causal entre a via de contágio – heterossexual e ter parceiro seropositivo em 5 casos. Os testes de diagnóstico foram na sua maioria pedidos em análises de rotina.

A maioria dos indivíduos está em Estádio 1 e Estádio 2 da classificação do CDC. Dos 31 indivíduos, a maioria, 19 casos (61,3%) estava a fazer medicação. O esquema terapêutico mais frequente foi a associação de 2 INTRs com 1 IP potenciado (11 casos). Os indivíduos sem terapêutica apresentaram sempre cargas virais <250 cópias/ml e contagens de linfócitos T CD4+ >500 células/mm<sup>3</sup>. Verificamos a existência de uma correlação negativa/inversa fraca, com pouco significado em termos de distribuição

estatística, entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+. Entre a toma da medicação anti-retroviral e as cargas virais plasmáticas, verificamos a existência de uma correlação negativa/indirecta, sustentada no tempo. Não verificamos a existência de correlação positiva entre a toma da medicação anti-retroviral e a contagem de linfócitos T CD4+, como seria de esperar.

**Conclusões:** Apesar das limitações do estudo, concluímos que a monitorização das cargas virais é um importante marcador de prognóstico de progressão para SIDA e de falência terapêutica devendo fazer parte do seguimento dos indivíduos infectados por VIH-2, em associação com as contagens de linfócitos T CD4+.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** These research aimed to characterize the population infected with HIV-2 in the central region of Portugal, demonstrate the importance of monitoring plasma viral loads in this population as a factor predictive of efficacy or treatment failure.

**Methods:** The sample consisted of 31 individuals infected with HIV-2 follow-up consultation in infectious diseases of the Hospitais da Universidade de Coimbra and Centro Hospitalar de Coimbra. After given informed consent, proceeded with the survey of socio-demographic, clinical and immunological, which appear in the clinical study of individuals by completing a form.

**Results:** From the analytical study carried out, we had the following results: The HIV-positive individuals with HIV-2 are mostly men (58.1%). The average age of study subjects was 56 years. Most people had between 40 to 50 years, when he was diagnosed with a mean age of 46 years. They are mainly Caucasian, living in the districts of Leiria and Coimbra. They are mostly married. The heterosexual contact was the predominant route in the category of transmission. Of the 31 individuals, 32.3% have no HIV-positive partner. It established a causal relationship between the route of infection - straight and partner HIV positive in 5 cases. Diagnostic tests were mostly requests for routine analysis. Most people are in Phase 1 and Phase 2 of the CDC classification. Of the 31 individuals, most, 19 cases (61.3%) was doing therapy. The most common regimen was the combination of 2 NITRs with 1 boosted PI (11 cases). Individuals without therapy consistently showed viral loads <250 copies / ml and counts of CD4 +> 500 cells/mm<sup>3</sup>. We verified the existence of a negative / inverse weak, with little meaning in terms of statistical distribution of viral loads and the count of CD4 + T lymphocytes. Between taking the antiretroviral medication and plasma viral loads, verify the existence of a negative / indirect, sustained over time. We do not verify the existence of

positive correlation between taking the antiretroviral medication and the count of CD4 + T cells, as expected.

**Conclusions:** Despite the limitations of the study concluded that monitoring of viral loads is an important prognostic marker of progression to AIDS and treatment failure, and should be part of the action of individuals infected with HIV-2 in combination with the counts of CD4 + .

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1 –</b> Representação do genoma do VIH-2 .....	29

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	<b>Pág.</b>
<b>Gráfico 1</b> – Distribuição por Grupo Etário .....	87
<b>Gráfico 2</b> – Distribuição por Local de Residência .....	89
<b>Gráfico 3</b> – Distribuição por Profissão .....	89
<b>Gráfico 4</b> – País de Contágio .....	90
<b>Gráfico 5</b> – Ano de Diagnóstico .....	91
<b>Gráfico 6</b> – Distribuição por Idade de Diagnóstico .....	92
<b>Gráfico 7</b> – Distribuição por Anos de Seropositividade .....	93
<b>Gráfico 8</b> – Distribuição de acordo com o Motivo do Teste de Diagnóstico .....	94
<b>Gráfico 9</b> – Distribuição de acordo com Tipo de Profilaxia .....	97
<b>Gráfico 10</b> – Associações Terapêuticas .....	98
<b>Gráfico 11</b> – Contagem de Linfócitos T CD4 + Inicial dos Indivíduos em Tratamento .....	100
<b>Gráfico 12</b> – Contagem de Linfócitos T CD4 + dos Indivíduos em Tratamento Após Iniciar TARV .....	101
<b>Gráfico 13</b> – Última Contagem de Linfócitos T CD4 + dos Indivíduos em Tratamento .....	101

## ÍNDICE DE TABELAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabela 1</b> – Sistema de Classificação de CDC para Adultos e Adolescentes infectados pelo VIH .....	52
<b>Tabela 2</b> – CDC Sistema de classificação: Categoria B – Manifestações, sintomático, não A ou C .....	53
<b>Tabela 3</b> – CDC Sistema de classificação: Categoria C – SIDA: Doença Indicadora .....	54
<b>Tabela 4</b> – OMS estadiamento clínico do HIV / SIDA para Adultos e Adolescentes .....	55
<b>Tabela 5</b> – Sistema de Classificação de CDC para Adultos e Adolescentes infectados pelo VIH – 2008 .....	57
<b>Tabela 6</b> – Doenças definidoras de SIDA .....	58
<b>Tabela 7</b> – Idade .....	86
<b>Tabela 8</b> – Distribuição por Raça .....	87
<b>Tabela 9</b> – Distribuição por Sexo .....	88
<b>Tabela 10</b> – Distribuição por Estado Civil .....	88
<b>Tabela 11</b> – Distribuição por Via de Transmissão .....	90
<b>Tabela 12</b> – Distribuição por Idade de Diagnóstico .....	91
<b>Tabela 13</b> – Anos de Seropositividade .....	92
<b>Tabela 14</b> – Distribuição de acordo com o Motivo do Teste de Diagnóstico .....	93
<b>Tabela 15</b> – Distribuição de acordo com a seropositividade do Parceiro ..	94
<b>Tabela 16</b> – Distribuição de acordo com a Classificação do CDC .....	95
<b>Tabela 17</b> – Distribuição de acordo com o Estado Serológico .....	95

<b>Tabela 18</b> – Distribuição de acordo com a Terapêutica Anti-retroviral .....	97
<b>Tabela 19</b> – Cargas Virais dos Indivíduos em Tratamento Antes de Iniciar TARV .....	98
<b>Tabela 20</b> – Cargas Virais dos Indivíduos em Tratamento Após Início de TARV .....	99
<b>Tabela 21</b> – Última Carga Viral dos Indivíduos em Tratamento .....	100
<b>Tabela 22</b> – Contagem dos linfócitos T CD4+ dos indivíduos que não fizeram tratamento .....	102
<b>Tabela 23</b> – Distribuição por médias das CV dos Indivíduos que não fizeram tratamento .....	102
<b>Tabela 24</b> – Relação entre a idade do diagnóstico e o sexo .....	103
<b>Tabela 25</b> – Relação entre a idade dos indivíduos e os anos de seropositividade .....	104
<b>Tabela 26</b> – Relação entre o estado civil dos indivíduos infectados e via de transmissão .....	104
<b>Tabela 27</b> – Relação entre a toma da medicação anti-retroviral e as cargas virais plasmáticas .....	105
<b>Tabela 28</b> – Relação entre a toma da medicação anti-retroviral e a contagem de linfócitos T CD4+ .....	105
<b>Tabela 29</b> – Distribuição das cargas virais e das contagens dos linfócitos T CD4+ dos indivíduos que não fizeram tratamento .....	106
<b>Tabela 30</b> – Relação entre a via de contágio e ter parceiro seropositivo ..	107
<b>Tabela 31</b> – Relação entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+, após ter iniciado TARV.....	107
<b>Tabela 32</b> – Relação entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+, na última contagem.....	108

## ÍNDICE

	Pág.
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>CAPÍTULO I – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	23
<b>1 – VIH-2: A HISTÓRIA DE UMA DESCOBERTA</b> .....	24
1.2 – ORIGEM E DIVERSIDADE DO VIH-2 .....	26
1.3 – PARTÍCULA VIRAL E ORGANIZAÇÃO GENÓMICA .....	28
1.4 – EPIDEMIOLOGIA .....	33
<b>1.4.1 – O VIH-2 no resto do Mundo</b> .....	36
<b>1.4.2 – Os números do VIH-2 em Portugal</b> .....	37
1.5 – TRANSMISSÃO DO VIH-2 .....	38
<b>1.5.1 – Transmissão Vertical</b> .....	40
1.6 – RESPOSTA IMUNITÁRIA .....	43
1.7 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	45
1.8 – DIAGNÓSTICO .....	46
1.9 – MONITORIZAÇÃO DA INFECÇÃO VIH-2: A IMPORTÂNCIA DA CARGA VIRAL .....	47
<b>1.9.1 – A técnica: PCR em tempo real</b> .....	48
1.10 – CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO VIH .....	51
1.11 – TERAPÊUTICA ANTI-RETROVIRAL .....	59
<b>1.11.1 – Do AZT aos Inibidores da Integrase: 22 anos de investigação</b> .....	59
<b>1.11.2 – Tratamento do VIH-2</b> .....	65
1.12 – CONTRIBUTO DE OUTROS ESTUDOS .....	70

<b>CAPÍTULO II – METODOLOGIA</b> .....	75
<b>2 – METODOLOGIA</b> .....	76
2.1 – TIPO DE INVESTIGAÇÃO .....	77
2.2 – OBJECTIVOS DA INVESTIGAÇÃO .....	77
2.3 – HIPÓTESES DE INVESTIGAÇÃO .....	78
2.4 – VARIÁVEIS EM ESTUDO .....	79
2.5 – POPULAÇÃO/AMOSTRA .....	80
2.6 – INSTRUMENTO DE COLHEITA DE DADOS .....	82
2.7 – PROCEDIMENTOS FORMAIS ÉTICOS .....	83
2.8 – TRATAMENTO ESTATÍSTICO DE DADOS .....	84
<b>CAPÍTULO III – RESULTADOS</b> .....	85
<b>3 – APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS</b> .....	86
3.1 – ANÁLISE DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS .....	86
<b>3.1.1 – Caracterização Sócio-Demográfica</b> .....	86
<b>3.1.2 – Caracterização Epidemiológica</b> .....	90
<b>3.1.3 – Caracterização Clínica</b> .....	95
3.2 – ANÁLISE INFERENCIAL .....	103
<b>3.2.1 – A idade do diagnóstico varia em função do sexo</b> .....	103
<b>3.2.2. – Os indivíduos com mais idade também têm mais anos de seropositividade</b> .....	104
<b>3.2.3 – A via de transmissão/contágio varia em função do estado civil</b> .....	104
<b>3.2.4 – Há correlação positiva entre a toma da medicação anti-retroviral e as virémias plasmáticas</b> .....	105
<b>3.2.5 – Há correlação positiva entre a toma da medicação anti-retroviral e a contagem de linfócitos T CD4+</b> .....	105

<b>3.2.6 – Os indivíduos sem terapêutica tem cargas virais &lt;250 cópias/ml e contagens de linfócitos T CD4+ &gt;500 células/mm<sup>3</sup> .....</b>	<b>106</b>
<b>3.2.7 – Há associação entre a via de contágio e ter parceiro seropositivo .....</b>	<b>107</b>
<b>3.2.8 – Há correlação negativa entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4 .....</b>	<b>107</b>
<b>CAPÍTULO IV - DISCUSSÃO E CONCLUSÕES .....</b>	<b>109</b>
<b>4 – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>110</b>
<b>4.1 – IMPLICAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>120</b>
<b>4.2 – LIMITAÇÕES E SUGESTÕES PARA FUTURAS INVESTIGAÇÕES .....</b>	<b>121</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>122</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>124</b>
<b>ANEXOS</b>	
<b>ANEXO I – Consentimento Informado</b>	
<b>ANEXO II – Formulário de colheita de dados</b>	
<b>ANEXO III – Autorizações para a realização do estudo</b>	

## INTRODUÇÃO

A infecção VIH/SIDA foi identificada no início dos anos 80 num número reduzido de pessoas e evoluiu em poucos anos para um problema prioritário de saúde pública para a humanidade. Numa escala global, a epidemia de Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) estabilizou, embora com níveis inaceitavelmente elevados de novas infecções e mortes pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Globalmente, houve uma estimativa de 33 milhões (30 a 36 milhões) de pessoas seropositivas em 2007 (UNAIDS, 2008). O número anual de novas infecções pelo VIH desceu de 3.0 milhões (2.6 milhões – 3.5 milhões) em 2001 para 2.7 milhões (2.2 a 3.2 milhões) em 2007.

Em termos globais, 2.0 milhões (1.8 a 2.3 milhões) de pessoas morreram com SIDA em 2007, comparado com uma estimativa de 1.7 milhões (1.5 milhões - 2.3 milhões) em 2001.

A SIDA está associada com a infecção por um retrovírus humano, o VIH. A sua estrutura e acção biológica ficaram a conhecidas no seu essencial entre 1984 e 1986. A epidemia global é dominada pelo VIH tipo 1 (VIH-1), embora o VIH tipo 2 (VIH-2) seja o segundo retrovírus humano ligado à SIDA. Foi identificado em 1985, resultado da cooperação entre investigadores portugueses e franceses. Tal como o VIH-1, este vírus tem origem em África, muito provavelmente na região da Costa do Marfim, tendo a infecção progredido em epidemias localizadas, para as regiões limítrofes, atingindo sobretudo as ex-colónias francesas e portuguesas da África Ocidental. Em países como a Guiné-Bissau, Senegal, Cabo-Verde, Gâmbia, Costa do Marfim e Burkina-Faso, a prevalência da infecção na população geral, embora com tendência decrescente, é superior a 5%. Contrastando com a infecção pelo VIH-1, o pico de idade da população infectada pelo VIH- 2 é maior, situando-se entre os 40 e os 60 anos. A baixa transmissibilidade por via sexual e a baixa mortalidade podem justificar esta diferença.

O VIH-2 tem origem no Vírus da Imunodeficiência dos Símios (VIS), resultando da passagem para o Homem da variante que infecta o macaco "*Cercocebus atys*" (VISsm), enquanto o VIH-1 tem origem na forma infectante do chimpanzé (VIScpz). Do ponto de vista genético o VIH-2 está mais próximo do VIS que do VIH-1. A homologia situa-se entre os 75% e os 80% relativamente ao VIS e apenas de 30% a 60% para o VIH-1.

O diagnóstico de infecção por VIH-2 deve ser apoiado em testes de diferenciação realizados num laboratório acreditado, não esquecendo que, particularmente para o VIH-2, a indetectabilidade da carga viral não exclui o diagnóstico de infecção. A co-infecção por VIH-1 e VIH-2 é rara mas está bem documentada, particularmente em indivíduos oriundos de África Ocidental.

Na avaliação e acompanhamento das pessoas infectadas por VIH-2 devem ser seguidas, de um modo geral, as mesmas recomendações gerais que para o VIH-1. Os principais marcadores biológicos de evolução da infecção e os mais específicos são a carga viral e a contagem de linfócitos T CD4+. A contagem de linfócitos T CD4+ é um marcador imunológico que permite avaliar a cada momento de evolução da infecção o estado imunológico do indivíduo. Serve para determinar a probabilidade do desenvolvimento de infecções oportunistas. A infecção por VIH-1 encontra-se mais bem documentada na literatura médica do que a infecção por VIH-2 dado a primeira apresentar maior impacto em termos epidemiológicos. A carga viral (número de cópias do VIH por milímetro de soro) é um marcador virológico que reflecte a actividade viral num determinado momento de evolução da infecção pelo VIH e é considerado um marcador de prognóstico. Recomenda-se que o seu pedido faça parte da avaliação inicial. Se esta for positiva, deve manter-se a vigilância regular deste parâmetro, tendo atenção especial à evolução dos valores dos linfócitos T CD4+, uma vez que, no contexto da infecção por VIH-2, a presença de virémia detectável de forma mantida antecede geralmente a degradação imunológica. Nos doentes com terapêutica anti-retroviral, a avaliação da carga viral deve seguir as mesmas orientações da infecção por VIH-1.

A eficácia da terapêutica anti-retroviral nas pessoas infectadas por VIH-2 pode ser também comprovada laboratorialmente através da quantificação das cargas

virais plasmáticas, podendo corresponder a um marcador de prognóstico nos doentes infectados com VIH-2.

A escolha do tema da presente dissertação de mestrado prende-se com a necessidade de conhecer e caracterizar a população infectada pelo VIH-2 residente na Região Centro de Portugal.

## OBJECTIVO

Esta investigação tem como objectivo principal caracterizar a população infectada pelo VIH-2 na Região Centro, demonstrando a importância da monitorização das cargas virais plasmáticas nesta população como factor preditor da eficácia ou falência da terapêutica. Não se sabe ao certo quantas pessoas estão infectadas com VIH-2 nesta região do país, assim pretende-se com este trabalho caracterizar a população infectada residente, com acompanhamento médico, em termos sócio-demográficos e epidemiológicos, virológicos e imunológicos (contagem de linfócitos T CD4+) e a resposta à terapêutica.

Estando actualmente ao nosso dispor a possibilidade de quantificar por rotina as cargas virais plasmáticas nos doentes infectados por VIH-2 o que até aqui só acontecia para os doentes infectados por VIH-1, pretendemos com este estudo, mais especificamente, estabelecer uma relação de causa-efeito entre a administração da terapêutica anti-retroviral e a variação das cargas virais plasmáticas.

## FASES DA INVESTIGAÇÃO

Como já referimos anteriormente, com este estudo pretendemos principalmente caracterizar a população infectada pelo VIH-2 na Região Centro, demonstrando a importância da monitorização das virémias plasmáticas nesta população como factor preditor da eficácia ou falência da terapêutica

A realização deste estudo teve início em Setembro de 2007 e terminou em Setembro de 2009. Começou com uma pesquisa bibliográfica aprofundada sobre o tema, que serviu de base à contribuição prática, de seguida elegemos

a Consulta de Hospital de Dia de Infeciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) e do Centro Hospitalar de Coimbra (CHC), onde seleccionámos e estudámos a nossa amostra através da aplicação de um formulário para levantamento dos dados que constavam do processo clínico de cada indivíduo seleccionado para a amostra. Depois de recolhidos os dados passámos à sua análise, tratamento, apresentação e discussão. Finalmente apresentamos as limitações encontradas e damos sugestões para futuras investigações.

## ESTRUTURA DO TRABALHO

O nosso estudo apresenta-se dividido por capítulos. Após a presente introdução onde fazemos um enquadramento teórico do problema em estudo, dos objectivos do trabalho, das fases da investigação e da estrutura da mesma, temos a Revisão Bibliográfica, que corresponde ao nosso Capítulo I. Neste capítulo procedemos ao enquadramento teórico da infecção VIH-2, com uma abordagem sobre a descoberta VIH-2, a sua origem e diversidade, organização genómica, a epidemiologia do VIH-2 no mundo e em Portugal, formas de transmissão, resposta imunitária e manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e por fim alguns estudos empíricos que também sustentaram a nossa revisão bibliográfica. O Capítulo II diz respeito à metodologia, onde abordamos os aspectos fundamentais relacionados com a investigação de campo: justificação do nosso estudo e objectivos, tipo de estudo, população e amostra, instrumentos utilizados, procedimentos, tratamento e análise da informação. O Capítulo III corresponde aos resultados, onde fazemos a análise descritiva e inferencial dos mesmos. O Capítulo IV e último capítulo corresponde às conclusões. Incluímos neste capítulo a discussão dos resultados à luz dos objectivos propostos para o estudo e do enquadramento teórico. Fazemos referência às implicações do estudo, procurando evidenciar os aspectos que nos pareceram mais relevantes deste estudo. Apontamos, ainda, algumas sugestões que emergem da reflexão sobre os desenvolvimentos e resultados obtidos, na perspectiva de fornecer alguns contributos para a investigação nesta área.

**CAPÍTULO I**  
**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

## 1 – VIH-2: A HISTÓRIA DE UMA DESCOBERTA

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), foi reconhecido pela primeira vez como uma nova doença nos Estados Unidos quando os clínicos de Nova York, Los Angeles e São Francisco começaram tratar homens jovens, homossexuais com uma infecção pulmonar grave causado pelo *Pneumocystis carinii* (agora *P jiroveci*) pneumonia (PCP) e com sarcoma de Kaposi (KS), doenças incomuns para os jovens adultos não imunodeprimidos. O primeiro relato na literatura médica que alertou o mundo para esta nova síndrome de imunodeficiência apareceu em Junho de 1981 e foram descritos os quadros clínicos de cinco jovens, homossexuais em Los Angeles com PCP (MMRW, 1981). Em meados de 1982, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicou um relatório de 34 casos de SK e infecções oportunistas (IOs) em haitianos que viviam em diversos estados dos Estados Unidos, nenhum dos quais com comportamento homossexual (MMRW, 1982). Uma semana depois, o CDC relatou PCP entre pessoas com hemofilia.

O VIH foi isolado na França em 1983 por Françoise Barré-Sinoussi no laboratório de Luc Montaignier como “lymphadenopathy-associated vírus” (LAV), (Barre-Sinoussi, 1983), mas só se conseguiu estabelecer a sua relação com VIH em 1984, quando quatro documentos foram publicados por Robert Gallo e seus colaboradores, que o isolaram e designaram de “Human T-Cell Leukemia Virus” Type III (HTLV-III), (Gallo *et al.*, 1984). O vírus também foi isolado em San Francisco em 1984 por Jay Levy, que publicou as suas conclusões alguns meses mais tarde, em 1984 e denominou-o de retrovírus isolado (ARV), (Levy *et al.*, 1984). As três denominações para o vírus aparecem no início da literatura. O Comité Internacional sobre a Taxonomia de Vírus escolheu a designação de vírus da imunodeficiência humana (VIH) em 1986.

Embora a SIDA não tenha sido reconhecida como uma nova síndrome clínica até 1981, os investigadores ao analisar a literatura médica, identificaram casos

que parecem fundamentar a teoria de que os primeiros caso remontam da década de 1950 e 1960, (Huminer, Rosenfeld e Pitlik, 1987). Foram estudados tecidos congelados e amostras séricas de um rapaz de 15 anos negro de St. Louis, que foi hospitalizado em 1968 e que morreu de uma forma agressiva de SK. (Garry et al., 1988). Os seus tecidos e o soro foram positivos em ambos os testes: Western blot e Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Este parece ser o primeiro caso confirmado de infecção pelo VIH nos Estados Unidos. O paciente não tinha história de viagem para fora do país, por isso é provável que outras pessoas nos Estados Unidos foram infectados com o VIH, já nos anos 1960, se não antes.

No início dos anos 80, o Hospital Egas Moniz, de Lisboa, começou a internar pacientes originários da Guiné-Bissau com um quadro clínico de diarreia crónica de etiologia desconhecida. A semelhança com os quadros clínicos e parâmetros biológicos descritos para o LAV/HTLV-III, levaram a equipa do Hospital Egas Moniz a pensar que estavam perante um agente etiológico semelhante. Verificavam-se diferenças no padrão de transmissão: heterossexual e não homossexual e com ausência de comportamentos de toxicod dependência. O SK era pouco frequente, surgindo infecções oportunistas causadas por *Isospora belli* e *Cryptosporidium*. Perante estas incertezas, os soros destes pacientes foram enviados para o laboratório do Prof. Luc Montagnier, do Instituto Pasteur de Paris, a fim de os analisar através da técnica de imunofluorescência indirecta. Como os resultados vieram negativos, nos anos de 1984-85 os médicos do Hospital Egas Moniz continuaram a analisar os soros até terem dados que lhes permitissem fazer novos testes para identificar este novo vírus. Nos finais de 1985, a partir de um trabalho de colaboração entre clínicos, virologistas portugueses e investigadores franceses, foi possível o isolamento, em Paris, de um novo retrovírus a partir do sangue de doentes provenientes da Guiné-Bissau, internados na Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Egas Moniz, o qual denominaram de VIH-2 (Ferreira, 2004).

## 1.2 – ORIGEM E DIVERSIDADE DO VIH-2

A infecção por VIH-2, terá sido a primeira infecção por *lentivírus* com origem nos símios “*Cercocebus atys*”, sendo esta origem zoonótica sustentada em várias categorias de evidências. O VIH-2 é geneticamente mais próximo do Vírus da Imunodeficiência dos Símios (VIS) do que do VIH-1. A sequência dos aminoácidos do VIH-2 tem 75% a 85% de homologia com o VIS<sub>sm</sub> e apenas 30% a 40% de homologia com os produtos codificados pelo gene *env* e 60% de homologia com os produtos codificados pelos genes *gag* e *pol* do VIH-1. As estirpes do VIS<sub>sm</sub> e do VIH-2 são tão próximas em termos filogenéticos que não é possível separá-las em linhas filogenéticas distintas de acordo com a sua espécie de origem. O macaco *Cercocebus atys* tem o seu habitat natural nas áreas endémicas da infecção VIH-2, estando localizada na costa oeste africana, que inclui o Senegal, Guiné-Bissau, Costa de Marfim, Serra Leoa e Libéria, constatando-se que cerca de 22% dos símios estão infectados com VIS<sub>sm</sub> (Duque, 2005).

Relativamente ao VIH-1, dados moleculares epidemiológicos sugerem que teve origem na subespécie de chimpanzés *Pan troglodytes troglodytes*, que podem ser infectados com o VIS, tendo a estirpe VIS<sub>cpz</sub> grande homologia com o VIH-1. Para o VIH-1, com base no conhecimento da sequência dos seus genes, foram identificados três grupos predominantes de vírus: os grupos M, O e N (Duque, 2005).

O grupo O está relacionado apenas com os Camarões e o Gabão ou com indivíduos que mantenham relações com estes países. Para o grupo M estão identificados 9 subtipos: A a K, excluindo o I e o E. Estes subtipos têm distribuições geográficas específicas: em África encontram-se vírus de todos os subtipos, na América do Norte e Europa Ocidental predomina o subtipo B, no Brasil predominam os subtipos B e F, ao passo que no sudeste asiático são as formas recombinantes em circulação (CRFs) B, C e E dominantes. A co-circulação de múltiplos subtipos de VIH num único local favorece episódios de co-infecção, que por sua vez levam ao aparecimento de estirpes virais recombinantes que podem ser viáveis e transmissíveis. Quando os vírus recombinantes se transmitem entre diferentes hospedeiros e originam novas

infecções, são designados de formas recombinantes em circulação (CRFs). Actualmente estão descritos CRFs que resultam da recombinação entre VIH-1 do subtipo A e E (CRF\_AE) anteriormente designados de subtipo E, A e G (CFR\_AG), A e B (CFR- AB) e A, G, K e U (U significa sequência genética por classificar) (CRF\_AGKU). Recentemente foram descritos recombinantes dos subtipos B e G (Duque, 2005)

Tal como no VIH-1, a diversidade genética do VIH-2 conduziu à identificação de diferentes subtipos. Há oito grupos filogenéticos VIH-2, de A a H. Apenas grupos A e B estão associados à epidemia, estando descritas poucas infecções causadas por grupos C, D, E, F, G e H (Damond, 2004; Kandathil, 2005; Reeves e Doms, 2002).

Os subtipos de A a E foram todos identificados pelo grupo da Dra. Beatrice Hahn. Posteriormente, a partir de um doente da Serra Leoa, foi isolado e identificado o subtipo F, que possui uma sequência muito divergente da glicoproteína transmembranar do invólucro (Chen *et al.*, 1997). Recentemente foi identificado um novo subtipo, designado como subtipo G, a partir de um indivíduo assintomático da Costa de Marfim (Yamaguchi, Devare e Brennan, 2001).

Dados da prevalência dos subtipos VIH-2 são escassos. Relativamente ao continente africano, são conhecidos dados do Mali, da Guiné-Bissau, da Gâmbia, do Senegal, da Costa do Marfim, do Gana e da Serra Leoa, sendo a grande maioria, cerca de 88%, do subtipo A. O subtipo B corresponde aproximadamente a 6% e encontram-se sobretudo na Costa de Marfim, Serra Leoa e Gana. Recentemente foi identificado um subtipo B num indivíduo que terá sido infectado nos Camarões (Gomes, 2003). Para além dos estudos que descreveram os subtipos C, D, E, F e G pela primeira vez (Chen *et al.*, 1997), apenas outro caso de subtipo D foi encontrado. O subtipo D parece estar muito próximo das estirpes VIS<sub>SM</sub> e VIS<sub>STM</sub>, levando os investigadores a concluir que o VIS dos "*Cercocebus atys*" passou para os humanos em mais do que uma ocasião.

Na Europa, o subtipo VIH-2 predominante é também o subtipo A. Em Portugal foi apenas descrito um caso do subtipo B, correspondente a um indivíduo

português que viveu na Costa do Marfim. Todos os outros casos descritos são do subtipo A (Soriano *et al.*, 2000). Em Espanha, predomina também o subtipo A, estando descrito um caso de subtipo B (Heredia *et al.*, 1998). Na Holanda, todos os casos descritos são do subtipo A (van der Ende *et al.*, 1996). Em Inglaterra estão descritos quatro casos, três dos quais são subtipo B oriundos do Gana e Camarões e um subtipo A com origem na Costa do Marfim (Smith *et al.*, 2001). Recentemente foi publicado um estudo francês em 33 indivíduos, sendo 23 do subtipo A e 10 do subtipo B. Os indivíduos infectados pelo VIH-2 do subtipo A estavam relacionados com a Guiné-Bissau e Cabo Verde, enquanto que os indivíduos infectados pelo VIH-2 do subtipo B estavam relacionados com a Costa do Marfim e com o Mali (Damond *et al.*, 2001). Um caso descrito nos Estados Unidos e 5 casos descritos na Índia correspondem também ao subtipo A.

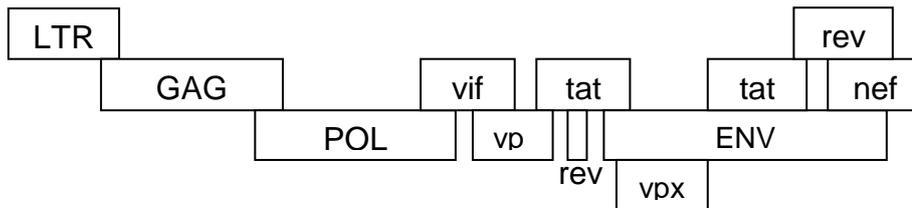
Todos os subtipos identificados para o VIH-1 são patogénicos. No VIH-2 os subtipos A e B são patogénicos (Soriano *et al.*, 2000), para os outros subtipos a patogénecidade não é conhecida. O subtipo A é compatível tanto com a progressão rápida, como com a progressão lenta da infecção (Gomes, 2003).

Desta forma, outros factores para além do subtipo serão importantes para determinar o curso da infecção.

### 1.3 – PARTÍCULA VÍRAL E ORGANIZAÇÃO GENÓMICA

O VIH-1 e o VIH-2 pertencem à família *Retroviridae*, sub-família *Lentivirinae*, que engloba os retrovírus associados a doenças não neoplásicas de evolução lenta e degenerativa.

A estrutura genómica do VIH-2 é muito semelhante à estrutura do VIH-1 e do VIS: a principal diferença reside no facto de possuir um gene *vpx* em vez de um gene *vpu*. A homologia dos nucleótidos entre os dois vírus é cerca de 60% para as regiões mais conservadas dos genes *pol* e *gag*, mas apenas de 30 a 40% para os outros genes, incluindo o gene *env*, (Duque, 2005).



**Figura 1:** Representação do genoma do VIH-2.

Em resumo, o genoma do VIH-2 é constituído por duas cópias de ácido ribonucleico (ARN). É semelhante ao dos retrovírus em geral, sendo constituído por três genes estruturais: os genes *gag*, *pol* e *env*. Estes genes codificam para a maior parte dos componentes estruturais funcionais. O gene *gag* codifica proteínas da nucleocápside p56, p26, e da matriz p16. O gene *pol* codifica três enzimas virais: protease (p11), transcriptase inversa (p53) e integrase (p34). Os componentes estruturais mais importantes codificados pelo gene *env* as glicoproteínas do invólucro, que incluem a glicoproteína exterior gp105 e a glicoproteína transmembranária gp36, derivando estas da glicoproteína precursora gp140. O VIH-1 e o VIH-2 contêm genes adicionais com acção na activação da transcrição e regulação da expressão viral (*tat* e *rev*), e três outros genes que codificam as proteínas acessórias (*vif*, *nef*, e *vpr*). Uma notável diferença na organização genética destes Lentivirus reside no gene *vpx*, que está ausente do VIH-1. O VIH-2 e VIS codificam uma proteína acessória chamada *vpx* que é homóloga da *vpu* (para o VIH-1).

O gene *nef* tem intervenção a nível da replicação viral, optimizando-a. No caso do VIH-1 este gene tem um papel importante a nível da fuga ao seu reconhecimento pelas células T. No VIH-2 a função parece semelhante, apesar de os mecanismos utilizados aparentarem ser diferentes. O gene *vif*, por analogia com o VIH-1, aumenta a infecciosidade viral, no entanto, não está ainda completamente esclarecida qual a sua função no VIH-2. Os genes *vpr* e *vpx* são necessários à replicação viral eficiente. Há autores que defendem que o gene *vpx* é uma duplicação do gene *vpr*, uma vez que intervém também a nível da replicação viral. Estudos comprovam que o gene *vpr* é necessário à acção do gene *vpx* durante a formação da partícula viral (Pereira e Tavares, 2002; Taveira, 2004).

Nos extremos do genoma viral existem sequências repetitivas terminais longas (*long terminal repeats*, LTRs) que são essenciais para a regulação da

expressão genética. O genoma viral e as proteínas virais (transcriptase inversa, protease, ribonuclease e integrase), essenciais aos diferentes passos do ciclo de replicação viral, como sejam a transcrição inversa e a integração, encontram-se dentro da cápside viral (Costa, Abreu e Azevedo, 2007).

Embora a expressão da regulação genética do VIH-2 pareça ser muito semelhante à do VIH-1, têm sido descritas várias diferenças que podem também ter importância relevante na diferente patogenicidade destes vírus. A comparação de sequências dos dois vírus mostrou diferenças a nível da estrutura do LTR. Este gene possui três origens funcionais distintas: U3, R e U5, que possuem apenas 30% a 40% de homologia para a sequência de aminoácidos entre o VIH-1 e o VIH-2 (Chen *et al.*, 1993).

O receptor principal existente à superfície das células para a entrada, quer do VIH-1, quer do VIH-2, é o receptor T CD4 +. O VIH-2, tal como o VIH-1, é um vírus com uma membrana de natureza lipídica que, para permitir que o core viral e o ARN viral atinjam o citoplasma da célula que infectam, tem de se fundir com a membrana celular. As espículas glicoproteicas existentes na superfície da partícula viral ligam-se a receptores existentes à superfície celular, induzindo a fusão das membranas celular e viral (Briz, Poveda e Soriano, 2006).

Estudos de cinética de fusão têm ajudado a esclarecer algumas diferenças observadas entre o VIH-1 e o VIH-2 sobre o seu mecanismo de entrada nas células. De facto, e embora a gp120 do VIH-1 tenha maior afinidade para o receptor T CD4+ do que a gp125 do VIH-2, a velocidade de fusão do VIH-2 é maior do que o VIH-1. Esta diferença parece residir na eficiência das alterações conformacionais que ocorrem na glicoproteína de superfície após interacção com o receptor T CD4+ e que resultam na formação do local de ligação ao co-receptor na glicoproteína de superfície. No VIH-2 este processo é mais rápido do que no VIH-1, muito possivelmente porque a conformação constitutiva da gp125 é mais aberta, e por isso mais acessível, do que a da gp120. Nesta configuração da gp125, a região V3 encontra-se mais exposta para a ligação ao co-receptor (Gallo, 2006, Sourial, 2006).

Esta diferença na configuração da gp120 e da gp125 é consistente com a observação de que o VIH-2 é mais susceptível aos anticorpos neutralizantes e com a existência de isolados primários de VIH-2 que infectam as células ligando-se directamente aos co-receptores, sem a interacção prévia com o receptor T CD4+ e, por isso, sem a necessidade de alterações conformacionais na glicoproteína de superfície induzidas pela ligação ao receptor T CD4+ (Sourial, 2006).

Os principais co-receptores necessários para a entrada *in vivo* do VIH nas células são o CCR5 e o CXCR4, proteínas com sete regiões transmembranares que são receptores naturais das  $\alpha$  e  $\beta$  quimiocinas (Taveira, 2004). O tropismo do VIH para estes co-receptores está correlacionado com a capacidade de replicação dos vírus nas diferentes linhas celulares. Os vírus que utilizam o CCR5 (vírus R5) são geralmente isolados na fase assintomática da doença, infectam preferencialmente macrófagos, não formam sincícios (células gigantes multinucleadas) e têm uma taxa de replicação lenta/baixa. Os vírus que usam o co-receptor CXCR4 (vírus X4) são isolados numa fase mais avançada da doença, infectam preferencialmente linfócitos, formam sincícios e têm uma taxa de replicação rápida/alta. Os vírus que usam ambos os co-receptores são designados de vírus R5X4 (Simmons, 1998; Blaak, 2005).

O primeiro co-receptor a ser identificado para o VIH-1 foi o CXCR4 e está demonstrado ser o co-receptor “major” para isolados VIH-1 indutores de sincícios, quer sejam isolados primários, quer sejam isolados adaptados a linhas celulares T. Actualmente são designados como isolados X4. O co-receptor CCR5 é o principal co-receptor para isolados primários VIH-1 não indutores de sincícios, sendo referidos actualmente como isolados R5. A entrada do VIH-1 na célula é inibida na presença das quimiocinas específicas para os diferentes co-receptores (Briz, Poveda e Soriano, 2006).

Desta forma, na presença de RANTES, MIP-1 $\alpha$  e MIP-1 $\beta$ , quimiocinas específicas para o co-receptor CCR5, há inibição da entrada de isolados VIH-1 monocitotrópicos não indutores de sincícios; por sua vez, na presença de SDF-1 - quimiocina específica para o co-receptor CXCR4 - há inibição da entrada de isolados VIH-1 linfotrópicos indutores de sincícios. Ao longo da infecção, o VIH-

1 utiliza geralmente num indivíduo o co-receptor CCR5; quando a doença se encontra numa fase avançada, as estirpes virais passam geralmente a utilizar o co-receptor CXCR4, associado às estirpes mais patogénicas (Costa, Abreu e Azevedo, 2007)

Alguns isolados VIH-1 têm tropismo duplo sendo capazes de usar quer o co-receptor CXCR4, quer o co-receptor CCR5 e, sob determinadas circunstâncias, o co-receptor CCR3 para a entrada nas células. Outros co-receptores das quimiocinas, como o CCR3 e o CCR2b, podem também ser utilizados por alguns isolados VIH-1. A forma como o VIH-2 utiliza os co-receptores foi denominada pelos diferentes cientistas como promíscua, devido ao facto de, contrariamente ao VIH-1, o VIH-2 utilizar vários co-receptores (Pereira *et al.*, 2003).

Tal como no VIH-1, existe diversidade biológica nos isolados VIH-2 que se correlacionam com o estágio clínico. Isolados que se replicam bem em linhas celulares e que são indutores de sincícios obtêm-se a partir de doentes sintomáticos com um baixo número de células T CD4+. Em contrapartida é muito difícil isolar vírus a partir de indivíduos assintomáticos: estes isolados crescem com dificuldade e não são indutores de sincícios. As estirpes VIH-2 são também caracterizadas segundo o fenótipo em “slow/low” ou “rapid/high” ou em indutores de sincícios ou não indutores de sincícios, no entanto e com base na utilização promíscua dos co-receptores, a classificação do VIH-2 não se adapta facilmente ao sistema de classificação baseado na utilização dos co-receptores proposto para o VIH-1 (Blaak, 2005).

Vários trabalhos provaram também que tanto isolados VIH-2 adaptados a linhas celulares, como isolados primários podem usar eficientemente o co-receptor CXCR4 ou o co-receptor CCR5 para infectar células que não possuam o receptor CD4. Apesar da utilização promíscua dos co-receptores pela maioria das estirpes VIH-2, os co-receptores principais para a sua replicação nas células mononucleadas do sangue periférico (CMSP) são os co-receptores CCR5 e/ou CXCR4 (Morner *et al.*, 2002).

Um estudo realizado com a utilização dos co-receptores pelo VIH-1 e pelo VIH-2 em tecido linfóide, concluiu que as propriedades citopáticas do VIH-2 são

muito semelhantes às do VIH-1, quer quantitativamente, quer qualitativamente e, em face disso, as características citopáticas do VIH-2 por si só não são responsáveis pela infecção atenuada do VIH-2 (Schramm *et al.*, 2000).

Em resumo: apesar de o VIH-2 ser menos patogénico que o VIH-1, utiliza um maior número de co-receptores, sugerindo assim que a distribuição celular *in vivo* do VIH-2 possa ser diferente da do VIH-1 e que o VIH-2 seja eventualmente menos especializado e menos ávido em ligar-se a células do sistema imunitário.

#### 1.4 – EPIDEMIOLOGIA

O VIH-2 é quase exclusivo da África Ocidental. Foi identificado, pela primeira vez, em 1985, no Senegal, Cabo Verde, Gâmbia e Guiné-Bissau. Nos anos 80, a maioria das infecções no Senegal e na Guiné-Bissau deviam-se ao VIH-2, embora hoje o VIH-1 seja mais prevalente.

Actualmente, na Guiné-Bissau, o VIH-2 recua perante o VIH-1. A infecção com VIH-1 aumentou a partir de 1998, quando o país viveu uma guerra civil de 11 meses, com a chegada de tropas da força multinacional da África Ocidental para manter a paz o que originou a deslocação massiva de pessoas para os países vizinhos. Há uma acentuada diminuição da prevalência do VIH-2, que aparece em apenas 2,7% das novas infecções (dados de 2002). O VIH-2 afecta agora, as pessoas idosas e rurais, enquanto o VIH-1 abunda nas cidades, entre os jovens dos 20-30 anos, principalmente nas mulheres. A maioria de pessoas com dupla infecção são jovens, mulheres entre os 20 e os 30 anos. A explicação radica nas dificuldades económicas e sociais do país. A pobreza leva as jovens a terem relações sexuais com homens mais velhos, com maior poder económico e possivelmente infectados pelo VIH-2. Se, ao mesmo tempo, tiverem parceiros jovens, aparece a co-infecção (AidsPortugal, 2006).

Outro estudo sobre a Guiné-Bissau, publicado no Journal of AIDS, em 2003, revela que no sexo feminino a taxa de co-infecção é maior do que nos homens, numa amostra de 1686 pessoas. A prevalência da co-infecção diminui com a idade entre os homens, mas não entre as mulheres (Holmgren *et al.*, 2003).

A prevalência do VIH-2 na Guiné-Bissau é 8-10% e nos países vizinhos, como Gâmbia, Senegal, Costa de Marfim e República da Guiné é de 1-2% (Kandathil *et al*, 2005 e Peeters, Toure-Kane e Nkengasong, 2003). Angola, Moçambique e Brasil, países com relações históricas e económicas com Portugal, também têm um número significativo de infecções por VIH-2 (Reeves e Doms, 2002). A prevalência da infecção pelo VIH-2 tem vindo a diminuir na maioria dos países, com excepção para a Costa do Marfim, onde a prevalência da infecção pelo VIH-2 se tinha mantido estável pelo menos até 1995, diminuindo nos anos posteriores. Esta diminuição da prevalência da infecção pelo VIH-2 contrasta com um aumento da prevalência da infecção pelo VIH-1, tal como descrito anteriormente relativamente à Guiné-Bissau.

O pico de idade de prevalência da infecção pelo VIH-2 é significativamente mais alto do que na infecção pelo VIH-1. Estudos realizados na Guiné-Bissau e na Gâmbia mostraram que a prevalência mais elevada nas mulheres, é geralmente encontrada nos grupos com idades entre os 35 e os 45 anos ou entre os 50 e os 59 anos de idade, nos homens anda à volta dos 50 anos. Um estudo realizado recentemente na Guiné-Bissau, em que se pesquisaram anticorpos para o VIH-1 e VIH-2 em indivíduos com 50 ou mais anos de idade, revelou uma prevalência de 14,3% para o VIH-2, correspondendo 16,1% a mulheres, com o pico mais alto da infecção nas mulheres com idades compreendidas entre os 50 e os 59 anos de idade. Nos homens a prevalência encontrada foi 12,3%, correspondendo o pico máximo de prevalência no grupo com idades compreendidas entre os 60 e os 69 anos. Isto é inesperado para uma doença sexualmente transmissível, que geralmente tem maior prevalência em jovens adultos e contrasta também com o pico de idade para a infecção pelo VIH-1 em África, que se situa no grupo de indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e os 34 anos, quer sejam homens ou mulheres (AidsPortugal, 2006).

Vários autores defendem que a guerra colonial portuguesa, que decorreu na Guiné-Bissau entre 1961 e 1974, poderá ter sido o factor preponderante na disseminação da infecção pelo VIH-2, sobretudo devido à migração dos soldados, às elevadas taxas de prostituição e, eventualmente, às campanhas de vacinação ou à prestação de cuidados de saúde que, com base na

escassez de meios, não terão sido realizados nas condições mínimas de segurança.

Estes factores poderão justificar a elevada taxa de prevalência inicialmente encontrada para esta infecção, assim como o facto de estar em declínio nos últimos anos, incidindo principalmente em indivíduos que pertencem a grupos etários avançados. O desaparecimento dos homens de idade mais avançada, devido a morte, que estiveram expostos à infecção pelo VIH-2 durante a guerra colonial, pode ter contribuído também para o declínio observado na prevalência da infecção pelo VIH-2 na Guiné-Bissau (Lemey *et al.*, 2003).

O elevado pico de idades, para a infecção pelo VIH-2, pode reflectir vários aspectos da epidemiologia do VIH-2, incluindo a baixa transmissibilidade heterossexual e a baixa mortalidade.

No continente africano, a infecção pelo VIH-2 encontra-se também em Angola e em Moçambique, dois países que se localizam em regiões distintas mas que têm em comum o facto de serem ex-colónias portuguesas e de manterem relações com países como a Guiné-Bissau, Cabo Verde e Portugal. É também possível encontrar a infecção pelo VIH-2 em países como o Brasil e a Índia, que possuem laços históricos com Portugal (Reeves e Doms, 2002).

Atendendo à dispersão do VIH-2 pelos vários países da África Ocidental e tendo em conta os estudos de prevalência efectuados, a sua distribuição pode ser subdividida em três grupos de países:

- O primeiro inclui a Guiné-Bissau, Cabo Verde, a Gâmbia e o Senegal, onde a infecção pelo VIH-2 é, significativamente, mais frequente do que a infecção pelo VIH-1;
- O segundo inclui países como a Costa do Marfim e o Burkina-Faso, onde ambos os vírus estão presentes num nível significativo;
- O terceiro é constituído por países como o Benim e a Guiné-Equatorial, onde o VIH-2 ocorre, tal como o VIH-1, com uma prevalência muito baixa (Gomes, 2003).

#### 1.4.1 – O VIH-2 no resto do Mundo

Nos Estados Unidos, a infecção por VIH-2 é rara. Até 1996, tinham sido identificados 67 casos de infecção pelo VIH-2 e os últimos dados apresentados pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC), respeitantes a 1998, referem um total de 79 casos de infecção pelo VIH-2, sendo, no entanto, a maioria dos indivíduos oriundos da África Ocidental. Em 31 de Janeiro de 2000 estavam identificados 80 casos de seropositividade pelo VIH-2. Estão ainda descritos casos de infecção pelo VIH-2 no Canadá, embora em número muito reduzido e em indivíduos também oriundos da África Ocidental (Osmond, 2003).

Em Espanha até 31 de Janeiro de 2001, 99 casos por VIH-2 tinham sido relatados. Setenta e três (73,7%) deles eram do sexo masculino. Todos eram adultos com excepção de um menino que adquiriu a infecção por via vertical. A maioria dos indivíduos era proveniente de países Africanos (n = 70), com excepção de um Português. Os restantes eram espanhóis, muitas vezes com um passado histórico de viagens ou de relações sexuais com pessoas de áreas endémicas. A via de transmissão mais frequente foi através do contacto heterossexual na maioria dos indivíduos, mas 10 foram homo/bissexuais, e 3 tinham sido utilizadores de drogas injectáveis. Apenas 18 (18,2%) desenvolveram SIDA e 8 morreram, o resto permanece assintomático (Toro *et al.*, 2001).

Em França, entre os 10.184 casos VIH recentemente diagnosticados entre Janeiro de 2003 a Junho de 2006, 186 (1,8%) estavam infectados com o VIH-2 (Barin *et al.*, 2007). A maioria dos indivíduos infectados pelo VIH-2, são oriundos de África especialmente da Costa do Marfim, Mali e Senegal, entre os 22 europeus infectados 20 eram franceses e 2 portugueses. Três dos casos infectados pelo VIH-2 eram homossexuais, (Barin *et al.*, 2007).

Os dados epidemiológicos da Alemanha são assustadores. De acordo com dados apresentados na conferência AREVIR-GenaFor-Meeting 2009, cerca de 100 infectados pelo VIH-2 vivem na Alemanha. Os pacientes são tratados e acompanhados em Munique, Frankfurt, Düsseldorf, Berlim e Hamburgo. O Instituto Robert Koch, em Berlim (RKI), declara um número de indivíduos

infectados pelo VIH-2 entre 29 a 35, bem como cerca de 78 infecções duplas, (Silva *et al.*, 2008).

#### **1.4.2 – Os Números do VIH-2 em Portugal**

A epidemia de SIDA em Portugal reveste-se de características especiais, pelo elevado número de casos de infecção pelo VIH-2. Até 31-12-2008 registaram-se 485 casos de SIDA por este tipo de vírus, o que corresponde a 3,2% do total de casos de SIDA notificados. Para o VIH-2, no grupo etário dos 25 aos 54 anos registaram-se 75,3% dos casos.

Nos casos em que a categoria de transmissão é conhecida (N= 458), 345 casos (71,1%) correspondem à transmissão heterossexual, 60 (12,4%) referem possível transmissão do vírus por transfusões sanguíneas e somente 19 casos (3,9%), estão notificados em indivíduos toxicodependentes. Estão notificados 8 casos (1,6%) de transmissão vertical. Em termos de sexo, foram notificados 326 casos (67,22%) de sexo masculino e 159 (32,78%) do sexo feminino. Dos casos notificados, que se encontram vivos, a distribuição por sexo é semelhante, sendo 130 casos vivos (64,68%) do sexo masculino e 71 de casos vivos (35,32%) do sexo feminino (INSRJ, 2008).

O grupo etário com mais frequência de casos notificados é o dos 40 aos 44 anos com 91 casos (18,8%) de ambos os sexos, seguido do grupo etário dos 35 aos 39 com 74 casos (15,3%). Por sexo, existe diferença em termos de grupos etários com maior frequência de casos, sendo no sexo masculino a faixa etária dos 40 aos 44 anos a que apresenta mais casos (66 casos notificados), seguido do grupo dos 35 aos 39 e o dos 45 aos 49 anos com 48 e 50 casos notificados respectivamente, tal não é igual para o sexo feminino, em que é na faixa etária dos 35 aos 39 anos que há mais casos, com cerca de 26 casos notificados, seguindo-se o grupo etário dos 40 aos 44 anos e dos 50 aos 54 anos com 25 e 21 casos notificados respectivamente (INSRJ, 2008).

Na notificação por área de residência, o distrito que apresentava mais casos notificados foi o de Lisboa com 224 casos (46,19%), seguindo-se o distrito de Setúbal com 62 (12,78%) e o Porto com 58 casos (11,96%). No distrito de Coimbra foram notificados apenas 10 casos (2,06%). Do número total de casos

notificados, 485, 15 casos (3,09%), residiam em África. Em termos epidemiológicos, o facto dos distritos de Lisboa e Setúbal terem notificado mais casos, está directamente relacionado com o facto de ser nestes dois distritos, que reside a maior parte da comunidade de raça negra do país (INSRJ, 2008).

### 1.5 – TRANSMISSÃO DO VIH-2

O VIH-2 é transmitido pelas mesmas vias que o VIH-1, mas com uma frequência muito menor, por razões ainda não totalmente compreendidas. A transmissão heterossexual é a via principal de contágio, mas taxa de transmissão deste vírus é estimada em cinco a nove vezes menor do que o VIH-1, pela mesma via. Da mesma forma, taxa de transmissão vertical do VIH-2 é dez a vinte vezes menor do que o VIH-1 (Reeves e Dom, 2002).

A amostra de sangue mais antiga de um indivíduo infectado com VIH remonta a 1959. A partir do estudo desta amostra foi possível chegar à conclusão que o vírus passou para o Homem nos anos 40 ou no início dos anos 50. Mas devido à variabilidade genética do vírus, este já se distanciou bastante dos SIVs (Duque, 2005).

Esta teoria afirma ainda que a transmissão do vírus para o Homem se deu através do contacto com sangue de animais infectados durante caçadas, corte de animais, consumo de carne não cozinhada e outras actividades. Muitos factores contribuíram para a evolução da infecção inicial até à disseminação endémica pela população mundial: urbanização, prostituição, mudanças sócio-económicas e utilização de agulhas não esterilizadas durante campanhas de vacinação

As estirpes do VIH largamente limitadas à África Ocidental parecem ter primeiramente infectado o homem nos anos quarenta, e a epidemia actual envolvendo estas estirpes pode ter tido origem em 1955-1970, como resultado da guerra. Foram descobertos factos que sugerem que a Guiné-Bissau, o suposto local de origem do VIH-2, tenha sofrido um aumento significativo em novas infecções de VIH-2 entre 1955-1970. A região Africana sofreu uma guerra de independência contra os Portugueses entre 1963-1974. O facto da

expansão dramática do VIH-2 na região ter coincidido com este evento, sugere que guerra pode ter encorajado um aumento de infecções na região.

A guerra pode ter gerado uma epidemia regional de VIH-2 ao aumentar o número de pessoas que receberam injeções com material não esterilizado em hospitais. Os relatórios da região referem que os médicos do exército começaram campanhas de inoculação dos residentes da Guiné-Bissau. Realmente, os primeiros casos relatados de VIH-2 na Europa ocorreram entre os soldados Portugueses que voltaram da guerra de independência (1963-74). O aumento da actividade sexual naquele período também seria uma das razões que explicariam o aumento do contágio.

A eficiência da transmissão heterossexual é teoricamente dependente da quantidade de vírus presente nas secreções vaginais ou no sêmen e da imunidade específica e não específica dos aparelhos genitais femininos e masculinos. Num estudo realizado na Costa do Marfim, cujo objectivo foi amplificar ARN viral a partir de secreções vaginais em mulheres infectadas com VIH-1 e VIH-2, observou-se que só 5% das mulheres infectadas pelo VIH-2 tinham vírus detectável nas suas secreções vaginais, comparativamente com 24% das mulheres infectadas com VIH-1. Isto poderá ser um dos factores que contribuem para explicar a diferença de transmissão entre o VIH-1 e o VIH-2. Provavelmente esta menor quantidade de vírus encontrada nas secreções vaginais deve-se à baixa carga viral que tem sido encontrada nos doentes VIH-2. Modelos matemáticos sugerem que a probabilidade de transmissão do VIH-2 por contacto sexual é cinco a nove vezes inferior à do VIH-1 (Geoffrey et al., 2006).

O VIH-2 pode também ser transmitido por sangue contaminado, através de transfusão sanguínea. Em Portugal, 60 dos casos (12,4 %) de seropositividade por VIH-2, até Dezembro 2008, referem transmissão por transfusão sanguínea. A toxicodependência é responsável apenas por 19 casos (3,9%) (INSRJ, 2008).

### 1.5.1 – Transmissão Vertical

Em 1981, foram notificados ao CDC os primeiros casos de SIDA em mulheres e crianças. Em menos de uma década, a SIDA tornou-se a maior causa de morte em mulheres com menos de 45 anos de idade e em crianças, entre o primeiro e o quinto ano de vida. A transmissão mãe-filho é a principal via de infecção VIH em crianças e jovens com menos de 15 anos de idade. Dos 5 milhões de crianças infectadas, cerca de 90% nasceram no continente africano.

A transmissão pode ocorrer no útero, principalmente no último trimestre de gestação, durante o trabalho de parto e na fase de expulsão, ou mesmo após o nascimento, através do aleitamento materno. Na ausência de qualquer intervenção preventiva, o risco de transmissão da infecção VIH-1 a uma criança nascida de mãe infectada, pode variar entre 15% a 25% nos países industrializados e de 25% a 35% nos países considerado em vias de desenvolvimento. Estas diferenças podem ser explicadas pela frequência e duração do período de amamentação, (Pádua, 2006).

Nos primeiros anos que se seguiram à descoberta do VIH-2, vários foram os estudos que demonstraram a inexistência de transmissão de VIH-2 de mães para filhos. Artigos publicados em 1989, 1992 e 1993 descreviam a ausência de transmissão vertical de VIH-2 em pacientes seguidas em estudos que decorreram na Guiné-Bissau entre 1987 e 1989, (Poulsen *et al.*, 1992). No entanto, em 1990, foram publicados artigos que contrariam esta ideia. Num estudo de rastreio hospitalar feito durante os anos de 1988 e 1989, na Gâmbia, foram descritos 8 casos de transmissão mãe-filho de VIH-2, (Morgan *et al.*, 1990). Um estudo prospectivo realizado na Guiné-Bissau durante os anos de 1987 e 1988, aditou à discussão, que a transmissão vertical de VIH-2 é baixa, mas que é um facto, (Andreasson, *et al.*, 1993). Durante o ano de 1994 foram vários os trabalhos publicados comprovando a existência de transmissão vertical de VIH-2.

Todos os estudos confirmaram no entanto que a taxa de transmissão é baixa, o que levou Adjorlolo-Johnson (1994), a sugerir a inclusão nas *guidelines* de Saúde Pública de um aviso de que a taxa de transmissão perinatal de VIH-2 é rara, mas também é necessário adoptar medidas preventivas.

Todos estes trabalhos contribuíram para confirmar a existência de transmissão vertical de VIH-2, mas todos estudos eram baseados apenas em resultados serológicos. Só em 1998, é que foi demonstrado por Silva e os seus colaboradores a existência deste tipo de transmissão a nível molecular. Mais relatos de casos de transmissão vertical de VIH-2 foram entretanto publicados sem contudo terem confirmação molecular da transmissão do vírus das mães para os filhos.

Embora a transmissão vertical de VIH-1 esteja amplamente estudada, o mesmo não acontece com a transmissão vertical de VIH-2.

É hoje aceite que a análise filogenética de sequências de ácido desoxiribonucleico (ADN) de VIH-1 é muito útil para confirmar a transmissão de estirpes virais entre indivíduos, e que em investigações que requerem a correcta confirmação de transmissão de vírus VIH-1 a caracterização molecular dos vírus de ambos os parceiros é essencial (Trask *et al.*, 2002). Estudos moleculares feitos em casos de transmissão vertical de VIH-1 permitiram demonstrar que eram as variantes virais minoritárias da mãe que eram transmitidas às crianças. Matala e seus colaboradores, apresentam em 2001 algumas das conclusões dos estudos que fizeram a alguns dos pares responsáveis pela transmissão vertical de VIH-1, concluindo que os principais tipos de células infectadas durante a transmissão eram os monócitos-macrófagos e linfócitos e, que seriam as variantes virais menores com fenótipo R5 (que utilizavam o co-receptor CCR5) a serem transmitidas das mães para os filhos.

Semelhantemente, também se provou para o VIH-2, que estudos moleculares podem ajudar a comprovar a relação entre isolados (Albert *et al.*, 1996). É por isso importante que os casos de transmissão vertical de VIH-2 sejam estudados a nível molecular para uma mais correcta caracterização. Por um lado para confirmar que a criança foi realmente infectada pela mãe, e não por uma outra fonte, uma vez que está descrito que pode ocorrer transmissão nosocomial de VIH-2 (Christiansen *et al.*, 1997). Por outro lado, para saber, tal como no VIH-1, quais as variantes que são principalmente transmitidas.

Em Portugal, onde 3,2% dos casos de SIDA se devem à infecção por VIH-2 (485 casos num total de 15020 segundo dados do Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis (CVEDT) de 30 de Dezembro de 2008), os casos de transmissão vertical de VIH-2 conhecidos são apenas 8.

Três destes casos foram já alvo de publicação: o primeiro caso foi detectado em 1993 e deu origem em 1998 à publicação da primeira demonstração molecular de transmissão vertical (Silva *et al.*, 1998), os outros dois foram detectados em 1999 e deram origem a uma publicação em 2001 (Miranda *et al.*, 2001), embora neste último caso não tivesse sido feito um estudo molecular. No primeiro caso a confirmação da transmissão foi feita ao 27 dia após o nascimento. Nos outros dois a observação foi feita após ter sido diagnosticada a infecção num rapaz de 24 anos e numa rapariga de 15, ou seja a transmissão foi detectada mais de 10 anos após a infecção.

É pois evidente que os estudos moleculares são importantes para a detecção e confirmação de casos de transmissão vertical de VIH-2, mesmo vários anos após a infecção.

Embora até hoje se julgue serem apenas estes os casos de transmissão vertical detectados em Portugal, nada nos garante que não existam mais. O facto de terem sido detectados dois casos mais de uma década após a infecção, indica-nos que outros poderão vir a ser encontrados. Os longos períodos assintomáticos da infecção devido à baixa infecciosidade do VIH-2 podem impedir a detecção de mais casos.

Contudo, nos últimos anos, o espectro da infecção/doença pediátrica por VIH foi visivelmente melhorado. Um dos maiores avanços no combate à infecção foi a prevenção da transmissão mãe-filho do VIH através da implementação de medidas, clínicas e terapêuticas específicas, na grávida infectada e no recém-nascido, no sentido de evitar a transmissão do vírus. Em países onde existe acesso a fármacos anti-retrovirais, a administração de regimes terapêuticos que provaram ser eficientes, tem permitido reduzir as percentagens de transmissão para valores inferiores a 2%. A prática introduzida do rastreio de anticorpos anti-VIH em grávidas, conduziu também ao declínio na transmissão da infecção VIH, possibilitando nestas mulheres um tratamento precoce e

cuidados especiais de saúde. Porém apesar do aparecimento de diferentes opções terapêuticas na última década e das várias medidas preventivas adoptadas, a transmissão mãe-filho do VIH continua a ocorrer em países desenvolvidos.

Um diagnóstico precoce da infecção VIH num recém-nascido é considerado essencial, pois permite a implementação adequada e em tempo oportuno, de uma estratégia clínica para reduzir a probabilidade de aparecimento de sintomas e imunodeficiência nos primeiros anos de vida destas crianças. Recomendações do CDC salientam a necessidade de detectar a presença de VIH em recém-nascidos de mães infectadas através da utilização de técnicas de cultura ou de pesquisa de ácidos nucleicos.

Apesar da cultura ter sido inicialmente recomendada, foi rapidamente substituída na prática, pela técnica de polymerase chain reaction (PCR) para detecção de ADN proviral do VIH (vírus integrado no genoma celular), sendo este um ensaio válido e adequado, de maior sensibilidade e de resposta mais rápida para o diagnóstico precoce da infecção. Esta técnica é actualmente considerada a mais adequada e a primeira a ser utilizada para o diagnóstico da transmissão mãe-filho do VIH (Pádua, 2006).

## 1.6 – RESPOSTA IMUNITÁRIA

Embora os estudos existentes sejam reduzidos, existem várias características da resposta imunológica contra o VIH-2 que a distinguem da infecção pelo VIH-1, mesmo nos indivíduos que se encontram numa fase avançada da doença.

As respostas imunitárias, especialmente na fase assintomática da infecção por VIH-2, são mais fortes e eficazes do que no VIH-1, resultando em níveis mais baixos de replicação viral. Ao contrário da maioria dos indivíduos infectados com VIH-1, a maioria dos indivíduos infectados com VIH-2 têm respostas T-celulares proliferativas para as proteínas *env* e *gag* de VIH-2 e VIS. Uma resposta citotóxica forte é também comum na infecção por VIH-2. Na infecção por VIH-1 raramente se encontram anticorpos neutralizantes, mas uma infecção por VIH-2 induz anticorpos neutralizantes contra vírus homólogos com extensa reactividade cruzada contra vírus VIH-2 heterólogos, VIH-1 e VIS

(Graham, 2002; WHO, 2001). Estes anticorpos neutralizantes são específicos para as glicoproteínas do envólucro. Estudos da resposta dos linfócitos T citotóxicos em cultura mostraram que os linfócitos de indivíduos infectados pelo VIH-2, 18/20 (90%), tinham actividade dirigida contra as proteínas do gene *gag* e 14/20 (70%) contra as proteínas do gene *pol* (Bertoletti et al., 1998). A extensão da actividade citolítica específica, contra as proteínas codificadas pelos genes *gag*, *pol* e *nef* de linfócitos T citotóxicos em cultura, pertencentes a indivíduos assintomáticos infectados pelo VIH-2 na Gâmbia é inversamente correlacionada com a carga proviral (Ariyoshi et al., 1995).

Foi também publicado um trabalho que comparou as propriedades imunossupressoras da gp105 (VIH-2) e da gp120 (VIH-1), de forma a correlacionar a provável ausência ou menor capacidade imunossupressora da gp105 com a menor patogenicidade do VIH-2. Contrariamente ao que seria esperado, a gp105 apresentou maior actividade imunossupressora do que a gp120, e os autores acabaram por concluir que as propriedades imunossupressoras das glicoproteínas do envólucro viral poderão ter uma acção benéfica, em vez de prejudicial, para o hospedeiro, limitando a replicação viral. Esta hipótese pode em parte explicar o declínio menos acentuado do número de células T CD4+ na infecção pelo VIH-2 (Gomes, 2003). Um mecanismo que poderá também explicar a reduzida depleção de células T CD4+ nos indivíduos infectados pelo VIH-2 é o facto de as suas células T CD4+ serem menos susceptíveis à apoptose (Jaleco, Covas e Victorino, 1994).

A resposta imunológica específica em indivíduos infectados pelo VIH-2 gera também maiores quantidades de interleucina 2 (IL-2) do que na infecção pelo VIH-1, particularmente no subgrupo de células T CD4+. Considerando o papel central da IL-2 como um factor de sobrevivência e proliferação linfocitária, poderá ser uma possível função imunológica para o curso distinto da imunodeficiência pelo VIH-2 (Alatrakchi et al., 2006). A IL-16 é igualmente produzida em quantidades mais elevadas nas células infectadas com o VIH-2 do que com o VIH-1 (Sousa et al., 2001).

Em resumo, as alterações imunológicas, que podem ser observadas clinicamente, incluem hipergamaglobulinemia policlonal, aumento sérico dos

marcadores de activação celular, tais como a  $\alpha$ -2 microglobulina e a neopterina, diminuição da proliferação linfocitária após estimulação com lectinas, elevação ligeira a moderada das células T CD8+ e uma diminuição progressiva da contagem das células T CD4+. No entanto, estas alterações são menos acentuadas na infecção pelo VIH-2 do que na infecção pelo VIH-1 (Andersson, 2001).

### 1.7 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da infecção por VIH-2 são semelhantes as da infecção pelo VIH-1: ambos os vírus causam falência imunológica com progressão para SIDA. No entanto, a infecção por VIH-2 tem um prognóstico melhor e a progressão para doença é mais lenta (Andersson, 2000; Pereira, 2005). Normalmente, as pessoas infectadas pelo VIH-2 tem um período de latência clínica dez ou mais anos e alguns pacientes podem nunca progredir para SIDA (Miranda, 2001). A taxa de mortalidade de infecção por VIH-2 calcula-se que seja 2/3 inferior à infecção pelo VIH-1 (Andersson, 2000). Quando a infecção progride, a carga viral e as manifestações clínicas tem uma evolução semelhante às encontradas nas infecções pelo VIH-1. O tempo de sobrevida com SIDA é geralmente maior na infecção por VIH-2 (Pereira, 2005).

Na infecção pelo VIH-1, os sintomas podem ser divididos em duas categorias distintas: sintomas causados pelo vírus propriamente dito e sintomas causados pelas infecções oportunistas ou tumores, resultantes da destruição do sistema imunitário. Na infecção pelo VIH-2 verifica-se o mesmo: pode causar linfadenopatias difusas, perda de peso e diarreia crónica na ausência de qualquer outro agente causal identificável. Também como no caso da infecção pelo VIH-1, a infecção pelo VIH-2, por si só, pode causar patologias a nível do sistema nervoso central e periférico.

A infecção pelo VIH-1 caracteriza-se inicialmente, e na maioria dos casos, por uma fase aguda sintomática, semelhante à de uma síndrome gripal ou a uma síndrome mononucleósica. No caso da infecção pelo VIH-2, pensa-se que eventualmente ocorrerá também uma fase aguda sintomática; no entanto, foi descrito apenas um caso, provavelmente por ausência de estudos (Oliveira,

2004). A infecção por VIH-2 está também associada a muitas das infecções oportunistas encontradas na infecção pelo VIH-1 como: tuberculose, candidíase esofágica, toxoplasmose cerebral, erupções por herpes zoster, retinite por citomegalovírus, salmonelose sistémica e diarreia secundária por *Isospora belli* ou *cryptosporidium* (Cunha, 2004; Vieira, 2004). A maior diferença poderá estar no facto de o Sarcoma de Kaposi se fazer sentir com menor frequência nos indivíduos infectados pelo VIH-2 (Mansinho, 2004). Apesar das infecções oportunistas e tumores na infecção pelo VIH-2 serem semelhantes aos da infecção pelo VIH-1, os doentes com SIDA provocada pelo VIH-2 vivem geralmente mais tempo do que os doentes com SIDA provocada pelo VIH-1 (Mansinho, 2004).

## 1.8 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção VIH envolve a utilização sequencial de dois métodos de diagnóstico, que apesar de ambos detectarem anticorpos, são diferentes na tecnologia. Os primeiros a serem utilizados são conhecidos como métodos de rastreio e os segundos são considerados como métodos confirmatórios ou suplementares.

Dentro das técnicas de rastreio, a mais conhecida é a Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Esta técnica utiliza antigénios do VIH imobilizados numa fase sólida de modo a permitir a ligação de anticorpos anti-VIH, após incubação com uma amostra de um doente. No caso de ter existido ligação de anticorpos anti-VIH segue-se a sua detecção através de anticorpos anti-humanos de classe IgG marcados por uma enzima. Após a adição do substrato adequado, há o desenvolvimento de uma reacção colorimétrica. O desenvolvimento de cor é depois quantificado através de um espectrofotómetro, sendo a mudança na coloração proporcional à concentração de anticorpos presentes na amostra do doente. O limiar da positividade é determinado para cada teste de acordo com os valores de absorvância obtidos a partir dos controles positivos e negativos.

O Western-blot detecta anticorpos específicos contra as proteínas dos diversos constituintes da partícula viral do VIH-1, nomeadamente do núcleo (p17, p24 e

p55), polimerase (p31, p51 e p66) e do envelope (gp41, gp120 e gp160). No VIH-2 a detecção é feita através das proteínas do *gag* (g26 e gp34) e do *env* (gp105). O Western-blot deve ser sempre usado após os testes de rastreio dado que é um teste altamente específico e que tem como objectivo, em termos práticos, informar-nos se um resultado positivo de um teste de rastreio é de facto um resultado verdadeiro ou não, e deste modo se um doente que tem um teste ELISA positivo está ou não infectado. Os testes ELISA actuais tem uma sensibilidade superior a 99% (Duque, 2004)

A maioria dos testes serológicos disponíveis comercialmente são testes mistos que detectam simultaneamente anticorpos contra o VIH-1 e VIH-2.

### 1.9 – MONITORIZAÇÃO DA INFECÇÃO VIH-2: A IMPORTÂNCIA DA CARGA VIRAL

Embora os sinais e os sintomas clínicos associados à infecção pelo VIH-2 sejam idênticos aos observados na infecção pelo VIH-1, a história natural dos dois vírus é claramente diferente. Tal como na infecção pelo VIH-1, os indivíduos infectados pelo VIH-2 evoluem para SIDA, verificando-se, no entanto, que de uma forma geral estes indivíduos sobrevivem mais tempo do que os infectados pelo VIH-1. Estudos clínicos provam que, na infecção pelo VIH-2, a progressão para SIDA acontece mais lentamente do que na infecção pelo VIH-1 (Whittle et al., 1994), verificando-se a maior diferença entre as duas infecções na fase em que o número de células T CD4+ é elevado, que corresponde à fase em que a resposta do sistema imunitário é capaz de manter os níveis de vírus no plasma muito mais baixos do que numa situação equivalente de infecção pelo VIH-1 (Andersson et al., 2000; Popper et al.1999).

Quando há falha do sistema imunitário, a progressão para SIDA é praticamente tão rápida quanto na infecção pelo VIH-1. Ambas as infecções são então caracterizadas pelo baixo número de células T CD4+, carga viral elevada e manifestações clínicas semelhantes (van der Ende et al., 1996).

A diferença na patogenicidade das duas infecções é ainda mais marcada nas comunidades onde a maioria dos indivíduos infectados são assintomáticos e vivem até idade avançada. Foram encontrados indivíduos infectados pelo VIH-

2 há mais de 20 anos e que permanecem relativamente assintomáticos e com um número normal de linfócitos T CD4+ e a partir dos quais não se consegue, por vezes, isolar o vírus. Em 1995, Mota Miranda e seus colaboradores publicaram um trabalho sobre um indivíduo infectado pelo VIH-2 com um período de incubação de 27 anos.

Nos doentes com infecção assintomática por VIH-2, a carga viral celular não é diferente da observada nos portadores assintomáticos com infecção pelo VIH-1, no entanto, a carga viral plasmática e a taxa de isolamento viral, a partir de células mononucleadas do sangue periférico, são inferiores às obtidas a partir de doentes com infecção pelo VIH-1. Contudo, à medida que a contagem de células T CD4+ vai diminuindo, as taxas de isolamento viral tornam-se idênticas em ambas as infecções (Andersson *et al.*, 2000; Gomes *et al.*, 1999).

Nos últimos anos, o acompanhamento clínico dos indivíduos infectados por VIH sofreu profundas alterações: o teste que permite a detecção e quantificação do ARN VIH-1 no plasma (carga viral) é considerado imprescindível na avaliação e tratamento dos indivíduos infectados com VIH-1. A determinação da carga viral do VIH-1 tem sobretudo dois objectivos: calcular o risco de progressão da doença e controlar a eficácia da terapêutica anti-retroviral, quer em ensaios clínicos quer na prática clínica. Poucos estudos foram feitos com o objectivo de estudar a carga viral na infecção pelo VIH-2, tendo estes sido realizados sobretudo em populações africanas e com base em metodologias desenvolvidas pelos próprios investigadores (Soriano *et al.*, 2000). Um estudo, publicado no ano 2000 concluiu que o valor inicial de ARN viral do VIH-2 no plasma prevê a taxa de progressão da infecção, uma vez que prevê o declínio das células T CD4+. É sugerido pelos autores que os indivíduos infectados pelo VIH-2, com elevada carga viral precisam de ser tratados tão agressivamente como os indivíduos infectados pelo VIH-1 (Ariyoshi *et al.*, 2000).

### **1.9.1 – A Técnica: PCR em Tempo Real**

Apenas o subtipo A e o subtipo B do VIH-2 são prevalentes e têm sido encontrados fora África Ocidental. O elevado nível de distância genética entre

os dois principais subtipos, torna difícil desenvolver uma única técnica que permita detectar os seus genomas. A carga viral extremamente baixa na maioria dos pacientes, ainda dificulta desenvolvimento de um teste quantitativo para o ARN VIH-2 no plasma (Rodés, *et al.*, 2007).

A falta de meios que permitissem identificar uma falência virológica atrasava o tempo de reconhecimento de falência terapêutica, sendo só possível quando os sintomas clínicos e/ou a progressão da doença se manifestassem.

As esperanças na resolução desta incerteza, assentavam na possibilidade da monitorização periódica da carga viral em pacientes que estão em tratamento, tal como é feito para os indivíduos infectados com o VIH-1. No entanto não existe nenhum teste comercial aprovado para a determinação/quantificação das cargas virais do VIH-2, desenvolvendo cada laboratório a técnica que lhe permita obter dados fidedignos.

A PCR em tempo real fornece uma nova abordagem para a quantificação viral. A sua rápida execução permite um grande número de amostras a serem testadas. Os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) começaram a desenvolver esta técnica em 2003. Na região Centro é o único hospital que tem esta técnica disponível, realizando todas as quantificações de cargas virais, solicitadas pelos outros hospitais ao Laboratório de Virologia do Departamento de Doenças Infecciosas dos HUC.

Esta técnica consiste em isolar o RNA e purificá-lo usando o *kit* comercial *Qiagen viral RNA minikit* de acordo com as instruções do fabricante.

O ARN é extraído das amostras de plasma e convertido em ADN por reacção de transcrição inversa e deste são amplificadas, por reacção em cadeia da polimerase, sequências alvo correspondendo à região central do gene *gag*, usando para o efeito um conjunto de 3 *primers* e o *kit* comercial *LightCycler RNA Master HybProbe* (Roche Diagnostics), como descrito por Damond *et al.*, 2002.

Os produtos amplificados são detectados através da utilização de uma oligo-sonda de hidrólise marcada com 2 fluoróforos, um na extremidade 5' denominado *reporter dye* (FAM, 6-carboxy-fluorescein) e o outro na

extremidade 3' denominado *quencher dye* (TAMRA, 6-carboxy-tetramethyl-rhodamine) (Damond *et al.*, 2002).

Neste processo de detecção, durante o alongamento da cadeia complementar, a sonda é hidrolisada devido à actividade exonucleotídica 5'→3' da polimerase de ADN, gerando um sinal de fluorescência. Na forma nativa da sonda, a fluorescência libertada pelo fluoróforo na extremidade 5', resultado da excitação com um comprimento de onda específico, é absorvida pelo segundo fluoróforo na extremidade 3' (via transferência de energia de ressonância de Förster ou FRET), não sendo detectada. Como consequência da hidrólise, os dois fluoróforos ficam separados fisicamente, impossibilitando o fenómeno de FRET. A fluorescência emitida pode ser assim detectada num equipamento próprio para o efeito.

A quantificação das cargas virais é realizada através da utilização do sistema *LightCycler real-time PCR* (Roche Diagnostics) para a reacção de RT-PCR e a detecção da fluorescência emitida.

Como “*standards*” de quantificação são utilizadas diluições de uma solução *stock* da estirpe do VIH-2, NIHZ, contada por microscopia electrónica. A partir da solução *stock* são efectuadas diluições em plasma humano VIH negativo, para obter as concentrações de 500.000, 50.000, 5000, 500 e 250 cópias de RNA/ml. Os “*standards*” são tratados da mesma forma que as amostras testadas, (Vaz, *et al.*, 2006).

A sensibilidade do teste é de 100% a 250 cópias de RNA/ml (2.40 log<sub>10</sub> cópias/ml), (Damond, *et al.*, 2002).

Ao contrário do VIH-1, em que todos os indivíduos sem tratamento tem cargas virais detectáveis, no VIH-2 só acontece em 9% dos casos, e a percentagem aumenta na proporção inversa do número de linfócitos T CD4+, ultrapassando os 70% em doente com menos de 200 linfócitos T CD4+. As cargas virais do VIH-2 são muito inferiores às do VIH-1 (1 a 2 log<sub>10</sub>), sendo uma raridade valores superiores a 100.000 cópias, sendo consensual que quando a carga viral é detectável, na maioria dos casos é sinal de mau prognóstico, precedendo uma descida acentuado dos linfócitos T CD4+ (Camacho, 2004).

A determinação da carga viral plasmática do VIH-2 é importante porque reflecte o nível corporal total da replicação viral, constituindo um indicador da progressão da infecção, e da eficácia ou da falência da terapêutica anti-retroviral.

#### 1.10 – CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO VIH

Na infecção por VIH, o estadiamento da doença e os sistemas de classificação são ferramentas muito importantes para o acompanhamento e monitorização da infecção pois fornecem aos clínicos e aos doentes informações importantes sobre o estágio da doença em que se encontram dando orientações para o tratamento clínico. Dois grandes sistemas de classificação estão actualmente em uso: o adoptado pelo CDC e o sistema de classificação Organização Mundial da Saúde (OMS).

Historicamente, a definição de caso para a SIDA incluía adultos e adolescentes sem ser necessária confirmação laboratorial de infecção pelo VIH-1, desde que outros critérios clínicos fossem cumpridos. Em 1993, a actual definição de caso para a SIDA foi expandido para incluir: todas as pessoas infectadas pelo VIH-1, com uma contagem de linfócitos T CD4 + <200 células/ml ou a uma percentagem de linfócitos T CD4 + total de linfócitos <14 e três outras condições clínicas (tuberculose pulmonar, pneumonia de repetição e cancro cervical invasivo), além de manter as 23 condições clínicas no caso anterior de definição de SIDA (CDC, 1993).

O sistema de classificação de estadiamento da doença do CDC avaliava a gravidade da doença por VIH pela contagem de linfócitos T CD4 + e pela presença de determinadas manifestações específicas para o VIH. A definição de SIDA incluía todos os indivíduos infectados pelo VIH com contagens de linfócitos T CD4 + <200 células / microlitro (percentagem de CD4 + ou <14%) ou com certas condições relacionadas com a infecção VIH (doenças indicadoras de SIDA).

Em contraste com o sistema do CDC, o sistema de estadiamento clínico do Sistema de Classificação de Doenças da OMS, pode ser usado facilmente em ambientes de recursos limitados, sem acesso a contagem de células T CD4+ e

outros métodos de diagnóstico e testes de laboratório. O sistema da OMS classifica a infecção por VIH com base nas manifestações clínicas que podem ser reconhecidas e tratadas por clínicos em diversos contextos, (incluindo recursos limitados), e com diferentes níveis de especialização e formação.

A categorização CDC do VIH/SIDA é feita com base na contagem de células CD4 documentadas (Tabela 1) e o diagnóstico prévio de doenças indicadoras de SIDA (Tabelas 2 e 3). Por exemplo, se um doente teve uma condição que, uma vez cumpridos os critérios para a categoria B, mas agora é assintomática, o paciente permanecerá na categoria B. Além disso, a categorização é baseada em condições específicas, como indicado abaixo. Pacientes nas categorias A3, B3 e C1-C3 são considerados como tendo SIDA.

**Tabela 1** – Sistema de Classificação de CDC para Adultos e Adolescentes infectados pelo VIH.

Categorias das células CD4+	Categorias Clínicas		
	A Assintomática, aguda pelo VIH, ou PGL	B Manifestações sintomático, não A ou C	C SIDA - Doença Indicadora
(1) ≥ 500 células / microlitro	A1	B1	C1
(2) 200-499 células / microlitro	A2	B2	C2
(3) <200 células / microlitro	A3	B3	C3

Fonte: CDC, 2008

**Tabela 2 – Sistema de classificação: Categoria B – Manifestações, sintomático, não A ou C.**

Condições da categoria B: são sintomáticas e definidas como manifestações, sinais ou sintomas que ocorrem num adolescente infectado pelo VIH ou adultos que apresentem pelo menos 1 dos seguintes critérios:

a) São atribuídas à infecção pelo VIH ou indicam um defeito na imunidade mediada por células.

b) São consideradas como tendo um curso clínico ou de tratamento que é complicado pela infecção pelo VIH.

**Os exemplos incluem:**

- Angiomatose bacilar;
- Candidíase orofaríngea;
- Candidíase vulvovaginal, persistente ou resistente;
- Doença inflamatória pélvica (DIP);
- Displasia cervical (moderada ou grave) / carcinoma *in situ* do colo do útero;
- Leucoplasia pilosa oral;
- A púrpura trombocitopénica idiopática;
- Os sintomas constitucionais, como febre (> 38,5 ° C) ou diarreia com duração > 1 mês;
- Neuropatia periférica;
- O herpes zoster (zona), envolvendo  $\geq 2$  episódios ou  $\geq 1$  dermatomo.

**Fonte:** CDC, 2008

**Tabela 3 – CDC Sistema de classificação: Categoria C – SIDA: Doença Indicadora**

- Pneumonia bacteriana recorrente ( $\geq 2$  episódios em 12 meses);
- Candidíase dos brônquios, traqueia ou pulmões;
- Candidíase esofágica;
- Cervical carcinoma invasivo, confirmada por biopsia;
- Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar;
- Criptococose extrapulmonar;
- Criptosporidiose intestinal crônica ( $> 1$  mês de duração);
- Doença por citomegalovírus (excepto fígado, baço ou gânglios);
- Encefalopatia, relacionadas com o VIH;
- Herpes simplex: úlceras crónicas ( $>$  duração de 1 mês);
- Bronquite, pneumonite ou esofagite;
- Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar ;
- Isosporíase, intestinal crónica ( $> 1$  mês de duração);
- Sarcoma de Kaposi ;
- Linfoma de Burkitt, imunoblastico, ou do sistema nervoso central;
- Complexo *Mycobacterium avium* (MAC) ou *M kansasii*, disseminado ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonar e extrapulmonar
- *Mycobacterium*, outras espécies ou espécies não identificadas, disseminada ou extrapulmonar
- *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente *carinii*) (PCP);
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML);
- Septicemia por *Salmonella*, recorrente (não tifóide);
- Toxoplasmose do cérebro
- Síndrome de emaciação (perda de peso involuntária  $> 10\%$  do peso corporal de base) associadas a diarreia crónica ( $\geq 2$  fezes por dia  $\geq 1$  mês) ou fraqueza crónica e febre documentada  $\geq 1$  mês.

**Fonte:** CDC, 2008

**Tabela 4 – OMS estadiamento clínico do VIH / SIDA para Adultos e Adolescentes**

INFEÇÃO PRIMÁRIA VIH
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assintomáticos</li> <li>• Síndrome viral aguda</li> </ul>
Estádio Clínico 1- Assintomático
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assintomáticos;</li> <li>• Linfadenopatia generalizada persistente;</li> </ul>
Estádio Clínico 2 - Sintomas leves
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderada perda de peso inexplicada (&lt; 10% do presumido ou medida de massa corporal);</li> <li>• Infecções respiratórias recorrentes (sinusite, amigdalite, otite média e faringite);</li> <li>• Herpes zoster;</li> <li>• Queilite angular;</li> <li>• Ulceração oral recorrente;</li> <li>• Erupções papulares pruriginosas;</li> <li>• Dermatite seborreica;</li> <li>• Infecções fúngicas das unhas (onicomicose);</li> </ul>
Estádio Clínico 3 - Sintomas avançados
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda de peso inexplicada grave (&gt; 10% do presumido ou medida de massa corporal);</li> <li>• Diarreia crónica inexplicada durante &gt; 1 mês;</li> <li>• Febre persistente inexplicada durante &gt; 1 mês (&gt; 37,6 ° C, intermitente ou constante);</li> <li>• Candidíase oral persistente (sapinhos);</li> <li>• Leucoplasia pilosa oral;</li> <li>• A tuberculose pulmonar (actual);</li> <li>• Infecções bacterianas graves (por exemplo, pneumonia, empiema, piomiosite, infecção óssea ou articular, meningite, bacteremia);</li> <li>• Estomatite ulcerativa necrosante aguda, gengivite ou periodontite;</li> <li>• Anemia (hemoglobina &lt;8 g / dl);</li> <li>• Neutropenia (neutrófilos &lt;500 células / ml);</li> <li>• Trombocitopenia Crónica (plaquetas &lt;50.000 células / ml);</li> </ul>
Estádio clínico 4 -Sintomas graves
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de emaciação, tal como definido pelo CDC (ver quadro 3, acima);</li> <li>• Pneumonia por <i>Pneumocystis</i>;</li> <li>• Pneumonia bacteriana grave recorrente;</li> <li>• Herpes simplex crónico (orolabial, genital, ou anorretal por &gt; 1 mês ou herpes</li> </ul>

visceral em qualquer localização);

- **Candidíase esofágica (ou candidíase da traquéia, brônquios e pulmões);**
- **Tuberculose extrapulmonar;**
- **Sarcoma de Kaposi;**
- **A infecção por citomegalovírus (retinite ou infecção de outros órgãos);**
- **Toxoplasmose do sistema nervoso central;**
- **Encefalopatia por VIH;**
- **Criptococose extrapulmonar (incluindo meningite);**
- **Infecção disseminada por *Micobactérias* não tuberculosas;**
- **Leucoencefalopatia multifocal progressiva;**
- **Candida da traquéia, brônquios e pulmões;**
- **Criptosporidiose crónica (com diarreia);**
- **Isosporíase crónica;**
- **Micose disseminada (por exemplo, histoplasmose, peniciliose);**
- **Bacteremia recorrente por *Salmonella* (não típica);**
- **Linfoma (cerebral ou B-cell não-Hodgkin);**
- **Carcinoma invasivo do colo uterino;**
- **Leishmaniose atípica disseminada;**
- **Neuropatia associada ao VIH sintomática nephropathy**
- **Cardiomiopatia Sintomática associada ao VIH;**
- **Reactivação da tripanossomíase americana (meningoencefalite ou miocardite).**

**Fonte:** CDC, 2008

Desde a descoberta do VIH, que as definições de casos para a infecção por VIH e SIDA tem sofrido várias revisões para responder aos avanços diagnósticos e terapêuticos e melhorar a padronização e a comparabilidade dos dados de vigilância relativos às pessoas em todas as fases doença do VIH. Os testes de diagnóstico estão agora amplamente disponíveis e continuam a melhorar, sendo estas alterações reflectidas na definição de caso para a infecção pelo VIH, revista pelo CDC em 2008. Este novo sistema de classificação exige confirmação em laboratório das evidências da infecção para a definição de caso entre adultos, adolescentes e crianças com idades entre 18 meses e <13 anos, infectados para efeitos de vigilância. Em 2007, a Organização Mundial da Saúde reviu a sua definição de caso para a vigilância

da infecção pelo VIH passando também a requer confirmação laboratorial da infecção pelo VIH.

Assim, passam a existir 4 fases de infecção pelo VIH, de acordo com a contagem de linfócitos T CD4 + e da presença ou não de doença indicadora de SIDA:

**Tabela 5 – Sistema de Classificação de CDC para Adultos e Adolescentes infectados pelo VIH - 2008**

<b>Estádio</b>	<b>Evidência Laboratorial <sup>(1)</sup></b>	<b>Evidência Clínica</b>
<b>Estádio 1</b>	Confirmação laboratorial da infecção VIH e contagem de linfócitos T CD4 + > 500 células / $\mu$ L ou percentagem total de linfócitos T CD4 + > 29.	Nenhuma requerida e sem doença indicadora de SIDA
<b>Estádio 2</b>	Confirmação laboratorial da infecção VIH e contagem de linfócitos T CD4 + de 200-499 células/ $\mu$ L ou de linfócitos T CD4 + ou percentagem total de linfócitos CD4 + de 14 - 28	Nenhuma requerida e sem doença indicadora de SIDA
<b>Estádio 3</b>	Confirmação laboratorial da infecção VIH e contagem de linfócitos T-CD4 + de <200 células / $\mu$ L ou percentagem total de linfócitos T CD4 + <14 Documentação de uma condição definidora de SIDA substitui uma contagem de linfócitos T CD4 + de > 200 células/ $\mu$ L e uma percentagem total de linfócitos T CD4 + > 14 <sup>(2)</sup>	Documentação de uma condição definidora de SIDA (com confirmação laboratorial da infecção VIH) <sup>(2)</sup>
<b>Desconhecido <sup>(3)</sup></b>	Confirmação laboratorial da infecção VIH e sem informações disponíveis sobre os linfócitos T-CD4 + e percentagem total de linfócitos T CD4+	Sem informação disponível uma condição definidora de SIDA

**Fonte:** CDC, 2008

<sup>1</sup> A percentagem de linfócitos T CD4 + corresponde à percentagem de linfócitos totais. Se a contagem de linfócitos T CD4 + e percentagem não correspondem ao mesmo Estádio de infecção pelo VIH, selecciona-se o Estádio mais grave. <sup>(2)</sup> Documentação de uma condição definidora de SIDA (Tabela 6) substitui uma contagem de linfócitos T CD4 + > 200 células / microlitro e uma percentagem de linfócitos T CD4 + totais > 14. <sup>(3)</sup> Embora os casos sem informação sobre contagem de linfócitos CD4 + ou percentagem ou sobre a presença de condições que definem a SIDA possam ser classificados como desconhecido ou Estádio desconhecido, todos os esforços <sup>1</sup>devem ser feitos para determinar a contagem de linfócitos CD4 + ou as percentagens e a presença de condições/doenças definidoras de SIDA no momento do diagnóstico (CDC, 2008).

Na tabela 6 serão apresentadas as doenças definidoras de SIDA.

**Tabela 6 – Doenças definidoras de SIDA**

**Apêndice A**

**SIDA - Definindo Condições Infecções bacterianas, múltiplas ou recorrentes**

- Candidíase de brônquios, traqueia, pulmões;
- Candidíase de esófago;
- Cancro do colo do útero, invasivo;
- Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar;
- Criptococose extrapulmonar;
- Criptosporidiose intestinal crônica (> 1 mês de duração);
- Citomegalovírus doença (com exceção do fígado, baço ou gânglios), o início de idade > 1 mês;
- Retinite por citomegalovírus (com perda de visão);
- Encefalopatia, relacionada com o VIH;
- Herpes simplex: úlceras crônicas (> 1 mês de duração);
- Bronquite, pneumonite ou esofagite (aparecimento de idade > 1 mês);
- Histoplasnose disseminada ou extrapulmonar;
- Isosporíase intestinal crônica (> 1 mês de duração);
- Sarcoma Kaposi;
- Pneumonia intersticial linfóide pulmonar.

**Fonte:** CDC, 2008

Para a realização deste trabalho, optamos por seguir as últimas indicações do CDC, (ver tabela 5) classificando a nossa amostra de acordo com as Estádios acima apresentadas. Não descrevemos o sistema de classificação para crianças com 18 meses até 13 anos e o das crianças com menos de 18 meses, pois o nosso estudo vai ser aplicado apenas em adultos.

## 1.11 – TERAPÉUTICA ANTI-RETROVIRAL

### 1.11.1 – Do AZT aos Inibidores da Integrase: 22 anos de investigação

O acompanhamento médico do doente infectado pelo VIH exige, actualmente, uma planificação de cuidados a longo prazo, similar à dispensada a outras doenças crónicas. Embora não seja possível a erradicação do VIH com os fármacos disponíveis, a reconstituição imunológica pode ser obtida, mesmo em estados avançados da infecção. Daqui decorre que o principal objectivo do tratamento seja o de prolongar e melhorar a qualidade de vida, tentando alcançar e manter a supressão da replicação viral durante o máximo tempo possível.

A Zidovudina (AZT) foi a primeira medicação anti-retroviral e foi sintetizado em 1964 pelo Barbara Ann Karmanos Cancer Institute em Detroit – Estados Unidos da América (EUA). A intenção inicial era a utilização de AZT como um tratamento do cancro, mas além dos efeitos secundários graves, constatou-se que o AZT não era particularmente eficaz no tratamento do cancro.

Dez anos mais tarde, em 1974, um médico no Instituto Max Planck em Gottingen, Alemanha, descobriu que o AZT era eficaz no combate de retrovírus. Em 1984, quando foi confirmado que o VIH era a causa da SIDA e que se tratava de um retrovírus, a comunidade científica começou a procurar imediatamente um composto que fosse eficaz no tratamento dos retrovírus. O AZT foi a primeira escolha (Avert.org, 2009).

Em 1983, o Instituto Pasteur, em França estabeleceu a relação entre o VIH e a SIDA. Um ano mais tarde nos EUA, o Doutor Robert Gallo chega às mesmas conclusões. Em 1985, a “Food and Drug Administration” (FDA), aprovou o primeiro teste de anticorpos VIH, permitindo assim o rastreio de todos os dadores de sangue. Em 1987, surge o primeiro fármaco no tratamento do VIH aprovado pela FDA: AZT, um inibidor nucleósido da transcriptase inversa (INTR).

Em Agosto de 1989, foram divulgados os primeiros resultados de um ensaio com o AZT, conhecido como ACTG019. Mostravam que o AZT poderia retardar a progressão para SIDA em indivíduos VIH positivos sem sintomas. Em Outubro do mesmo ano, um segundo fármaco do mesmo grupo, para o

tratamento da SIDA, didanosina (ddl), começou a ser disponibilizado para as pessoas infectadas, apesar de só estarem disponíveis os resultados de testes preliminares.

Durante o verão de 1991, a zalcitabina, o terceiro fármaco anti-retroviral (ddC), foi autorizada pela FDA, como alternativa para os doentes que eram intolerantes ao AZT. Em 1992, a FDA aprovou o uso de ddC em combinação com o AZT para doentes adultos com infecção avançada por VIH, que continuavam a mostrar sinais de deterioração clínica ou imunológica. Este foi o primeiro uso bem sucedido da terapia de combinação de medicamentos para o tratamento da SIDA.

Em 1993 são relatados os primeiros casos de pessoas seropositivas com resistência ao AZT sem nunca o terem tomado. Os resultados foram interpretados no sentido de que o AZT não era afinal uma terapia útil para as pessoas seropositivas sem sintomatologia activa. No mesmo ano foi autorizado pela FDA nos EUA e do Federal Health Protection Branch do Canadá, a utilização da lamivudina (3TC) em pessoas que não tinham respondido aos fármacos disponíveis ou que não tivessem critérios elegíveis para ensaios clínicos. Aos doentes que tinham desenvolvido resistência ao AZT foram oferecidas didanosina (ddl) e ddC (zalcitabina). Decorriam no entanto uma série de estudos para comparar a eficácia da toma de AZT sozinho e/ou em combinação com ddl e ddC.

Em 1994, o estudo ACTG 076, mostrou que o AZT reduzia em dois terços o risco de transmissão vertical (Avert.org, 2009).

Em Setembro de 1995 são publicados os resultados dos ensaios clínicos que pretendiam comparar a eficácia da toma de AZT sozinho e/ou em combinação com ddl e/ou ddC, chegando-se à conclusão que a combinação AZT com ddl ou ddC foi mais eficaz em retardar a progressão da doença, prolongando a vida do que o AZT sozinho. No mesmo ano, a FDA aprovou o primeiro retroviral de uma família nova de potentes medicamentos: o saquinavir, que pertencia a uma classe de medicamentos chamados inibidores da protease (IP).

A introdução deste novo fármaco foi a mudança mais significativa na evolução da medicação retroviral, pois traduziu-se num aumento acentuado nas taxas de

sobrevivência entre os indivíduos seropositivos e a combinação de terapêutica para o VIH. De facto, entre 1995 e 1997, as mortes associadas à infecção pelo VIH caíram em 47%. O uso combinado destas drogas é conhecido como Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART).

Em Junho de 1996, o FDA aprovou o medicamento Viramune® (nevirapina), o primeiro de uma nova classe de drogas conhecidas como não-nucleosídeos da transcriptase inversa. Outra evolução do tratamento que ocorreu foi a introdução do teste de carga viral, que fornecia informações sobre o risco de progressão da doença. No mesmo ano começaram a ser relatados o aparecimento de resistências aos fármacos, mesmo com esquemas de três medicamentos e de efeitos secundários dos medicamentos como a redistribuição de gordura chamada lipodistrofia, que pôs em dúvida a segurança a longo prazo da terapia de combinação. As razões pelas quais a lipodistrofia apareceu em algumas pessoas que tomam os anti-retrovirais eram desconhecidas. Alguns relatórios divulgados associavam a lipodistrofia ao uso dos IP. A adesão foi outra questão que passou a ser tida em consideração, pois os doentes faziam várias tomas de medicação por dia e com muitos comprimidos, que em associação com os efeitos secundários da medicação, constituíam-se como factores para uma má adesão (Antela, 2004).

Em Junho de 1998 começam as primeiras experimentações humanas de uma vacina contra a SIDA com 5.000 voluntários de todo o EUA, a AIDSVAX (Avert.org, 2009).

No mesmo ano é publicado um estudo, comprovando que a combinação de cesariana e AZT reduzia o risco de transmissão do VIH da mãe para o bebé para menos de 1%. O estudo também constatou que as mulheres que tomaram o AZT, mas que tiveram o bebé por parto natural tiveram um risco mais elevado (6,6%) de transmitir o VIH para os seus bebés.

O FDA aprovou vários novos medicamentos, incluindo Sustiva® (efavirenze), um outro fármaco do grupo NNRTI.

Em 1999, o T-20, um novo fármaco injectável, de uma nova classe de fármacos contra a SIDA chamados inibidores de fusão, entrou em ensaios clínicos. Em 2002, na conferência de Barcelona, os resultados apresentados dos ensaios de

T-20, não foram muito encorajadores. No entanto o Fuzeon® (também conhecido como enfuvirtida ou T-20) foi aprovado, sendo concebido para impedir a entrada do VIH nas células humanas e podia ser usado como parte do tratamento de combinação apenas por pacientes que já tinha se tornado resistente a outros fármacos anti-retrovirais (Antela, 2004).

Em 2003, a Vaxgen anunciou que a sua vacina contra a SIDA não conseguira reduzir as taxas de infecção por VIH entre aqueles que foram vacinados. A vacina mostrou uma redução em determinados grupos étnicos, indicando que os voluntários negros e asiáticos podem ter produzido níveis mais altos de anticorpos contra o VIH-1 do que os voluntários brancos e hispânicos. No entanto, muitos observadores externos foram cépticos em relação à parte do grupo étnico do estudo. Em 11 de Novembro, a vacina contra a SIDA também falhou em um ensaio clínico na Tailândia.

Em Agosto de 2007, a FDA concedeu aprovação acelerada de novos fármacos: maraviroc (Selzentry®) e raltegravir (Isentress®). Estes dois novos fármacos foram desenvolvidos na esperança do tratamento de doentes infectados com estirpes de vírus resistentes a quase todas as outras classes de fármacos destinados a combater a SIDA. O maraviroc (Selzentry®) é um inibidor dos co-receptores CCR5 e o raltegravir (Isentress®) é um inibidor da integrase.

Os objectivos da terapêutica anti-retroviral são reduzir a carga viral e preservar e melhorar a função do sistema imunológico, atrasando a evolução da doença e modificando a história natural desta infecção. Desta forma, previne-se a ocorrência de manifestações oportunistas associadas ao VIH, melhora-se a qualidade de vida e prolonga-se a vida do doente. Para que estes objectivos sejam atingidos é fundamental que o tratamento seja feito de forma rigorosa e de acordo com as indicações do médico. Se o doente não cumprir adequadamente a medicação, a quantidade de medicamento que existe no sangue é insuficiente para inibir o crescimento do vírus e reduzir a carga viral. Isto permite que o vírus continue a destruir as células T CD4+ e também que adquira resistência aos medicamentos que o doente está a tomar de forma errada. Por outro lado, quando isto acontece, existe uma grande probabilidade

de que ocorra resistência a outros medicamentos que pertencem às mesmas classes daqueles que está a tomar – é a chamada Resistência Cruzada.

Actualmente, estão disponíveis diferentes classes de anti-retrovirais, com alvos de acção e formas de actuação distintas, o que permite e facilita as combinações de medicação. Os vírus VIH precisam de três enzimas, que são essenciais nas etapas do seu ciclo de vida: a transcriptase inversa, a integrase e protease. Os anti-retrovirais são geralmente nomeados de acordo com a enzima que bloqueiam, por isso temos os inibidores da transcriptase inversa, os IP e os inibidores de integrase (II). Existem ainda os inibidores da fusão, que como o nome indica, actuam na célula a nível dos receptores e co-receptores, impedindo a fusão destes com o vírus, bloqueando a sua entrada na célula hospedeira.

Os inibidores da transcriptase inversa são de dois grupos: nucleósidos da transcriptase inversa (NITRs ) e não-nucleósidos da transcriptase inversa (NNRTI's). Os inibidores nucleósidos da transcriptase inversa (NITRs ) foram as primeiras drogas anti-retrovirais a serem utilizados para tratar a infecção pelo VIH-1. O seu alvo de acção é sobre a multiplicação do vírus, parando o alongamento de cadeias de ADN viral. Depois de invadir uma célula humana, o VIH utiliza uma enzima, a transcriptase inversa, para converter o seu código genético numa forma que possa ser incorporada no ADN da célula hospedeira. Os NRTI são muito semelhantes na sua estrutura aos elementos que constituem o ADN (designados por nucleósidos) e por essa razão conseguem incorporar-se na cadeia de ADN que está a ser produzida por acção da transcriptase inversa. Depois do NRTI se juntar ao novo ADN produzido, a síntese da nova cadeia é interrompida. A produção de ADN viral é suspensa, embora o vírus não seja eliminado. Os medicamentos disponíveis são: Zidovudina (AZT), Estavudina (d4T), Didanosina (DDI) Zalcitabina (DDC) Lamivudina (3TC) Abacavir (ABC) Emtricitabina (FTC).

Existem medicamentos com combinações de dois ou mais NRTI, que passamos a enumerar: Combivir® (3TC/AZT), Trizivir® (3TC/ABC/AZT), Kivexa® (3TC/ABC), Truvada® (TNF/FTC). Estas associações facilitam o

tratamento, pois reduzem o número de comprimidos a ingerir em cada toma de medicação, contribuindo para uma maior adesão dos doentes à terapêutica.

O Tenofovir (TNF) pertence também a esta classe, pois tem o mesmo mecanismo de acção, apresentando apenas uma pequena diferença na sua composição pois é um inibidor de transcriptase inversa nucleotídeo e não nucleósido como os acima citados. O Atripla® (FCT/TNF/Efavirenz), apesar de ser constituído por 2 NITR , tem um NNITR na sua fórmula: o efavirenze.

Os NNITR s são estruturalmente diferentes dos NITRs e tem uma forma de actuação também diferente pois ligam-se directamente a enzima transcriptase inversa, interferindo com a sua actividade. Depois de estarem ligados à enzima, os NNITRs afectam a actividade da enzima, restringindo a sua mobilidade num ponto crítico e impossibilitando a sua função. A enzima fica, a partir deste momento, incapaz de interagir devidamente com o ARN viral para produzir ADN viral. A produção deste último é interrompida, embora o vírus não seja eliminado. Os medicamentos disponíveis são Nevirapina e o Efavirenze (EFV). O aspecto mais importante a realçar desta classe de fármacos é que existe um alto grau de resistência cruzada, ou seja, um medicamento desta classe pode causar resistência a todos os outros fármacos da classe, mesmo aos fármacos não utilizados pelo doente, tornando-os inúteis para futuros esquemas terapêuticos.

A protease é essencial para a produção de partículas virais infecciosas e maduras. Cortando as novas poli-proteínas virais em proteínas internas estruturais (centrais) individuais, a acção da protease é um passo fundamental na estruturação destas proteínas, o que ocorre para o vírus se tornar infeccioso. Os inibidores da protease ligam-se à protease viral impedindo a sua função. A partir do momento em que assumem a sua posição, os inibidores da protease não abandonam o local, tornando a protease inactiva. Se a protease estiver impossibilitada de exercer a sua função normal, os vírus imaturos não serão estruturados correctamente. O ARN viral não ficará devidamente estabilizado, o interior do vírus não estará preparado para os procedimentos de entrada e os viriões não se tornarão infecciosos. Encontram-se neste grupo os

seguintes medicamentos: Saquinavir (SQV), Indinavir (IDV), Ritonavir (RTV), Amprenavir (AMP), Lopinavir-ritonavir (LPV/RTV) e o Atazanavir (ATV).

Existe também um outro tipo de fármacos, os inibidores de fusão, que impedem o VIH de se ligar e de entrar nas células T CD4+ . Actuam numa fase inicial do ciclo de vida do VIH, antes da entrada do vírus na célula, impedindo a infecção de novas células. Actualmente já está disponível um destes medicamentos para o tratamento da infecção por VIH-1, o Fuzeon® (T-20 ou Enfurtivida). As pesquisas científicas continuam a decorrer para identificar novos compostos químicos que actuem impedindo a ligação do VIH à célula humana T CD4+. Existem em curso alguns ensaios clínicos com alguns destes novos compostos que ainda não estão disponíveis para o tratamento de todos os doentes

Os cientistas têm vindo a identificar compostos químicos capazes de se ligar aos co-receptores CCR5 e CXCR4, impedindo o vírus de se ligar, bloqueando, dessa forma, a sua entrada na célula. Maraviroc (Selzentry®) foi o primeiro fármaco desta nova classe – Inibidores dos co-receptores CCR5, a ser aprovado pela FDA. A sua principal vantagem é ser activo contra vírus resistentes às demais classes de anti-retrovirais, além de ser mais tolerado e seguro, pois actua fora da célula. Algumas estirpes do vírus usam o receptor CXCR4, o qual não é bloqueado pelo Maraviroc, podendo assim ocorrer, por pressão selectiva: uma selecção dos viriões com CXR4, logo resistentes ao Maraviroc. Apenas as células com receptores CCR5 são bloqueadas por este composto.

O raltegravir (Isentress®), previamente designado por MK-0518, é o primeiro da nova classe de agentes anti-retrovirais em denominada Inibidores de Integrase aprovado pela FDA. Inibem a integração do ADN viral do VIH no ADN humano. Ao inibir a integrase de executar a sua função, bloqueia a capacidade do vírus de replicar e infectar novas células.

### **1.11.2 – Tratamento do VIH-2**

A Coordenação Nacional para a Infecção VIH/Sida publicou em 2009 as Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA, as quais passamos a enunciar.

“Na avaliação e acompanhamento das pessoas infectadas por VIH-2 devem ser seguidas, de um modo geral, as mesmas recomendações gerais que para o VIH-1. Deve ser dada especial atenção a evolução da contagem de linfócitos T CD4+, de modo a detectar uma descida mais acentuada e mantida, que possa indicar mudança no padrão evolutivo, com eventual indicação para início de terapêutica. Tanto na infecção por VIH-1 como na infecção por VIH-2, a depleção de linfócitos T CD4+ está directamente ligada à activação imunitária e apenas indirectamente ao valor da carga viral. Foi inicialmente descrito que a quantificação do ADN pro-viral, para o mesmo número de linfócitos T CD4+, era semelhante em ambas as infecções. Isto sugeria um número idêntico de células infectadas, mas uma expressão virémica diferente entre a infecção por VIH-1 e por VIH-2, explicada em parte pela produção de anticorpos neutralizantes na infecção por VIH-2.

Avaliações mais recentes, com outras técnicas de quantificação do ADN pro-viral, mostram que este paralelismo apenas se verifica para valores de linfócitos T CD4+ inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, sendo as diferenças tão mais significativas quanto maior o valor de linfócitos T CD4+. Estes resultados reforçam a semelhança entre a maioria dos doentes com infecção a VIH-2 e os doentes VIH-1 com “progressão lenta”.

Relativamente à carga viral, recomenda-se que o seu pedido faça parte da avaliação inicial. Se esta for positiva, deve manter-se a vigilância regular deste parâmetro, tendo atenção especial a evolução dos valores de linfócitos T CD4+, uma vez que, no contexto da infecção por VIH-2, a presença de virémia detectável de forma mantida antecede geralmente a degradação imunológica. Quando a carga viral inicial for negativa, dever-se-á retomar esta avaliação para valores de linfócitos T CD4+ próximos das 350 células/ml. Nos doentes em terapêutica anti-retroviral, indica-se a avaliação da carga viral do mesmo modo que na infecção por VIH-1. A informação referente a correlação entre os biomarcadores habitualmente utilizados para avaliar o risco de progressão na infecção por VIH-1 (demografia, clínica, carga viral, contagem de linfócitos T CD4+) e a progressão da infecção por VIH-2 é, actualmente, insuficiente para determinar o melhor momento para o início de terapêutica. Numa coorte europeia de 179 doentes com uma duração média de seguimento de 34,4 meses, foram identificados como factores significativamente associados com progressão clínica da doença associada a VIH-2 (novo evento B ou C ou morte) a idade > 40 anos, a carga viral > 1000 cópias /ml (26% contra 6%), com um risco de progressão de 40% em doentes com carga viral > 5000 cópias/ml. Neste estudo, a presença de sintomas B e a contagem de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> relacionaram-se com o risco de progressão para SIDA.

Ao longo dos anos tem sido utilizada na infecção por VIH-2, terapêutica anti-retroviral essencialmente testada para a infecção por VIH-1, fruto de dificuldades de múltipla ordem e expressa na carência de investigação específica para o VIH-2.

Cedo foi demonstrada a não resposta do VIH-2 aos INNTR, sendo necessárias concentrações muito superiores às habituais para a obtenção de resposta inibitória, contra-indicadas pela toxicidade associada. A utilização de Nevirapina, Efavirenze ou Etravirina não esta assim indicada na infecção pelo VIH-2.

Relativamente aos INTR, a susceptibilidade do VIH-2 é semelhante a encontrada no VIH-1, pelo que estes deverão ser utilizados do mesmo modo, e com os mesmos condicionalismos, que para a infecção por VIH-1. O desenvolvimento de resistência aos análogos timidínicos não segue o padrão habitual para o VIH-1, não se desenvolvendo habitualmente o padrão de mutações dos análogos da timidina. Mais frequentemente é detectada a mutação Q151M, que confere facilmente resistência a zidovudina, didanosina, estavudina e zalcitabina.

Está descrita a emergência precoce de mutantes K65R e M184V em doentes expostos a tenofovir e lamivudina/emtricitabina, o que confere também resistência ao abacavir. A falência ao abacavir selecciona as mutações M184V, L74V e Y115F, conferindo resistência a lamivudina/emtricitabina e didanosina, deixando possível a utilização de tenofovir em 2ª linha.

Os estudos iniciais com inibidores da protease, sugeriam que o VIH-2 fosse susceptível a estes agentes. O atraso no desenvolvimento de técnicas de quantificação da carga viral do VIH-2, e na detecção das mutações genotípicas indutoras de resistência, contribuíram para que apenas recentemente se comece a perceber qual o seu grau de eficácia. Existem polimorfismos naturais no VIH-2 que conferem redução da actividade de alguns IPs, tais como o nelfinavir e o amprenavir. Estas alterações podem ainda potenciar o papel de algumas mutações primárias de um modo diferente do descrito para o VIH-1, facto a que não será estranha a divergência de 50% na composição das proteases entre os 2 vírus.

Não se recomenda a utilização de nelfinavir, amprenavir/fos-amprenavir e de atazanavir por baixa eficácia, apresentando uma concentração necessária para inibir 50 % da replicação viral (IC50), significativamente mais elevada do que para o VIH-1. O lopinavir, saquinavir, darunavir são os inibidores com maior potência face ao VIH-2, sendo deste modo os Inibidores da Protease recomendados. O tipranavir e o indinavir, embora também eficazes apresentam IC50 7 e 3 vezes mais altas que para o VIH-1, respectivamente, sendo descrito que em doentes medicados com tipranavir a mutação I82L surge com muita rapidez, conduzindo a uma falência terapêutica relativamente precoce. Embora com diferentes graus,

todos os IPs comportam-se como fármacos de barreira genética mais baixa, relativamente ao VIH-1. A selecção da mutação V47A pelo lopinavir, confere resistência total a este fármaco, pelo que se deve encarar a sua utilização em regime de dupla potenciação. A mutação V47A reduz também a sensibilidade para o indinavir, mas induz hipersensibilidade ao saquinavir.

A utilização de enfuvirtide não está recomendada por existência de resistência natural.

Quanto aos anti-retrovirais das novas classes terapêuticas, a sua utilização ainda se encontra em fase de estudo. Para os inibidores dos co-receptores do CCR5 - maraviroc e vicriviroc, é duvidoso o seu lugar no tratamento da infecção pelo VIH-2, pois tem a possibilidade de utilizar outros co-receptores a semelhança do VIS, com quem apresenta grande homologia. Quanto aos inibidores da integrase, não obstante a divergência genética na integrase entre o VIH-1 e o VIH-2, tanto o raltegravir como o elvitegravir mostraram ter uma actividade semelhante face aos dois tipos de vírus, nos testes fenotípicos de sensibilidade. Quando utilizado em doentes experimentados, a actividade virológica e imunológica do raltegravir parece eficaz. No entanto estes resultados necessitam de confirmação com estudos de maior duração e com maior número de doentes. Na infecção por VIH-2 o raltegravir parece comportar-se como um fármaco de baixa barreira genética. Há alguma evidência de que, apesar da obtenção de supressão viral sustentada com a terapêutica, a reconstituição imunitária não é tão boa como a descrita para o VIH-1, nomeadamente em doentes que iniciam a terapêutica com linfócitos T CD4+ <200 células/mm<sup>3</sup>. Se admitirmos que, a semelhança do que tem vindo a ser demonstrado para o VIH-1, a obtenção de contagens de linfócitos T CD4+ > 350 células/mm<sup>3</sup> sustentadas e um objectivo desejável por se relacionar com risco menor de mortalidade e morbidade, poderá ser de considerar o início de TARV em doentes com infecção por VIH-2 em doentes com contagens de linfócitos T CD4+ entre 350 e 500 células/mm<sup>3</sup>, sobretudo em indivíduos com idade > 40 anos, após discussão adequada dos potenciais riscos e benefícios associados à terapêutica farmacológica.

Com respeito ao momento do início da terapêutica anti-retroviral (TARV), devesse ser dada especial atenção ao valor percentual dos linfócitos T CD4+, estando descrito como valor prognóstico significativo de evolução para SIDA percentagens inferiores a 20%. A presença mantida de carga viral detectável tem um valor prognóstico negativo. Neste contexto, os critérios para a definição de falência terapêutica e consequente mudança do esquema terapêutico deverão considerar não só a falência virológica, mas também a falência imunológica (ausência de reconstituição imunitária aceitável na presença de carga viral indetectável). No entanto, a relativa escassez de recursos farmacológicos para o tratamento da

infecção por VIH-2, designadamente com respeito a disponibilidade de esquemas alternativos, devera ser fortemente considerada sempre que se pondere uma mudança de terapêutica.

De um modo geral recomenda-se que os critérios de início de terapêutica para a infecção por VIH-2 sejam semelhantes aos indicados para o VIH-1. Devera ser dada especial atenção ao valor percentual dos linfócitos T CD4+, estando descrito como valor prognóstico significativo de evolução para SIDA percentagens inferiores a 20%. A presença mantida de carga viral detectável tem um valor prognóstico negativo.

Não estão disponíveis fármacos formalmente indicados para o tratamento da infecção por VIH-2. A utilização de fármacos anti-retrovirais para o tratamento do VIH-2 deve obedecer as normas regulamentares vigentes, não se baseando em resultados de ensaios clínicos controlados de eficácia comparativa, mas apenas em dados de sensibilidade “*in vitro*” ao VIH-2 e na extrapolação da evidência acumulada com o tratamento do VIH-1, com todas as reservas devidas a sua aplicabilidade à terapêutica farmacológica da infecção por VIH-2.

A elaboração de um esquema terapêutico para o VIH-2 devera obedecer aos seguintes pressupostos (níveis de evidencia clínica da *U.S. Preventive Services Task Force*):

1. Os esquemas terapêuticos devem incluir pelo menos três fármacos de duas classes com diferentes mecanismos de acção (nível de evidência II-3)
2. A utilização inicial de 2 INTRs e um IP potenciado é a combinação preferível (nível de evidência III).
3. No tratamento dos doentes com falência, a utilização de pelo menos 3 fármacos de três classes com diferentes mecanismos de acção é preferível (nível de evidência III)
4. As principais mutações pontuais associadas a resistência clínica ao VIH-1 conferem, também, resistência ao VIH-2 (nível de evidência III)

No contexto actual, é do maior interesse que a informação relativa a TARV nestes doentes possa ser compilada de forma a poder ser analisada no contexto duma coorte constituída a nível nacional.

As limitações na utilização de muitos agentes anti-retrovirais, e a maior facilidade na aquisição de resistência para os restantes, são um factor acrescido e importante na dificuldade no tratamento da infecção por VIH-2. E assim, fundamental, o estabelecimento de um plano reforçado de vigilância e controlo da adesão.

O tratamento de doentes com co-infecção por VIH-1 e VIH-2 é, habitualmente orientado segundo os critérios utilizados para a infecção VIH-1. No entanto existe a necessidade de obter supressão viral sustentada de ambos os vírus, pelo que deverá ter-se em conta o perfil particular do VIH-2 face aos anti-retrovirais utilizados”.

## 1.12 – CONTRIBUTO DE OUTROS ESTUDOS

Vários foram os estudos realizados nesta área, que serviram de base para outros estudos, estabelecendo comparações, teorias e produção de conhecimentos. Vamos passar a citar várias investigações realizadas dentro da temática da presente tese, de modo a que no final do estudo, seja possível comparar os resultados obtidos.

Berta Rodés e seus colaboradores, em 2007, publicaram um trabalho no qual concluíam que a infecção por VIH-2 estava associada a cargas virais significativamente menores do que na infecção pelo VIH-1, o que pode explicar o ritmo de progressão da doença para os indivíduos infectados com VIH-2 e a menor eficiência da transmissão do VIH-2. No entanto, ao longo do tempo, uma proporção substancial das células precursoras dos linfócitos T CD4+, podem vir a apresentar um esgotamento, podendo beneficiar da terapia anti-retroviral. Neste momento, a quantificação das cargas virais é muito importante para a avaliação da eficácia do tratamento e, eventualmente, para o reconhecimento da falência virológica. Os autores estudaram as amostras de plasma de 75 doentes infectados por VIH-2, verificando a existência de uma correlação inversa entre os valores de cargas virais e os valores dos linfócitos T CD4+. A média das cargas virais do ARN foi de 2,45 Log<sub>10</sub> para os pacientes com contagens de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> e 1,96 log<sub>10</sub> para os pacientes com contagens de linfócitos T CD4+ superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>.

A maioria dos doentes sem tratamento tinha contagens de linfócitos T CD4+ superiores a 500 células/mm<sup>3</sup> (72,5%) e estavam clinicamente assintomáticos. Em contrapartida, 21 dos 35 (60%) dos pacientes que recebem terapia anti-retroviral apresentaram cargas virais detectáveis (média de 2,87 log<sub>10</sub> ARN). Na série de doentes estudados, a maioria era do subtipo A e apenas quatro do subtipo B.

De salientar que os baixos níveis do ARN VIH-2 estão correlacionados com maiores contagens de linfócitos T CD4+ e uma ausência de sintomas clínicos. Uma grande proporção dos doentes infectados pelo VIH-2 que receberam tratamento anti-retroviral não apresentaram completa supressão da carga viral, que estava de acordo com suas baixas contagens de linfócitos T CD4+, na maioria dos casos. Esta percentagem relativamente elevada de falências virológicas em indivíduos infectados por VIH-2 já tinha sido salientada em outros estudos (Adje-Toure *et al.*, 2003; Mullins *et al.*, 2004 e Rodés *et al.*, 2007).

Rodés (2007) termina o estudo concluindo que a falta de meios para a identificação de falência virológica resulta num atraso no reconhecimento da falência do tratamento até que os sintomas clínicos e/ou doença para progressão seja aparente. Sugere esta incerteza pode ser resolvida através da monitorização periódica da carga viral em doentes que recebem tratamento, tal como é feito para os doentes infectados por VIH-1 (Rodés *et al.*, 2007).

Outro estudo, publicado em 2004 por Jean Reulle e seus colaboradores, descreve que um aumento nas cargas virais pode indicar a evolução da doença ou uma falência terapêutica. Tal como Rodés (2006) referem que a infecção VIH-2 é diferente do VIH-1 por ter uma carga viral menor e uma evolução lenta para doença. Neste estudo, os autores assumem que os parâmetros biológicos, tais como o número de linfócitos infectados, a carga ADN provirais, bem como a evolução da contagem de linfócitos T CD4+ têm uma relação com a carga viral plasmática. A carga de ADN provirais encontrado em doentes infectados por VIH-2 encontra-se próximo ao valor encontrado durante a infecção por VIH-1 (Ariyoshi *et al.*, 1996). A diferença em termos de cargas virais poderá ser devido a uma mais eficiente resposta imune contra o VIH-2. A interpretação da evolução destes diferentes marcadores biológicos durante a doença permanece controversa e não está bem entendido (Ariyoshi *et al.*, 2000; Popper *et al.*, 2000; Gottlieb *et al.*, 2002; Damond *et al.*, 2002). No entanto, os autores concluem que a monitorização das cargas virais dos doentes infectados por VH-2 deve fazer parte do acompanhamento médico, pois só assim se consegue uma visão mais ampla em termos de falências virológicas e terapêuticas (Reulle *et al.*, 2004).

Florence Damond e seus colaboradores em 2002 fizeram um estudo com 24 homens e 25 mulheres que residiam em França, na sua maioria oriundos da Oeste Africano. Os dados que obtiveram corroboram os outros estudos. Baixos níveis de ADN VIH-2 correspondem a às altas contagens de linfócitos T CD4+. Inversamente, valores acima de  $3,5 \log^{10}$  (carga viral) foram encontrados exclusivamente nos pacientes com menos de 100 linfócitos T CD4+ células/mm<sup>3</sup>. Popper e seus colaboradores em 1999, observaram uma diferença semelhante num prostituto, num estudo de coorte em Dakar, no Senegal, na qual a diferença de cargas virais entre os infectados pelos VIH-1 e VIH-2 persistiu durante toda a infecção. Do mesmo modo, Florence Damond nos doentes que estudou, verificou que nos pacientes com SIDA, a carga viral do VIH-2 foi menor do que a carga viral do VIH-1, de acordo com as diferentes taxas de evolução clínica. Os estudos indicaram que a linha de base VIH-2 ARN, e as contagens de linfócitos T CD4 + poderiam ser preditores da diminuição do número dessas células.

Por fim, Florence Damond refere que tal como na infecção por VIH-1, foi encontrada uma correlação entre a contagem de linfócitos T CD4+, o estágio clínico, bem como com o nível de plasma do ARN. O último factor parece ser um bom indicador do estado clínico, reflectindo tanto o estado imunológico como o estágio clínico, tornando-se marcador de escolha para um acompanhamento prospectivo e monitorização do tratamento. Em contrapartida, enquanto o nível proviral de ADN se correlaciona com as contagens de linfócitos T CD4+, não se correlaciona com o quadro clínico. Estudos longitudinais de coortes prospectivos são necessários para determinar o valor preditor destes dois marcadores (Damond *et al.*, 2002).

Em 2004, Marília Pedro e seus colaboradores, efectuaram um estudo sero-epidemiológico numa população infectada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, tipo 2 (VIH-2) em 2202 indivíduos. A idade média dos indivíduos avaliados foi de  $37,44 \pm 14,83$  anos (homens  $38,34 \pm 17,18$  anos; mulheres  $36,77 \pm 12,89$  anos). No grupo etário dos 40-49 anos registaram-se 23,7% dos casos de infecção (IC 95%, 18,1-30,0). Verificou-se um predomínio da infecção no sexo feminino 57,8% (IC 95%, 50,8-64,6) contra 42,2% (IC 95%, 35,4-49,2) no sexo masculino. A etnia negra correspondeu a 61,6% (IC 95%, 54,7-68,2)

dos infectados. Quanto à naturalidade, a portuguesa representou 51,7% (IC 95%, 44,7-58,6) seguindo-se a guineense com 26,5% (IC 95%, 20,7-33,0). Os heterossexuais corresponderam a 59,3% (IC 95%, 47,8-70,1) dos casos e o estágio clínico II representou a maioria dos indivíduos avaliados, 54,3% (IC 95%, 46,6-61,9). A seroprevalência do VIH-2 foi de 1%. Quando se compararam dois períodos de tempo de 4,5 anos cada, verificou-se um aumento da infecção nos caucasianos de 32,4% para 43,4% e uma redução nos negros de 67,6% para 55,7%. Registou-se um aumento nos portadores assintomáticos e uma redução no estágio IV/C1.

Este estudo coloca em ênfase, os esforços para diminuir a transmissão do VIH-2 que deverão incluir áreas epidémicas e endémicas e a redução sobre o risco de transmissão sexual (Pedro *et al.*, 2004).

Stephen Popper e seus colaboradores em 2000, estudaram 34 trabalhadoras do sexo, infectadas, em Dakar. Dos indivíduos em estudo, quase metade, tinham cargas virais indetectáveis (<100 cópias / ml), mas os níveis de ADN proviral eram relativamente elevados: confirmaram que as quantidades de provirus na infecção por VIH-1 e na infecção por VIH-2 eram semelhantes. Globalmente, a carga de provirais do VIH-2 não se correlaciona com a carga viral do ARN. Estes resultados sugerem que a baixa carga viral na infecção por VIH-2 é devido à diminuição das taxas de produção viral, em vez de diferenças na célula de infecciosidade alvo. Estes autores concluem que o VIH-2 é menos patogénico do que o VIH-1. As taxas de transmissão heterossexual e transmissão perinatal são muito inferiores às descritas para o VIH-1. Essas diferenças são reflectidas nos diferentes padrões de epidemia do VIH-1 e VIH-2: enquanto o VIH-1 tem propagação praticamente em todo o mundo nos últimos 20 anos, o VIH-2 tem sido largamente confinado à África Ocidental. Taxas de progressão para doença também são muito mais baixas no VIH-2 do que para o VIH-1 (Popper *et al.*, 2000).

Geoffrey Gottlieb e seus colaboradores, apresentaram em 2006, um estudo comparando a diferença de transmissão do VIH-1 e do VIH-2 através do sémen. Os dados que obtiveram sugerem que, embora as cargas virais no sémen fossem menores no VIH-2 em comparação com o VIH-1, a carga viral

plasmática é um preditor mais forte do que o tipo de infecção VIH na determinação do nível de sémen eliminado. Comparando os níveis de VIH-1 e VIH-2 no trato genital feminino, verificaram que os valores de VIH-2 são normalmente mais baixos do que o VIH-1, tanto no plasma, como no trato genital. Tomados em conjunto, estes dados ajudam a explicar as diferentes taxas de transmissão entre o VIH-1 e VIH-2, podendo proporcionar novas perspectivas de prevenção. As limitações deste estudo incluem o pequeno tamanho da amostra, especialmente o número de indivíduos infectados pelo VIH-2, e a falta de acompanhamento longitudinal (Gottlieb *et al.*, 2006).

Outro estudo liderado por Sterling e seus colaboradores, em 2001, avaliou a carga viral plasmática inicial em homens e mulheres infectados por VIH-1 após seroconversão, e o valor preditivo da mesma na progressão para SIDA em ambos os sexos. Concluíram que embora os níveis iniciais de carga viral plasmática fossem inferiores nas mulheres, as taxas de progressão para SIDA encontradas foram semelhantes (Sterling *et al.*, 2001).

**CAPÍTULO II**  
**METODOLOGIA**

## 2 – METODOLOGIA

O conhecimento resultante da aplicação da metodologia científica, denominado de conhecimento científico, deve ser real, sistemático, verificável, contingente e aproximadamente exacto, tendo como princípio básico a construção da razão humana e a sua verificação nos factos. Em contrapartida, o conhecimento obtido por fontes que não recorram à metodologia científica, é perspectivado como menos fiável. (Oliveira, 1996)

Para Polit e Hungler (1995) na investigação científica, os pesquisadores lutam para dar sentido à experiência humana e solucionar problemas, de forma a compreender a ocorrência de fenómenos e prever circunstâncias possíveis de acontecer. Segundo os mesmos autores o método científico de investigação diz respeito a um conjunto genérico de procedimentos ordenados e disciplinados, utilizados para a aquisição de informações seguras e organizadas.

Após a revisão da literatura e com a elaboração do enquadramento teórico, torna-se, portanto, necessário precisar neste capítulo o nosso desenho de investigação através da enunciação, ou descrição, dos seus principais elementos e das fases fundamentais da metodologia: definição do tipo de estudo, objectivos da investigação, questões/hipóteses de investigação, operacionalização das variáveis em estudo, constituição e caracterização da população, amostra e o meio onde o estudo será conduzido, processo e instrumentos utilizados para a recolha de dados e o tratamento estatístico dos mesmos.

Com isto, é nossa intenção com este capítulo, descrever e explicar todos os passos dados, com a intenção de obter um melhor conhecimento em relação a **“caracterização da população infectada com VIH-2 da região centro de Portugal: a eficácia da terapêutica anti-retroviral na infecção VIH-2 – a importância da monitorização das cargas virais plasmáticas”**.

## 2.1 – TIPO DE INVESTIGAÇÃO

O estudo a desenvolver é do tipo descritivo analítico, porque tem em vista a “descrição das características de uma população no seu conjunto” (Fortin, 1999 p.162).

O método de investigação quantitativo é um processo sistemático de colheita de dados observáveis e quantificáveis. É baseado na observação de factos objectivos, de conhecimentos e de fenómenos que existem independentemente do investigador. Esta abordagem reflecte um processo complexo, que conduz a resultados que devem conter o menor enviesamento possível. Desta forma, o investigador adopta um processo criterioso composto por etapas sequenciais evoluindo da definição do problema à obtenção dos resultados. Esta abordagem tem na sua base objectividade, predição, o controlo e a generalização. A finalidade deste método consiste no desenvolvimento e validação dos conhecimentos e possibilidade de generalizar os resultados de predizer e controlar os acontecimentos (*Idem*)

## 2.2 – OBJECTIVOS DA INVESTIGAÇÃO

Este estudo descritivo analítico surgiu de uma questão principal, para a qual procuramos resposta e que serviu de fio condutor na elaboração deste trabalho. Assim identificou-se a seguinte questão de investigação:

-“Qual a importância da quantificação e monitorização das cargas virais plasmáticas como factor preditor da eficácia da terapêutica anti-retroviral e qual o seu valor diagnóstico na progressão para SIDA?”.

Temos como principais objectivos deste estudo:

- Caracterizar os indivíduos infectados pelo VIH-2 na região centro (os que aceitaram participar);
- Analisar a relação entre a quantificação das cargas virais plasmáticas e a contagem de linfócitos T CD4+;
- Analisar a relação entre a quantificação das cargas virais plasmáticas e a eficácia da terapêutica anti-retroviral;

- Analisar a importância da quantificação das cargas virais plasmáticas como factor preditor de evolução para SIDA.

### 2.3 – HIPÓTESES DE INVESTIGAÇÃO

De acordo com o tema em estudo e para um melhor conhecimento do problema que pretendemos estudar formulámos algumas hipóteses que considerámos pertinentes e que seguidamente descriminamos:

- **Hipótese 1** – A distribuição dos indivíduos infectados não difere em função do sexo;
- **Hipótese 2** – A transmissão heterossexual foi a mais frequente via de contágio;
- **Hipótese 3** – A idade do diagnóstico varia em função do sexo;
- **Hipótese 4** – O país de contágio foi maioritariamente em Portugal;
- **Hipótese 5** – Os indivíduos infectados tem mais de 45 anos;
- **Hipótese 6** – Os indivíduos com mais idade também têm mais anos de seropositividade;
- **Hipótese 7** – Há relação entre o estado civil dos indivíduos infectados e a via de transmissão;
- **Hipótese 8** – Qual a relação entre o diagnóstico e o motivo do pedido do teste;
- **Hipótese 9** – Os indivíduos infectados classificam-se essencialmente em Estádio iniciais (Estádio 1) e intermédios (Estádio 2) de infecção pelo VIH (Classificação do CDC);
- **Hipótese 10** – Há correlação negativa/inversa entre a toma da medicação anti-retroviral e as cargas virais plasmáticas;
- **Hipótese 11** – Há correlação positiva/directa entre a toma da medicação anti-retroviral e a contagem de linfócitos T CD4+;

- **Hipótese 12** – Os indivíduos sem terapêutica tem cargas virais <250 cópias/ml e contagens de linfócitos T CD4+ >500 células/ mm<sup>3</sup>;
- **Hipótese 13** – Os indivíduos em tratamento tem esquemas terapêuticos compostos por 2 INTRs e um IP potenciado;
- **Hipótese 14** – Os indivíduos infectados estão imunes a CMV, VHB e toxoplasmose e negativos para Sífilis e VHC;
- **Hipótese 15** – Há relação entre a via de contágio e ter parceiro seropositivo;
- **Hipótese 16** – Há correlação negativa/inversa entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+.

## 2.4 – VARIÁVEIS EM ESTUDO

A investigação é um processo científico que o investigador desenvolve através do seu esforço mental, servindo-se do método científico, apoiado na multidisciplinaridade, com vista a determinado objectivo, respondendo às inquietações, interrogações, críticas, curiosidades, enfim, respondendo a determinado problema.

Segundo Cervo e Bervian (1996, p.60), “variáveis são aqueles aspectos, propriedades ou factores reais ou potencialmente mensuráveis através dos valores que assumem e são discerníveis em um objecto de estudo”.

De acordo com o problema que nos propomos estudar apresentamos as seguintes variáveis:

- **Variável dependente:** Eficácia da terapêutica anti-retroviral.
- **Variáveis independentes:**
  - ✓ Sexo;
  - ✓ Idade;
  - ✓ Estado Civil;
  - ✓ Via de contágio

- ✓ Pais de contágio;
  - ✓ Classificação do CDC;
  - ✓ Ano de diagnóstico;
  - ✓ Idade de diagnóstico;
  - ✓ Anos de seropositividade;
  - ✓ Motivo de diagnóstico;
  - ✓ Imunidade e profilaxias (atributo);
  - ✓ Uso de medicação;
  - ✓ Cargas virais plasmáticas;
  - ✓ Contagem de linfócitos T CD4+;
  - ✓ Parceiro seropositivo;
  - ✓ Filhos seropositivos.
- **Variáveis atributo:**
    - ✓ Idade;
    - ✓ Sexo;
    - ✓ Local de Residência;
    - ✓ Profissão.

## 2.5 – POPULAÇÃO/AMOSTRA

O Centro ou Região do Centro é uma Unidade Territorial para Fins Estatísticos de Nível II (NUTS II) de Portugal, que compreende, integralmente, os distritos de Coimbra, Castelo Branco e Leiria, a maior parte dos distritos de Viseu, Aveiro e Guarda, e cerca de um terço do Distrito de Santarém. Limita a norte com a Região do Norte, a leste com a Espanha, a sul com o Alentejo, a sudoeste a Região de Lisboa e a oeste com o Oceano Atlântico. As cidades maiores e mais populosas da região centro são Coimbra (cerca de 100.000 habitantes) e Viseu (68.000 habitantes). Tem uma área: 28.405 km<sup>2</sup> (31% do Continente). População (2007): 2.385.911 (23,6% do Continente). A Região

Centro compreende 100 concelhos (25,2% do total nacional). De “*grosso modo*”, corresponde, territorialmente, à antiga província da Beira. É geralmente dividida em duas grandes regiões distintas: a Beira Litoral, correspondente aos distritos de Aveiro, Coimbra, Viseu e Leiria, e a Beira Interior, que compreende os distritos da Guarda e de Castelo Branco.

Na Beira Litoral, existem 3 hospitais com consultas de Infeciologia: Hospital Infante D. Pedro, EPE (Aveiro), Centro Hospitalar de Coimbra, EPE (Coimbra), Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE (Coimbra) e Hospital São Teotónio, EPE (Viseu). Na Beira Interior só o Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE (Covilhã/Fundão) tem consulta de Infeciologia.

No Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE, só existe um indivíduo seguido em consulta por seropositividade para o VIH-2. No Hospital Infante D. Pedro, EPE (Aveiro) e no Hospital São Teotónio, EPE (Viseu) não foi possível saber quantos indivíduos infectados por VIH-2 estão a ser seguidos.

Nos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE (HUC) estão actualmente 30 indivíduos em consulta seropositivos para o VIH-2. Existem 8 indivíduos, com processo clínico e consultas anteriores no hospital mas que actualmente não frequentam a consulta, desconhecemos os motivos da ausência da consulta, supondo que será ou por abandono ou por transferência para outro hospital mas perto da zona de residência. No Centro Hospitalar de Coimbra, EPE (CHC), estão em consulta 14 indivíduos infectados com VIH-2, com assiduidade à consulta.

Neste trabalho recorreremos a uma amostra não probabilística por conveniência ou acidental, sendo um procedimento de selecção segundo o qual não existe uma igual probabilidade de cada indivíduo ser seleccionado para ser constituinte da amostra pretendida (Fortin, 1999).

Por conveniência de proximidade geográfica, e de alguma limitação no intervalo temporal para a execução deste estudo e algumas limitações na obtenção de autorizações das Administrações Hospitalares para a realização do presente estudo, decidimos fazer uma amostragem por conveniência, sendo a nossa amostra a população total de indivíduos infectados pelo VIH-2 nos dois Hospitais Centrais: CHC e HUC.

Assim, a amostra do nosso estudo é composta por 31 indivíduos infectados pelo VIH-2 pertencentes aos ficheiros da Consulta de Hospital de Dia de Infeciologia dos HUC e do CHC.

Os critérios de inclusão na amostra foram:

- Seropositividade pelo VIH-2;
- Assiduidade às consultas de Infeciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e do Centro Hospitalar de Coimbra;
- Terem pelo menos duas quantificações de carga viral;
- Que estejam no uso pleno das suas faculdades mentais (orientadas a si e auto psiquicamente no tempo, espaço e pessoa), sejam capazes de expressar a sua opinião e que aceitem de uma forma livre fazer parte da amostra do estudo;

Na selecção da amostra usamos os seguintes critérios de exclusão:

- Mostraram recusa em participar no estudo.

De uma população total de 52 indivíduos infectados pelo VIH-2, só 31 detinham os critérios de inclusão necessários para participar no estudo. Dos 38 indivíduos em consulta nos HUC, 8 não tinham assiduidade à consulta e recusaram participar no estudo, quando foram inquiridos acerca da sua vontade por carta. Os restantes 30 indivíduos, só 19 manifestaram vontade em participar no estudo, dando o seu consentimento por escrito. No CHC, dos 14 indivíduos em consulta, só 12 tinham os critérios de inclusão, necessários para participar no estudo, sendo excluídos os outros 2 por não terem valores de cargas virais.

## 2.6 – INSTRUMENTO DE COLHEITA DE DADOS

Em qualquer estudo de investigação, o investigador opta por um instrumento de colheita de dados em função do tema em estudo, dos objectivos, da população ou da amostra a que se destina, do horizonte temporal e ainda dos recursos financeiros para a realização da pesquisa.

Elaboramos um pequeno formulário para nos orientar na colheita de dados dos processos clínicos da nossa amostra. A primeira parte deste formulário tem uma pequena abordagem sócio-demográfica que serve para caracterizar os indivíduos que constituem a amostra: sexo, idade, local de residência, nacionalidade, estado civil e profissão (Anexo II).

A segunda parte é constituída por questões epidemiológicas com o objectivo de descrever as características epidemiológicas da infecção: país de provável infecção, tempo de seropositividade conhecida, data da execução do teste, motivo do pedido do teste e a categoria de transmissão.

A terceira parte é constituída por questões clínicas e terapêuticas, com o objectivo de identificar os esquemas terapêuticos mais usados, as imunizações mais frequentes, assim como os valores dos marcadores virológicos (cargas virais) e os imunológicos (CD4+).

## 2.7 – PROCEDIMENTOS FORMAIS ÉTICOS

Para Fortin (1999, p.114) “a ética é o conjunto de permissões e de interdições que têm um enorme valor na vida dos indivíduos e em que estes se inspiram para guiar a sua conduta”. Sendo assim o investigador tem obrigações e responsabilidades morais para com a sociedade, a comunidade científica e os participantes nos projectos de investigação, considerando um conjunto de princípios ou direitos fundamentais a essas pessoas.

Para podermos realizar a nossa colheita de dados dos processos clínicos dos indivíduos que constituíam a nossa amostra foi necessário obter de um parecer favorável de várias entidades: Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Comissão de Ética Para a Saúde dos HUC e do respectivo Conselho de Administração e da Comissão de Ética do CHC assim como do Conselho de Administração (Anexo III). Com o mesmo objectivo contactamos o Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos HUC: Doutor José Saraiva da Cunha, e o Director do Serviço de Doenças Infecciosas do CHC: Dr. António Vieira. Obtivemos parecer favorável de todas as entidades, podendo desta forma realizar o nosso estudo.

Um dos direitos que salvaguardamos no nosso estudo é o direito ao anonimato e confidencialidade, principalmente por estarmos a estudar uma temática ainda muito ligada a certas crenças e estigmas, levando a que os indivíduos não participem por vergonha ou com medo de serem identificadas. Assim, os resultados obtidos vão ser apresentados de tal forma que nenhum dos participantes no estudo possa ser reconhecido por nós, nem pelo leitor do presente trabalho. Este direito indica-nos o tratamento que devemos ter face aos dados íntimos que nos foram fornecidos no quadro do estudo.

Todos os participantes tiveram conhecimento da finalidade e dos objectivos a alcançar com este estudo, como foram escolhidos os participantes para o estudo, e que instrumento de colheita de dados foi utilizado, as vantagens que eles vão ter em participar neste estudo (benefícios na melhoria de conhecimentos nesta área) e foi-lhes garantido que todos os instrumentos de recolha de dados eram confidenciais e anónimos. Para podermos realizar a colheita de dados, foi solicitado o consentimento informado a todos os participantes (Anexo I).

## 2.8 – TRATAMENTO ESTATÍSTICO DE DADOS

A entrada e processamento de dados, assim como a análise estatística foram feitos recorrendo ao programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 11.5 para Windows. Com este fizemos a descrição estatística da amostra (frequências, modas, médias, variâncias, desvios padrões e cruzamento de variáveis). Os resultados serão apresentados sob a forma de tabelas e gráficos.

### ❖ Instrumentos de Medida

Dado que o nosso estudo é um estudo descritivo, que estuda uma amostra de conveniência, não aleatória, os instrumentos de medida que mais se adequam são: T- teste de Student, Teste de Correlação de Pearson e o teste de Qui Quadrado.

**CAPÍTULO III**  
**RESULTADOS**

### 3 – APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo pretendemos proceder à apresentação dos resultados obtidos com a aplicação do nosso instrumento de colheita de dados.

Os dados são apresentados na forma de tabelas e gráficos para melhor serem compreendidos os valores obtidos, e assim, se proceder a uma leitura mais fácil dos resultados, que objectivam descrever e comparar os dados resultantes dos instrumentos de colheita de dados aplicados aos indivíduos seropositivos para a infecção VIH-2.

#### 3.1 – ANÁLISE DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS

Neste item faremos a análise descritiva da nossa amostra e dos resultados obtidos.

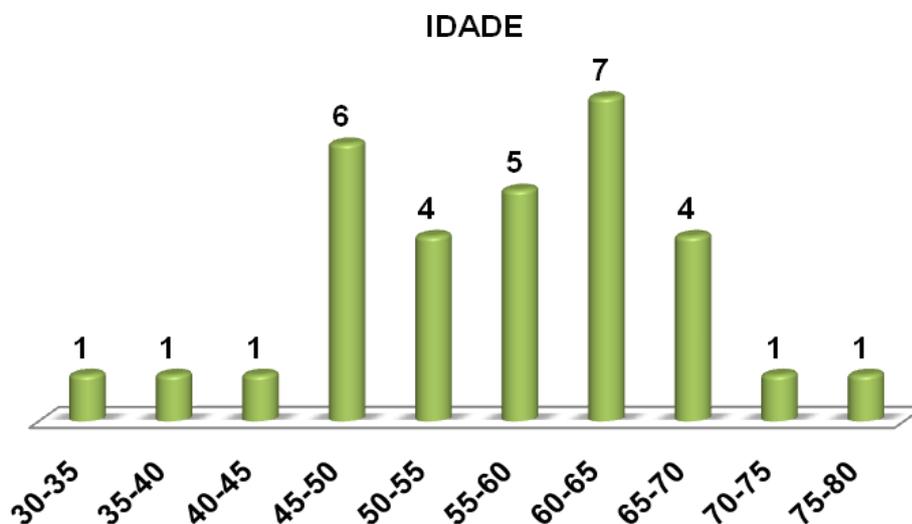
##### 3.1.1 – Caracterização sócio-demográfica

**Tabela 7 – Idade**

<b>N Válidos</b>	<b>31</b>
<b>Média</b>	<b>55,81 = 56</b>
<b>Desvio/Erro Padrão</b>	<b>10,27</b>
<b>Mínimo</b>	<b>32</b>
<b>Máximo</b>	<b>76</b>

Os 31 indivíduos que compõem a amostra, apresentam uma média de idades aproximada de 56 anos, com idade máxima de 76 anos e mínima de 32.

**Gráfico 1 – Distribuição por Grupo Etário**



Dos 31 indivíduos da amostra, a média de idades ronda os 56 anos, sendo a idade mínima 32 anos e a máxima 76. As faixas etárias mais representadas são: dos 60 aos 65 anos com 7 indivíduos, e dos 45 aos 50 com 6 indivíduos, seguida da faixa etária dos 55 aos 60 anos, com 5 indivíduos.

**Tabela 8 – Distribuição por Raça**

RAÇA	Frequência n	Percentagem %
Caucasiana	28	90,3
Negra/Negróide	3	9,7
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

Os 31 indivíduos são na sua maioria caucasianos, havendo apenas 3 de raça negra/negróide.

**Tabela 9 – Distribuição por Sexo**

<b>SEXO</b>	<b>Frequência N</b>	<b>Percentagem %</b>
<b>Feminino</b>	<b>13</b>	<b>41,9</b>
<b>Masculino</b>	<b>18</b>	<b>58,1</b>
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

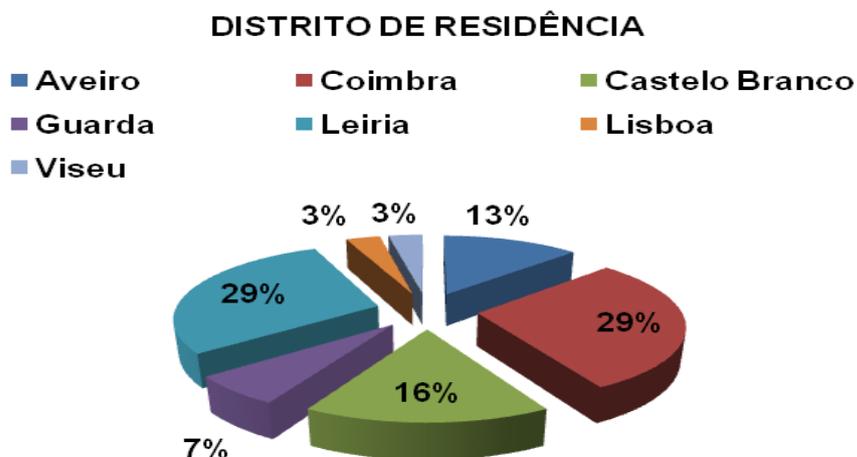
Em termos de distribuição por sexo, o sexo masculino está representado por 18 indivíduos do sexo masculino e 13 do sexo feminino, conforme a tabela 9.

**Tabela 10 – Distribuição por Estado Civil**

<b>ESTADO CIVIL</b>	<b>Frequência n</b>	<b>Percentagem %</b>
<b>Casado</b>	<b>18</b>	<b>58,1</b>
<b>Desconhecido</b>	<b>1</b>	<b>3,2</b>
<b>Divorciado</b>	<b>3</b>	<b>9,7</b>
<b>Solteiro</b>	<b>5</b>	<b>16,1</b>
<b>União de Facto</b>	<b>3</b>	<b>9,7</b>
<b>Viúvo</b>	<b>1</b>	<b>3,2</b>
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

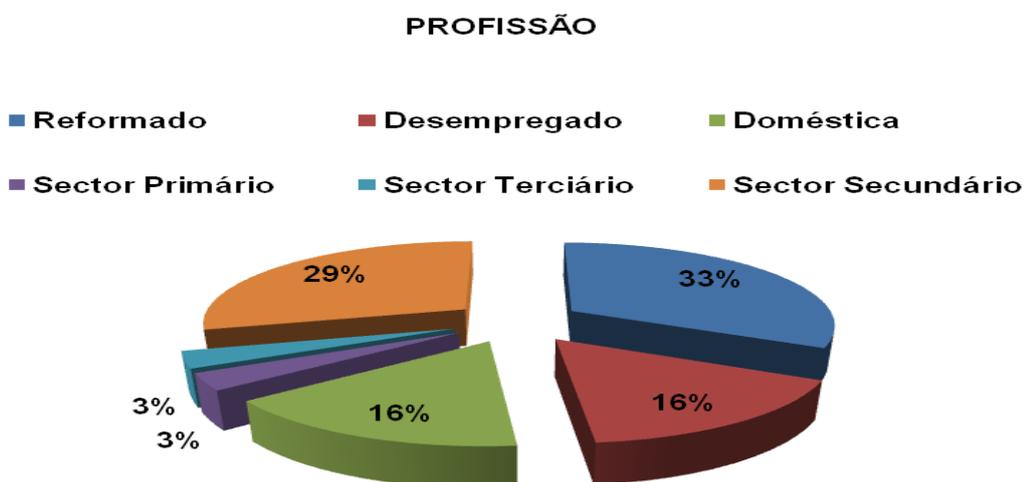
Constata-se que os 31 indivíduos da amostra são maioritariamente casados, 18 (58,1%). De salientar que apenas 5 (16,1%) são solteiros.

**Gráfico 2 – Distribuição por Local de Residência**



Em termos de distribuição por distrito de residência, os indivíduos infectados estudados, residem essencialmente dos distritos de Leiria (9) e Coimbra (9) o que corresponde a 58% da população. Segue-se o distrito de Castelo Branco, com 5 indivíduos e Aveiro com 4.

**Gráfico 3 – Distribuição por Profissão**



A maioria dos indivíduos está reformada (33%). Os que estão a trabalhar, estão essencialmente no sector secundário (29%). Verifica-se uma distribuição idêntica entre os desempregados e as domésticas (16%). O sector primário e o terciário são os menos representativos.

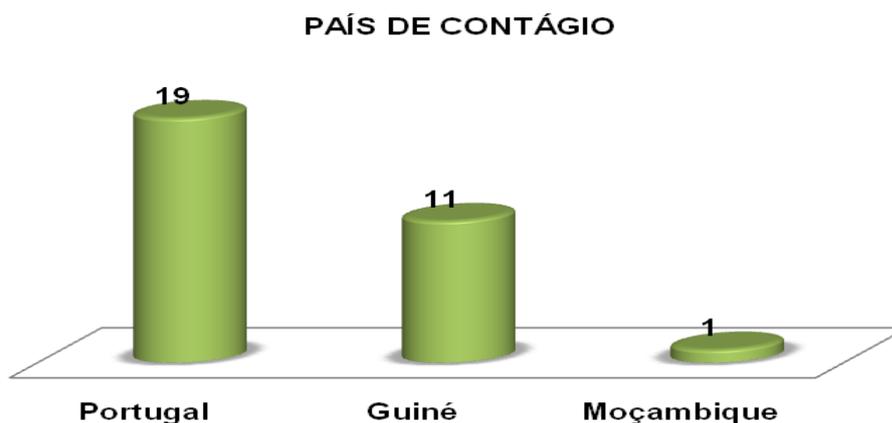
### 3.1.2 – Caracterização Epidemiológica

**Tabela 11** – Distribuição por Via de Transmissão

VIA DE TRANSMISSÃO	Frequência N	Percentagem %
Bissexual	1	3,2
Heterossexual/Toxicodependente ev	1	3,2
Heterossexual/Transfusão	3	9,7
Heterossexual	20	64,5
Transfusão	6	19,4
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

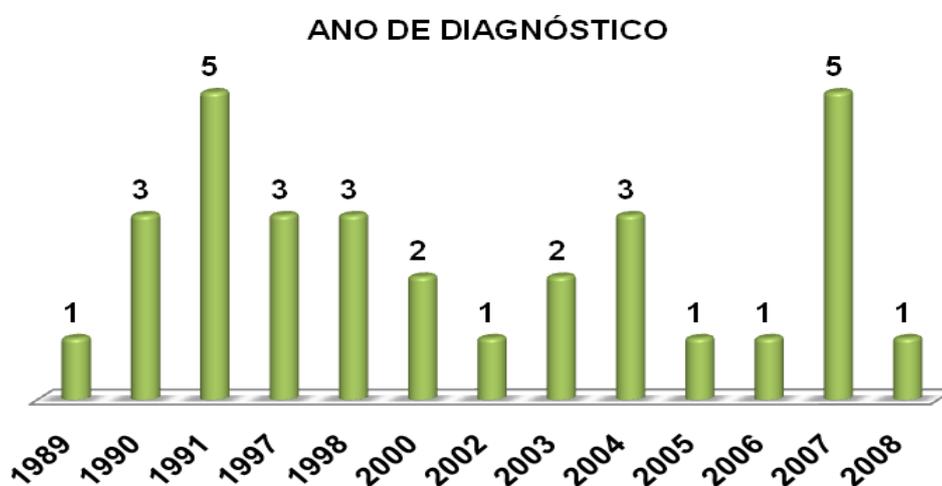
A via de transmissão principal foi a heterossexual (20 casos – 64,5%). Foram ainda identificados 6 casos (19,4%) de transmissão por transfusão de sangue, e 3 casos (9,7%) em que permaneceu a dúvida da via de transmissão principal, sendo possível a transmissão quer por via sexual quer sanguínea.

**Gráfico 4** – Distribuição por País de Contágio



Portugal foi mais vezes identificado como o país provável de contágio (19 casos), seguido da Guiné-Bissau com 11 casos. Moçambique só foi referido num caso.

**Gráfico 5 – Distribuição por Ano de Diagnóstico**



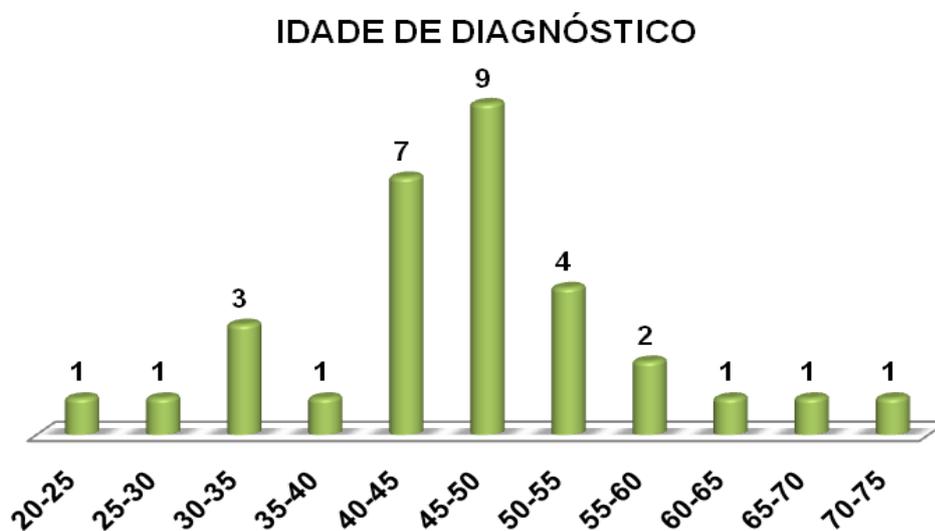
Os anos em que foram diagnosticados mais casos de Infecção pelo VIH-2 foram os anos de 1991 e de 2007, com 5 casos por ano. Nos anos de 1990, 1997, 1998 e 2004 foram diagnosticados 3 casos de seropositividade (3 por cada ano). No intervalo temporal de 1992 a 1996, não foram identificados casos de seropositividade para o VIH-2, assim como nos anos de 1999 e 2001.

**Tabela 12 – Distribuição por Idade de Diagnóstico**

N Válidos	31
Média	45,94 = 46
Desvio/Erro Padrão	10,963
Mínimo	23
Máximo	74

A média aproximada das idades quando se realizou o diagnóstico dos indivíduos estudados foi de 46 anos. O indivíduo mais novo tinha 23 anos quando lhe foi diagnosticado a seropositividade e o mais velho 74 anos.

**Gráfico 6 – Distribuição por Idade de Diagnóstico**



A maioria dos indivíduos tinha entre 40 a 50 anos, quando foi feito o diagnóstico. O indivíduo mais novo tinha 23 anos quando lhe foi diagnosticado a seropositividade e o mais velho 74 anos.

**Tabela 13 – Anos de Seropositividade**

<b>N Válidos</b>	<b>31</b>
<b>Média</b>	<b>9,87 = 10</b>
<b>Desvio Padrão</b>	<b>6,536</b>
<b>Mínimo</b>	<b>1</b>
<b>Máximo</b>	<b>20</b>

Dos indivíduos em estudo, a média aproximada de anos de seropositividade era de 10 anos, verificando-se que o máximo de anos de seropositividade conhecida era de 20 anos e o mínimo de 1 ano.

**Gráfico 7 – Distribuição por Anos de Seropositividade**

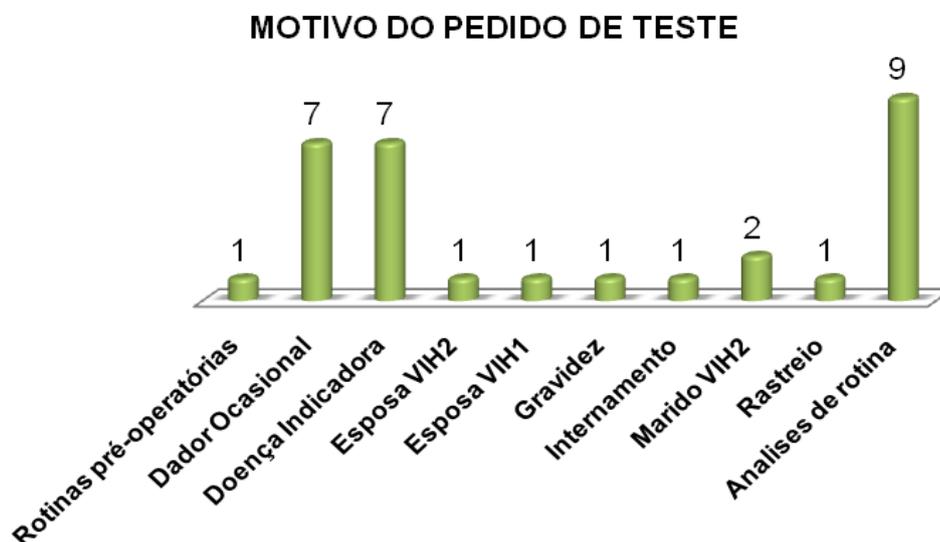


Em termos de distribuição por anos de seropositividade, verificamos que 5 indivíduos já são seropositivos há 18 anos e 4 são seropositivos há 2 anos. Existem 3 indivíduos que são seropositivos há 11 anos, 3 há 12 anos e 3 há 19 anos. Há um indivíduo com seropositividade conhecida a 2 anos. Todos os indivíduos fizeram o teste de rastreio ELISA e o confirmatório Western-blot.

**Tabela 14 – Distribuição de Acordo com o Motivo do Teste de Diagnóstico**

MOTIVO DO TESTE	Frequência N	Porcentagem %
Rotinas pré-operatórias	1	3,2
Dador Ocasional	7	22,6
Doença Indicadora	7	22,6
Esposa VIH-2	1	3,2
Esposa VIH-1	1	3,2
Gravidez	1	3,2
Internamento	1	3,2
Marido VIH2	2	6,5
Rastreio	1	3,2
Análises de rotina	9	29,0
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

**Gráfico 8 – Motivo do Teste de Diagnóstico**



Os testes de diagnóstico foram na sua maioria pedidos em análises de rotina em 9 casos. A presença de uma doença indicadora de SIDA e o rastreio de dador ocasional de sangue foram o segundo motivo do pedido de teste com 7 casos cada.

**Tabela 15 – Distribuição de acordo com a Seropositividade do Parceiro**

PARCEIRO SEROPOSITIVO	Frequência N	Percentagem %
Esposa VIH1	1	3,2
Ex marido	1	3,2
Ex mulher	1	3,2
Não	10	32,3
Desconhecido	9	29,0
Não tem parceiro	4	12,9
Sim	5	16,1
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

Dos 31 indivíduos, 32,3% não tem parceiro seropositivo. No entanto existe uma percentagem bastante elevada, cerca de 29% que não foi possível saber o estado serológico para o VIH. Só 5 (26,1%) indivíduos têm parceiro seropositivo.

**Tabela 16 – Distribuição de acordo com a Classificação do CDC**

ESTÁDIO DO CDC	Frequência n	Percentagem %
Estádio 1	12	38,7
Estádio 2	12	38,7
Estádio 3	7	22,6
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

A maioria dos indivíduos classifica-se em Estádio 1 e Estádio 2 da classificação do CDC, o que significa que ainda não tem um estado imunitário muito degradado.

### 3.1.3 – Caracterização Clínica

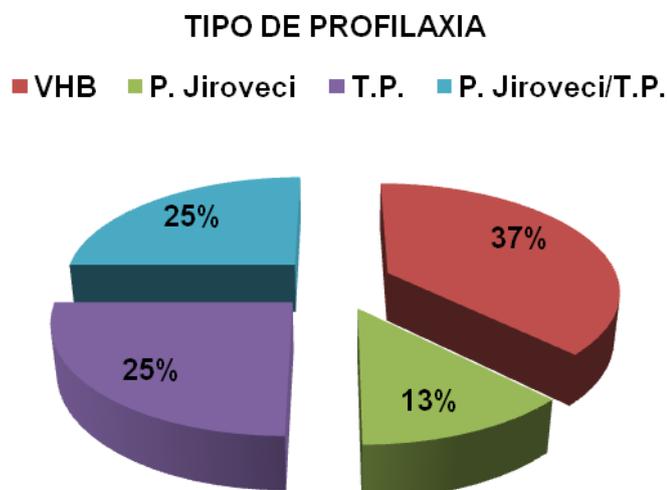
**Tabela 17 – Distribuição de acordo com o Estado Serológico**

SEROLOGIAS	Frequência N	Percentagem %
Vírus da Hepatite C (VHC)	Negativo	30 96,8
	Positivo	1 3,2
	<b>Total</b>	<b>31</b> <b>100,0</b>

SEROLOGIAS		Frequência N	Percentagem %
Sífilis (VDRL)	Negativo	31	100,0
	Positivo	0	0
	Total	31	100
Vírus da Hepatite B (VHB) - (Hbs AC)	Imune	13	41,9
	Não Imune	18	58,1
	Total	31	100,0
Citomegalovírus (CMV)	Imune	28	90,3
	Não Imune	3	9,7
	Total	31	100,0
Toxoplasmose	Imune	16	51,6
	Não Imune	15	48,4
	Total	31	100,0

Observando a tabela 14 verificamos que a maioria dos indivíduos não tem infecção por VHC (96,8%), sendo apenas um indivíduo portador de infecção por VHC (3,2%). Todos os indivíduos são seronegativos para sífilis. Em relação ao VHB, apenas 13 estão imunes (41,9%). Para o CMV, encontramos valores mais elevados, estando 28 indivíduos imunes (90,3%). Em relação à toxoplasmose apenas 16 indivíduos estão imunes (51,6%).

**Gráfico 9 – Distribuição de acordo com Tipo de Profilaxia**



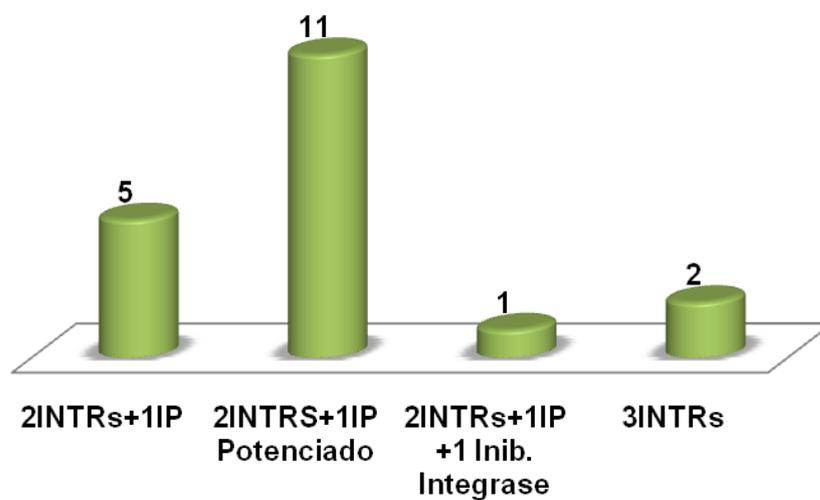
Dos 14 indivíduos que estavam a fazer profilaxia, 37% estavam a fazer profilaxia contra o VHB, 25% estavam a fazer profilaxia dupla contra a *Pneumocystis jiroveci*/Tuberculose e 25% estavam a fazer profilaxia só para a Tuberculose. Apenas 13% dos indivíduos estava a fazer profilaxia para o *Pneumocystis jiroveci*.

**Tabela 18 – Distribuição de acordo com a Terapêutica Anti-retroviral**

TARV	Frequência n	Percentagem %
Não	12	38,7
Sim	19	61,3
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

Dos 31 indivíduos, a maioria, 19 casos (61,3%) estavam em tratamento para a infecção VIH-2.

**Gráfico 10 – Associações Terapêuticas**



A associação terapêutica dos indivíduos em tratamento mais frequente foi a associação de 2INRTs com 1 IP potenciado.

**Tabela 19 – Cargas Virais dos Indivíduos em Tratamento, Antes de Iniciar TARV**

CARGA VIRAL INICIAL Cópias/ml	Frequência n	Percentagem %
<250	12	62,9
335	1	5,3
400	1	5,3
1220	1	5,3
2036	1	5,3
3518	1	5,3
3910	1	5,3
12280	1	5,3
Total	19	100,0

Em termos de distribuição por valores de cargas virais iniciais, nos 19 indivíduos que fizeram TARV, verificamos que a maioria dos indivíduos (12 casos – 62,9%) apresentava cargas virais iniciais inferiores a 250 cópias/ml, antes de iniciar a TARV. Os 12 indivíduos que não fizeram medicação apresentavam cargas virais iniciais inferiores a 250 cópias/ml.

**Tabela 20 – Cargas Virais dos Indivíduos em Tratamento Após Início de TARV**

Cargas Virais Após TARV Cópias/ml	Frequência N	Percentagem %
<250	14	87,5
280	1	6,25
912	1	6,25
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>

Depois de iniciar TARV, 3 indivíduos apresentavam cargas virais com valores bastante elevados após um período médio de seguimento de 6 meses. De acordo com a literatura, ao fim dos 6 meses, seria de esperar que as cargas virais estivessem < 250 cópias/ml. Este aumento é sugestivo de não adesão dos indivíduos à terapêutica ou de uma falência da terapêutica. Para não existir um enviesamento dos dados, estes três indivíduos foram excluídos da amostra na distribuição por cargas virais, de linfócitos T CD4+ e no tratamento estatístico inferencial, passando a nossa amostra a ser composta por 16 indivíduos.

Após um tempo médio de seguimento de 6 meses, a maioria dos indivíduos (14 casos – 87,5%) apresentou cargas virais inferiores a 250 cópias/ml. Dos 4 indivíduos que inicialmente apresentavam cargas virais superiores a 250 cópias/ml, só 3 atingiram cargas virais inferiores a 250 cópias/ml, após iniciarem TARV e num período médio de seguimento de 6 meses. Verificamos um aumento da carga viral de 1 indivíduo, que inicialmente apresentava valores <250 cópias/ml, depois de ter iniciado TARV e após um período médio de

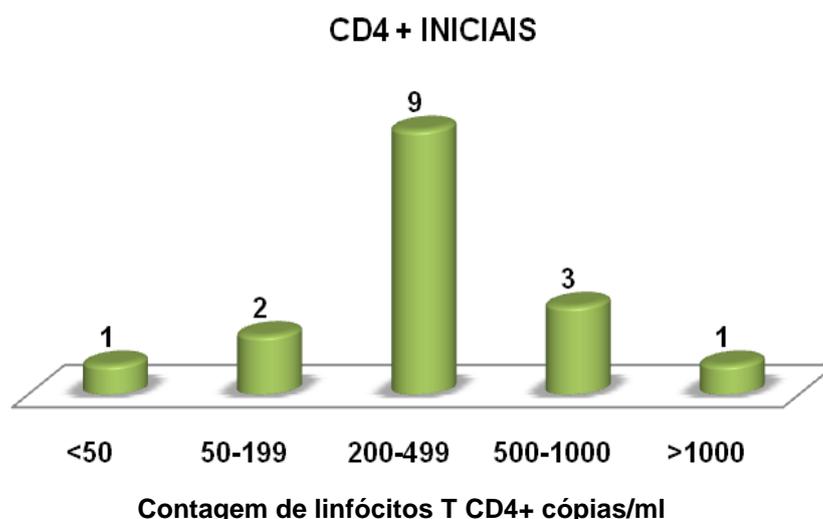
seguimento de 6 meses. Os indivíduos que não fizeram TARV mantiveram a cargas virais inferiores a 250 cópias/ml.

**Tabela 21 – Última Carga Viral dos Indivíduos em Tratamento**

Última Carga Viral cópias/ml	Frequência n	Percentagem %
< 250	15	93,8
335	1	6,2
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>

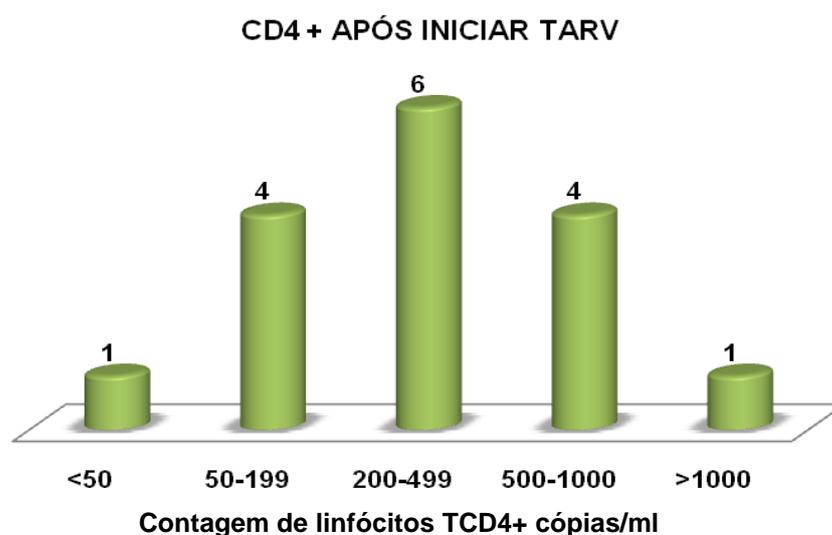
Observando a distribuição pelas últimas cargas virais obtidas, verificamos que existiu uma diminuição dos valores das cargas virais, sendo na sua maioria – 93,8% inferiores a 250 cópias/ml. Dos 2 indivíduos que apresentavam cargas virais superiores a 250 cópias/ml após iniciar a TARV, apenas 1 apresentou valores inferiores a 250 cópias/ml, após um período médio de seguimento de 11 meses.

**Gráfico 11 – Contagem de linfócitos T CD4 + Inicial dos Indivíduos em Tratamento**



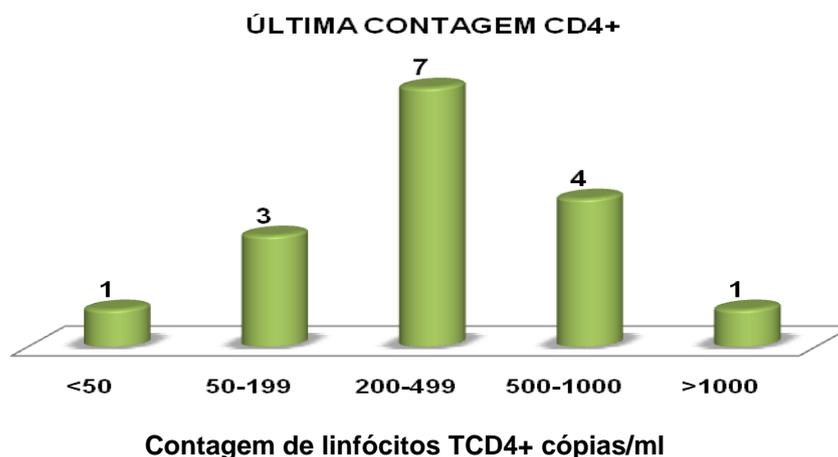
Em termos de contagens de linfócitos T CD4+ iniciais, verificamos que nos 16 indivíduos em tratamento, a maioria dos indivíduos (9 casos), apresentavam contagens entre as 200 e 499 células/mm<sup>3</sup> e 4 indivíduos apresentavam valores de contagens entre as 500 e as 1000 células/mm<sup>3</sup>.

**Gráfico 12** – Contagem de linfócitos T CD4+ dos Indivíduos em Tratamento Após Iniciar TARV



Dos 16 indivíduos em tratamento, após o início de TARV a maioria manteve as contagens de linfócitos T CD4+ entre as 200 e 499 células/mm<sup>3</sup>. Verificaram-se subidas das contagens dos linfócitos T CD4+ em 8 indivíduos (50%), após um período médio de seguimento de 6 meses.

**Gráfico 13** – Última Contagem de linfócitos T CD4 + dos Indivíduos em Tratamento.



Dos 16 indivíduos em tratamento, na última contagem de linfócitos T CD4+, a maioria (7 casos) manteve os valores entre as 200 e 499 células/mm<sup>3</sup>. Verificamos que 10 indivíduos (62,5%) apresentaram diminuição dos valores dos linfócitos T CD4+ em relação aos apresentados após iniciar TARV e após um período médio de seguimento de 11 meses.

**Tabela 22** – Contagem dos linfócitos T CD4+ dos Indivíduos que Não Fizeram Tratamento

CD4+ iniciais Células/mm <sup>3</sup>	Frequência n	Porcentagem %	Última contagem Células/mm <sup>3</sup>	Frequência n	Porcentagem %
<50	0	0	<50	0	0
50-199	0	0	50-199	0	0
200-499	4	33,3	200-499	4	33,3
500-1000	7	58,3	500-1000	7	58,3
>1000	1	8,4	>1000	1	8,4
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100,0</b>		<b>12</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 23** – Distribuição por médias das CV dos Indivíduos que Não Fizeram Tratamento

	CV iniciais Cópias/ml	Última CV Cópias/ml
<b>Média</b>	<b>698 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>686 células/mm<sup>3</sup></b>
<b>Máximo</b>	<b>1183 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>1081 células/mm<sup>3</sup></b>
<b>Mínimo</b>	<b>260 células/mm<sup>3</sup></b>	<b>220 células/mm<sup>3</sup></b>

Os 12 indivíduos que não fizeram tratamento mantiveram a distribuição das suas contagens de linfócitos CD4+ inalterada, em relação à primeira avaliação. Verifica-se que apenas 4 indivíduos (33,3%) apresentaram subida das contagens dos linfócitos TCD4+ num período de médio de seguimento de 2 anos. Os restantes 8 (66,7%) apresentaram diminuição dos valores das contagens, mas em termos de diferença de médias não é muito significativa esta diferença.

### 3.2 – ANÁLISE INFERENCIAL

Neste item é feita a análise estatística propriamente dita. É aqui que é obtido o efeito das variáveis independentes na variável dependente.

#### 3.2.1 – A idade do diagnóstico varia em função do sexo

**Tabela 24** – Relação entre a idade do diagnóstico e o sexo

	SEXO	n	Média	Desvio Padrão	Sig.
<b>Idade de Diagnóstico</b>	<b>Masculino</b>	<b>18</b>	<b>45,78</b>	<b>9,540</b>	<b>0,927</b>
	<b>Feminino</b>	<b>13</b>	<b>46,15</b>	<b>13,095</b>	

A análise da distribuição por idade de diagnóstico da infecção de acordo com o sexo não mostra uma associação significativa ( $p < 0,05$ ). O sexo masculino apresenta uma média de idade de 47,78 anos e o feminino uma média de 46,1 anos.

### 3.2.2. – Os indivíduos com mais idade também têm mais anos de seropositividade

**Tabela 25** – Relação entre a idade dos indivíduos e os anos de seropositividade

	Correlação de Pearson	Anos Seropositividade
Idade		0,209
	Sig. (2-tailed)	0,260
	N	31

Existe uma correlação positiva fraca entre a idade dos indivíduos e os anos de seropositividade, mas estatisticamente não é significativa.

### 3.2.3 – A via de transmissão/contágio varia em função do estado civil

**Tabela 26** – Relação entre o estado civil dos indivíduos infectados e via de transmissão

VIA CONTÁGIO	ESTADO CIVIL						Total
	Casado	Desconhc	Divorciado	Solteiro	União Facto	Viúvo	
Bissexual	0	0	0	1	0	0	1
Heterossexual/ Toxicodependente ev	0	1	0	0	0	0	1
Heterossexual/ Transfusão	3	0	0	0	0	0	3
Heterossexual	10	0	3	3	3	1	20
Transfusão	5	0	0	1	0	0	6
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>31</b>

A transmissão heterossexual foi a predominante em todos os estados civis, tendo uma maior expressão estatística nos indivíduos casados, também por este ser o grupo mais representativo. Assim não se consegue estabelecer uma relação entre o estado civil dos indivíduos e a via de transmissão.

### 3.2.4 – Há correlação positiva/directa entre a toma da medicação anti-retroviral e as virémias plasmáticas

**Tabela 27** – Relação entre a toma da medicação anti-retroviral e as virémias plasmáticas

	n	Média Cópias/ml	Média Log
Primeira Carga Viral	16	581	2,764
CV Após TARV	16	293	2,467
Última CV	16	298	2,474

Após o início da TARV verificou-se uma diminuição nas médias das cargas virais. Na última quantificação da carga viral, estabelecendo comparação com a carga viral após terem iniciado TARV, verifica-se um aumento pouco significativo, após um período médio de seguimento de 12 meses.

### 3.2.5 – Há correlação positiva/directa entre a toma da medicação anti-retroviral e a contagem de linfócitos T CD4+

**Tabela 28** – Relação entre a toma da medicação anti-retroviral e a contagem de linfócitos T CD4+

	n	Média células/mm <sup>3</sup>
CD4+ Inicial	16	375
CD4 + Após TARV	16	443
Ultima contagem CD4+	16	397

Após o início da TARV verificou-se um aumento nas médias das contagens de linfócitos T CD4+ dos indivíduos que estavam a fazer medicação. Verifica-se depois uma queda pouco significativa das médias das últimas contagens de linfócitos T CD4+, após um período médio de seguimento de 11 meses.

### 3.2.6 – Os indivíduos sem terapêutica tem cargas virais <250 cópias/ml e contagens de linfócitos T CD4+ >500 células/ mm<sup>3</sup>

**Tabela 29** – Distribuição das Cargas Virais e das Contagens dos Linfócitos T CD4+ dos indivíduos que não fizeram tratamento

CD4+ Células/mm <sup>3</sup>	Frequência N	Média	CV Cópias/ml	Frequência n	Média
<b>CD4+ inicial</b>	<b>12</b>	<b>698</b>	<b>CV inicial</b>	<b>12</b>	<b>&lt;250</b>
<b>CD4+ final</b>	<b>12</b>	<b>686</b>	<b>CV final</b>	<b>12</b>	<b>&lt;250</b>

Pela análise da tabela anterior verificamos que os indivíduos sem TARV apresentaram numa fase inicial cargas virais <250 cópias/ml e contagens de linfócitos T CD4+ >500 células/ mm<sup>3</sup> e mantiveram estes valores durante um intervalo de tempo superior a 1 ano e inferior a 3 anos (intervalo de tempo no qual foi possível recolher dados).

### 3.2.7– Há associação entre a via de contágio e ter parceiro seropositivo

**Tabela 30** – Relação entre a via de contágio e ter parceiro seropositivo

VIA CONTÁGIO	PARCEIRO VIH+							Total
	Esposa VIH1	Ex marido	Ex mulher	Não	Desc.	Não tem Parc	Sim	
Bissexual	0	0	0	0	0	1	0	1
Heterossexual/ Toxicodependente ev	0	0	0	0	1	0	0	1
Heterossexual/ Transfusão	0	0	0	1	1	1	0	3
Heterossexual	1	1	1	4	6	2	5	20
Transfusão	0	0	0	5	1	0	0	6
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>31</b>

Dos 20 indivíduos com via de contágio heterossexual só 5 tem parceiro seropositivo. Existem 2 indivíduos com ex-marido/esposa seropositivo e 1 com esposa seropositiva para o VIH-1. Os indivíduos com a via de contágio por transfusão na sua maioria (5 casos) não tem parceiro seropositivo.

### 3.2.8 – Há correlação negativa/inversa entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+.

**Tabela 31** – Relação entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+, após ter iniciado TARV

	Correlação de Pearson	CD4+ após TARV
CV após TARV		-0,102
	Sig. (2-tailed)	0,706
	N	16

**Tabela 32** – Relação entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+ após ter iniciado TARV, na última contagem

	Correlação de Pearson	Última contagem CD4+
Última CV		-0,189
	Sig. (2-tailed)	0,483
	N	16

Existe uma correlação negativa fraca entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+ em dois momentos distintos, mas estatisticamente não é significativa.

**CAPÍTULO IV**  
**DISCUSSÃO E CONCLUSÕES**

#### 4 – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O nosso estudo foi feito com 31 indivíduos de ambos os sexos, o sexo masculino foi mais representativo com 58,1%. A média de idades dos indivíduos em estudo foi de 55,81 anos, com uma idade mínima de 32 anos e uma máxima de 76 anos. As faixas etárias mais representadas são: dos 60 aos 65 anos com 7 indivíduos, dos 45 aos 50 com 6 indivíduos, seguida da faixa etária dos 55 aos 60 anos, com 5 indivíduos.

Os resultados obtidos das distribuições de idades são apoiados pelos estudos apresentados anteriormente por Lemey *et al.*, (2003), pelos dados de AidsPortugal (2006) e pelo INSRJ (2008), os quais referem que é no sexo masculino que verifica uma maior frequência de casos notificados. No entanto, referem que o grupo etário com mais casos é o dos 40 aos 44 (INSRJ 2008). No nosso estudo verificamos que a média de idades é superior à referenciada pelo INSRJ (2008), sendo o grupo etário dos 55-65 anos que apresentam mais casos (12 casos). Dados semelhantes a este foram descritos em estudos realizados na Guiné-Bissau, que mostraram que a prevalência mais elevada, nas mulheres, é geralmente encontrada nos grupos com idades entre os 35 e os 45 anos ou entre os 50 e os 59 anos de idade e nos homens anda à volta dos 50 anos.

Em termos de distribuição por raça, e apesar de estar descrito que o VIH-2 é quase exclusivo da África Ocidental, Portugal é um país com muitos casos notificados em residentes caucasianos. Segundo os estudos de Lemey *et al.*, (2003), a guerra colonial portuguesa sobretudo devido à migração dos soldados, as elevadas taxas de prostituição e, eventualmente, as campanhas de vacinação ou a prestação de cuidados de saúde que, com base na escassez de meios e que não terão sido realizados nas condições mínimas de segurança estão na origem de tantos casos de VIH-2 notificados em Portugal. Dos 31 indivíduos que participaram no nosso estudo, 28 (90,3%) eram

caucasianos, sendo apenas 3 de raça negra (9,7%). De realçar que dos 28 indivíduos caucasianos, pelo menos três cumpriram o dever militar obrigatório na Guiné-Bissau.

Em relação ao estado civil, constatamos que os 31 indivíduos da amostra são maioritariamente casados, 18 (58,1%). De salientar que apenas 5 (16,1%) são solteiros. Existe uma distribuição igual para os estados civis de divorciado e de união de facto, com 3 casos cada. Não está nada descrito na literatura acerca da distribuição por estado civil. No entanto neste estudo é de realçar que a prevalência mais elevada é encontrada nos casados, provavelmente devido às características da própria infecção, que se transmite maioritariamente por via sexual, o que aumenta o risco de contágio entre pessoas que tem vida sexual activa.

Em termos de distribuição por distrito de residência, os indivíduos infectados, residem essencialmente nos distritos de Leiria (9) e Coimbra (9) o que corresponde a 58% da população. Segue-se o distrito de Castelo Branco, com 5 indivíduos e Aveiro com 4. Os indivíduos de Leiria e Castelo Branco são acompanhados em Coimbra, pois não tem consulta de Infeciologia no hospital da área de residência. Apesar de em Aveiro, existir consulta de Infeciologia, estão 4 indivíduos a ser seguidos em Coimbra.

Profissionalmente, a maioria dos indivíduos não tem vida profissional activa: 33% estão reformados. Os que estão a trabalhar, estão essencialmente no sector secundário (29%). Verifica-se uma distribuição idêntica entre os desempregados e as domésticas (16%). O sector primário e o terciário são os menos representativos. Podemos extrapolar destes dados que a maioria dos indivíduos não tem grandes rendimentos económicos, vivendo das suas reformas ou de subsídios.

A categoria de transmissão principal foi a heterossexual (20 casos – 64,5%). Foram ainda identificados 6 casos (19,4%) de transmissão por transfusão de sangue, e 3 casos (9,7%) em que permaneceu a dúvida da via de transmissão principal, sendo possível a transmissão quer por via sexual quer sanguínea.

Estes dados são apoiados pelos estudos apresentados anteriormente, que referem a via sexual como a principal na categoria de transmissão do VIH-2

(Reeves e DOM, 2002). Portugal foi mais vezes identificado como o país provável de contágio (19 casos), seguido da Guiné-Bissau com 11 casos. Moçambique só foi referido num caso. Como já referimos anteriormente, pelo menos 3 dos indivíduos infectados referiram ter cumprido o dever militar obrigatório na Guiné-Bissau nos anos de 1965 a 1972.

Por ano de diagnóstico dos indivíduos da nossa amostra, verificamos que foram nos anos de 1991 e de 2007 que foram diagnosticados mais casos de infecção pelo VIH-2, com 5 casos por ano. Nos anos de 1990, 1997, 1998 e 2004 foram diagnosticados 3 casos de seropositividade (3 por cada ano). No intervalo temporal de 1992 a 1996, não foram identificados casos de seropositividade para o VIH-2, assim como nos anos de 1999 e 2001. Não conseguimos extrapolar uma explicação para a ausência de diagnósticos nos anos referenciados.

A maioria dos indivíduos tinha entre 40 a 50 anos, quando foi feito o diagnóstico, com uma média de idades de 45,94 anos. O indivíduo mais novo tinha 23 anos quando lhe foi diagnosticado a seropositividade e o mais velho 74 anos. Comparando com a média de idades - 55,81 anos com a média da idade quando foi feito o diagnóstico - 45,94 anos, existe uma diferença de quase 10 anos, o que é consistente com a média dos anos de seropositividade: 9,87 anos. Em termos de distribuição por anos de seropositividade, verificamos que 5 indivíduos já são seropositivos a 18 anos e 4 são seropositivos a 2 anos. Existem 3 indivíduos que são seropositivos a 11anos, 3 há 12 anos e 3 há 19 anos. Há um indivíduo com seropositividade conhecida a 2 anos e 1 há 20 anos. Estes dados tem suporte na literatura, pois está descrito que a infecção por VIH-2 tem um período de latência clínica de dez ou mais anos e alguns pacientes podem nunca progredir para SIDA (Miranda, 2001). A taxa de mortalidade de infecção por VIH-2 calcula-se que seja 2/3 inferior à infecção pelo VIH-1 (Andersson, 2000).

Em termos de testes de diagnóstico, todos os indivíduos fizeram o teste de rastreio ELISA e o confirmatório Western Blot. Os testes de diagnóstico foram na sua maioria pedidos em análises de rotina com 9 casos, o que espelha a falta de conhecimento dos indivíduos acerca da sua seropositividade, ou por

ausência de clínica ou por não valorização dos sintomas. Só em 7 casos, a presença de uma doença indicadora de SIDA foi motivo para o pedido de teste. Em dádivas de sangue, foram rastreados 7 casos. Este valor pode explicar o número considerável de transmissões por via sanguínea, pois 6 dos indivíduos foram infectados pelo VIH-2 por transfusão. Existem 3 casos para os quais se desconhece a principal via de transmissão podendo ser atribuída a via heterossexual ou por transfusão. De realçar que o VIH-2 só passou a ser testado em dádivas benévolas de sangue após 1992. Só em 2 casos o teste foi pedido por seropositividade do companheiro pelo VIH-2. Dos 31 indivíduos, 32,3% não tem parceiro seropositivo. No entanto existe uma percentagem bastante elevada, cerca de 29% que não foi possível saber o estado de serológico do parceiro para o VIH. Só 5 indivíduos (26,1%) tinham parceiro seropositivo. Apenas 4 indivíduos referiram não terem parceiro. Tendo em conta que o contágio foi maioritariamente por via heterossexual e apenas 26,1% dos indivíduos tem parceiro seropositivo, podemos extrapolar que ou os indivíduos usam protecção com o parceiro ou não tem parceiro sexual e/ou vida sexual activa. Não foi possível aceder a dados que respondessem a esta dúvida.

Dos 31 indivíduos, a maioria (96,8%), apresentavam serológicas negativas para o VHC, apenas um indivíduo era portador de VHC (3,2%), com o genótipo 2. Todos os indivíduos eram seronegativos para sífilis. Em relação ao VHB, apenas 13 estavam imunes (41,9%). Para o CMV, encontramos valores mais elevados, estando 28 indivíduos imunes (90,3%). Em relação à toxoplasmose temos novamente valores mais baixos: apenas 16 indivíduos estão imunes (51,6%).

Dos 14 indivíduos que estavam a fazer profilaxia, 37% estavam a fazer profilaxia contra o VHB, 25% estavam a fazer profilaxia dupla contra a *Pneumocystis jiroveci*/Tuberculose e 25% estavam a fazer profilaxia só para a Tuberculose. Apenas 13% dos indivíduos estava a fazer profilaxia para o *Pneumocystis jiroveci*.

De salientar a existência de dois indivíduos co-infectados com VIH-1 e VIH-2.

Dos 31 indivíduos, a maioria, 19 casos (61,3%) estava a fazer medicação. O esquema terapêutico dos indivíduos em tratamento mais frequente foi a associação de 2INTRs com 1 IP potenciado (11 casos), o que está de acordo com as Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA da Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Os medicamentos mais usados foram:

- Truvada (Emtricitabina + Tenofovir) + Kaletra (lopinavir + Ritonavir), em 4 indivíduos;
- Truvada (Emtricitabina + Tenofovir) + Saquinavir potenciado com Ritonavir em 3 indivíduos;

Dois indivíduos estavam com um esquema terapêutico composto por 3 INTRs: Trizivir (Lamivudina + Zidovudina + Abacavir. Verificamos a associação de Combivir (Lamivudina + Zidovudina) com vários IP (Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir e Kaletra). Só um indivíduo estava a fazer inibidores da integrase.

Como já foi referido anteriormente, constatamos que depois de iniciar TARV, 3 indivíduos apresentavam cargas virais com valores bastante elevados após um período médio de seguimento de 6 meses. De acordo com a literatura, ao fim dos 6 meses, seria de esperar que as cargas virais estivessem < 250 cópias/ml. Este aumento é sugestivo de não adesão dos indivíduos à terapêutica ou de uma falência da terapêutica: não nos foi possível identificar a razão desta falência virológica. Para não existir um enviesamento dos dados, estes três indivíduos foram excluídos da amostra na distribuição por cargas virais, linfócitos T CD4+ e no tratamento estatístico inferencial.

A quantificação das cargas virais é importante no seguimento dos indivíduos infectados por VIH-2, pois permite-nos verificar facilmente se existe sucesso terapêutico ou se estamos perante uma falência terapêutica. Na amostra em estudo e após um período médio de seguimento de 6 meses, a maioria dos indivíduos (14 casos – 87,5%) apresentou cargas virais inferiores a 250 cópias/ml. Dos 4 indivíduos com cargas virais iniciais >250 cópias/ml, após um período médio de seguimento de 6 meses, a fazer TARV, só um indivíduo não apresentou cargas virais <250 cópias/ml. Podemos comprovar o sucesso

terapêutico em 3 casos e a presença de falência terapêutica ou de má-adesão à TARV em 2 indivíduos: um que passou a apresentar carga virais > a 250 cópias/ml e outro que nunca apresentou valores < a 250 cópias/ml mesmo a fazer TARV há 6 meses. Ao fim de 11 meses a fazer TARV, apenas 1 dos indivíduos apresentou cargas virais > a 25 cópias/ml. Os 12 indivíduos que não fizeram TARV mantiveram a cargas virais inferiores a 250 cópias/ml.

Dos 16 indivíduos em tratamento, após o início de TARV a maioria manteve as contagens de linfócitos T CD4+ entre as 200 e 499 células/mm<sup>3</sup>. Verificaram-se subidas das contagens dos linfócitos T CD4+ em 8 indivíduos (50%), após um período médio de seguimento de 6 meses. Na última contagem de linfócitos T CD4+, a maioria (7 casos) manteve os valores entre as 200 e 499 células/mm<sup>3</sup>. Verificamos que 10 indivíduos (62,5%) apresentaram diminuição dos valores dos linfócitos T CD4+ em relação aos apresentados após iniciar TARV e após um período médio de seguimento de 11 meses. Está descrito na literatura que uma proporção substancial das células precursoras dos linfócitos T CD4+, podem vir a apresentar um esgotamento, o que explica a diminuição dos linfócitos T CD4+ (Rodés *et al.*, 2007).

Se a quantificação e a monitorização das cargas virais nos permitem identificar sucessos ou falências terapêuticas, a contagem dos linfócitos T CD4+ é um indicador imunológico do sucesso terapêutico, daí ser importante a avaliação conjunta destes dois marcadores.

Os 12 indivíduos que não fizeram tratamento mantiveram a distribuição das suas contagens de linfócitos CD4+ inalterada, em relação à primeira avaliação. Verifica-se que apenas 4 indivíduos (33,3%) apresentaram subida das contagens dos linfócitos TCD4+ num período de médio de seguimento de 2 anos. Os restantes 8 (66,7%) apresentaram diminuição dos valores das contagens, mas em termos de diferença de médias não é muito significativa esta diferença.

#### ❖ **A idade do diagnóstico varia em função do sexo**

Tentamos saber se a idade do diagnóstico difere em função do sexo, pois alguns estudos referem que as mulheres eram infectadas em idades inferiores

em relação aos homens, sendo o grupo etário com mais frequência de casos. No sexo masculino é a faixa etária dos 40 aos 44 anos que apresenta mais casos, o que não acontece no sexo feminino, no qual é a faixa etária dos 35 aos 39 anos que tem mais casos, (INSRJ, 2008).

Obtivemos uma média de idades para o sexo masculino de 45,78 anos e uma média de idades para o sexo feminino de 46,15 anos. A análise da distribuição por idade de diagnóstico da infecção não mostra uma associação significativa ( $p < 0,05$ ), o que não nos permite afirmar a existência de diferença de idade de acordo com o sexo quando foi feito o diagnóstico. Pelas médias obtidas constatamos que as mulheres eram diagnosticadas em idades muito próximas estatisticamente das apresentadas pelos homens, o que não é fundamentado por estudos anteriores.

**❖ Os indivíduos com mais idade também têm mais anos de seropositividade.**

Pretendíamos verificar se existia alguma relação entre a idade dos indivíduos e os anos de seropositividade: se os indivíduos mais novos tinha mais anos de prevalência. Constatamos a existência uma correlação positiva fraca entre a idade dos indivíduos e os anos de seropositividade, mas estatisticamente não é significativa - Correlação de Pearson = 0,209. Encontramos indivíduos com menos anos de idade mas com muitos anos de seropositividade e indivíduos com mais anos de idade com poucos anos de seropositividade, o que nos limita em termos de extrapolação para outras amostras.

**❖ A via de transmissão/contágio varia em função do estado civil**

A transmissão heterossexual foi a predominante em todos os estados civis, tendo uma maior expressão estatística nos indivíduos casados, também por este ser o grupo mais representativo. Não podemos afirmar que a via de transmissão é influenciada pelo estado civil. De ressaltar, que nos indivíduos viúvos, em união de facto e divorciados a via heterossexual foi exclusivamente a via de contágio. Esta evidência que pode estar relacionada com o número de

relações/parceiros que os indivíduos têm ou mantém, pois os viúvos e os divorciados tem mais propensão a ter vários parceiros sexuais, ou a não ser sempre o mesmo, mas esta afirmação não foi comprovada neste estudo.

**❖ Há correlação negativa/inversa entre a toma da medicação anti-retroviral e as cargas virais plasmáticas**

Nos indivíduos que se encontravam a fazer medicação, regista-se uma diminuição das cargas virais após o início da TARV, sendo a média das cargas virais de 293 cópias/ml ou de 2,467 log. 11 meses após terem iniciado a TARV, verificamos um ligeiro aumento das cargas virais para uma média de 298 cópias/ml ou de 2,474 log.

Podemos extrapolar com segurança que as cargas virais desceram após o início da TARV, pois na primeira avaliação apresentavam cargas virais médias de 581 cópias/ml ou 2,764 log, (verificou-se uma diminuição de 0,297 log), podendo afirmar que existe uma correlação negativa.

O aumento de 5 cópias/ml ou de 0,007 log, na última avaliação não pode ser interpretado como uma falência terapêutica. Para a infecção por VIH-1, uma diferença de 0,5 log nos valores da carga viral, traduz uma falência terapêutica. Na infecção por VIH-2, as cargas virais apresentam valores muito inferiores aos encontrados na infecção por VIH-1, podendo existir falências terapêuticas sem haver variação nas cargas virais de 0,5 log. Isto demonstra-nos a necessidade de mais estudos nesta área e que permitam definir um critério mais adequado às particularidades da infecção por VIH-2.

Concluimos, que a monitorização das cargas virais é um indicador de prognóstico e de progressão para SIDA, devendo a monitorização das cargas virais fazer parte do seguimento dos indivíduos infectados por VIH-2.

**❖ Há correlação positiva/directa entre a toma da medicação anti-retroviral e a contagem de linfócitos T CD4+**

Verificamos após o início da TARV, um aumento acentuado nas médias das contagens de linfócitos T CD4+ dos indivíduos que estavam a fazer medicação,

seguida de uma diminuição pouco significativa das médias na última contagem de linfócitos T CD4+ para valores próximos dos iniciais. Neste caso não se observa uma correlação positiva mas sim uma correlação negativa, uma vez que o aumento dos CD4+ após o início da TARV não é sustentado no tempo, verificando-se uma diminuição na última contagem de linfócitos T CD4+ após um seguimento médio de 11 meses. Esta correlação negativa está associada a um esgotamento do sistema imunitário, pois não é acompanhada de um aumento significativo das cargas virais como seria de esperar em caso de falência terapêutica. Esta diminuição pode-se justificar devido ao esgotamento das células precursoras dos linfócitos T CD4+, o que explica a diminuição dos linfócitos T CD4+ (Rodés *et al.*, 2007).

**❖ Os indivíduos sem terapêutica tem cargas virais <250 cópias/ml e contagens de linfócitos T CD4+ >500 células/ mm<sup>3</sup>;**

Analisando os valores obtidos, verificamos que os indivíduos sem TARV, apresentam valores de CD4+ >500 células/mm<sup>3</sup> e cargas virais <250 cópias/ml. Resultados semelhantes também já foram documentados por outros estudos, pois está descrito que a infecção por VIH-2 tem um período de latência clínica de dez ou mais anos e alguns pacientes podem nunca progredir para SIDA (Miranda, 2001), com cargas virais repetidamente indetectáveis e contagens de linfócitos T CD4+ >500 células/ mm<sup>3</sup>, o que é sinal de bom prognóstico.

**❖ Há associação entre a via de contágio e ter parceiro seropositivo**

Dos 5 indivíduos que tem parceiro seropositivo, a via de transmissão foi exclusivamente heterossexual. Verificamos ainda que, em 2 indivíduos, que tem ex-marido/esposa seropositiva, a via heterossexual foi exclusiva na categoria de contágio. Dos 9 indivíduos dos quais se desconhece o estado serológico do parceiro para o VIH-2, a via de transmissão mais frequente foi também a heterossexual. Podemos afirmar que a via de contágio influencia o estado serológico do parceiro do individuo em estudo, estabelecendo uma relação causal. Existiu um comportamento de risco aquando do momento do

contágio e no desconhecimento do estado serológico o indivíduo vai continuar a ter comportamentos de risco, acabando por infectar o parceiro.

**❖ Há correlação negativa/inversa entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+.**

Existe uma correlação negativa fraca entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+ em dois momentos distintos, mas estatisticamente não é significativa: Coeficiente de Pearson (após iniciar TARV) - 0,102 e Coeficiente de Pearson (última contagem) - 0,189.

Nos 16 indivíduos em tratamento, verifica-se que existe uma diminuição das cargas virais e um aumento das contagens dos linfócitos T CD4+ após o início da TARV. Na última quantificação das cargas virais, verificamos um aumento pouco significativo dos valores das cargas virais, acompanhada por uma diminuição das contagens dos linfócitos T CD4+, num período médio de seguimento de 11 meses.

Um aumento de carga viral, normalmente está associado a uma diminuição das contagens de linfócitos T CD4+, podendo ser sinal de mau prognóstico ou de falência terapêutica (Rodés *et al*, 2007). Verificamos que nos dados obtidos, a diminuição da carga viral foi acompanhado pelo aumento da contagem dos linfócitos T CD4+, e uma aumento da carga viral foi acompanhado pela diminuição das contagens dos linfócitos T CD4+. Podemos afirmar que existe uma correlação negativa fraca, pois o aumento das cargas virais na última quantificação foi muito pouco significativo, mas sustentada no tempo.

Apesar do coeficiente de Pearson não nos permitir afirmar que a correlação é inversa e forte, verificamos que, a uma diminuição das cargas virais corresponde um aumento dos linfócitos T CD4+ e vice-versa, conforme o descrito por outros estudos. No entanto, este estudo fica limitado em termos de validade externa, não se podendo extrapolar estes dados para outras populações, por limitações em termos de amostra (reduzida) e pelo curto período de seguimento dos indivíduos (apenas 18 meses).

#### 4.1 – IMPLICAÇÕES DO ESTUDO

Terminado este trabalho, foram várias as implicações identificadas, que passamos a citar:

- Os indivíduos seropositivos pelo VIH-2 são na sua maioria homens (58,1%). A média de idades dos indivíduos em estudo foi de 55,81 anos. A maioria dos indivíduos tinha entre 40 a 50 anos, quando foi feito o diagnóstico, com uma média de idades de 45,94 anos;
- Os indivíduos em estudo, são essencialmente caucasianos, residentes nos concelhos de Leira e Coimbra e são maioritariamente casados (58,1%);
- Os indivíduos estão na sua maioria, reformados (33%) ou trabalham no sector secundário (29%);
- A via sexual – heterossexual, foi a via predominante na categoria da transmissão. Dos 31 indivíduos, 32,3% não tem parceiro seropositivo;
- A maioria dos indivíduos está em Estádio 1 e Estádio 2 da classificação do CDC;
- Os testes de diagnóstico foram na sua maioria pedidos em análises de rotina com 9 casos;
- Só 14 indivíduos estavam a fazer profilaxia: 37% para o VHB e 25% para o Pneumocystis jiroveci/Tuberculose e outros 25% só para a Tuberculose. Apenas um indivíduo era portador de infecção por VHC (3,2%). Todos os indivíduos eram seronegativos para sífilis. Em relação ao VHB, apenas 13 estavam imunes (41,9%). Para o CMV estavam 28 indivíduos imunes (90,3%). Em relação à toxoplasmose apenas 16 indivíduos estavam imunes (51,6%).
- Dos 31 indivíduos, a maioria, 19 casos (61,3%) estava a fazer medicação. O esquema terapêutico dos indivíduos em tratamento mais frequente foi a associação de 2INRTs com 1 IP potenciado (11 casos);
- Os indivíduos sem terapêutica tem cargas virais <250 cópias/ml e contagens de linfócitos T CD4+ >500 células/mm<sup>3</sup>;

- Há relação entre a via de contágio heterossexual e ter parceiro seropositivo (5 casos);
- Há correlação negativa/inversa fraca entre as cargas virais e a contagem de linfócitos T CD4+;
- Não há correlação positiva/directa entre a toma da medicação anti-retroviral e a contagem de linfócitos T CD4+, sustentada no tempo;
- Há correlação negativa entre a toma da medicação anti-retroviral e as cargas virais plasmáticas.

#### 4.2 – LIMITAÇÕES E SUGESTÕES PARA FUTURAS INVESTIGAÇÕES

Este estudo teve como limitações, a pequena percentagem de população infectada pelo VIH-2, a pouca adesão dos indivíduos a participar no estudo o que nos limitou em termos de amostra, não nos dando dados viáveis para extrapolar os resultados para população maiores, sendo este dados apenas válidos para amostra em estudo.

A reflexão sobre os resultados deste estudo alerta-nos para a importância da investigação nesta área, que ainda não está tão bem estudada como a infecção por VIH-1, pelo que sugerimos que possa ser útil no futuro, a realização dum estudo retrospectivo de maior alcance onde seja possível comparar as cargas virais e as contagens de linfócitos T CD 4 + em vários momentos, definindo critérios de falência terapêutica, directrizes de tratamento e acompanhamento específicos para o VIH-2.

## CONCLUSÃO

É complexo o desafio que nos move para o estudo desta problemática que é a infecção VIH/SIDA, pois é um problema de saúde pública que afecta a população em geral e está associada a comportamentos sexuais. Mais delicado ainda é estudar este problema em indivíduos seropositivos para o VIH-2.

Ao longo do primeiro capítulo, foi exposta a revisão bibliográfica que serviu de base a este trabalhos. Ao longo deste capítulo, apresentamos estudos de outros autores, que apoiaram cientificamente, os dados por nós obtidos. No entanto devido às limitações anteriormente descritas, não podemos extrapolar estes dados para toda a comunidade infectada pelo VIH-2 residente em Portugal.

Assim, concluímos que os indivíduos seropositivos pelo VIH-2 são na sua maioria homens, essencialmente caucasianos, com uma média de idades de 55,81, residentes nos concelhos de Leiria e Coimbra e sendo maioritariamente casados. A via sexual – heterossexual, foi a via predominante na categoria da transmissão. Os indivíduos sem terapêutica tem cargas virais <250 cópias/ml e contagens de linfócitos T CD4+ >500 células/mm<sup>3</sup>. Observamos que uma diminuição das cargas virais é acompanhada de um aumento da contagem dos linfócitos T CD 4+. Verificamos que não existe correlação positiva entre a toma da medicação anti-retroviral e a contagem de linfócitos T CD4+, sustentada no tempo, mas observamos correlação negativa entre a toma da medicação anti-retroviral e as cargas virais plasmáticas.

No entanto, e apesar das limitações que tivemos na realização deste estudo, concluímos que a monitorização das cargas virais na infecção por VIH-2 é um importante marcador de prognóstico e de progressão para SIDA, devendo a sua quantificação, ser acompanhada pela contagem de linfócitos T CD 4 +,

pois no seu conjunto constituem-se como marcadores imunológicos e virológicos preditores de bom ou mau prognóstico ou de insucesso terapêutico.

Assim, concluímos que o acompanhamento dos indivíduos infectados pelo VIH-2 tem algumas particularidades face ao VIH-1, nomeadamente na terapêutica, os longos períodos sem sintomatologia e os critérios de falência terapêutica e virológica, as quais tornam os estudos dentro desta temática pertinentes e necessários para um melhor acompanhamento destes indivíduos, principalmente pela particularidade de Portugal ter muitos casos notificados de VIH-2.

## BIBLIOGRAFIA

- ADJE-TOURE, C., R. CHEINGSONG, J. GARCIA-LERMA, S. EHOLIE, M. BORGET, J. BOUCHEZ, R. OTTEN, C. MAURICE, M. SASSAN-MOROKRO, R. EKPINI, M. NOLAN, T. CHORBA, W. HENEINE, AND J. NKENGASONG. **Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4\_ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Côte d'Ivoire.** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370. 17 (2003) 49 - 54.
- ADJORLOLO-JOHNSON, G.; DE COCK, K. M.; EKPINI, E.; VETTER, K. M.; SIBAILLY, T.; BRATTEGAARD, K.; YAVO, D.; DOORLY, R.; WHITAKER, J. P.; KESTENS, L. - **Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast.** . *Journal of the American Medical Association*. Chicago. ISSN 0098-7484. 272:6 (1994) 462-6.
- ALATRAKCHI, N.; DAMOND, F.; MATHERON, S.; BERETTA-TEMPELHOFF, S.; CAMPA, P.; CARCELAIN, G.; BRUN-VEZINET, F.; AUTRAN, B. - **Proliferative, IFN $\gamma$  and IL-2-producing t-cell responses to HIV-2 in untreated HIV-2 infection** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370. 17:20 (2006) 29-34.
- ALBERT, J.; STALHANDSKE, P.; MARQUINA, S.; KARIS, J.; FOUCHIER, R. A.; NORRBY, E.; CHIODI, F. - **Biological phenotype of HIV type 2 isolates correlates with V3 genotype.** *AIDS Research and Human Retroviruses*. Boston. ISSN 1931-8405. 12:9 (1996) 821-8.
- ANDREASSON, P. A.; DIAS, F.; NAUCLER, A.; ANDERSSON, S.; BIBERFELD, G. - **A prospective study of vertical transmission of**

**HIV-2 in Bissau, Guinea-Bissau.** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370. 7:7 (1993) 989-93.

- ANDERSSON, S.; NORRGREN, H.; da SILVA, Z.; BIAGUE, A.; BAMBA, S.; KWOK, S.; CHRISTOPHERSON, C.; BIBERFELD, G.; ALBERT, J. - **Plasma viral load in HIV-1 and HIV-2 singly and dually infected individuals in Guinea-Bissau, West Africa: significantly lower plasma virus set point in HIV-2 infection than in HIV-1 infection.** *Archives of Internal Medicine*. San Francisco. 160:21 (2000) 3286-93.
- ANDERSSON, Sören. - **HIV-2 and the Immune Response.** *AIDS Reviews*. Barcelona. ISSN 1139-6121. 3 (2001) 11-23.
- ANTELA, António – **Nuevas perspectivas de la terapia antirretroviral.** In LECOUR, H.; SARMENTO, R. - *Infecção VIH/SIDA, 2º curso de pós-graduação – colectânea de textos.* Glaxo Smith Kline. Vila Nova de Famalicão. (2004) 347-52.
- ARIYOSHI, Koya; CHAM, Fatim; BERRY, Neil; JAFFAR, Shabbar; SABALLY, Sehu; CORRAH, Tumani; WHITTLE, Hilton - **HIV-2-specific cytotoxic T-lymphocyte activity is inversely related to proviral load.** *AIDS*. San Francisco ISSN 0269-9370. 9:6 (1995) 555-9.
- BARIN F.; CAZEIN F.; LOT F.; PILLONEL J.; BRUNET S.; THIERRY D.; DAMOND F.; BRUN-VÉZINET F.; DESENCLOS J.C.; SEMAILLE C. - **Prevalence of HIV-2 and HIV-1 group O infections among new HIV diagnoses in France: 2003 -2006.** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370 21:17 (2007) 2351-52
- BARROSO, Helena; MARCELINO, José; NOVO, Carlos; TAVEIRA, Nuno - **Produção e caracterização de proteínas do invólucro do HIV-2: contribuição para a produção de uma vacina contra o HIV-2.** INETI-Departamento de Biotecnologia-UTPAM. Lisboa, Portugal.

- BARROSO, Helena; TAVEIRA, Nuno – **Transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana tipo 2 (VIH-2).** *4º HIV-AIDS Virtual Congress.* Lisboa. (2004).
  
- BERRY, N.; ARIYOSHI, K.; JAFFAR, S.; SABALLY, S.; CORRAH, T.; TEDDER, R.; WHITTLE, H. - **Low peripheral blood viral HIV-2 RNA in individuals with high CD4 percentage differentiates HIV-2 from HIV-1 infection.** *Journal of Human Virology.* ISSN 1090-9508. 1:7 (1998) 457-68.
  
- BERTOLETTI, Antonio; CHAM, Fatima; MCADAM, Stephen; ROSTRON, Tim; ROWLAND-JONES, Sarah; SABALLY, Sehu; CORRAH, Tumani; ARIYOSHI, Koya; WHITTLE, Hilton - **Cytotoxic T cells from human immunodeficiency virus type 2- infected patients frequently cross-react with different human immunodeficiency virus type 1 clades.** *Journal of Virology.* Washington DC. ISSN 1098-5514. 72:3 (1998) 2439-48.
  
- BLAAK, H.; BOERS, P. H.; GRUTERS, R. A.; SCHUITEMAKER, H.; VAN DER ENDE, M. E; OSTERHAUS, A. D. - **CCR5, GPR15, and CXCR6 are major coreceptors of human immunodeficiency virus type 2 variants isolated from individuals with and without plasma viremia.** *Journal of Virology.* Washington DC. ISSN 1098-5514. 79:3 (2005)1686-1700.
  
- BRIZ, V.; POVEDA, E.; SORIANO, V. - **HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* London. ISSN 1460-2091. 57:4 (2006) 619-27.
  
- BRON, R.; KLASSE, P. J.; WILKINSON, D.; CLAPHAM, P. R.; PELCHEN-MATTHEWS, A.; POWER, C.; WELLS, T. N.; KIM, J.; PEIPER, S. C.; HOXIE, J. A.; MARSH, M. - **Promiscuous use of CC and CXC chemokine receptors in cell-to-cell fusion mediated by a**

**human immunodeficiency virus type 2 envelope protein.** *Journal of Virology*. Washington DC. ISSN 1098-5514. 71:11 (1997) 8405-8415.

- CAMACHO, Ricardo – **Diagnóstico e monitorização virológica da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.** In LECOUR, H.; SARMENTO, R. - *Infecção VIH/SIDA, 2º curso de pós-graduação – colectânea de textos.* Glaxo Smith Kline. Vila Nova de Famalicão. (2004) 299-308.
- CDC - **Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.** MMWR 41: RR-17 (1992) 1-19.
- CDC - **Diretrizes para a vigilância de casos humanos do vírus de imunodeficiência, incluindo o controlo de infecção humana pelo vírus da imunodeficiência e síndrome da imunodeficiência adquirida.** CDC. 48:RR-13 (1999) 29-31.
- CDC - **Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years — United States, 2008 Recommendations and Reports.** MMRW 57:RR-10 (2008).
- CHEN, Z.; LUCKAY, A.; SODORA, D. L.; TELFER, P.; REED, P.; GETTIE, A.; KANU, J. M.; SADEK, R. F.; YEE, J.; HO, D. D.; ZHANG, L.; MARX, P. A. - **Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) seroprevalence and characterization of a distinct HIV-2 genetic subtype from the natural range of simian immunodeficiency virus-infected sooty mangabeys.** *Journal of Virology*. Washington DC. ISSN 1098-5514. 71:5 (1997) 3953-60.

- CHRISTIANSEN, C.B.; ALBERT, J.; MACHUCA, R.; NIELSEN, C. - **Differential transmission of HIV-1 and HIV-2.** *Lancet.* New York. 350:9077 (1997) 562.
- COCK, K. M.; ADJORLO, G.; EKPINI, E.; SIBAILLY, T.; KOUADIO, J.; MARAN, M.; BRATTEGAARD, K.; VETTER, K. M.; DOORLY, R.; GAYLE, H. D. - **Epidemiology and Transmission of HIV-2 Why There is No HIV-2 Pandemic.** *Journal of the American Medical Association.* Chicago. ISSN 0098-7484. 270:17(1993) 2083-86.
- COORDENAÇÃO NACIONAL PARA A INFECÇÃO VIH/SIDA - **Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/Sida.** (2009).
- COSTA, Q. Santos; MANSINHO, K.; ABREU, F.; PEREIRA, J. M. Azevedo -**Isolados Primários de HIV-2 que Não Utilizam os Co-Receptores CCR5 e CXCR4 para Infectar CMSP, Revelam uma Baixa Infeciosidade in vitro.** In 4th HIV-AIDS Virtual Congress – A Mulher e a Infecção pelo HIV/SIDA SIDAnet, Aidscongress.net. *Associação Lusófona.* (2003).
- COSTA, Q. Santos; ABREU, F.; PEREIRA, J. M. Azevedo - **Human Immunodeficiency Virus Type 2 - The Masquerade who hides the face so the world could never find him!.** In VIII Congresso Virtual HIV/AIDS - Current research insights into HIV/AIDS and related diseases SIDAnet, Aidscongress.net. *Associação Lusófona.* (2007) 213-40.
- CUNHA, Saraiva da – **Infecções do sistema nervoso na infecção pelo VIH.** In LECOUR, H.; SARMENTO, R. - *Infecção VIH/SIDA, 2º curso de pós-graduação – colectânea de textos.* Glaxo Smith Kline. Vila Nova de Famalicão. (2004) 209-20.
- DAMOND, Florence; APETREI, Cristian; ROBERTSON, David L.; SOUQUIÈRE, Sandrine; LEPRÊTRE, Annie; MATHERON, Sophie;

- PLANTIER, J.C.; BRUN-VÉZINET, Façoise; SIMON, François - **Variability of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infecting patients living in france.** *Virology*. London. ISSN 1743-422X 280:1 (2001) 19-30.
- DAMOND, Florence; DESCAMPS, Diane; FARFARA, Isabelle; TELLES Jean Noel; PUYEO, Sophie; CAMPA, Pauline; LEPRETRE, Annie; MATHERON Sophie; BRUN-VEZINET, Françoise; SIMON, François - **Quantification of Proviral Load of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Subtypes A and B Using Real-Time PCR.** *Journal of Clinical Microbiology*. Washington DC. ISSN 1098-660X. 39:12 (2001) 4264-68.
  - DAMOND, F.; DESCAMPS, MATHERON, S.; PUEYO, A.; CAMPA P.; CHENE, G.; BRUN-VEZINET, F.; GUEUDIN, M.; FARFARA, I.; ROBERTSON, D.L.;SIMON, F.- **Plasma viral load in human immunodeficiency virus type 2 subtype A and subtype B infections.** *Journal of Clinical Microbiology*. Washington DC. ISSN 1098-660X. 40:10 (2002) 3654-59.
  - DAMOND F.; BRUN-VÉZINET F.; METHERON S.; PEYTAVIN G.; CAMPA P.; PUEYO S.; MAMMANO F.; LASTERE S.; FARFARA I.; SIMON F.; CHENE G.; DESCAMPS D. - **Polymorphism of the human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) protease gene and selection of drug resistance mutations in HIV-2-infected patients treated with protease inhibitors.** *Journal of Clinical Microbiology*. Washington DC. ISSN 1098-660X. 43:2 (2005) 484-87.
  - DAMOND, F.; COLLIN, G.; DESCAMPS, MATHERON, S.; PUEYO, S.; TAIEB, A.; CAMPA P.; BENARD, A.; CHENE, G.; BRUN-VEZINET, F. - **Improved sensitivity of human immunodeficiency virus type 2 subtype B plasma viral load assay.** *Journal of Clinical Microbiology*. Washington DC. ISSN 1098-660X. 43:8 (2005).4234-36.

- DA SILVA Z.J.; OLIVEIRA I.; ANDERSEN A.; DIAS F.; RODRIGUES, A.; HOLMGREN B.; ANDERSSON S.; AABY P. - **Changes in prevalence and incidence of HIV-1, HIV-2 and dual infections in urban areas of Bissau, Guinea-Bissau: is HIV-2 disappearing.** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370 22:10 (2008) 1195-1202.
- DEPARTAMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS: UNIDADE DE REFERÊNCIA E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. NÚCLEO DE VIGILÂNCIA LABORATORIAL DE DOENÇAS INFECCIOSAS – **A Situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2008.** Doc. 140. *INSRJ*. ISSN: 0872- 4334. 2008
- DUQUE, Vítor – **Diagnóstico da infecção VIH.** In LECOUR, H.; SARMENTO, R. - *Infecção VIH/SIDA, 2º curso de pós-graduação – colectânea de textos.* Glaxo Smith Kline. Vila Nova de Famalicão. (2004) 287-98.
- DUQUE, Vítor – **Subtipos genéticos e resistência do VIH-1.** 1ª ed. Coimbra. MinervaCoimbra, 2005. 330 p. ISBN 972-798-155-0.
- FERREIRA, Maria Odete Santos – **História de uma descoberta: VIH-2.** In LECOUR, H.; SARMENTO, R. - *Infecção VIH/SIDA, 2º curso de pós-graduação – colectânea de textos.* Glaxo Smith Kline. Vila Nova de Famalicão. (2004) 347-52.
- FERRO, A.; GOMEZ, P.; ANDRIAN, C.; PERRA, A.; FRONGIA, O.; SECHI, M.A.; SABBATANI, S.; LILLO, F.; VARNIER, O. E. - **Perinatal transmission of HIV-2 infection in malnourished children in Guinea Bissau.** *New Microbiology*. 17:1 (1994) 61-4.
- FONQUERNIE, Laurent; EHOLIE, Serge P.; DAMOND, Florence; LACOMBE, Karine; GIRARD, Pierre-Marie - **Failure of HIV-2 viral load assay in a severely immunodeficient patient: clinical and**

**therapeutic management issues.** *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 100 (2006) 282 - 284

- GALLO R. C.; SALAHUDDIN, S. Z.; POPOVIC, M.; SHEARER, G. M.; KAPLAN, M.; HAYNES, B. F.; PALKER, T. J.; REDFIELD, R.; OLESKE, J.; SAFAI, B. - **Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS.** *Science.* 224:4648 (1984) 500-3.
- GALLO, S. A.; REEVES, J. D.; GARG, H.; FOLEY, B.; DOMS, R. W.; BLUMENTHAL, R. - **Kinetic studies of HIV-1 and HIV-2 envelope glycoprotein-mediated fusion.** *Retrovirology.* London. ISSN 1742-4690 3:90 (2006)1-8
- GARRY, R. F.; WITTE, M. H.; GOTTLIEB, A. A.; ELVIN-LEWIS, M.; GOTTLIEB, M. S.; WITTE, C. L.; ALEXANDER, S. S.; COLE, W. R.; DRAKE, W. L. JR. - **Documentation of an AIDS virus infection in the United States in 1968.** *Journal of the American Medical Association.* Chicago. ISSN 0098-7484. 260:14 (1988) 2085-7.
- GOMES, P.; TAVEIRA, N. C.; PEREIRA, J. M.; ANTUNES, F.; FERREIRA, M. O.; LOURENCO, M. H. - **Quantitation of human immunodeficiency virus type 2 DNA in peripheral blood mononuclear cells by using a quantitative- competitive PCR assay.** *Journal of Clinical Microbiology.* Washington DC. ISSN 1098-660X. 37 (1999) 453-6.
- GOMES, Perpetua - **Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2 (VIH-2).** *3º HIV-AIDS Virtual Congress.* Lisboa. (2003).
- GOMES, P.; ABECASIS, A.; ALMEIDA, M.; CAMACHO, R.; MANSINHO, K. – **Transmission of HIV-2.** *Lancet Infectious Diseases.* New York. 3:11(2003) 683-684.

- GOMES, Perpétua; ARROZ, Maria Jorge; FREIRE, Mónica; ABECASIS, Ana; PINTO, Luísa; ALMEIDA, Mercedes; CARVALHO Ana Patrícia; GONÇALVES, Maria de Fátima; DIOGO, Isabel, CABANAS, Joaquim; LOBO, Céu Sousa; MATOS, Maria Ricardina; CAMACHO, Ricardo - **A replicação do VIH-2 é igual no sexo masculino e no sexo feminino.** *4º HIV-AIDS Virtual Congress.* Lisboa. (2004).
  
- GOTTLIEB, Geoffrey S.; HAWES, Stephen E.; AGNE, Habibatu D.; STERN, Joshua E.; CRITCHLOW, Cathy W.; KIVIAT, Nancy B.; SOW, Papa Salif – **Lower levels of HIV RNA in semen in HIV 2 compared with HIV 1 infection: implications for differences in transmission.** *AIDS.* San Francisco. ISSN 0269-9370. 20:6 (2006) 895-900.
  
- GREEBERG, Alan E. – **Possible protective effect of HIV-2 against incident HIV-1 infection: review of available epidemiological and in vitro data.** *AIDS.* San Francisco. ISSN 0269-9370. 15:17 (2001) 2319-2321.
  
- HEREDIA, A.; VALLEJO, A.; SORIANO, V.; AGUILERA, A.; CABALLERO, E.; EPSTEIN, J. S.; HEWLETT, I. K. - **Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 2 strains from Spain.** *AIDS Research and Human Retroviruses.* Boston. ISSN 1931-8405. 14:1(1998) 91-4.
  
- HIGHTOWER, Maia; KALLAS, Georges - **Diagnosis, Antiretroviral Therapy, and Emergence of Resistance to Antiretroviral Agents in HIV-2 Infection: a Review.** *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 7:1 (2003) 7-15.
  
- HOLMGREN, Birgitta; DA SILVA, Zacarias; LARSEN, Olav; VASTRUP, Pernille; ANDERSSON, Soren; AABY, Peter - **Dual Infections With HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 Are More Common in Older Women Than in Men in Guinea-Bissau.** *AIDS.* San Francisco. ISSN 0269-9370. 17:2 (2003) 241-253

- HUMINER, D.; ROSENFELD, J.B.; PITLIK, S.D. - **AIDS in the pre-AIDS era.** *Rev Infect Dis.* 9:6 (1987) 1102-8.
  
- JALECO, A.C.; COVAS, M. J.; VICTORINO, R. M. - **Analysis of lymphocyte cell death and apoptosis in HIV-2- infected patients.** *Clinical & Experimental Immunology.* West Sussex –UK. ISSN 0009 9104. 98:2 (1994) 185-9.
  
- KANDATHIL, A. J.; RAMALINGAM, S.; KANNANGAI, R.; DAVID, S.; SRIDHARAN, D. - **Molecular epidemiology of HIV.** *Indian Journal of Medical Research.* New Delhi 121 (2005) 333-44.
  
- KAWAMURA, M.; YAMAZAKI, S.; ISHIKAWA, K.; KWOFIE, T. B.; TSUJIMOTO H.; HAYAMI M. - **HIV-2 in west Africa in 1966.** *Lancet.* New York. 333:8634 (1989) 385-89
  
- LEMEY, Philippe; PYBUS, Oliver G.; WANG, Bin; SAKSENA, Nitin K.; SALEMI, Marco; VANDAME, Anne-Mieke - **Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic.** *PNAS.* Philadelphia. 100:11 (2003) 6588–92.
  
- LEVY, J. A.; HOFFMAN, A. D.; KRAMER S. M.; LANDIS, J. A.; SHIMABUKURO, J. M.; OSHIRO, L. S. - **Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS.** *Science.* 225:4664 (1984) 840-2.
  
- LI Q, TSANG B, DING L, JI-HONG W. - **Infection with the human immunodeficiency virus type 2: Epidemiology and transmission (Review).** *International Journal of Molecular Medicine.* ISSN 1791-244X 2:5 (1998) 573-76.
  
- MANSINHO, Kamal – **Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 2.** In LECOUR, H.; SARMENTO, R. - *Infecção VIH/SIDA,*

2º curso de pós-graduação – coletânea de textos. Glaxo Smith Kline. Vila Nova de Famalicão. (2004) 277-86.

- MATALA, E.; HAHN, T.; YEDAVALLI, V. R.; AHMAD, N. - **Biological characterization of HIV type 1 envelope V3 regions from mothers and infants associated with perinatal transmission.** *AIDS Research and Human Retroviruses*. Boston. ISSN 1931-8405. 17:18 (2001) 1725-35.
- MIRANDA, A. MOTA; GOMES, H.; MARQUES, R.; SERRÃO, R.; LOURENÇO, H.; FERREIRA, O. Santos; LECOUR, H. - **HIV-2 infection with a long asymptomatic period.** *Journal of Infection*. 31:2 (1995) 163-4.
- MIRANDA, A. Mota; GOMES, H.; ALVES, C. LIMA; ARAUJO, F.; RIBEIRO, L CUNHA M.; TAVEIRA, N. - **Perinatally acquired HIV-2 infection diagnosed at 15 and 24 years of age.** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370. 15:18 (2001) 2460-1.
- MMWR - **Pneumocystis pneumonia.** *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Los Angeles. 30:21 (1981) 250-2
- MMWR - **Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States.** *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Los Angeles. 31:26 (1982) 353-4, 360-1.
- MONIZ, N. Pereira.; TAVARES, L. - **Retrovírus.** In CANAS, W. Ferreira; SOUSA, J. *Microbiologia*, Lidel. 3 (2002) 275-314
- MORGAN, G.; WILKINS, H. A.; PEPIN, J.; JOBE, O.; BREWSTER, D.; WHITTLE, H. - **AIDS following mother-to-child transmission of HIV-2.** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370. 4:9 (1990) 879-82.

- MORNER, A.; BJORNDAL, A.; LEANDERSSON, A. C.; ALBERT, J.; BJORLING, E.; JANSSON, M. - **CCR5 or CXCR4 is required for efficient infection of peripheral blood mononuclear cells by promiscuous human immunodeficiency virus type 2 primary isolates.** *AIDS Research and Human Retrovirus*. Boston. ISSN 1931-8405. 18 (2002) 193-200.
  
- MULLINS, C.; EISEN, G.; POPPER, S.; SARR, A.; SANKALE', J.; BERGER, J.; WRIGHT, S.; CHANG, H.; COSTE, G.; COOLEY, T.; RICE, P.; SKOLNIK, P.; SULLIVAN, M.; KANKI, P. - **Highly active antiretroviral therapy and viral response in HIV type 2 infection.** *Clinical Infectious Diseases*. Chicago. ISSN 1058-4838. 38 (2004) 1771 - 1779.
  
- NIESTERS H. - **Quantification of viral load using real-time amplification techniques.** *Methods*. 25 (2001) 419-429.
  
- O'DONOVAN, D.; ARIYOSHI, K.; MILLIGAN, P.; OTA, M.; YAMUAH, L.; SARGE-NJIE, R.; WHITTLE, H. - **Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. MRC/Gambia Government/University College London Medical School working group on motherchild transmission of HIV.** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370. 14:4 (2000) 441-8.
  
- OLIVEIRA, Joaquim – **História natural da infecção VIH.** In LECOUR, H.; SARMENTO, R. - *Infecção VIH/SIDA, 2º curso de pós-graduação – colectânea de textos.* Glaxo Smith Kline. Vila Nova de Famalicão. (2004) 115-26.
  
- OSMOND, D. H.; PAGE, K.; WILEY, J.; GARRETT, K.; SHEPPARD, H. W.; MOSS, A. R.; SCHRAGER, L.; WINKELSTEIN, W. - **HIV infection in homosexual and bisexual men 18 to 29 years of age: the San**

- Francisco Young Men's Health Study.** *Am J Public Health.* 84:12 (1994) 1933-7.
- OSMOND, Dennis H. -- **HIV InSite Knowledge Base Chapter** Universidade da Califórnia. San Francisco. (2003).
  - PÁDUA, Elizabeth - **Transmissão mãe-filho do VIH-1 e VIH-2: análise de casos recebidos no laboratório de referência da SIDA entre 1999 e 2005.** *7º HIV-AIDS Virtual Congress.* Lisboa. (2006).
  - PEDRO, Marília L.; MARQUES, Hugo M.; SECO, Luísa M.; ASSUNÇÃO, Armindo E.; KUAN, Bernardete N. - **Estudo sero-epidemiológico do vírus da imunodeficiência humana tipo 2.** *Acta Médica Portuguesa.* Lisboa. 17: (2004) 281-290.
  - PEETERS, M.; TOURE-KANE, C.; NKENGASONG, J. N. - **Genetic diversity of HIV in Africa: impact on diagnosis, treatment, vaccine development and trials.** *AIDS.* San Francisco. ISSN 0269-9370. 17:18 (2003) 2547-60.
  - PEREIRA, J. M. Azevedo, COSTA, Santos Q.; MANSINHO, K.; PEREIRA, J. Moniz - **Identification and characterization of HIV-2 strains obtained from asymptomatic patients that do not use CCR5 or CXCR4 co-receptors.** *Virology.* London. ISSN 1743-422X. 313: (2003)136-146.
  - PEREIRA, J. M. Azevedo; COSTA, Q .S.; PEREIRA, J. M. - **HIV-2 infection and chemokine receptors usage - clues to reduced virulence of HIV-2.** *Current HIV Research.* ISSN 1570-162X. 3:1 (2005) 3-16.
  - PEREIRA-VAZ, J.; DUQUE, V.; MOTA, V.; MORAIS, C.; DIOGO, C.; SARAIVA-DA-CUNHA, J.G.; MELIÇO-SILVESTRE, A. - **Quantificação da carga viral plasmática do vírus da imunodeficiência humana do**

**tipo 2 (vih-2): estudo retrospectivo.** 6º Congresso Nacional Sobre SIDA – VIII Congresso Nacional de Doenças Infecciosas. Porto. Outubro de 2006.

- POPPER, Stephen J.; SARR Abdoulaye Dieng; TRAVERS, Karin U.; GUE`YE-NDIAYE, Aissatou; MBOUP, Souleymane; ESSEX, Myron E.; KANKI, Phyllis J. - **Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2.** *Journal of Infectious Diseases.* Boston. ISSN 0022-1899. 180:4 (1999) 1116-21
- POPPER, S. J.; SARR, A. D.; GUEYE-NDIAYE, A.; MBOUP, S.; ESSEX, M. E.; KANKI P. J.; - **Low plasma human immunodeficiency virus type 2 viral load is independent of proviral load: low virus production in vivo.** *Journal of Virology.* Washington DC. ISSN 1098-5514. 74 (2000) 1554-1557.
- POULSEN, A. G.; AABY, P.; GOTTSCHAU, A.; KVINESDAL, B. B.; DIAS, F.; MOLBAK, K.; LAURITZEN, E. - **Prevalence of and mortality from human immunodeficiency virus type 2 in Bissau, West Africa.** *Lancet.* New York. 1:8642 (1989) 827-31.
- POULSEN, A. G.; AABY, P.; GOTTSCHAU, A.; KVINESDAL, B. B.; DIAS, F.; MOLBAK, K.; LAURITZEN, E. - **Lack of evidence of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 2 in a sample of the general population in Bissau.** *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* Philadelphia. ISSN 1077-9450. 5:1 (1992) 25-30.
- POULSEN, A. G.; AABY, P.; GOTTSCHAU, A.; KVINESDAL, B. B.; DIAS, F.; MOLBAK, K.; LAURITZEN, E. - **HIV-2 infection in Bissau, West Africa, 1987-1989: incidence, prevalences, and routes of transmission.** *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* Philadelphia. ISSN 1077-9450. 6:8 (1993) 941-8.

- POVEDA, E.; RODES, B.; TORO, C.; SORIANO, V. - **Are fusion inhibitors active against all HIV variants?** *AIDS Research and Human Retroviruses*. Boston. ISSN 1931-8405. 20:3 (2004)347-8.
- REEVES, J. D.; DOMS, R. W. - **Human immunodeficiency virus type 2.** *Journal of General Virology*. UK. ISSN 1465-2099. 83 (2002) 1253-65.
- RODÉS, B.; TORO, C.; JIMENEZ, V.; SORIANO, V. - **Viral response to antiretroviral therapy in a patient coinfectd with HIV type 1 and type 2.** *Clinical Infectious Diseases*. Chicago. ISSN 1058-4838. 41 (2005) 19 – 21.
- RODÉS, B.; SHELDON J.; TORO, C.; JIMENEZ, V.; ALVAREZ, M. A.; SORIANO, V. - **Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. London. ISSN 1460-2091. 57:4 (2006) 709 - 713.
- RODÉS, Berta; SHELDON, Julie; TORO, CUEVAS, Carlos Laureano; PÉREZ-PASTRANA Esperanza; HERRERA, Imaculada; SORIANO, Vincent - **Quantitative Detection of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 2 Subtype A RNA by the Nuclisens EasyQ Assay (Version 1.1).** *Journal of Clinical Microbiology*. Washington DC. ISSN 1098-660X. 45:1 (2007) 88 – 92.
- RUELLE, J.; MUKADI, B. K.; SCHUTTEN, M.; GOUBAU, P. - **Quantitative real-time PCR on LightCycler for the detection of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2).** *Journal of Virological Methods*. ISSN 0166-0934. 117 (2004) 67–74.
- SCHRAMM, B.; PENN, M. L.; PALACIOS, E. H.; GRANT, R. M.; KIRCHHOFF, F.; GOLDSMITH, M. A. - **Cytopathicity of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) in human lymphoid tissue is**

- coreceptor dependent and comparable to that of HIV-1.** *Journal of Virology*. Washington DC. ISSN 1098-5514. 74:20 (2000) 9594-600.
- SCHULZ, T. F.; WHITBY, D.; HOAD, J. G.; CORRAH, T.; WHITTLE, H.; WEISS, R. - **Biological and molecular variability of human immunodeficiency virus type 2 isolates from The Gambia.** *Journal of Virology*. Washington DC. ISSN 1098-5514. 64 (1990) 5177-82.
  - SCHUTTEN, Martin; HOOGEN, Bernadette van den; VAN DER ENDE, Marchina E.; GRUTERS, Rob A.; OSTERHAUS, Albert D. M. E.; NIESTERS, Hubert G. M. - **Development of a real-time quantitative RT-PCR for the detection of HIV-2 RNA in plasma.** *Journal of Virological Methods*. 88 (2000) 81–87.
  - SHI, Y.; BRANDIN, E.; VINCIC, E.; JANSSON, M.; BLAXHULT, A.; GYLLENSTEN, K.; MOBERG, L.; BROSTROM, C.; FENYO, E. M.; ALBERT, J. - **Evolution of human immunodeficiency virus type 2 co-receptor usage, autologous neutralization, envelope sequence and glycosylation.** *Journal of General Virology*. UK. ISSN 1465-2099. 86:12 (2005) 3385-96.
  - SILVA, P.; TAVEIRA, N. C.; ROSADO, L.; LOURENCO, M.H.; MONIZ-PEREIRA, J.; DOUGLAS, N. W.; DANIELS, R. S.; SANTOS-FERREIRA M.O. - **Virological and molecular demonstration of human immunodeficiency virus type 2 vertical transmission.** *Journal of Virology*. Washington DC. ISSN 1098-5514. 72:4 (1998) 3418-22.
  - SMITH, N. A.; SHAW, T.; BERRY, N.; VELLA, C.; OKORAFOR, L.; TAYLOR, D.; AINSWORTH, J.; CHOUDHURY, A.; DANIELS, R. S.; EL-GADI, S.; FAKOYA, A.; MOYLE, G.; OXFORD, J.; TEDDER, R.; O'SHEA, S.; RUITER, A. DE; BREUER, J. - **Antiretroviral Therapy for HIV-2 Infected Patients.** *Journal of Infection*. ISSN 0163-4453 2001; 42:2 (2001) 126-33.

- SIMMONS, G.; REEVES, J. D.; MCKNIGHT, A.; DEJUCQ, N.; HIBBITTS, S.; POWER, C. A.; AARONS, E.; SCHOLS, D.; DE CLERCQ, E.; PROUDFOOT, A. E.; CLAPHAM, P. R. - **CXCR4 as a functional coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 infection of primary macrophages.** *Journal of Virology*. Washington DC. ISSN 1098-5514. 72:10 (1998) 8453-7.
  
- SORIANO, Vincent.; GOMES, Perpétua.; HENEINE, Walid.; HOLGUÍN, Africa.; DORUANA, Manuela.; ANTUNES, Rute.; MANSINHO, Kamal.; SWITZER, William M.; ARAUJO, Carlos.; SHANMUGAM, Vedapuri.; LOURENÇO, Helena.; GONZÁLEZ-LAHOZ, Juan.; ANTUNES, Francisco - **Human Immunodeficiency Virus type 2 (HIV-2) in Portugal: Clinical Spectrum, Circulating Subtypes, Virus Isolation, and Plasma Viral Load.** *Journal of Medical Virology*. Malden (EUA). ISSN 1096-9071. 61:1 (2000) 111-6.
  
- SOURIAL, S.; NILSSON, C.; WARNMARK, A.; ACHOUR A.; HARRIS, R. A. - **Deletion of the V1/V2 region does not increase the accessibility of the V3 region of recombinant gp125.** *Current HIV Research*. ISSN 1570-162X. 4:2 (2006) 229-37.
  
- SOUSA, A. E.; CHAVES, A. F.; LOUREIRO, A.; VICTORINO, R. M. - **Comparison of the frequency of interleukin (IL)-2-, interferon-gamma-, and IL-4-producing T cells in 2 diseases, human immunodeficiency virus types 1 and 2, with distinct clinical outcomes.** *Journal of Infectious Diseases*. Boston. ISSN 0022-1899. 184:5 (2001) 552-559.
  
- TAVEIRA, Nuno. - **Etiologia da infecção VIH/SIDA.** In LECOUR, H.; SARMENTO, R. - *Infecção VIH/SIDA, 2º curso de pós-graduação – colectânea de textos.* Glaxo Smith Kline. Vila Nova de Famalicão. (2004) 31-8.

- THOMAS, Elaine R.; SHOTTONB, Christine; WEISS, Robin A.; CLAPHAM, Paul R.; MCKNIGHT, Áine - **CD4 dependent and CD4-independent HIV-2: consequences for neutralization.** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370. 17:1 (2003) 291–300.
- TORO, C.; MACHUCA A.; RODE'S, B.; SORIANO, V. – **HIV-2 Espanhol Group.** *Hospital Carlos III de Madrid*. Espanha. IAS Conference HIV Pathology Treatment 2001 Jul 8-11; 1: No. 365 Abstract.
- TRASK, S. A.; DERDEYN, C. A.; FIDELI, U.; CHENE, Y.; MELETH, S.; KASOLO, F.; MUSONDA, R.; HUNTER, E.; GAO, F.; ALLEN, S.; HAHN, B. H. - **Molecular epidemiology of human immunodeficiency virus type 1 transmission in a heterosexual cohort of discordant couples in Zambia.** *Journal of Virology*. Washington DC. ISSN 1098-5514. 76:1 (2002) 397-405.
- VALADAS, E.; FRANCA, L.; SOUSA, S.; ANTUNES, F. - **20 years of HIV-2 infection in Portugal: trends and changes in epidemiology.** *Clinical Infectious Diseases*. Chicago. ISSN: 1058-4838. 48:8 (2009) 1166-67
- VAN DER ENDE, M. E.; SCHUTTEN, M.; LY, T. D.; GRUTERS, R. A.; OSTERHAUS, A. D. - **HIV-2 infection in 12 European residents: virus characteristics and disease progression.** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370. 10:13 (1996) 1649-55.
- VIEIRA, António A. – **Manifestações digestivas na infecção pelo VIH.** In LECOUR, H.; SARMENTO, R. - *Infecção VIH/SIDA, 2º curso de pós-graduação – colectânea de textos.* Glaxo Smith Kline. Vila Nova de Famalicão. (2004) 187-200.
- WHITTLE, Hilton; MORRIS, Joanne; TODD, Jim; CORRAH, Tumani; SABALLY, Sehu; BANGALI, Joe; NGOM, Pa Tamba; ROLFE, Michael; WILKINS, Andrew. - **HIV-2-infected patients survive longer than HIV-**

**1-infected patients.** *AIDS*. San Francisco. ISSN 0269-9370. 8:11 (1994) 1617-20.

- WILLEY, S. J.; REEVES, J. D.; HUDSON, R.; MIYAKE, K.; DEJUCQ, N.; SCHOLS, D.; DE CLERCQ, E.; BELL, J.; MCKNIGHT, A.; CLAPHAM, P. R. - **Identification of a subset of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), HIV-2, and simian immunodeficiency virus strains able to exploit an alternative coreceptor on untransformed human brain and lymphoid cells.** *Journal of Virology*. Washington DC. ISSN 1098-5514. 77:11 (2003) 6138-6152.
- WITTEWER, C.T.; RIRIE, K.M.; ANDREW, R.V.; - **The LightCycler™: A microvolume multisample fluorimeter with rapid temperature Control.** *BioTechniques*. 22 (1997) 176-81.
- WHO - **UNAIDS Report. Approaches to the development of broadly protective HIV vaccines: challenges posed by the genetic biological and antigenic variability of HIV-1.** *AIDS*. San Francisco ISSN 0269-9370. 15 (2001)1-25.
- WHO - **Definições de casos de HIV da OMS para a Vigilância e revisto estadiamento clínico e imunológico Classification of HIV-Related doença em adultos e crianças.** 2007.
- YAMAGUCHI, J.; DEVARE, S. G.; BRENNAN, C. A. - **Identification of a new HIV-2 subtype based on phylogenetic analysis of fulllength genomic sequence.** *AIDS Research and Human Retroviruses*. ISSN 1931-8405. Boston.16:9 (2001) 925-30.

## DOCUMENTOS ELECTRÓNICOS

- <http://www.avert.org/history-science.htm>.
- <http://www.aidscongress.net/pdf/286.pdf>.
- <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-01-03>.

- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>.
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4813a1.htm>.
- <http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/030A05A2-12E7-4710-832D-BCE84E17C93B/0/i006008.pdf>.
- <http://www.aidsportugal.com/article.php?sid=5321>.
- [www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf).
- [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0936469100](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0936469100).

**ANEXOS**

**ANEXO I**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

## **INFORMAÇÃO AO DOENTE E CONSENTIMENTO INFORMADO**

### **Informação Para o Doente**

Está convidado para participar neste estudo que se destina a caracterizar a população infectada com Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2 (VIH-2) da região centro do país: **a eficácia da terapêutica anti-retroviral – a importância da monitorização das cargas virais plasmáticas.**

A sua participação neste estudo é voluntária. A sua decisão de participar ou não neste estudo não irá afecta-lo a si nem terá qualquer influência no tipo de cuidados médicos que irá receber. Se decidir participar no estudo poderá, em qualquer altura, deixar de o fazer sem que essa decisão o afecte a si ou aos cuidados médicos que receberá.

### **Razão Para o Estudo**

Este estudo está a ser conduzido pela Enfermeira Carla Rodrigues, com a autorização do Orientador da Tese – Prof. Dr. Vitor Duque e do Director de Serviço – Prof. Dr. Saraiva da Cunha, ficando o Orientador (Prof. Dr. Vitor Duque) responsável pelo levantamento dos dados necessários à realização do mesmo.

Antes de decidir se quer ou não participar neste estudo deve ler este documento informativo com atenção e se tiver dúvidas ou desejar colocar questões, fale com investigador responsável pelo estudo.

Não se sabe ao certo quantas pessoas estão infectadas com VIH-2 nesta reunião do país, assim pretende-se com este trabalho caracterizar a população infectada residente, com acompanhamento médico, em termos sócio-demográficos e epidemiológicos (onde se incluem a forma de infecção, a duração, as doenças oportunistas presentes ou já manifestadas), mas também em termos imunológicos (contagem de linfócitos TCD4+) e de resposta à terapêutica.

Temos actualmente a possibilidade de quantificar por rotina as cargas virais plasmáticas nos doentes infectados por VIH-2 o que até aqui só acontecia para os doentes infectados por VIH-1. Com este estudo pretende-se, mais especificamente estabelecer uma relação de causa-efeito entre a administração da terapêutica anti-retroviral e a variação das cargas virais plasmáticas.

Assim, este estudo pretende fazer um retrato da população de indivíduos infectados pelo VIH-2 na região centro.

### **Objectivos do Estudo**

O objectivo deste estudo é caracterizar do ponto de vista demográfico, clínico e laboratorial a população de doentes infectados com HIV-2 da região centro.

O estudo permitirá ainda obter informação sobre a eficácia de terapêutica anti-retroviral a através da monitorização das cargas virais plasmáticas.

### **Desenho do Estudo**

Prevê-se que neste estudo venham a ser incluídos todos os doentes seguidos em consultas no Hospital de Dia de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, para que os seus dados, analisados em conjunto, permitam fazer uma melhor caracterização da população de doentes na região centro.

O registo dos dados dos doentes será efectuado de forma a garantir o seu anonimato (ou seja, que não haja possibilidade de serem identificados).

Sendo este um estudo epidemiológico/observacional não vão ser necessárias mais consultas ou exames para além dos planeados normalmente pelo seu médico assistente.

### **Porque foi seleccionado para participar no estudo**

Foi seleccionado para participar neste estudo está infectado com VIH-2 e é seguido num hospital da região centro do país, com consultas de Virologia.

### **Procedimentos do Estudo**

O estudo será efectuado a partir do seu Processo Clínico, razão pela qual não vão ser necessárias mais consultas ou exames para além dos que estavam já planeados pelo seu médico assistente.

Os seus dados serão copiados de forma anónima, pelo investigador responsável estudo, com a autorização do Director de Serviço, para um Caderno de registo de dados. Será recolhida e registada informação relativa a características da sua pessoa

(sexo, idade, estado civil...), data provável da infecção VIH-2, assim como o modo de transmissão do vírus, resultados das suas análises nomeadamente o número de linfócitos CD4 (que dão informação sobre a capacidade do sistema de defesa do seu organismo, carga viral do VIH-2 (que traduz a quantidade de vírus presente na sua circulação sanguínea) bem como o seu tratamento anti-retroviral actual (ou seja os medicamentos que está a tomar para controlar a infecção pelo VIH-2).

### **Interferência com o seu Tratamento Actual**

A participação neste estudo não tem qualquer interferência com o seu tratamento actual ou futuro.

### **Riscos de Participação no Estudo.**

Não está associado qualquer risco à sua participação neste estudo pois, por um lado, não são necessários quaisquer exames ou procedimentos médicos adicionais e, por outro lado, este estudo não implicará qualquer alteração no seu plano de acompanhamento médico nem no seu tratamento. Como referido acima, os dados são colhidos pelo investigador responsável pelo estudo, sob a tutela do director de serviço a partir dos registos do seu Processo Clínico, efectuados durante as suas consultas regulares no hospital.

### **Benefícios da Participação no Estudo**

A informação obtida a partir dos dados recolhidos neste estudo pode ser benéfica para melhorar o conhecimento que existe sobre a população de doentes infectados com VIH-2 e poderá ser útil para o seguimento e tratamento de doentes com a infecção VIH-2 no presente e futuro.

### **Confidencialidade dos Registos**

Tem direito a manter a sua privacidade e todas as informações recolhidas no âmbito do estudo são confidenciais, dentro dos limites estabelecidos pela lei. Não será identificado pelo seu nome, morada, número de telefone nem qualquer outro dado pessoal (como por exemplo o número da segurança social ou o número do cartão utente) que o identifique directamente.

Serão realizados determinados testes estatísticos com os seus dados, juntamente com os dados recolhidos de outros doentes que também participaram no estudo. Os resultados podem ser utilizados em relatórios do estudo ou para apresentações em reuniões científicas ou médicas ou publicados em revistas científicas. Nestas publicações dos resultados do estudo, a sua identidade permanecerá confidencial.

### **Abandono do Estudo**

Se, depois de ter aceite participar neste estudo, mudar de ideias, é livre de retirar o seu consentimento e de suspender a sua participação em qualquer altura, sem ter que justificar o seu abandono. A sua decisão de sair do estudo não irá afectar os cuidados médicos que irá receber, nem no seu tratamento actual ou futuro. De igual forma não irá perder qualquer benefício a que, de outra forma teria direito.

### **Perguntas sobre o estudo**

Se, após a leitura atenta deste documento informativo, ainda tiver dúvidas ou desejar colocar qualquer questão, não hesite em pedir ao seu médico qualquer explicação adicional sobre o estudo. Cabe-lhe a si decidir se quer ou não participar neste estudo. Se decidir não participar, isso não terá quaisquer implicações no seu acompanhamento médico e tratamento

## CONSENTIMENTO INFORMADO

Aceito participar no estudo descrito no documento informativo que me foi fornecido.

Li todas as informações prestadas neste documento de consentimento esclarecido e o texto da folha informativa foi-me explicada de forma clara. Compreendo o objectivo do estudo bem como os possíveis benefícios e riscos da minha participação. Tive a oportunidade de colocar as minhas dúvidas e todas elas foram esclarecidas de forma clara.

Compreendo que a minha participação neste estudo voluntário e que posso desistir do estudo em qualquer momento, se apresentar qualquer justificação, sem que isso afecte a qualidade dos cuidados médicos prestados ou os meus direitos legais.

Dou o meu consentimento para que o investigador responsável pelo estudo sob a supervisão do meu médico recolha e processe os meus dados, incluindo informações acerca da minha saúde, nos termos descritos neste documento.

Concordo que os dados obtidos a partir dos resultados deste estudo possam ser publicados, e compreendo que a minha confidencialidade será garantida em todos os momentos.

Sei que se estiver quaisquer questões relacionadas com a minha participação neste estudo, posso contactar o meu médico a fim de as esclarecer.

Ao assinar este documento, dou o meu consentimento, livre e esclarecido, para participar neste estudo.

Ser-me-á dada uma cópia, datada e assinada, deste documento de consentimento esclarecido. Ao assinar este documento de consentimento não estou a prescindir de nenhum dos meus direitos legais.

---

Assinatura do doente data

---

Nome do doente (maiúsculas) data

---

Assinatura (representante legal se aplicável) data

---

Relação com o doente

---

Assinatura do investigador

**ANEXO II**

**FORMULÁRIO DE COLHEITA DE DADOS**

## FOLHA DE COLHEITAS DE DADOS

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

P.U. \_\_\_\_\_

### DETALHES DEMOGRÁFICOS

Sexo \_\_\_ Raça \_\_\_ Idade \_\_\_ Estado Civil \_\_\_ Nacionalidade \_\_\_

Local de Nascimento \_\_\_\_\_ Data de Nascimento \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Residência \_\_\_\_\_ Profissão \_\_\_\_\_

### DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

País de Provável Infecção \_\_\_\_\_

Tempo de Seropositividade Conhecida: Dias \_\_\_\_\_ Meses \_\_\_\_\_ Anos \_\_\_\_\_

Data da Execução do Teste: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Motivo do Pedido do Teste: Rotina \_\_\_ Cônjuge VIH+ \_\_\_ Contacto Suspeito \_\_\_

Doença Indic. de Imunodeficiência \_\_\_\_\_

### CATEGORIA DE TRANSMISSÃO

Heterossexual \_\_\_ Homo/Bissexual \_\_\_ Toxicodependente EV \_\_\_ Vertical \_\_\_

Homo/Toxicop EV \_\_\_ Transfusionado \_\_\_ Hemofílico \_\_\_ Nosocomial \_\_\_

Desconhecido \_\_\_

### MEDICAÇÃO TAR EM USO

**Data**

--	--	--	--	--	--	--	--	--

**NITR**

**Dose**


### INIBIDORES DA PROTEASE




## PROFILAXIA PRIMÁRIA

Pneumonia a PCP \_\_\_\_\_

Toxoplasmose \_\_\_\_\_

MAC \_\_\_\_\_

Micb. Tuber. \_\_\_\_\_

Vírus da Varicela Zoster \_\_\_\_\_

Streptococcus Pneumoniae \_\_\_\_\_

Vírus da Hepatite B \_\_\_\_\_

Vírus da Influenza \_\_\_\_\_

## DOENÇAS ACTIVAS/CONCOMITANTES

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

**ANEXO III**

**AUTORIZAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO**



Universidade de Coimbra  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Educação Médica  
e Pós-Graduação

**PRESIDENTE**

Prof. Doutor Julio Leite

**PRÉ-GRADUAÇÃO**

Prof. Doutor Pereira da Silva  
Prof. Doutora Anabela M. Pinto  
Prof. Doutora Isabel Póiares Baptista

**PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Doutor Fontes Ribeiro  
Prof. Doutora M. João Rodrigues  
Prof. Doutor Lino Gonçalves

**RELAÇÕES  
INTERNACIONAIS E  
INTERINSTITUCIONAIS**

Prof. Doutor Armando Carvalho  
Prof. Doutora Maria Dourado  
Dr. Sergio Miguel Matos

**EDITORIAL**

Prof. Doutor C. Roberto Cordeiro  
Prof. Doutor Manuel Quintão  
Prof. Doutor José P. Figueiredo

Rua Larga  
3004-516 Coimbra  
Portugal

Tel.: +351 239 857 755  
Fax: +351 239 857 757  
E-Mail: dem-joss@med.ucp.pt

DO DEN

COMISSÃO PRÉ-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
COIMBRA

Nede e opul.  
10/2/2008  
Mans

Apoio da Direção para parecer.  
12/09/07  
O Presidente do C. Científico da FMUC  
Cy

Ex.ma Senhora  
Prof. Doutora Catarina Resende de Oliveira  
Presidente do Conselho Científico  
Faculdade de Medicina  
Universidade de Coimbra

Data 9/4/08  
Presidente do Conselho Científico  
e Pós-Graduação da FMUC

DEMPG/Pós-G/ 290 /2007

2007-09-10

**Assunto: Modelos 1 e 2 - Carla Marisa Antunes Rodrigues**

Para os devidos efeitos, junto enviamos os **originais** dos Modelos 1 e 2, referentes à proposta de designação de orientadores e do plano da dissertação da Lic. **Carla Marisa Antunes Rodrigues**, aluna do Mestrado em S.I.D.A. - da Prevenção à Terapêutica, de que é coordenador o Senhor Professor Meliço-Silvestre.

Atendendo a que são cumpridos todos os requisitos exigidos, informamos que nada temos a opor.

Com os melhores cumprimentos *mjs*

Aprovado pela Comissão  
Coordenadora do C.C  
em 26/03/08  
O Presidente do C.C da FMUC  
Cy

O Coordenador da Secção de Pós-Graduação,

*C. Ribeiro*

Prof. Doutor Carlos Alberto Fontes Ribeiro

UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
FACULDADE DE MEDICINA  
Departamento de Educação Médica  
e Pós-Graduação  
Data 03/04/08  
253

**ENTRADAS**  
FACULDADE DE MEDICINA  
Conselho Científico  
Data 12/09/07  
N.º 1305



COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

Presidente: Prof. Doutor José Joaquim Sousa Barros; Vice-Presidente:  
Dr. David Amador Rocha; Vogais: Dra. Maria Odete Isabel; Prof. Doutor  
Carlos Alberto Fontes Ribeiro; Enfermeiro: Adélio Tinoco Mendes;  
Jurista: Dra. Alexandra Vilela;  
Padre: José António Afonso Pais

Visto / Ao G.A.I.  
para difusão  
21/07/08

Exmo. Senhor:  
Director Clínico dos  
HUC

N/Ref<sup>a</sup>  
CES

Ofício N<sup>o</sup>  
245

Data  
18.07.2008

ASSUNTO: [HUC-26-07] - Estudo observacional "*Caracterização da população de pessoas infectadas com VIH 2 da Região Centro do País: a eficácia da terapêutica antiretroviral na infecção VIH 2 - a importância da monitorização das Virémias Plasmáticas.*" - (estudo a realizar no Serviço de Doenças Infecciosas dos HUC) - Carla Marisa Antunes Rodrigues - Enfermeira do Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar de Coimbra.

Cumpr-me informar Vossa Ex.<sup>a</sup> que a Comissão de Ética para a Saúde dos Hospitais da Universidade de Coimbra, reunida em 15 de Julho de 2008, com a presença da maioria dos seus membros, após análise da nova versão do projecto mencionado em epígrafe, emitiu o seguinte parecer:

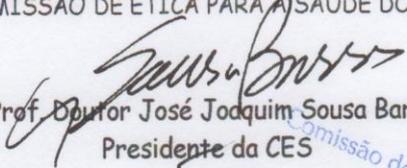
- De acordo com o referido pela Exma. Investigadora, verifica-se que esta nova versão do projecto já foi analisada pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Coimbra, tendo obtido parecer favorável. Assim, dado que, em princípio, o parecer ético deve ser único, a C.E.S. dos HUC é



*de opinião que aquele parecer deve ser válido. Deliberação aprovada por unanimidade.*

Com os melhores cumprimentos,

A COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DOS H.U.C.,

  
Prof. Doutor José Joaquim Sousa Barros  
Presidente da CES

H.U.C.  
Comissão de Ética Para a Saúde

Exma. Senhora  
Enf. Carla Marisa Antunes Rodrigues  
Rua das Acácias Mimosas, n.º 46, R/C – Esquerdo  
Fala – S. Martinho do Bispo  
3045-003 Coimbra

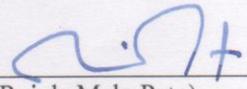
V/Ref. Sua comunicação de: Data: Nossa Referência  
25-01-2008 96/Sec

**Assunto: Pedido de realização de estudo**  
**"Caracterização da População de Pessoas Infectadas com VIH 2 da**  
**Região Centro do País: a eficácia da terapêutica antiretroviral na infecção**  
**VIH 2 - a importância da monitorização das virémias plasmáticas"**

Cumpre-nos informar de que o pedido de V. Exa. para a realização do estudo, acima identificado, foi autorizado, depois de auscultado o Director do Serviço de Infecciosas e a Comissão de Ética do CHC, E.P.E..

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente do Conselho de Administração do  
Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E.



(Dr. Rui de Melo Pato)

SERVIÇOS CENTRAIS  
DO CENTRO HOSPITALAR  
DE COIMBRA

Quinta dos Vales  
S. Martinho do Bispo  
3041-853 COIMBRA  
Tel. 239 800 100  
Fax 239 442 820

HOSPITAL GERAL DA C.  
PORTUGUESA DO BRASIL

Quinta dos Vales  
S. Martinho do Bispo  
3041-853 COIMBRA  
Tel. 239 800 100

HOSPITAL PEDIÁTRICO  
DE COIMBRA

Avenida Bissaya Barreto  
3000-076 COIMBRA  
Tel. 239 480 300

MATERNIDADE  
BISSAYA BARRETO

Rua Augusta  
3000-061 COIMBRA  
Tel. 239 480 400

APARTADO 7005  
3041-853 COIMBRA

www.chc.min-saude.pt

C/ctº:  
- Exmo Sr. Director do Serviço de Infecciosas do Hospital Geral

RP/AC

E-mail: [secr-ca@chc.min-saude.pt](mailto:secr-ca@chc.min-saude.pt)