A. MOTA-MIRANDA

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Estudo dos aspectos epidemiológicos e clínicos

PORTO
1999

António Augusto Alves Mota Miranda

Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Aspectos Epidemiológicos e Clínicos

Porto - 1999

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR
APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

Artigo 48, parágrafo 3 - A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.

(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto: Decreto - Lei nº 19337 de 29 de Janeiro de 1931).

CORPO CATEDRÁTICO DA FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

Professores Catedráticos

Doutor António Manuel Sampaio Araújo Teixeira

Doutor José Augusto Fleming Torrinha

Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia da Silva

Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães

Doutor Manuel Miranda Magalhães

Doutor José Carvalho Oliveira

Doutor António Alberto Falcão Freitas

Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga

Doutor Valdemar Miguel Botelho Santos Cardoso

Doutor Víctor Manuel Oliveira Nogueira Faria

Doutor António Augusto Lopes Vaz

Doutor António Luís Tomé Rocha Ribeiro

Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra

Doutor José Manuel Costa Mesquita Guimarães

Doutor Cândido Alves Hipólito Reis

Doutor Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto

Doutor Eduardo Jorge da Cunha Rodrigues Pereira

Doutor António Germano Pina Silva Leal

Doutor Manuel Augusto Cardoso Oliveira

Doutor Manuel Maria Paula Barbosa

Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes

Doutora Maria Conceição Fernandes Marques Magalhães

Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão

Doutor Luís António Mota Prego Cunha Soares Moura Pereira Leite

Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões

Doutor Francisco José Zarco Carneiro Chaves

Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares

Doutora Maria Isabel Amorim Azevedo

Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour Meneses

Doutora Maria Amélia Duarte Ferreira

Doutor José Agostinho Marques Lopes

Doutor Patrício Manuel Vieira Araújo Soares Silva

Doutor Daniel Filipe Lima Moura

Doutor Belmiro Santos Patrício

Doutor Alberto Manuel Barros Silva

Doutor José Manuel Lopes Teixeira Amarante

Professores Jubilados e Aposentados

Doutor Abel José Sampaio Costa Tavares

Doutor Albano Santos Pereira Ramos

Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares

Doutor António Carvalho Almeida Coimbra

Doutor António Fernandes Fonseca

Doutor Artur Manuel Giesteira Almeida

Doutor Casimiro Águeda Azevedo

Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues Cruz

Doutor Daniel Santos Pinto serrão

Doutor Fernando Carvalho Cerqueira Magro Ferreira

Doutor Francisco Sousa Lé

Doutor João Silva Carvalho

Doutor Joaquim Oliveira Costa Maia

Doutor José Fernando Barros Castro Correia

Doutor José Manuel Gonçalves Pina Cabral

Doutor José Pinto Barros

Doutor Manuel José Bragança Tender

Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior

Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga

Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

Trabalho realizado sob a orientação do Professor Henrique Lecour, no Serviço de Clínica das Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina do Porto.

Aos meus pais

Artur Mário e Maria Luísa

À *Regina*, ao *Hugo* e à *Andreia*, com todo o carinho,

pelo apoio na realização deste trabalho

Ao Professor Henrique Lecour
pelos seus conselhos e ensinamentos

Índice

	Página
Introdução	3
Etiopatogenia	9
Doentes, material e métodos	37
Resultados	57
Discussão	
Aspectos epidemiológicos	109
Aspectos clínicos	161
Diagnóstico	245
Resumo, conclusões e comentário final	263
Summary, conclusions, and final comment	273
Résumé, conclusions et commentaire final	283
Bibliografia	293
Agradecimentos	327

Introdução

Na história da Humanidade nenhuma doença teve tanto impacto na Ciência Médica e na Sociedade como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Esta epidemia, de proporções catastróficas, modificou não só a prática da Medicina como o relacionamento das pessoas entre si e com os profissionais de saúde.

A síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), descrita pela primeira vez em 1981, nos Estados Unidos, constitui assim um dos mais graves problemas de Saúde Pública deste final de século [1-3]. Inicialmente observada em adultos jovens homossexuais masculinos, sem causa aparente de doença, que se apresentavam com pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PPC) ou com o sarcoma de Kaposi, entidades praticamente só observadas em idosos ou em indivíduos com graves alterações da imunidade, a doença tomou rapidamente feição epidémica, atingindo outros grupos, como toxicodependentes, heterossexuais com múltiplos parceiros, conjuges de portadores, filhos de mães infectadas e ainda, indivíduos submetidos a transfusões de sangue ou de seus derivados. Hoje, pode afirmar-se que a infecção atinge qualquer pessoa que tenha comportamentos de risco, deixando portanto de ser considerada uma doença dos grupos identificados nos primórdios da epidemia.

Até finais de 1997 haviam sido declarados à Organização Mundial de Saúde (OMS) 1.736.958 casos de SIDA, dos quais 839.189 (48%) nas Américas, 617.463 (36%) em África, 197.374 (11%) na Europa, 74.431 (4%) na Ásia e 8.501 (1%) na Oceania [4]. Contudo, atendendo ao número de casos não declarados ou não diagnosticados e também ao atraso na sua notificação, considera a OMS ser este número bastante inferior ao real, avaliando-se em 12,9 milhões o total mundial de adultos e crianças com SIDA, a maioria dos quais na África subsaariana, sudeste asiático e América latina. Dadas as características clínicas da doença, que evolui silenciosamente por longo período de tempo, não se conhece o número exacto de portadores do VIH, conquanto seja estimado em 30,6 milhões de indivíduos, 40% dos quais mulheres, e mais de 1.000.000 crianças. A maioria desses portadores estaria confinada à África subsaariana, onde se pensa existirem 20,8 milhões (68%) [4].

Dada a progressão da epidemia pensa-se que este número possa ser avassalador no fim do século, podendo atingir entre 40 e 110 milhões de portadores, ou seja, cerca de 1% a 2% da população mundial [5]. Esta evolução da pandemia é facilmente explicada se

considerarmos que vários milhões de indivíduos, entre 250 e 500 milhões segundo as previsões da OMS, seguem práticas de risco que os expõe à infecção pelo VIH [6]. Assim, compreende-se que se preveja que em cada segundo ocorra uma nova infecção e que em 1997 tenham surgido cerca de 16.000 novos casos por dia [4].

Em Portugal, até Dezembro de 1997, haviam sido declarados à Comissão Nacional de Luta contra a SIDA 4.918 casos (taxa/milhão habitantes em 1997: 71.6), 251 (5%) dos quais causados pelo VIH-2 [7-9]. De acordo com estes dados, Portugal foi nesse ano o segundo país da União Europeia que registou maior incidência.

No Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. João a epidemia tem seguido um padrão evolutivo semelhante, tendo-se registado 1.445 casos de doentes infectados pelo VIH até Dezembro de 1997, sendo 96 (7%) devidos ao VIH-2 e ocorrendo a maioria dos casos em toxicodependentes.

O agente responsável pela SIDA é um vírus identificado por Luc Montagnier e seus colaboradores, em Maio de 1983 [10]. Este vírus, inicialmente denominado "*Lymphadenopathy-associated virus (LAV)*" ou "*Human T-lymphotropic virus tipo III (HTLV-III)*", passou a ser designado, a partir de 1986, por vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) [11].

Em 1985 um segundo vírus foi identificado pelos mesmos investigadores em doentes africanos, contribuindo de modo significativo para a sua descoberta, clínicos e virologistas portugueses, entre os quais se destacam José Luís Champalimaud, Kamal Mansinho e Odette Santos-Ferreira [12-13]. Este novo vírus, denominado VIH-2, apresenta características antigénicas e genómicas mais próximas do vírus da imunodeficiência do símio (SIV) que do VIH-1, conquanto cause no homem doença idêntica à deste vírus.

Apenas em 1985 se tornou possível identificar a infecção através de estudo sero-imunológico. De facto, só nesse ano se tornaram disponíveis os primeiros testes imunoenzimáticos que permitiram identificar anticorpos específicos do VIH-1. Nessa altura, a finalidade do teste anti-VIH tinha como objectivo prioritário rastrear os dadores de sangue e dos seus derivados. A sensibilidade e a especificidade dos testes não eram as adequadas, facto que nos anos subsequentes se tornou possível com a disponibilidade de testes mais sensíveis e específicos, características que hoje rondam os 99%. Refira-se que em Portugal a obrigatoriedade de rastrear o sangue e os dadores foi estipulada por legislação, em 1986 para o VIH-1 e em 1989 para o VIH-2 [14-16].

A descoberta do VIH-1 e do VIH-2, e os conhecimentos obtidos até ao momento permitiram esclarecer os mecanismos de transmissão da infecção e, consequentemente, estabelecer o modo de prevenção.

Os dois vírus estão fundamentalmente presentes no sangue, sémen e secreções vaginais e cervicais, compreendendo-se assim a sua transmissão pelas vias sexual, parentérica e vertical [17,18].

O espectro clínico da infecção pelo VIH é variado, passando por uma fase assintomática, de longa duração, até à infecção sintomática, que culmina na fase de SIDA. Esta infecção evolui assim por quatro estadios clínicos bem diferentes, de duração variável, sem contudo deixar de ser sempre contagiosa: infecção primária, infecção assintomática, complexo relacionado com a SIDA (CRS) e SIDA.

Trata-se assim de uma doença crónica que se caracteriza por uma deterioração lenta e progressiva do sistema imunológico, bem evidenciada pelos exames laboratoriais específicos. Embora variável de hospedeiro para hospedeiro, culmina em doença clínica a partir de um valor crítico da disfunção imunológica, colocando o indivíduo em risco de adquirir em cada momento infecções ou outras patologias oportunistas. O conhecimento dessa característica é importante, pois permite adoptar uma estratégia terapêutica e preventiva que beneficia de modo significativo o indivíduo infectado [19,20].

A história natural da infecção pelo VIH e das infecções oportunistas foi alterada pela terapêutica anti-retrovírica e pela profilaxia das infecções mais comuns, determinando uma diminuição da incidência das patologias infecciosas habituais no início da epidemia, como a pneumocistose, e originando um acréscimo de outras, como a doença citomegálica e as micobacterioses, actualmente mais frequentes, já que os doentes sobrevivem mais tempo, atingindo desse modo fases avançadas de imunodepressão [21,22].

Embora haja vários locais no ciclo vital do vírus que podem ser alvo de terapêutica antivírica, ainda não se dispõe de fármacos capazes de dominar a progressão da doença. A ausência de marcadores fiéis que possam com segurança validar a eficácia dos fármacos antivíricos em investigação, a mutação constante do VIH, a rapidez de desenvolvimento de resistência aos anti-retrovíricos, a falta de testes de sensibilidade idênticos aos testes de sensibilidade bacteriana e a sua toxicidade, limitam a nossa acção, estando ainda longe de ser alcançada uma terapêutica etiotrópica eficaz e ideal. Contudo, o melhor conhecimento da patogenia da infecção pelo VIH, a possibilidade de

se quantificar a carga vírica por PCR, a informação de vários ensaios clínicos e a disponibilidade de novos fármacos conduziram a estratégias terapêuticas que trouxeram alguma esperança aos doentes. Essas circunstâncias, particularmente a existência dos inibidores da protease, tornaram possível actuações terapêuticas combinadas, que se traduziram por uma redução importante e prolongada da carga vírica, com a consequente menor incidência das infecções oportunistas e da mortalidade [23,24].

As dificuldades em descobrir um tratamento etiotrópico curativo e uma vacina criaram naturalmente um sentimento de frustração e de derrota do ponto de vista científico e social por se ver uma epidemia evoluir de modo tão alarmante. Hoje, apesar dos grandes sucessos na terapêutica desses doentes, só a prevenção da infecção por mudança de comportamentos poderá obstar à progressão da epidemia. Nesse sentido, pressupõe-se ser fundamental um investimento prioritário nessa área, enquanto não se descobrir uma vacina ou um tratamento curativo.

Refira-se que o tratamento destes doentes necessita dum apoio pluridisciplinar, médico, psicossocial e económico, de modo a permitir um suporte adequado que permita uma maior e melhor qualidade vida.

No estudo que se realizou, de foro descritivo e comparativo, foram avaliados os aspectos epidemiológicos e clínicos da infecção pelos vírus da imunodeficiência humana 1 e 2, com particular ênfase na situação vivida em Portugal.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumocystis* pneumonia - Los Angeles. MMWR 1981; 30:250-2
2. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis* pneumonia among homosexual men - New York and California. MMWR 1981; 30:305-8
3. Gottlieb MS, Schroff R, Schnker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981; 305:1425-31
4. World Health Organization. Report on the global HIV/AIDS epidemics - December 1997. Wkly Epidem Rec 1997; 72 (48):357-360
5. Greene WC. AIDS and the immune system. Scientific American 1993; 269 (3):98-105
6. Chin J. Keynote address. Seventh International Congress on AIDS, Florence, 1991, June 17

7. Documento 103/1997 da Comissão Nacional de Luta contra a SIDA

8. Documento 104/1997 da Comissão Nacional de Luta contra a SIDA

9. Documento 107/1997 da Comissão Nacional de Luta contra a SIDA

10. Barré-Sinoussi E, Montagnier L, Dauguet C, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220:868-70

11. Coffin J, Levy JA et al. What to call the AIDS virus. Nature 1986; 321:10

12. Clavel F, Guétard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986; 233:343-6

13. Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. N Engl J Med 1987; 316:1180-5

14. Despacho 11/1986 do Ministério da Saúde, in DR 102, II Série, de 5 de Maio de 1986

15. Despacho 12/1986 do Ministério da Saúde, in DR 102, II Série, de 5 de Maio de 1986

16. Despacho 31/1989 do Ministério da Saúde, in DR 196, II Série, de 26 de Agosto de 1989

17. Friedland GH, Klein RS. Transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987; 317:1125-35

18. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Wkly Epidem Rec 1987; 30:221-3

19. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. JAMA 1992; 267:1798-805

20. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: Introduction. Clin Infect Dis 1995; 21 (Suppl 1): S1-S11

21. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society - USA Panel. JAMA 1997; 277:1962-9

22. Department of Health and Human Services. Panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 1997, November 5

23. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte count relative to treatment and progression to AIDS. N Engl J Med 1996; 334:426-31

24. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338:853-60

Etiopatogenia

Embora se reconheça desde longa data a acção patogénica dos retrovírus para várias espécies animais, só a partir da identificação da transcriptase reversa e do conhecimento da transcrição do ARN em ADN pelos vírus se estabeleceu o seu potencial patogénico para o homem. Contudo, a primeira identificação dum retrovírus humano apenas foi feita na década de setenta, com a descoberta em 1978 do vírus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I), agente responsável pela leucemia, pelo linfoma de células T humanas e também pela paraparésia espástica tropical ou mielopatia progressiva crónica [1-3].

Os retrovírus classificam-se segundo as suas características morfológicas, patológicas e antigénicas e, mais recentemente, também pela estrutura do seu genoma e presença de determinados genes [4,5]

Distinguem-se três sub-famílias na família dos retrovírus: *Oncovirinae*, *Spumavirinae* e *Lentivirinae*, cada um englobando várias espécies (Quadro I).

Família *Retroviridae*		
Oncovirinae	*Spumavirinae*	*Lentivirinae*
Retrovírus oncogénicos dos mamíferos (≈15)	Vírus espumoso dos símios	Vírus da anemia infecciosa dos equinos
HTLV-I	Vírus espumoso humano	Vírus Visna
HTLV-II		Vírus da artrite-encefalite dos caprinos
HTLV-V		Vírus da imunodeficiência dos símios
		Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
		Vírus da imunodeficiência humana tipo 2

Quadro I: classificação dos retrovírus

O papel patogénico dos oncovírus não é totalmente conhecido, conquanto se verifique estar associado a neoplasias, como leucemias, sarcomas e tumores mamários. Os espumavírus, assim conhecidos pela capacidade de produzirem nos tecidos de cultura efeito citopático em forma de espuma, infectam várias espécies de mamíferos, incluindo o homem, embora não se lhes atribua qualquer patologia. Os lentivírus, de identificação mais recente, estão associados a doenças crónicas, não se lhes conhecendo capacidade oncogénica. São patogénicos para o homem e para vários animais domésticos, englobando felinos, ovinos, caprinos, equinos e bovinos. Particularize-se o seu acentuado tropismo para os monócitos, macrófagos e linfócitos T CD4+, a sua acção

citopatogénica, a formação de sincícios e morte celular.

Assim, actualmente estão identificados quatro retrovírus causadores de doença humana, pertencentes a dois grupos distintos: os retrovírus linfotrópicos T humanos, oncogénicos, incluindo além do HTLV-I, já citado, o HTLV-II, agente etiológico da leucemia de células em cabeleira, e os vírus da imunodeficiência humana (VIH), citopáticos, englobando o VIH-1 e o VIH-2, ambos responsáveis pela SIDA.

Inicialmente os vírus foram chamados *Lymphadenopathy-Associated Virus* (LAV) ou *Human T-Lymphotropic Virus type III* (HTLV-III) e *Human T-Lymphotropic Virus type IV* (HTLV-IV), passando a partir de 1986 a denominar-se respectivamente *Human Immunodeficiency Virus*, tipo 1 e tipo 2, ou vírus da imunodeficiência humana, tipo 1 e tipo 2, por proposta da Comissão Internacional de Taxonomia Vírica [6-9].

Como se disse, estes vírus são retrovírus citopáticos não oncogénicos pertencentes à família *Retroviridae*, sub-família *Lentivirinae*. Como se referiu, até ao momento foram identificados dois vírus: o VIH-1, descoberto em 1983 e responsável pela pandemia da SIDA, e o VIH-2, identificado em 1986 e também causador duma doença com características epidemiológicas e clínicas semelhantes. No entanto, este último vírus é menos patogénico para o homem, tem menor transmissibilidade, apresenta incidência fundamentalmente confinada a alguns países da África Ocidental e tem uma maior afinidade com o vírus da imunodeficiência dos símios (SIVsm) [10,11], com quem tem uma homologia genética de 70-80%, em contraste com a registada em relação ao VIH-1 que é apenas de 40-50% [12].

Ambos caracterizam-se por um acentuado tropismo para os linfócitos T humanos e por causarem uma síndrome de imunodeficiência e uma clínica idênticas. Estes vírus apresentam particularidades biológicas específicas, mas aspectos epidemiológicos e potenciais patogénicos comuns, entre os quais se citam o mesmo tipo de transmissão e o atingimento do sistema imunológico e do sistema nervoso central.

No plano biológico as propriedades dos vírus caracterizam-se fundamentalmente por um tropismo para as células com receptores CD4+, em particular para os linfócitos T CD4+. Em meio de cultura exercem um efeito citopatogénico sobre esses linfócitos, particularizando-se a formação de sincícios antes da morte celular. É a destruição dessas populações linfocitárias que, ao acarretar uma alteração grave e progressiva dos

mecanismos de defesa imunológica, predispõe à ocorrência de infecções e de tumores oportunistas, potencialmente fatais.

Várias outras células são também susceptíveis aos vírus, quer *in vitro*, quer *in vivo*, mencionando-se nesta situação os monócitos e os macrófagos, as células epiteliais de Langerhans, as células dendríticas foliculares, as células M das placas de Peyer, as células endoteliais cerebrais, a micróglia, a astróglia, a oligodendróglia e as células da retina, cérvix e cólon (Quadro II). Em meios de cultura várias células monocíticas e não linfocíticas podem ser infectadas, variando a sua sensibilidade consoante as estirpes de VIH-1 ou de VIH-2 e podendo a infecção depender ou não da existência da molécula CD4+ [13-15].

In vitro	*In vivo*
Linfócitos T CD4+	Linfócitos T CD4+
Monócitos/macrófagos	Monócitos/macrófagos
Micróglia	Células epiteliais de Langerhans
Células precursoras medulares CD34+	Células dendríticas foliculares
Linhas celulares T e monocíticas	Células M das placas de Peyer
Linhas celulares de glioma e de neuroblastoma	Células endoteliais cerebrais
Linhas celulares tumorais de cólon e fígado	Micróglia, astróglia, oligodendróglia
	Células não definidas da retina, cérvix e cólon

Quadro II: células susceptíveis ao VIH

De acordo com a análise filogenética, o VIH-1 agrupa-se em três grupos principais: grupo M (*major*) que inclui 10 subtipos, identificados de A a J, grupo O (*outlier*), abrangendo estirpes originárias de determinadas regiões de África - Camarões, Gabão e Guiné Equatorial - e que engloba três subtipos, chamados O1, O2 e O3, e grupo N (non-M/non-O), descrito em 1998 em dois indivíduos originários dos Camarões [16,17]. Os vírus distinguem-se pelas sequências de nucleosídeos do gene *env*. Enquanto nos dois grupos de vírus mais frequentes essas sequências diferem em cerca de 47%, já as diferenças nesse gene entre os vários subtipos variam entre 25 e 35% [16-18].

Os vírus do grupo M são os principais responsáveis pela pandemia de SIDA e compreendem a maioria dos isolados de VIH-1. A sua distribuição geográfica é diferente, prevalecendo os subtipos A, C e D em África, o B na América, Europa e Austrália, o E na Ásia, o F no Brasil e os G, H e J na África Central. Por outro lado, estudos existentes sugerem uma relação entre o modo de transmissão e o subtipo

genético predominante. Assim, o subtipo B do VIH-1, dominante nos países europeus, na América do Norte e na Austrália, está associado à homossexualidade e à toxicodepêndencia, enquanto os restantes subtipos, dispersos pelo continente africano, estão ligados a comportamento heterossexual[19,20].

Em Portugal não se conhecem ainda bem quais os subtipos prevalentes. Contudo, num estudo do Laboratório de Referência da SIDA verificou-se ser o subtipo B o mais comum, conquanto tivessem sido encontrados outros subtipos - A, C, D e E. Esta circunstância poderá ser explicada pelas íntimas relações com os países africanos de expressão portuguesa e pelo elevado número de portugueses aí emigrados [21].

Mais recentemente, de acordo com o tropismo celular do vírus, foram identificadas duas estirpes de VIH-1. As estirpes R5 são caracterizadas pelo seu tropismo para os macrófagos com quimocinas CCR5 e as estirpes X4, linfotrópicas T, que necessitam de co-receptores CXCR4 para sua penetração nas células com receptores CD4+ [22].

O VIH-2, dominante em alguns países da África ocidental e com particular ocorrência no nosso País, apresenta seis subtipos, designados de A a F (Quadro III) [12,19].

VIH-1		VIH-2
Grupo	Subtipo	Subtipo
M	A	A
	B	B
	C	C
	D	D
	E mosaico	E
	F	F
	G mosaico	
	H	
	I	
	J	
O	O1	
	O2	
	O3	
N	-	

Quadro III: subtipos de VIH-1 e VIH-2

Em microscopia electrónica os vírus têm idêntica estrutura, apresentando-se sob a forma de uma partícula esférica, com um diâmetro de 100 nm. O revestimento externo ou invólucro é constituído por uma dupla camada lipídica, formada a partir da membrana celular humana, onde se incorporam proteínas específicas dos vírus, algumas de origem

humana e pertencentes aos complexos de histocompatibilidade, classe I e II. Desta membrana sobressaem numerosas saliências de natureza glico-proteica, constituídas por quatro moléculas duma glicoproteína com peso molecular de $120x10^3$ dalton, denominada gp120, de localização exterior, e igual número de glicoproteínas com peso molecular de $41x10^3$ dalton, chamadas gp41, fixas à membrana celular [23] (Fig. 1).

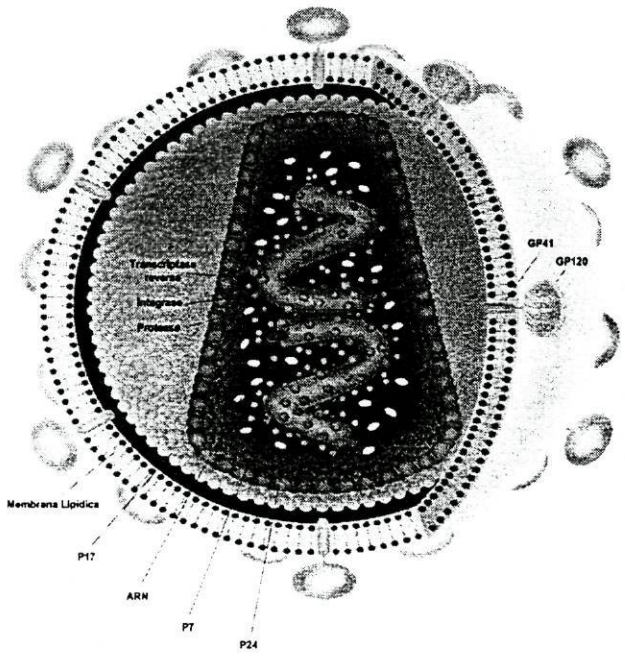


Figura 1: estrutura do vírus da imunodeficiência humana tipo 1

Estas proteínas desempenham papel fundamental na fixação e penetração do vírus na célula. As glicoproteínas 120 são responsáveis pela adesão do VIH ao receptor CD4+. Contudo, a penetração do vírus na célula necessita da presença de co-receptores: para as estirpes com tropismo para os macrófagos (estirpes R5) o co-receptor é a quimocina de superfície CCR5, enquanto para os vírus linfotrópicos T (estirpes X4) é a CXCR4 [24-27].

In vitro, a gp120 e a gp41 estão associadas à citopatogenicidade, desconhecendo-se essa acção *in vivo*, pois a evolução para a intensa linfopenia T CD4+ contrasta com a fracção mínima de células CD4+ que exprime os antigénios ou o ARN víricos. Portanto, é natural que existam outros mecanismos que se associem para exercer o efeito lítico do vírus, como formação de sincícios, acção dos linfócitos citotóxicos, supressão das células precussoras da medula, factores tóxicos ou mecanismos de auto-imunidade [28-31].

Também a ineficácia da resposta imunológica, incapaz de eliminar o vírus, contribui para a deficiência imunitária. Na maioria das infecções por retrovírus o hospedeiro infectado desenvolve anticorpos neutralisantes anti-invólucro, capazes de prevenir a infecção das células *in vitro*. No caso do VIH, embora as glicoproteínas externa e transmembranária constituam os principais alvos da resposta imunológica, sobretudo humoral, apenas se observam pequenos títulos de anticorpos neutralizantes sem actividade protectora eficaz *in vivo* [15].

Sob o invólucro, rodeando o núcleo ou cápside, existe uma camada de matriz proteica que constitui a proteína p17. A cápside apresenta-se com aspecto mais denso e configuração cónica, rodeada por várias proteínas que formam uma espécie de membrana interior, que constitui a proteína p24 ou p25, conforme o tipo de vírus. No seu interior encontra-se o material genético, constituído por duas moléculas de ARN, cada uma ligada por intermédio duma proteína vírica a uma outra de ARN mensageiro (ARN_m), que servirá de molde à replicação vírica, levada a cabo pela acção duma enzima característica do vírus, a transcriptase reversa. Ainda, fazendo parte integrante do núcleo do vírus encontram-se outras enzimas, fundamentais nas diversas fases do ciclo de replicação do vírus, incluindo uma integrase, uma protease e uma ribonuclease, e várias proteínas estruturais, entre as quais a p6 e a p7 [32].

Como se disse, o genoma dos VIH é diplóide, constituido por duas cadeias de ARN, cada uma com um peso molecular de 3.000.000 daltons. Após a infecção, a transcriptase reversa cataliza a síntese de ADN provírico de dupla cadeia a partir do ARN, o qual se integra no genoma da célula hospedeira. O próvirus permanece latente nos linfócitos não activados, mas nas células activadas produzem-se ARN e proteínas que conduzem à síntese de novos viriões. A replicação do vírus depende da inter-relação de activadores da transcrição do hospedeiro e de genes reguladores do vírus, como o *tat* e o *rev* [15].

A organização genética do VIH-1 é complexa, sendo o seu genoma constituído por 9200 sequências de nucleotídeos. Além dos três genes principais, *gag*, *pol* e *env*, presentes em todos os retrovírus, apresenta ainda vários outros genes suplementares que codificam proteínas víricas. Uma diferença importante com o genoma de outros retrovírus é a presença entre os genes *pol* e *env* de uma região codificadora complexa, de estrutura conservada, constituída por cinco genes - *vif*, *vpr*, *tat*, *rev* e *vpu*, este último inexistente no VIH-2. Após o gene *env* e estendendo-se para os *Long Terminal Repeats* (LTR), encontra-se ainda o gene *nef* (Fig. 2).

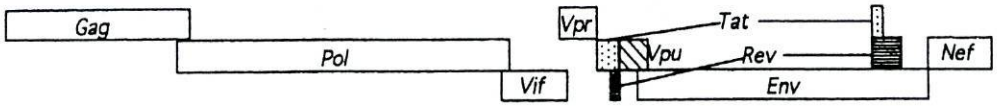


Figura 2: estrutura do genoma do VIH-1

O genoma do VIH-2 tem estrutura semelhante, apresentando 9.600 nucleotídeos e uma região codificadora separando os genes *pol* e *env*, que contém os genes homólogos do VIH-1, embora com um gene *vpx* entre *vif* e *vpr*, sem equivalente no VIH-1, e sem *vpu* [4,23] (Fig.3).

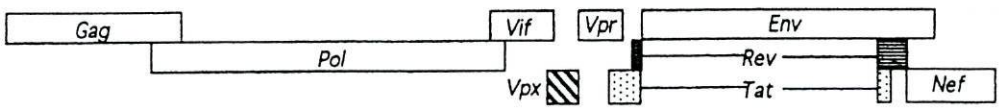


Figura 3: estrutura do genoma do VIH-2

Esta organização genética e a semelhança das sequências de nucleotídeos nos dois tipos de vírus poderão sugerir origem evolutiva a partir de um mesmo vírus. Esta ideia é ainda reforçada pela similitude genética do genoma do VIH-2 com o do vírus da imunodeficiência dos símios (VISsm) e do VIH-1 também com um outro vírus da imunodeficiência dos símios - o vírus do chimpanzé (VIScpz) [17,18].

Como se mencionou os vírus têm genes comuns a todos os retrovírus, *gag*, *pol* e *env*, e seis outros genes necessários à sua replicação. Apresentam grande heterogenicidade genética, em particular ao nível do gene do invólucro - *env*, fundamentalmente devida à sua enorme capacidade de mutação e de recombinação.

O gene *gag* codifica as proteínas estruturais da cápside e o *pol* as enzimas necessárias à replicação do vírus - transcriptase reversa, integrase e protease. Estas proteínas são imunogénicas. No entanto, a resposta humoral anti-*gag* e anti-*pol* não é constante e pode desaparecer no decurso da infecção, ao contrário da resposta humoral anti-*env* que persiste ao longo de todo o curso da doença. O gene *env* codifica as duas glicoproteínas do invólucro do vírus - glicoproteínas externa gp120 e transmembrana gp41, ambas

responsáveis pela infecciosidade do vírus. A gp120 tem uma grande afinidade para a glicoproteína CD4+, expressa na superfície dos linfócitos auxiliadores ou *helper*, que constitui o receptor celular do vírus. Embora estes receptores de superfície das células humanas sejam suficientes para as tornar susceptíveis à infecção, é a presença dos co-receptores CCR5 ou CXCR4 que vai permitir a penetração do vírus no interior da célula hospedeira [22,25].

Seis outros genes estão ainda identificados. Os produtos resultantes do *vif* e *nef* são constituídos por proteínas que desempenham função estrutural ou reguladora dos vírus. O primeiro exerce um efeito estabilizador das proteínas víricas que favorece a sua penetração na célula, enquanto o segundo tem uma acção reguladora negativa na expressão do vírus. De facto, a destruição deste gene exacerba o poder citopatogénico do vírus. Os genes *vpr* e *vpu* do VIH-1 ou *vpx* do VIH-2 codificam proteínas com acção imunogénica, enquanto o gene *rev* desempenha papel fundamental na síntese de proteínas que controlam o teor do ARN_m vírico. O gene *tat* ou transactivador é responsável pelo aumento do teor de ARN e exacerbação da transcrição, exercendo assim um efeito activador de expressão do vírus ao nível das LTR [4,15].

Assim, ambos os vírus possuem dois sistemas reguladores positivos, *tat* e *rev*, que permitem a sua intensa expressão nas células infectadas e que são suficientes para levar à sua destruição, e uma função reguladora negativa mediada pelo gene *nef*. Deste modo, estas proteínas desempenham uma função importante na patogenicidade dos vírus, podendo ser alvos duma terapêutica que bloqueie essa expressão nas células infectadas, tornando inactiva a capacidade patogénica dos vírus [4,15].

O VIH é o principal responsável pela iniciação e propagação do processo patogénico responsável pela lesão imunológica [33]. O seu ciclo vital desenvolve-se ao longo de várias fases que compreendem a adesão ou fixação do vírus a receptores da célula alvo, penetração no seu interior com descapsidação e libertação do ARN. Inicia-se então uma cascata de acontecimentos moleculares, ao abrigo dos mecanismos de defesa do hospedeiro, o primeiro dos quais consiste na conversão do material genético em ADN. Este processo é catalizado pela transcriptase reversa de modo inverso ao processo de transcrição normal, que compreende a transformação de ADN em ARN. Assim, forma-se um pró-vírus cujo genoma é constituído por ADN, que se incorpora no genoma da célula hospedeira, passando a ser seu constituinte e copiando a molécula de ADN em ARN, iniciando-se assim a síntese do ARN e das proteínas funcionais, reguladoras e

estruturais. A união destes constituintes, após modificação das proteínas do invólucro por acção da protease do vírus e de enzimas glicosilantes do hospedeiro, dá origem a novos vírus que se libertam após lise celular. A invasão de outras células do organismo inicia novo ciclo biológico [34].

O vírus infecta as células com receptores de superfície CD4+, predominantemente os linfócitos T CD4+ e os macrófagos. No entanto, estudos recentes em macacos *rhesus* infectados com o vírus da imunodeficiência dos símios por via intra-vaginal revelam que o alvo inicial do vírus são as células de Langerhans e as células dendríticas subjacentes à lâmina própria do epitélio cérvico-vaginal. Estas células fundem-se com os linfócitos T CD4+, invadem os tecidos profundos e os gânglios linfáticos ilíacos e, a partir daqui, ocorre a disseminação sistémica por todo o organismo. Com a tecnologia actual é possível detectar-se o vírus nos gânglios linfáticos dois dias após a infecção e no plasma a partir do quinto dia [22,35].

No homem os acontecimentos iniciais poderão ser sobreponíveis, mesmo após a transmissão do vírus por sexo oral em que os alvos celulares são as amígdalas e as adenóides, estruturas também ricas em células dendríticas [36]. Contudo, o período que medeia entre a infecção da mucosa e a viremia é variável entre quatro e 11 dias [37].

De modo esquemático, podemos dizer que os eventos imediatos à exposição das mucosas ao vírus compreendem a adesão às células dendríticas com receptores CD4+ portadoras de quimocinas CCR5 ou CXCR4, a sua fusão com os linfócitos CD4+, transporte do vírus aos gânglios regionais, disseminação aos linfócitos activados, entrada na corrente sanguínea e generalização por todo o organismo, em particular no cérebro, baço, tecido linfóide intestinal e gânglios linfáticos [22].

Como se sabe, a história natural da infecção pelo VIH é variável entre indivíduos, conquanto apresente um padrão evolutivo comum. A infecção primária, que se acompanha de uma intensa resposta imunológica humoral e celular, é frequentemente sintomática e dura entre duas a três semanas. Sucede-se um período prolongado de latência clínica de cerca de 10 anos (entre 0,5 e 20 anos), durante o qual o doente não apresenta qualquer sintomatologia, seguida de uma fase sintomática caracterizada pelo aparecimento de manifestações constitucionais ou de doenças oportunistas, que culmina na morte e que sem interferência terapêutica ocorre habitualmente num período de dois anos (entre 0,5 e 2 anos). Cada uma destas fases evolutivas da doença tem mecanismos

patogénicos próprios [38,39].

Cerca de 40-90% dos indivíduos desenvolve um quadro sintomático entre a terceira e a sexta semana após o contágio, durante o qual o vírus se dissemina por todo o organismo, embora de modo preferencial pelo tecido linfóide, causando uma queda acentuada, embora transitória, do número de linfócitos T CD4+, a qual pode atingir valores favorecedores da ocorrência de infecções oportunistas. A evolução subsequente da doença é influenciada por essa disseminação, sendo tanto mais progressiva quanto maior a intensidade da replicação vírica [22,38,40,41].

Este período acompanha-se de intensa viremia, sendo os seus níveis máximos atingidos entre o oitavo e o 24º dia após o início dos sintomas [42-44].

Concomitantemente, desenvolve-se uma resposta imunológica por parte do hospedeiro uma a doze semanas após o seu início, levando à produção de anticorpos específicos, habitualmente num período inferior a seis meses [43,44].

Em consequência desta resposta, surge nas semanas ou meses seguintes uma diminuição do teor de partículas víricas no plasma e a recuperação concomitante do número de linfócitos T CD4+, o qual geralmente não alcança valor superior a 80% do inicial. No entanto, essa resposta imunológica específica não é suficiente para suprimir a replicação vírica que persiste nos gânglios linfáticos, mesmo em situações de reduzida concentração de ARN nas células mononucleares do sangue periférico. Por isso, a detecção do vírus nos gânglios linfáticos é possível durante toda a fase de latência clínica [45,46].

Nos doentes com primoinfecção assintomática ocorrerão provavelmente fenómenos idênticos.

Até finais de 1994 pensava-se que a doença se caracterizava por uma fase inicial de replicação vírica intensa e de curta duração, por vezes sintomática, seguida por um longo período assintomático e de latência virológica, variável entre oito e 10 anos. Razões desconhecidas determinavam uma reactivação do vírus que levava à destruição das células com receptores CD4+, ocasionando o aparecimento da SIDA e, finalmente, a morte [47].

As novas tecnologias de detecção e de quantificação do VIH permitiram obter uma melhor informação sobre o evoluir da doença e verificar que a concentração do vírus no

sangue se relaciona de modo proporcional com a deplecção linfocitária e progressão da doença.

Assim, sabe-se hoje que a infecção inicial é seguida por uma fase de replicação vírica de menor intensidade, embora variável. Saliente-se que o fenómeno replicativo do vírus se acompanha de vários erros genéticos, originando, de modo espontâneo ou sob pressão medicamentosa, mutantes de vírus resistentes aos antirretrovíricos e que invadem o sistema imunológico, caso a replicação vírica não seja suficientemente suprimida [48].

Durante este período é possível detectar-se e quantificar-se a viremia, ao contrário das culturas víricas e da antigenemia p24, cuja pesquisa pode ser negativa. Apesar de não ter qualquer tradução clínica, há um declínio progressivo dos linfócitos T CD4+ que irá favorecer o aparecimento de doenças oportunistas, mais frequentes e revestindo maior gravidade quando a contagem de linfócitos é inferior a 200/mmc. Por vezes, coincidindo com o seu aparecimento, pode verificar-se um aumento da replicação vírica que deve ser analisado na planificação do tratamento antivírico [49]. Por tal razão, a monitorização da viremia, dos linfócitos T CD4+ e, embora com menor relevância, a determinação da antigenemia p24 constituem marcadores importantes de avaliação da progressão da doença [50].

Durante este período há um rápido *turn-over* vírico, com formação de cerca de 10^9 partículas víricas por dia, com uma semi-vida de 6-8 horas. Refira-se que 30% ou mais da produção total de vírus se faz num único dia. A resposta imunológica é também impressionante, havendo uma produção diária de $2x10^9$ células CD4+, o que representa cerca de 5% do total de um trilião de células CD4+ existentes no organismo. Mencione-se ainda que a semi-vida das células infectadas é de cerca de 2,2 dias e que o tempo de geração do vírus é de 2,6 dias, o que corresponde a cerca de 140 ciclos replicativos por ano [51,54].

Na fase assintomática da doença, o VIH acumula-se nos órgãos linfóides, onde se replica intensa e activamente, apesar da reduzida viremia, tradutora da baixa replicação no sangue periférico. Esta reduzida replicação sanguínea parece ser devida a uma combinação de factores mecânicos de filtração e sequestração dos viriões no tecido linfóide, efeito principalmente desempenhado pelas células dendríticas foliculares.

A característica mais notável desta fase é a deplecção de linfócitos T CD4+ do sangue periférico, que ocorre mesmo na presença de uma reduzida viremia ou diminuta

replicação vírica nos órgãos linfóides. Demonstrou-se assim, que durante este período há uma replicação vírica contínua e, portanto, não existir latência virológica, persistindo a infecção activa, primariamente no tecido linfóide, apesar da ausência de manifestações sintomáticas da infecção. Por consequência, a infecção pelo VIH deve ser considerada uma doença progressiva durante todo o seu curso e em que a viremia pode não reflectir de modo preciso a sua actividade [38,47,55-57].

A magnitude da replicação vírica necessária para manter uma viremia estável é enorme. Por um longo período de tempo, embora de modo precário, há equilíbrio entre a intensidade da viremia e a resposta imunológica, em termos de produção de células CD4+. Numa fase precoce da infecção, alguns doentes apresentam linfadenomegalias generalizadas que podem persistir por longos períodos e sem relação com a disfunção imunológica. Provavelmente, estarão dependentes dessa resposta intensa do sistema imunitário contra o vírus nos gânglios linfáticos [47,58]. Também neste decurso, outras situações podem surgir e não terem relação com a deterioração imunológica, como o sarcoma de Kaposi e a doença neurológica associada ao VIH, situações cuja gravidade tem repercussão importante no tempo e na qualidade de vida dos doentes [59,60].

Contudo, num dado momento, o sistema imunológico não suporta a produção de partículas virícas, desenvolvendo-se então uma imunodeficiência que se torna clinicamente aparente com o estabelecimento do quadro mais florido da SIDA. De facto, a destruição e a disfunção dos linfócitos T CD4+ originam uma grave e irreversível imunodepressão, o que determinou que durante mais de uma década a contagem de linfócitos T CD4+ fosse o principal marcador da doença, por fazer prever a ocorrência de infecções oportunistas. Na realidade, as infecções pelo vírus da varicela-zoster surgem habitualmente abaixo das 350 células/mmc, a candidíase oral das 250, a tuberculose e a pneumocistose das 200, e abaixo de 50-100 células/mmc é comum o aparecimento da candidíase esofágica, da encefalite toxoplásmica, da meningite criptocócica, da doença citomegálica, da leucoencefalopatia multifocal progressiva e das micobacterioses atípicas, entre outras manifestações.

No período terminal da doença continua a haver síntese intensa de ácido nucleico vírico nas células mononucleares do sangue periférico, conquanto inferior à observada nas células mononucleares do tecido linfóide. Assim, estabelece-se uma grave imunodepressão correspondente ao último evento dos mecanismos patogénicos que se

iniciam na primoinfecção, momento da disseminação do vírus nos órgãos linfóides, e que persiste ao longo dos vários anos de duração da fase de silêncio clínico.

Nestas fases avançadas da doença não se encontram vírus fora das células. A progressão da infecção está associada à degenerescência da rede de células dendríticas foliculares e à incapacidade dos órgãos linfóides captarem as partículas víricas, contribuindo assim, para a intensa viremia característica desta fase.

Como se disse, os órgãos linfóides são os reservatórios do VIH, os locais onde se desenrola a infecção e a partir dos quais se faz a sua disseminação e, também, onde se gera a resposta imunológica [47]. Ora, constituindo as células mononucleares do sangue periférico cerca de 2% do total da reserva linfocitária, poderá compreender-se que a sua quantificação no sangue periférico possa não representar a real situação da infecção vírica.

O vírus tem sido detectado nos órgãos linfóides por técnicas de hibridização *in situ* e por PCR [47,61,62]. Com essa tecnologia e baseado nas concentrações de ADN ou de ARN vírico, verificou-se haver nos gânglios linfáticos, adenóides e amígdalas um número de células infectadas cinco a dez vezes maior do que no sangue periférico [47]. O teor de vírus nesses locais é muito maior no período de latência clínica, ao contrário do que se considerava anteriormente, em que o reduzido teor vírico no sangue pressupunha existir latência virológica nessa fase evolutiva da doença [45].

De facto, sob o ponto de vista histológico, verifica-se que a relação da intensidade da replicação vírica no sangue periférico e no tecido linfóide se relaciona com a involução do tecido linfóide, destruição da arquitectura ganglionar e progressão da doença [51].

Na fase mais precoce da infecção só algumas células dos gânglios linfáticos são infectadas pelo VIH, sobretudo linfócitos T CD4+ e, mais raramente, células dendríticas foliculares, no interior ou no exterior dos centros germinativos [61,62]. Posteriormente, essas partículas víricas formam complexos com anticorpos e complemento e acumulam-se nos gânglios linfáticos, sendo então captadas pelas células dendríticas foliculares dos centros germinativos, dando início à preparação da resposta imunológica [47].

Por outro lado, um grande número de células CD4+ e macrófagos do tecido linfóide é infectado, sem contudo essas células serem produtoras de novos vírus [63]. De facto, com as técnicas citadas, verificou-se que 20 a 30% das células CD4+ continha ADN do VIH, circunstância que prova a existência de infecção, sem que isso implique produção de

partículas víricas. Em contrapartida, uma em cada 100-400 células CD4+ contém ARN, o que reflecte a produção de vírus. Este reservatório de células infectadas pelo vírus vai ser condicionante da deplecção imunológica, após a activação da expressão do gene do vírus. Segundo outros autores, a maioria dos vírus circulantes no plasma provém da continuada sucessão de infecção vírica, replicação e *turn-over* celular [52,53].

Os órgãos linfóides têm um papel importante na disseminação do vírus. Após a sua penetração no hospedeiro humano, por via sanguínea ou através das mucosas, e focalização nos gânglios regionais, surge uma infecção que se acompanha de acentuada viremia e sementeira do agente por todos os gânglios linfáticos, causando hiperplasia e hipertrofia ganglionar, e determinando uma resposta imunológica específica [40,43,44]. Acompanhando este processo, há acumulação de células T CD4+ nos gânglios linfáticos, por proliferação *in situ* ou migração, ao mesmo tempo que se desencadeia uma resposta específica das células B nos centros germinativos por activação dessas células. Esta situação condiciona uma diminuição abrupta das células T CD4+ circulantes, consoante é característico da síndrome retrovírica aguda [40,43,44]. Também, essa activação favorece a infecção dessas células pelos vírus presentes nos gânglios e, subsequentemente, a replicação do VIH. Nesta fase, entre 25-50% de células T CD4+ são activadas nos gânglios linfáticos, em contraste com as 5-10% do sangue periférico. As citocinas libertadas pelas células B dos centros germinativos poderão contribuir para a indução da replicação vírica [47].

A diminuição da replicação vírica nas células mononucleares periféricas reflecte a redução da viremia e da antigenemia p24, e assinala a transição da fase aguda para a fase assintomática [43,44]. No entanto, durante esse período de latência clínica o vírus concentra-se nos órgãos linfóides e replica-se activamente [45,47].

As alterações histológicas ganglionares, hiperplasia folicular e expansão da rede de células dendríticas foliculares alteram a cinética circulatória das células T CD4+, incluindo as infectadas pelo vírus [47,61,62,64]. Estas células são incapazes de entrar em circulação. A captação do vírus nos gânglios, extracelular ou nas células T CD4+ que não têm a capacidade de recircular, o aparecimento de imunidade e a morte da reserva inicial de células infectadas podem explicar a eliminação sanguínea, no período de latência clínica, das partículas víricas e das células infectadas.

Na doença tardia, a arquitectura dos gânglios linfáticos é alterada e a rede de células dendríticas foliculares dissolve-se, enfraquecendo-se o mecanismo de captação dos viriões, conquanto as células T CD4+ infectadas possam ser identificadas [61]. Assim, o VIH está livre para poder circular, facto que condiciona o marcado aumento da carga vírica na fase terminal da doença. Contudo, mais importante do que o teor vírico real é a recirculação das partículas víricas removidas dos gânglios linfáticos.

Assim, a produção e a eliminação do vírus é um processo dinâmico, mas de estabilidade delicada. A produção de células CD4+ é também um processo contínuo, desencadeado em resposta à infecção até uma fase avançada da doença, sem relação com a contagem de células CD4+ periféricas. O domínio da replicação do vírus com fármacos antivíricos eficazes é capaz de desequilibrar este processo a favor da conservação imunológica, a qual pode permanecer por um período tão longo quanto o da dominação dessa replicação.

A depressão imunológica que se verifica nos doentes infectados pelo VIH caracteriza-se por alterações qualitativas e quantitativas das células T CD4+, resultantes da interacção de vários factores que se enumeram no Quadro IV [47].

Efeito citopático
Formação de sincícios
Resposta imunológica
Linfócitos T citolíticos
Citotoxicidade celular dependente de anticorpos
Células *killer* naturais
Mecanismos autoimunes
Anergia devida a deficiente sinalização celular mediada pela interacção gp120-CD4
Superantigénios mediados pela alteração de subgrupos de células T
Apoptose ou morte celular programada

Quadro IV: mecanismos patogénicos da disfunção e da deplecção dos linfócitos T CD4+

O vírus exerce um efeito citopático directo sobre a célula, causando a sua morte por acumulação de ADN não integrado no vírus ou por inibição da síntese proteica celular. Também a formação de sincícios está dependente duma acção directa do vírus. Este fenómeno consiste na fusão das membranas celulares das células infectadas com as das células CD4+ não infectadas, formando-se assim células gigantes multinucleadas [29,65,66]. Durante a fase de replicação mais activa tem-se verificado *in vitro* uma enorme

capacidade de induzir sincícios e a existência de uma relação directa entre a presença desses sincícios e a intensidade do efeito citopático [67].

A imunidade antivírica está dependente da resposta imunológica humoral e celular. A imunidade humoral é mediada por anticorpos neutralizantes e ainda por um efeito protector aditivo, resultante duma capacidade citotóxica celular após fixação às células *killer* naturais, determinando a morte das células infectadas pelo VIH que exprimem na sua superfície as proteínas do invólucro do vírus [38,68]. Também os linfócitos T citotóxicos específicos do vírus desempenham um papel importante na resposta imunológica, sendo a sua presença detectada numa percentagem importante de doentes [38,69-71]. Estes mecanismos são responsáveis pelo domínio da infecção na fase inicial e na fase crónica, altura em que estão envolvidos na eliminação das células infectadas - células T CD4+, células dendríticas foliculares e macrófagos. Deste modo, desempenham um efeito patogénico que contribui para a deterioração imunológica progressiva.

Mecanismos auto-imunes são também responsáveis pela acção patogénica por reacção cruzada dos anticorpos anti-gp120 e anti-gp41 com moléculas da classe II do complexo major de histocompatibilidade, sobretudo HLA-DR e HLA-D, o que é devido às homologias estruturais entre esses componentes [72]. Estes anticorpos têm sido encontrados em alguns doentes, impedindo a interacção entre as células CD4+ e as moléculas da classe II, limitando a interacção celular necessária a uma eficiente apresentação do antigénio e inibindo as funções específicas do antigénio mediado pela células T CD4+ auxiliadoras [72,73]. A homologia entre as moléculas HLA-DR e HLA-DQ e a gp120 coloca a hipótese de esta proteína do invólucro funcionar como um alo-epítope, permitindo a sua fixação aos receptores CD4+ das células T e estimulando uma resposta imunológica alogénica de longa duração [74,75]. No entanto, são precisos mais estudos para esclarecimento deste mecanismo patogénico.

Outro aspecto que também contribui para explicar a patogenia da doença é o fenómeno da anergia. Este caracteriza-se pela fixação de complexos de antigénio-anticorpo gp120 à molécula CD4+, tornando essas células refractárias a novas estimulações, por activação dos receptores CD3+ [75]. Estudos *in vitro* demonstraram que a inoculação do VIH nas células mononucleares do sangue periférico determina uma não reacção à estimulação com anticorpos anti-CD3+, facto que coloca a hipótese de poder haver a

transmissão de um sinal negativo pelas células CD4+, após reacção dos receptores CD4+ com a proteína gp120 ou com os complexos antigénio-anticorpo gp120 [47,76,77].

Os superantigénios, aglutininas de natureza microbiana capazes de se fixarem às células T, com região variável específica da cadeia β do receptor antigénico da célula T, podem também ser determinantes importantes na patogenia da doença [78]. Estas substâncias, codificadas ou não pelos retrovírus, exercem a sua acção por estimulação intensa e expansão das células T com região β variável, seguida de eliminação ou anergia [79]. Outra hipótese mais plausível é a de servirem de potentes activadores dessas células, tornando-as mais susceptíveis à infecção pelo VIH [47].

A apoptose ou morte celular programada é um mecanismo normal de morte celular, em que há eliminação pelo organismo de clonos de células T auto-reactivas. Especula-se que a fixação da gp120 ou de complexos imunes gp120 - anti-gp120 prepare a célula para a apoptose, a qual ocorrerrá quando uma molécula da classe II do complexo MHC se fixar ao receptor antigénico da célula T. Deste modo, a activação duma célula preparada por um antigénio específico ou superantigénio conduz à sua morte, sem efeito directo do vírus. Esta hipótese, assim como a dos superantigénios, explicariam a deplecção linfocitária T CD4+ sem haver necessidade de infecção da célula pelo VIH [80-86].

Embora o vírus possa infectar células em repouso, a capacidade de replicação do vírus nas células T depende do estado de activação celular [87-89]. Nos monócitos e nos macrófagos a replicação vírica está dependente da sua activação e diferenciação, sendo a sua função principal a de reservatório do vírus e de efectores de lesão tecidular [38,56].

A regulação da expressão do VIH, traduzida pela produção de mARN ou de proteínas, pode ser condicionada pelo vírus ou por outros microrganismos, como o vírus citomegálico, o *Herpes simplex*, o *Herpes humano* tipo 6, o HTLV-I e o vírus da Hepatite B, e ainda o *Mycoplasma* e também por várias citocinas [90-92]. De facto, as interleucinas 1, 3 e 6, os factores de necrose tumoral α e β (TNF), o interferão gama, os factores estimulantes dos clonos de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e de granulócitos (G-CSF) estimulam a replicação do vírus em linhas celulares monocíticas-macrofágicas com infecção crónica e em culturas primárias de células da mesma linhagem [91-94]. Também os TNF-α e -β induzem a expressão do vírus em linhas de células T infectadas cronicamente. Por outro lado, registe-se que os interferãos α e β, a

interleucina-4 e o factor-β de transformação do crescimento exercem um efeito supressivo [91,95-101]. Como estas citocinas são produzidas e actuam nos tecidos sem entrarem na circulação, as suas concentrações plasmáticas não precisam de estar elevadas para desempenharem um papel importante na modulação da expressão do vírus. O complexo mecanismo imunorregulador das citocinas que mantém a homeostase imunológica, mesmo nas fases de quiescência imunitária, pode servir para suster um nível constante de expressão vírica, sobretudo nos gânglios linfáticos, ao longo da evolução da infecção [91-94].

Os mecanismos patogénicos que se desenrolam ao nível do sistema nervoso central merecem ser destacados, já que o seu atingimento pelo VIH se verifica com elevada frequência, referindo-se surgir em cerca de 30% dos adultos e em 50% das crianças [102]. Essa invasão ocorre já na primo-infecção, pois durante esse período podem aparecer manifestações neurológicas, sendo as mais características a encefalopatia aguda e a meningoencefalite.

A patogenia da doença neurológica é principalmente explicada pela invasão directa do cérebro pelo vírus, sobretudo das linhas celulares macrófagos/micróglia, que incluem os macrófagos, a micróglia e as células gigantes multinucleadas. Embora a infecção dos astrócitos seja rara e, sobretudo, observada em crianças, pode ter graves consequências, por poder constituir um reservatório do vírus e, também, servir de suporte ao neurónio [103]. Contudo, outros mecanismos indirectos são responsáveis pela destruição neuronal, englobando proteínas do vírus, substâncias neurotóxicas segregadas pelas células nervosas infectadas, interacções entre macrófagos e células gliais, citocinas, metabolitos do ácido araquidónico e factor activador das plaquetas [106].

Neste processo de lesão do neurónio parece ser necessária a activação dum receptor do glutamato, o N-metil-D- aspartato (NMDA), conforme também se verifica em outras situações neuropatológicas que se acompanham de morte neuronal [106].

Assim, as neurotoxinas elaboradas pelos macrófagos estimulam esses receptores, aumentando o teor de cálcio nos neurónios e condicionando maior libertação de glutamato, o qual vai estimular os neurónios vizinhos, com aumento da concentração de cálcio que determina lesão neuronal. Resulta desta situação um quadro neurológico de disfunção cognitiva e motora que constitui a encefalopatia pelo VIH ou quadro demencial da SIDA [104-106].

As alterações parenquimatosas cerebrais são difusas, apesar do número limitado de células atingidas. Caracterizam-se por astrocitose reactiva generalizada, palidez da mielina e infiltração por macrófagos, micróglia e células gigantes multinucleadas, que originam destruição de alguns neurónios e anunciam o aparecimento da deficiência cognitiva e motora. A progressão dessas manifestações clínicas ocorre sem que haja infecção dos neurónios pelo VIH ou fenómenos de autoimunidade induzidos pelo vírus. Embora essas alterações neuropatológicas possam reverter com a medicação anti-retrovírica, não há recuperação dos neurónios [106].

A infecção dos macrófagos do cérebro processa-se em duas fases que se iniciam com a fixação da gp120 a receptores de superfície, o mais importante dos quais é o CD4+, penetração no seu interior e libertação de neurotoxinas. Estas substâncias podem também ser libertadas por células não infectadas. Num segundo período, o genoma do vírus é integrado no genoma do macrófago, iniciando-se o processo de replicação vírica, ao mesmo tempo que há uma maior estimulação dessas células e libertação de grandes quantidades de substâncias neurotóxicas. Também interacções entre vários tipos de células - fagócitos mononucleares, astrócitos e neurónios - poderão regular a secreção dessas toxinas pelos macrófagos infectados [106].

Apesar da gravidade da disfunção neurológica, o número de macrófagos e de micróglia infectados pelo vírus é reduzido, aspecto sugestivo de que a lesão cerebral necessita dum processo de amplificação e/ou activação para ser eficaz. As citocinas e outras moléculas agressivas poderão ter um papel importante nesse processo de lesão neuronal, conforme parece demonstrar-se pelos seus níveis elevados no cérebro e no LCR de doentes com SIDA [107,108].

Apesar duma melhor compreensão dos mecanismos patogénicas responsáveis pela lesão neuronal, há ainda necessidade duma investigação que permita um tratamento mais eficaz das manifestações neuro-cognitivas, dada a sua importante repercussão na qualidade de vida dos doentes.

Outro aspecto de relevo é o conhecimento recente de reservatórios do vírus que desempenham função importante na persistência da infecção e constituem um obstáculo à erradicação do vírus.

São conhecidos três reservatórios do VIH. O primeiro é constituído pelas células germinativas do tecido linfóide periférico ou células dendríticas foliculares, com uma

semi-vida de duas semanas [109], seguindo-se os macrófagos, células não destruídas pelo vírus, mas que os podem libertar durante toda a sua semi-vida, avaliada também em duas semanas [110] e, finalmente, um terceiro reservatório, mais importante, constituído pelas células memória T CD4+ em repouso [111,112]. Estas células, com uma sobrevida de vários anos ou décadas, são responsáveis pela memória imunológica e albergam o genoma do vírus, integrado sob a forma de ADN. Apesar de constituirem uma pequena fracção de células T CD4+ ($4.6x10^6$-$3,4x10^7$; média: $1.2x10^7$), assumem grande significado em doentes submetidos a tratamento anti-retrovírico triplo, incluindo um inibidor da protease [63]. De facto, o vírus estabelece um estado de infecção nessas células memória T CD4+ em repouso, persistente por longos períodos de tempo, que dão de novo origem à infecção após a suspensão da terapêutica. Por tal motivo, a erradicação do vírus pode não ser possível enquanto não surgirem novas modalidades de tratamento que permitam eliminar os vírus desses santuários, onde os fármacos actualmente disponíveis não têm nenhuma acção.

Os mecanismos imunopatogénicos da infecção VIH são complexos. Conquanto a evolução clínica seja caracterizada por um longo período de latência após a infecção primária, a replicação vírica é intensa e persistente nos órgãos linfóides. É fundamental identificar a disseminação ganglionar que se verifica após a primoinfecção, dados os benefícios clínicos para o indivíduo e também para a própria comunidade. De facto, estes acontecimentos iniciais desempenham um papel crítico na evolução posterior da doença.

Embora como se referiu as determinações da concentração do vírus no sangue periférico não reflictam com exactidão a carga vírica total, em virtude de os órgãos linfóides serem os reservatórios do vírus e os principais locais de replicação vírica, a sua importância no seguimento dos doentes não deve ser desvalorizada, dado o seu valor prognóstico e de avaliação do tratamento.

Para lá do efeito citopático do vírus, directo ou indirecto, outros mecanismos, como a apoptose, deficiente sinalização celular, processos imunológicos e estimulação antigénica podem também ter um papel importante na destruição das células T CD4+.

Várias questões continuam no entanto, mal esclarecidas, nomeadamente o mecanismo do colapso do sistema imunológico, a maneira mais eficiente de dominar a replicação

vírica, sobretudo a eliminação dos reservatórios dos vírus, os indicadores de protecção e a possibilidade de reconstituição do sistema imunológico.

O conhecimento desses aspectos poderá ter implicações relevantes na compreensão do processo imunopatogénico da doença, assim como poderá permitir estabelecer uma estratégia terapêutica mais eficaz.

Bibliografia

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77:7415-9
2. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I with tropical spastic paralysis. Lancet 1985; 2:407-9
3. Gallo R, Fauci A. The human retrovirus. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. McGraw-Hill, Inc 1994; 808-14
4. Montagnier L. Les retrovirus. In: Montagnier L, Rozenbaum W, Gluckman JC. SIDA et infection par VIH. Flammarion et Cie éditeurs. 1989; 7:81-9
5. Barré-Sinoussi F. Virologie fondamentale de l'infection VIH. In: Girard PM, Kartlama C, Pialoux G. SIDA 1998. Doin éditeurs - Paris. 1998; 1:3-10
6. Barré-Sinoussi E, Montagnier L, Dauguet C et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983, 220:868-70
7. Coffin J, Levy JA et al. What to Call the AIDS Virus. Nature 1986; 321:10
8. Clavel F, Guétard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from west african patients with AIDS. Science 1986; 233:343-6
9. Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in west Africa. N Engl J Med 1987; 316:1180-5
10. Kanski PJ, Barin F, M'Boup M, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T lymphotropic retrovirus type III (STLV III). Science 1986; 232:238-40
11. Gao F, Yen L, White AT, et al. Human infection by genetically diverse SIV_{SM}-related HIV-2 in West Africa. Nature 1992; 495-9
12. Markovitz DM. Infection with the human immunodeficiency virus type 2. Ann Intern Med 1993; 118:211-8
13. Connor RI, Ho DD. Etiology of AIDS: Biology of human retrovirus. In: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Philadelphia: JB

Lippincott 1992; 13-38

14. Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. In: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Philadelphia: JB Lippincott 1992; 61-76

15. Stanley SK, Fauci AS. Immunology of AIDS and HIV infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practices of Infectious Diseases. 4th edition. Churchill Livingstone 1995; 1203-17

16. Simon F, Mauclère P, Roques P, Loussert-Ajaka I, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. Nat Med 1998; 4:1032-7

17. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan Troglodytes Troglodytes. Nature 1999; 397:436-41

18. Sharp PM, Robertson DL, Hahn BH. Origins and diversity of human immunodeficiency viruses. AIDS 1994; 8:S27-S42

19. Burke DS, McCutchan FE. Global distribution of human immunodeficiency virus-1 clades. In: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Philadelphia: JB Lippincott 1992; 119-26

20. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, George JR, et al. The emerging genetic diversity of HIV: the importance of global surveillance for diagnostics, research and prevention. JAMA 1996; 275:210-6

21. Pádua E, Valle H, Faria AP, Avillez F. Subtipos VIH: estudo que se impõe. Informação SIDA 1997; 4 (1): 15

22. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998; 339:33-9

23. Watkins BA, Klotman ME, Gallo RC. Human immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practices of Infectious Diseases. 4th edition. Churchill Livingstone 1995; 1590-606

24. Berger EA, Doms RW, Fenyö EM, et al. A new classification for HIV-1. Nature 1998; 391: 240

25. Zaitseva M, Blauvelt A, Lee S, et al. Expression and function of CCR5 and CXCR4 on human Langerhans cells and macrophages: implications for HIV primary infection. Nat Med 1997; 3:1369-75

26. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. Science 1996; 272:872-7

27. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine Receptor CC-CKR-5. Nature 1996; 381:667-73

28. Winkelstein A, Klein RS, Evans TL, et al. Defective in vitro T cell colony formation in the acquired immune deficiency syndrome. J Immunol 1985; 134:151-6

29. Lifson JD, Reyes GR, McGrath MS, et al. AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD4 antigen. Science 1986; 232:1123-7

30. Leonard R, Zagury D, Desportes I, et al. Cytophatic effect of human immunodeficiency virus in T4 cells is linked to the last stage of virus infection. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:3570-4

31. Lanzavecchia A, Roosnek E, Gregory T, et al. T cells can represent antigens such as VIH gp120 targeted to their own surface molecules. Nature 1988; 334:530

32. Gallo RC and Montagnier L. AIDS in 1988. Scientific American 1988; 259:41-8

33. Blattner W, Gallo RC, Temin HM. HIV causes AIDS. Science 1988; 241:515-6

34. Staprans SI, Feinberg MB. Natural history and immunopathogenesis of HIV-1 disease. In:The Medical Management of AIDS. Merle A Sande, Paul Volberding, 5th Edition, W B Saunders Company 1997; 29-55

35. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into Rhesus macaques. J Exp Med 1996; 183:215-25

36. Frankel SS, Wenig BM, Burke AP, et al. Replication of HIV-1 in dendritic cell-derived syncytia at the mucosal surface of the adenoid. Science 1996; 272:115-7

37. Royce RA, Seña A, Cates WJr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. N Engl J Med 1997; 336:1072-8

38. Fauci AS. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med 1991; 114:678-93

39. Lemp GF, Payne SF, Neal D et al. Survival trends for patients with AIDS. JAMA 1990; 263:402-6

40. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV Infection: Host responses and intervention strategies. AIDS 1991; 5:1-14

41. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996; 272:1167-70

42. Piatak M, Saag MS, Yang LC et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection. Science 1993; 259:1749-54

43. Clarck SJ, Saag MS Decker WD et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. N Engl J Med 1991; 324:954-60

44. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viraemia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1991; 324:961-4

45. Graziosi C, Pantaleo G, Kotler DP, Fauci AS. Dissociation between HIV expression in peripheral blood versus lymphoid organs of the same patients. Clin Res 1992; 40:333A

46. Michael NL, Vahey M, Burke DS, Redfield RR. Viral DNA and mRNA expression correlate with the

stage of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection in humans: evidence for viral replication in all stages of HIV disease. J Virol 1992; 66:310-6

47. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1993; 328:327-335

48. Richman DD. Resistance, drug failure and disease progression. AIDS Research and Human Retroviruses 1994; 10:901-5

49. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Microbiol Rev 1993; 57 (1):183-289

50. Phillips AN, Lee CA, Elford J et al: p24 antigenaemia, CD4 lymphocyte counts and the development of AIDS. AIDS 1991;5:1217-22

51. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JM, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 1993; 362:355-8

52. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995; 373:123-6

53. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 1995; 373: 117-22

54. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic, variation, pathogenesis, and therapy. Science 1995; 267:483-9

55. Harper ME, Marselle LM, Gallo RC, Wong-Staal F. Detection of lymphocytes expressing human T-lymphotropic virus type III in lymph nodes and peripheral blood from infected individuals by in situ hybridization. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:772-6

56. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. Science 1988; 239:617-22

57. Schnittman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC, et al. The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. Science 1989; 245:305-8

58. Abrams DI, Lewis BJ, Beckstead JH et al. Persistent diffuse lymphadenopathy in homosexual men: endpoint or prodrome? Ann Intern Med 1984; 100:801-8

59. NIH Conference: The acquired immunodeficiency syndrome: an update. Ann Intern Med 1985; 102:800-13

60. Price RW, Brew B, Sidtis J et al. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. Science 1988; 239:586-92

61. Fox CH, Tenner-Racz K, Racz P et al. Lymphoid germinal centers are reservoirs of human immunodeficieency virus type 1 RNA. J Infect Dis 1991; 164:1051-7

62. Spiegel H, Herbst H, Niedobitek et al. Follicular dendritic cells are a major reservoir of human immunodeficiency virus type 1 in lymphoid tissues facilitating infection of CD4+ T-helper cells. Am J Pathol 1992; 140:15-22

63. Embretson J, Zupanicic M, Ribas J et al. Massive covert infection of helper T-lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. Nature 1993; 362:359-62

64. Tenner-Racz K, Racz P, Dietrich M et al. Altered follicular dendritic cells and virus-like particles in AIDS and AIDS-related lymphadenopaty. Lancet 1985; 1:105-6

65. Sodroski J, Goh WC, Rosen C et al. Role of the HTLV-III/LAV envelope in syncytium formation and cytopathogenicity. Nature 1986; 322:470-4

66. Garry RF. Potential mechanisms for the cytophatic properties of HIV. AIDS 1989; 3:683-94

67. Tersmette M, Gruters RA, de Wolf F et al. Evidence for a role of virulent human immunodeficiency virus (HIV) variants in the pathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome: studies of sequential HIV isolates. J Virol 1989; 63:2118-25

68. Bolognesi DP. HIV Antibodies and vaccine design. AIDS 1989; 3:Suppl 1:S111-8

69. Walker BD, Chakrabarti S, Moss B et al. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. Nature 1987; 328:345-8

70. Plata F, Autran B, Martins LP et al. AIDS virus-specific cytotoxic T lymphocytes in lung disorders. Nature 1987; 328:348-51

71. Nixon DF, Townsend ARM, Elvin JG et al. HIV-1 gag-specific cytotoxic T lymphocytes defined with recombinant vaccinia virus and synthetic peptides. Nature 1988; 336:484-7

72. Golding H, Robey FA, Gates FT III et al. Identification of homologous regions in human immunodeficiency virus I gp41 and human MHC class II β 1 domain. monoclonal antibodies against the gp41-derived peptide and patients' sera react with native HLA class II antigens, suggesting a role for autoimmunity in the pathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. J Exp Med 1988; 167:914-23

73. Golding H, Shearer GM, Hillman K et al. Common epitope in human immunodeficiency virus (HIV) I-GP41 and HLA class II elicits immunosupressive autoantibodies capable of contributing to immune dysfunction in HIV I-infected individuals. J Clin Invest 1989; 83:1430-5

74. Habeshaw JA, Dalgleish AG, Bountiff L et al. AIDS pathogenesis: HIV envelope and its interaction with cell proteins. Immunol Today 1990; 11:418-25

75. Linette GP, Hartzman RJ, Ledbetter JÁ, et al. HIV-1 infected cells show a selective signaling defect after perturbation of CD3/antigen receptor. Science 1988; 241:573-6

76. Dalgleish AG, Wilson S, Gompels M et al. T-cell receptor variable gene products and early HIV-1 infection. Lancet 1992; 339:824-8

77. Mittler AG, Hoffmann MK. Synergism between HIV gp120 and gp120-specific antibody in blocking

human T cell activation. Science 1989; 245:1380-2

78. Janeway C. MIs: Makes a little sense. Nature 1991; 349:459-61

79. Kappler J, Kotzin B, Herron L et al. Vβ-specific stimulation of human T cells by Staphylococcal toxins. Science 1989; 244:811-3

80. Duvall E, Wylie AH. Death and the cell. Immunol Today 1986; 7:115-9

81. Jenkinson EJ, Kingston R, Smith CA et al. Antigen-induced apoptosis in developing T cells: a mechanism for negative selection of the T cell receptor repertoire. Eur J Immunol 1989; 19:2175-7

82. Smith CA, Williams GT, Kingston R et al. Antibodies to CD3/T-cell receptor complex induce death by apoptosis in immature T cells in thymic cultures. Nature 1989; 337:181-4

83. Ameisen JC, Capron A. Cell dysfunction and depletion in AIDS: the programmed cell death hypothesis. Immunol Today 1991; 12:102-5

84. Laurent-Crawford AG, Krust B, Muller S et al. The cytophatic effect of HIV is associated with apoptosis. Virology 1991; 185:829-39

85. Terai C, Kornbluth RS, Pauza CD et al. Apoptosis as a mechanism of cell death in cultured T lymphoblasts acutely infected with HIV-1. J. Clin Invest 1991; 87:1710-5

86. Groux H, Torpier G, Montë D et al. Activation-induced death by apoptosis in CD4+ T cells from human immunodeficiency virus-infected asymptomatic individuals. J Exp Med 1992; 175:331-40

87. McDougal JS, Mawle A, Cort SP et al. Cellular tropism of the human retrovirus HTLV-III/LAV. Role of T cell activation and expression of the T4 antigen. J Immunol 1985; 135:151-62

88. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR et al. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. Cell 1990; 61:213-22

89. Zack JA, Haislip AM, Krogstad P et al. Incompletely reverse-transcribed human immunodeficiency virus type 1 genomes in quiescent cells can function as intermediates in the retroviral life cycle. J Virol 1992; 66:1717-25

90. Chowdhury IH, Munakata T, Koyanagi Y et al. Mycoplasma can enhance HIV replication in vitro: a possible cofactor responsible for the progression of AIDS: Biochem Biophys Res Commun 1990; 170:1365-70

91. Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. FASEB J 1991; 5:2382-90

92. Poli G, Fauci AS. The effect of cytokines and pharmacologic agents on chronic HIV infection. AIDS Res Hum Retrovirus 1992; 8:191-7

93. Rosenberg ZF, Fauci AS. Induction of expression of HIV in latently or chronically infected cells. AIDS Res Hum Retrovirus 1989; 5:1-4

94. Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection: cytokine induction of HIV expression. Immunol Today 1990; 11:176-80

95. Yamamoto JK, Barré-Sinoussi F, Bolton V et al. Human alpha- and beta-interferon but not gamma-suppress the in vitro replication of LAV, HTLV-III, and ARV-2. J Interferon Res 1986; 6:243-52

96. Koyanagi Y, O'Brien WA, Zhao JQ et al. Cytokines alter production of HIV-1 from primary mononuclear phagocytes. Science 1988; 241:1673-5

97. Poli G, Orenstein JM, Kinter A et al. Interferon-α but not AZT suppresses HIV expression in chronically infected cell lines. Science 1989; 244:575-7

98. Williams GJ, Colby CB. Recombinant human interferon-β suppresses the replication of HIV and acts synergistically with AZT. J Interferon Res 1989; 9:709-18

99. Novak RM, Holtzer TJ, Kennedy MM et al. The effect of interleukin 4 (BSF-1) on infection of peripheral blood monocyte-derived macrophages with HIV-1. AIDS Res Hum Retrovirus 1990; 6:973-6

100. Lazdins JK, Klimkait T, Woods-Cook K et al. In vitro effect of transforming growth factor β, on progression of HIV-1 infection in primary mononuclear phagocytes. J Immunol 1991; 147:1201-7

101. Poli G, Kinter AL, Justement JS et al. Transforming growth factor β suppresses human immunodeficiency virus expression and replicationin infected cells of the monocyte/macrophage lineage. J Exp Med 1991; 173:589-97

102. Bacellar H, Munoz A, Miller EN, et al. Temporal trends in the incidence of HIV-1 related neurologuic diseases: Multicenter AIDS cohort study, 1985-1992. Neurology 1994; 44:1892-900

103. Tornatore C, Chandra R, Berger JR, et al. HIV-1 infection of sub-cortical astrocytes in the pediatric central nervous system. Neurology 1994; 44:481-7

104. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissues from AIDS patients with encephalopathy. Science 1986; 233:1089-93

105. Price RW, Brew B, Sidtis J, et al. The brain and AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. Science 1988; 239:586-92

106. Lipton SA, Gendelman HE. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1995; 332:934-40

107. Tyor WR, Glass JD, Griffin JW, et al. Cytocine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Neurol 1992; 31:349-60

108. Griffin DE, Wesselingh SL, McArthur JC. Elevated central nervous system prostaglandins in human immunodeficiency virus-associated dementia. Ann Neurol 1994; 35:592-7

109. Cavert W, Notermans QW, Staskus K, et al. Kinetics of response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. Science 1997; 276:960-4

110. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. Nature 1997; 387:188-91

111. Chun TW, Finzi D, Margolick J, et al. In vivo fate of HIV-1 infected T cells: quantitative analysis of the transition to stable latency. Nature Medicine 1995; 1:1284-90

112. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. Nature 1997; 387:183-8

Doentes, material e métodos

O estudo englobou todos os indivíduos infectados pelos vírus da imunodeficiência humana observados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. João, desde Janeiro de 1985 até Dezembro de 1997, sendo avaliados os seus aspectos epidemiológicos e clínicos.

O diagnóstico da infecção pelo VIH foi baseado na detecção de anticorpos específicos por método imunoenzimático (ELISA), confirmando-se posteriormente os resultados positivos pela técnica de Western-blot. Estes resultados foram interpretados segundo as recomendações definidas pela OMS [1] e/ou pelos CDC [2-4], sendo seguido o protocolo exposto nos Quadros V e VI, conforme se tratasse de adulto ou de criança com mais de 18 meses de idade, ou de criança com idade inferior a 18 meses. Esta orientação foi devida à possibilidade de persistência dos anticorpos maternos por esse período nos filhos de mães infectadas.

Pesquisa de anticorpos específicos
Duas determinações por ELISA em duas amostras de sangue (não simultâneas).
Se ambas reactivas: confirmação por Western-blot.

Quadro V: diagnóstico da infecção pelo VIH - adulto e criança com idade ≥18 meses

Pesquisa de anticorpos específicos (ELISA e Western-blot).
Se positiva:
Pesquisa do antigénio p24 ou
Pesquisa de ADN ou de ARN víricos por PCR ou
Cultura do vírus.

Quadro VI: diagnóstico da infecção pelo VIH na criança com idade <18 meses, filha de mãe infectada ou com serologia desconhecida

Assim, no adulto e na criança com mais de 18 meses o diagnóstico da infecção pelo VIH foi baseado na existência de anticorpos específicos, seguindo a sequência referida no Quadro V. Na criança com idade inferior a 18 meses, filha de mãe infectada ou seropositiva, o diagnóstico foi considerado na presença de qualquer de duas

combinações de resultados positivos, cultura de vírus, pesquisa do genoma do VIH por PCR ou detecção do antigénio p24, em duas determinações analíticas de sangue, não obtido do cordão umbilical. Também a existência de critérios de SIDA, infecções oportunistas, neoplasias ou patologias definidoras associadas ao VIH, segundo a definição de 1987, permitiu confirmar o diagnóstico de infecção pelo VIH (Quadro VI).

A criança com idade ≥18 meses, filha de mãe seropositiva, ou qualquer outra, contaminada por sangue ou seus derivados, ou por outros modos de transmissão, foi considerada infectada se apresentasse testes serológicos imunoenzimáticos (ELISA) reactivos, comprovados por Western-blot, ou se preenchesse os critérios descritos anteriormente.

A exposição perinatal foi considerada na criança seropositiva, filha de mãe infectada, com idade <18 meses na data da realização do teste ou com estado serológico desconhecido, na ausência dos critérios anteriormente referidos [5].

Mais recentemente o diagnóstico pôde também basear-se na identificação do ARN do VIH-1 por PCR. Este método tem indicação prioritária no diagnóstico da primo-infecção e na investigação de casos após exposição acidental dos profissionais de saúde ou após um comportamento sexual ou sanguíneo de risco.

O estadio da doença foi definido pelos critérios de vigilância epidemiológica propostos pelos CDC, inicialmente publicados em Setembro de 1982 [6], revistos em Junho de 1985 [2,7,8], em Agosto de 1987 [3,9] e, finalmente, em 1992 pelos CDC [4] e em Janeiro de 1993 pela OMS [4,10,11].

Deste modo, foram consideradas as diferentes fases evolutivas da infecção pelo VIH, definindo-se primo-infecção, infecção assintomática e infeccção sintomática, CRS e SIDA, segundo os critérios referidos nos quadros seguintes (Quadros VII-IX) [2,5,12].

Grupo I: infecção aguda
Síndrome mononucleósica, com ou sem meningite asséptica, e seroconversão.
Grupo II: infecção assintomática
Ausência de manifestações clínicas no portador.
Grupo III: linfadenopatia generalizada persistente
Linfadenomegalias palpáveis ≥1 cm em duas ou mais localizações extra-inguinais e com evolução ≥3 meses, na ausência de doença concomitante.
Grupo IV: outras doenças

- Subgrupo A: doença constitucional

Uma ou mais das seguintes manifestações: febre persistente ≥1 mês, emagrecimento ≥10% e diarreia crónica ≥1 mês.

- Subgrupo B: doença neurológica

Uma ou mais das seguintes manifestações: demência, mielopatia e neuropatia periférica.

- Subgrupo C: doenças infecciosas secundárias

Doença infecciosa indicadora de deficiência da imunidade celular.

Categoria C-1: doenças infecciosas definidoras de SIDA

Pneumonia por *Pneumocystis carinii*	Histoplasmose
Toxoplasmose cerebral	Micobacteriose por MAC ou *M. kansasii*
Criptosporidiose crónica	Doença citomegálica
Estrongiloidíase extra-intestinal	Herpes disseminado ou muco-cutâneo crónico
Candidíase esofágica, brônquica ou pulmonar	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Criptococose	

Categoria C-2: outras doenças infecciosas

Candidíase oral	Nocardiose
Herpes zoster (+ de dois dermátomos)	Tuberculose
Leucoplasia oral	Sépsis recorrente por *Salmonella* não *typhi*

- Subgrupo D: neoplasias

Neoplasia indicadora de imunodeficiência celular: sarcoma de Kaposi, linfoma não hodgkiniano e linfoma primitivo de cérebro. Todas são definidoras de SIDA.

- Subgrupo E: outras situações

Pneumonia intersticial linfóide, síndrome de emaciação ou outras doenças infecciosas ou neoplásicas, não consideradas anteriormente e tradutoras de deficiência da imunidade celular.

Quadro VII: sistema classificativo da infecção pelo VIH (CDC - 1986)

Classe	Classificação
P-0	**Infecção indeterminada** Presença de anticorpos em criança de idade <18 meses, exposta a contaminação materna.
P-1	**Infecção assintomática** Ausência de manifestações clínicas de doença.
Subclasse A	Função imunológica normal. Contagem de linfócitos, relação linfócitos CD4+/CD8+ e imunoglobulinas normais.
Subclasse B	Função imunológica anormal. Linfopenia absoluta; linfopenia T CD4+; diminuição da relação T CD4+/CD8+; hipergamaglobulinemia.
Subclasse C	Função imunológica desconhecida. Estudo imunológico não efectuado.
P-2	**Infecção sintomática** Manifestações clínicas de doença e exclusão de outras causas não relacionadas com a infecção VIH.
Subclasse A	Sintomas inespecíficos: duas ou mais das seguintes manifestações com evolução superior a dois meses. Febre, paragem do crescimento, emagrecimento ≥ 10%, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalias generalizadas (ganglios linfáticos de diametro ≥ a 0.5cm em duas ou mais áreas), parotidite, diarreia (três ou mais dejecções de fezes líquidas por dia) persistente ou recorrente, definida como dois ou mais episódios de diarreia com desidratação num período de 2 meses.
Subclasse B	Doença neurológica progressiva. Uma ou mais manifestações neurológicas: paragem ou regressão do desenvolvimento psicomotor; paragem do desenvolvimento cerebral (microcefalia adquirida e/ou atrofia cerebral demonstrada por TC ou RMN cerebral); défices motores simétricos e progressivos, manifestados por dois ou mais achados (paresias alterações do tono muscular, reflexos patológicos, ataxia, perturbações da marcha).
Subclasse C	Pneumonia intersticial linfóide. Evidência histológica de infiltrado linfoplasmocitário peribrônquico e intersticial difuso, e ausência de microrganismos identificados, ou pneumonite crónica, caracterizada por infiltrado intersticial reticulonodular bilateral, com ou sem linfadenopatia, presente na radiografia para além de dois meses, e sem resposta terapêutica antimicrobiana adequada. Excluir tuberculose, PPC, doença citomegálica e outras doenças víricas ou parasitárias.

Subclasse D	Doenças infecciosas secundárias.
Categoria D-1	Doenças infecciosas diagnósticas de SIDA.
	Doenças infecciosas que resultam da imunodeficiência induzida pelo VIH: tuberculose disseminada, micobacteriose disseminada, extra-pulmonar ou não cutânea devida a qualquer espécie de *Mycobacteria*, PPC, toxoplasmose disseminada com início após 1 mês de idade, criptosporidiose crónica, isosporidiose crónica, candidíase esofágica, brônquica ou pulmonar, criptococose extra-pulmonar, coccidioidomicose extra-pulmonar ou disseminada, nocardiose, herpes muco-cutâneo crónico ou disseminado com início após 1 mês de idade, doença citomegálica com início após 1 mês de idade, LMP, estrongiloidíase extra-intestinal.
Categoria D-2	Infecções bacterianas graves recorrentes.
	Dois ou mais episódios num período de um ano (septicemia, meningite, pneumonia, infecções osteoarticulares e abcessos de órgãos causadas por *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Salmonella* spp ou outras bactérias Gram negativo.
Categoria D-3	Outras infecções.
	Candidíase oral de duração ≥2 meses, ≥2 episódios de estomatite herpética em 1 ano, herpes zoster com atingimento de múltiplos dermátomos ou disseminado.
Subclasse E	Doenças neoplásicas.
Categoria E-1	Neoplasias diagnósticas de SIDA.
	Sarcoma de Kaposi, linfoma de células B não hodgkiniano, linfoma primitivo do cérebro.
Categoria E-2	Outras neoplasias possivelmente associadas ao VIH.
Subclasse F	Outras doenças associadas ao VIH.
	Hepatite, cardiomiopatia, nefropatia, anemia, trombocitopenia, doenças dermatológicas.

Quadro VIII: sistema classificativo da infecção pelo VIH em crianças de idade ≤13 anos

Categorias clínicas

N. Assintomático: ausência de sinais/sintomas relacionados com a infecção pelo VIH ou existência de apenas uma das manifestações da categoria A.

A. Ligeiramente sintomático: existência de duas ou mais das manifestações abaixo citadas, mas ausência de qualquer uma das incluídas nas categorias B ou C.
Linfadenomegalias (≥0,5 cm em mais de duas áreas. Se são bilaterais são referidas como correspondendo a uma só localização).
Hepatomegalia ou esplenomegalia ou dermatite ou parotidite.
Infecção do tracto respiratório superior, recorrente ou persistente, sinusite ou otite média.

B. Moderadamente sintomático: manifestações não incluídas em A ou C, atribuíveis à infecção pelo VIH.
Anemia (Hgb <8 g/dl), neutropenia (<1000/mmc) ou trombocitopenia (<100000/mmc) com evolução superior a um mês.
Meningite bacteriana, pneumonia ou sépsis (episódio único).
Candidíase orofaríngea persistente em crianças com idade >6 meses e com evolução >2 meses.
Cardiomiopatia.
Infecção pelo vírus citomegálico, com início antes do 1° mês de idade.
Diarreia, recorrente ou crónica.
Hepatite.
Estomatite herpética recorrente (dois ou mais episódios num ano).
Bronquite, pneumonite ou esofagite pelo vírus *Herpes simplex*, com início antes do 1° mês de idade
Herpes zoster: dois episódios ou mais do que um dermátomo.
Leiomiosarcoma.
Pneumonia intersticial linfóide ou hiperplasia linfóide pulmonar.
Nefropatia.
Nocardiose.
Febre persistente (>1 mês).
Toxoplasmose com início antes do 1° mês de idade.
Varicela complicada.

C. Gravemente sintomático: entidades definidoras de SIDA consideradas na classificação de 1987, exceptuando a pneumonia intersticial linfóide, considerada na categoria B.

Categorias imunológicas

Imunodepressão	<12 meses		1-5 anos		6-12 anos	
	Linfócitos T CD4+		Linfócitos T CD4+		Linfócitos T CD4+	
	/µl	%	/µl	%	/µl	%
1: Ausente	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
2: Moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3: Grave	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Categoria imunológica	N (ausência)	A (ligeira)	B (moderada)	C (grave)
1: Sem imunodepressão	N1	A1	B1	C1
2: Imunodepressão moderada	N2	A2	B2	C2
3: Imunodepressão grave	N3	A3	B3	C3

Quadro IX: sistema classificativo da infecção VIH em crianças ≤13 anos de idade

O sistema classificativo da infecção pelo VIH adoptado pelos CDC foi revisto em 1992, utilizando como critério definidor a contagem de linfócitos T CD4+. Além disso foram englobadas três outras doenças indicadoras de SIDA: a tuberculose pulmonar, a pneumonia bacteriana recorrente (mais de um episódio no curso de um ano) e o cancro invasivo do colo do útero (Quadro X).

Candidíase esofágica, traqueal, brônquica ou pulmonar.
Criptococose extrapulmonar.
Criptosporidiose crónica (diarreia >1 mês).
Doença citomegálica, atingindo um órgão que não o fígado, baço ou gânglios e com idade >1 mês.
Herpes muco-cutâneo crónico de evolução >1 mês.
Esofagite, bronquite e pneumonia por *Herpes simplex* com idade >1 mês.
Leucoencefalopatia multifocal progressiva.
Linfoma primitivo do cérebro.
Pneumonia intersticial linfóide em idade <13 anos.
Pneumonia por *Pneumocystis carinii*.
Sarcoma de Kaposi.
Toxoplasmose cerebral em idade >1 mês.
Infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes em criança com idade <13 anos.
Cancro invasivo do colo do útero.
Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar.
Retinite pelo vírus citomegálico (com perda de visão).
Encefalopatia pelo VIH.
Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar.
Isosporidiose intestinal (diarreia >1 mês).
Linfoma de Burkitt (ou equivalente).
Linfoma imunoblástico (ou equivalente).
Infecção disseminada ou extrapulmonar por *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii*.
Infecção pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis,* no adulto ou adolescente.
Infecção extrapulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*.
Infecção por micobactérias doutros tipos ou de tipos não identificados, disseminada ou extrapulmonar.
Pneumonia bacteriana recorrente.
Septicemia recorrente por *Salmonella* não *typhi*.
Síndrome de emaciação pelo VIH.

Quadro X: doenças diagnósticas de SIDA, segundo a OMS (definição de 1993)

Esta classificação apoia-se em três categorias clínicas e três escalões de contagem de linfócitos. A situação clínica do doente é inicialmente definida, relacionando-a posteriormente com a contagem de linfócitos, permitindo assim definir nove categorias classificativas independentes (Quadros XI-XII).

Situação clínica	
Categoria A	Síndrome retrovírica aguda ou primo-infecção. Infecção assintomática. Linfadenomegalias generalizadas persistentes, atingindo duas ou mais regiões extra-inguinais, com dimensões ≥1 cm e com evolução ≥3 meses.
Categoria B (CRS/ARC)	Candidíase orofaríngea ou vulvo-vaginal com evolução ≥ 1 mês. Displasia cervical. Doença inflamatória pélvica. Endocardite bacteriana. Meningite. Pneumonia. Sépsis. Febre ≥38.5° C ou diarreia crónica, com evolução ≥1 mês. Leucoplasia oral. Listeriose. Neuropatia periférica. Púrpura trombocitopénica idiopática. Zona (≥2 episódios ou >1 dermátomo).
Categoria C (doenças definidoras de SIDA)	Candidíase esofágica, traqueal, brônquica ou pulmonar. Carcinoma invasivo do colo do útero. Coccidiomicose extrapulmonar. Criptococose extrapulmonar. Criptosporidiose crónica (diarreia >1 mês). Doença citomegálica, atingindo um órgão que não o fígado, baço ou gânglios e com idade >1 mês. Encefalopatia pelo VIH. Estrongiloidíase extra-intestinal. Herpes muco-cutâneo crónico de evolução >1 mês; esofagite, bronquite e pneumonia por *Herpes simplex*. Histoplasmose extra-pulmonar. Isosporidiose crónica. Leucoencefalopatia multifocal progressiva. Linfoma primitivo do cérebro, linfoma de Burkitt e linfoma imunoblástico. Micobacteriose por MAC ou por *M. kansasii*, extrapulmonar. Micobacteriose por outras espécies, disseminada ou extrapulmonar. Nocardiose. Pneumonia bacteriana recorrente. Pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Sarcoma de Kaposi. Sepsis recorrente por *Salmonella* não *typhi*. Síndrome de emaciação. Toxoplasmose cerebral ou visceral em idade >1 mês. Tuberculose pulmonar ou extrapulmonar.

Quadro XI: sistema classificativo da infecção pelo VIH - CDC 1993

Linfócitos T CD4+/mmc	Categoria clínica A	B	C
≥500	A_1	B_1	C_1
200-499	A_2	B_2	C_2
<200 (contagem indicadora de SIDA)	A_3	B_3	C_3

A: portador assintomático, primo-infecção, síndrome linfadenopática; B: sintomático; C: entidades definidoras de SIDA. A área sombreada define a SIDA

Quadro XII: sistema classificativo da infecção pelo VIH

A classificação não foi aprovada pela OMS para aplicação na Europa, pois não houve concordância com a inclusão dos critérios biológicos para definir a SIDA, considerando contudo, justificado incluir as três novas patologias indicadoras da síndrome atrás referidas. Também por dificuldades na avaliação imunológica não foi adoptada nos países do Terceiro Mundo.

O diagnóstico de Complexo Relacionado com a SIDA (CRS) ou AIDS-Related Complex (ARC) baseou-se nos critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos pelos CDC. Assim, este diagnóstico foi apoiado na existência de duas manifestações clínicas, associadas a duas alterações laboratoriais, na ausência de uma causa etiológica (Quadro XIII).

Manifestações clínicas	Alterações laboratoriais
Linfadenomegalias >1 cm em duas ou mais áreas extra-inguinais e com evolução ≥3 meses	Linfócitos T CD4+ <400/mmc
Febre ≥38,5°C por período ≥3 meses	Linfócitos T CD4+/T CD8+ <1.0
Emagrecimento ≥10%	Leucopenia
Diarreia crónica	Trombocitopenia
Fadiga	Anemia
	Hiperglobulinemia
	Anergia cutânea
	Diminuição da blastogénese

Quadro XIII: diagnóstico de CRS, segundo os CDC

Do ponto de vista clínico utilizaram-se ainda outros critérios para definir esta fase sintomática da infecção pelo VIH, desde que outras etiologias fossem excluídas. Deste modo, o seu diagnóstico também se apoiou na presença de duas manifestações clínicas

major ou uma *major* e duas ou mais *minor*, e uma ou mais alterações imunológicas e duas ou mais laboratoriais (Quadro XIV)

Manifestações clínicas	
Major	***Minor***
Linfadenopatias ≥1 cm em duas ou mais áreas extra-inguinais, com evolução ≥6 meses	Sudação nocturna com evolução ≥3 meses
Candidíase oral	Fadiga
Leucoplasia oral	Prurido com evolução ≥1 mês
Herpes zoster abaixo de 60 anos	Dermatite seborreica extensa
Febre com evolução ≥3 meses	Dermatomicoses refractárias ao tratamento
Diarreia crónica ≥3 meses	Impetigo bolhoso
Emagrecimento ≥10%	Molusco contagioso extenso
Défice neurológico central ou periférico	Sinusite crónica

Alterações imunológicas	**Outras alterações laboratoriais**	
Linfócitos T CD4+ <400 mmc	Anti-VIH +vo	Anemia (Htc <35%)
Linfócitos T CD4+/T CD8+ <1.0	Cultura de vírus positiva	Globulinas séricas ≥3,5 g/dl
Anergia cutânea	Linfopenia <1.000/mmc	VSG ≥20 mm
	Leucopenia <400/mmc	Colesterol total (<135 mg/dl)
	Trombocitopenia <100.000/mmc	

Quadro XIV: diagnóstico de CRS (critério clínico)

A definição de SIDA foi desde o início caracterizada pela ocorrência de uma ou mais doenças infecciosas ou neoplásicas, surgidas em consequência duma alteração profunda da imunidade celular. No critério definidor considerou-se ainda a evidência ou a ausência laboratorial de infecção pelo VIH, ou o seu desconhecimento.

I - As doenças referidas no Quadro XV foram definidoras da síndrome se diagnosticadas por métodos definitivos, no desconhecimento da existência de infecção pelo VIH e exclusão de causas de imunodeficiências devidas a corticoterapia ou a tratamento citostático nos três meses precedentes ao início da doença, a linfoma de Hodgkin ou não hodgkiniano, a leucemia linfocítica, a mieloma múltiplo ou a outra neoplasia linforreticular ou do tecido histiocítico, ou a linfadenomegalia angio-imunoblástica e hipogamaglobulinemia, ou ainda a outra imunodeficiência congénita ou adquirida.

II - O diagnóstico de qualquer das doenças citadas no Quadro XVI definiu a síndrome, independentemente da existência de outras causas de imunodeficiência, caso se confirmasse a infecção pelo VIH.

Também as doenças a seguir enumeradas foram definidoras de SIDA se o diagnóstico foi de presunção (Quadro XVII).

III - Na ausência de evidência laboratorial de infecção pelo VIH, o diagnóstico de SIDA foi baseado na ocorrência de pneumonia por *Pneumocystis carinii* diagnosticada por método definitivo, ou de outra doença indicadora da síndrome, também diagnosticada por método definitivo, e número de linfócitos CD4 <400/mmc. Nestas situações foram excluídas outras causas de imunodeficiência (Quadro XV) [3].

Pneumonia por *Pneumocystis carinii*.
Toxoplasmose cerebral em idade >1 mês.
Criptococose extrapulmonar.
Criptosporidiose crónica (diarreia >1 mês).
Candidíase esofágica, traqueal, brônquica ou pulmonar.
Doença citomegálica, atingindo um órgão que não o fígado, baço ou gânglios e com idade >1 mês.
Herpes muco-cutâneo crónico de evolução >1 mês.
Leucoencefalopatia multifocal progressiva.
Pneumonia intersticial linfóide em idade <13 anos.
Sarcoma de Kaposi em idade <60 anos.
Linfoma primitivo do cérebro em idade <60 anos.

Quadro XV: doenças diagnósticas de SIDA

Infecções bacterianas, múltiplas ou recorrentes, se ≥2 num período de dois anos, e em crianças com idade ≤13 anos: septicemia, pneumonia, meningite, osteomielite ou artrite, abcessos causados por *H. influenzae*, *Streptococcus* spp. ou outra bactéria piogénica.
Coccidioidomicose disseminada (localização extra-pulmonar ou extra-ganglionar cervical ou hilar).
Septicemia recorrente por *Salmonella* não *typhi*.
Micobacteriose disseminada por *Mycobacteria* não *tuberculosis* (localização extra-pulmonar ou extra-ganglionar cervical ou hilar ou extra-cutânea).
Tuberculose extra-pulmonar.
Isosporidiose com diarreia de evolução >1 mês.
Encefalopatia pelo VIH.
Síndrome de emaciação.
Histoplasmose disseminada (localização extra-pulmonar ou extra-ganglionar cervical ou hilar)
Sarcoma de Kaposi.
Linfoma primitivo do cérebro.
Outros linfomas não hodgkinianos de células B ou fenotipo imunológico desconhecido, linfoma tipo Burkitt ou não Burkitt, e sarcoma imunoblástico.

Quadro XVI: doenças diagnósticas de SIDA

Pneumonia por *Pneumocystis carinii*.
Toxoplasmose cerebral em idade >1 mês.
Candidíase esofágica.
Retinite por vírus citomegálico com perda de visão.
Micobacteriose disseminada com localização extra-pulmonar ou extra-ganglionar cervical ou hilar ou extra-cutânea (presença de bacilos ácido-álcool resistentes sem identificação cultural).
Pneumonia intersticial linfóide em idade <13 anos.
Sarcoma de Kaposi.

Quadro XVII: doenças diagnósticas de SIDA

Nos Quadros XVIII e XIX descrevem-se os métodos utilizados na definição das patologias associadas ao síndrome.

Doença	Método de diagnóstico
Pneumonia por *Pneumocystis carinii* Toxoplasmose cerebral Criptosporidiose Isosporidiose Doença por vírus citomegálico Leucoencefalopatia multifocal progressiva Pneumonia intersticial linfóide Sarcoma de Kaposi Linfoma não hodgkiniano	Exame microscópico (histológico ou citológico) com identificação de microrganismos, se apropriado.
Candidíase	Diagnóstico macroscópico por endoscopia ou por necrópsia ou exame microscópico (histológico ou citológico) mostrando filamentos de micélios numa amostra de tecidos infectados. O exame cultural é desprovido de interesse.
Criptococose Coccidioidomicose Histoplasmose Infecção por vírus herpes simplex	Exame microscópico (histológico ou citológico), cultura ou detecção de antigénio específico nos tecidos infectados ou num fluido orgânico.
Tuberculose Outras micobacterioses Salmoneloses Outras infecções bacterianas	Exame cultural.
Encefalopatia pelo VIH ou demência	Disfunção cognitiva e/ou motora incapacitante, interferindo com a ocupação ou actividades da vida diária, ou paragem do desenvolvimento psico-motor na criança, com evolução de semanas ou meses. Ausência de outra doença concomitante que possa explicar os sintomas. Deverão excluir-se outras doenças do SNC, recorrendo ao exame do LCR, a técnicas de imagem (TC e/ou RMN cerebral) ou a estudo necrópsico.
Síndrome de emaciação pelo VIH ("HIV wasting syndrome")	Emagrecimento involuntário (≥10% do peso base) e diarreia crónica (duas ou mais dejecções por dia por período ≥30 dias) ou astenia crónica e febre, intermitente ou contínua, de evolução ≥30 dias. Ausência de outra doença concomitante que possa explicar os sintomas.

Quadro XVIII: método de diagnóstico das doenças definidoras de SIDA

Doença	Método de diagnóstico
Pneumonia por *Pneumocystis carinii*	a. História de dispneia de esforço ou tosse seca, de início recente (últimos três meses); e b. Sinais radiográficos de infiltrados difusos bilaterais ou sinais de doença pulmonar bilateral difusa na cintigrafia com *gallium*; e c. pO2 arterial <70 mmHg ou diminuição da capacidade respiratória difusora do CO (<80% do valor teórico), ou aumento do gradiente alvéolo-capilar da pO2 arterial; e d. Ausência de pneumonia bacteriana.
Toxoplasmose cerebral	a. Alteração neurológica focal de início recente, compatível com doença intracraniana ou alteração da consciência; e b. Visualização de lesão cerebral hipodensa, captando o contraste à periferia e com efeito de massa (TC ou RMN); e c. Serologia positiva para a toxoplasmose ou resposta à terapêutica.
Candidíase esofágica	a. Dor retro-esternal ou disfagia de início recente; e b. Candidíase oral diagnosticada macroscopicamente pela observação de placas brancas numa base eritematosa ou por exame microscópico do raspado da mucosa oral, mostrando filamentos de micélios do fungo.
Retinite por vírus citomegálico	Aspecto característico do exame oftalmológico seriado, caracterizado por discretas placas de aspecto algodonoso na retina, com bordos nítidos, estendendo-se de modo centrífugo ao longo dos vasos sanguíneos, evoluindo por vários meses, e frequentemente associadas a vasculite retiniana com hemorragia e necrose. A resolução da doença deixa cicatrizes atróficas e pigmentares do epitélio da retina.
Micobacteriose	Exame microscópico mostrando bacilos ácido-álcool resistentes, não identificados por cultura, nas fezes, nos fluidos orgânicos ou nos tecidos, excepto pulmões, pele ou gânglios linfáticos cervicais ou mediastínicos.
Pneumonia intersticial linfóide	Infiltrados pulmonares intersticiais reticulo-nodulares bilaterais, presentes em radiografias do tórax há mais de 2 meses, na ausência de agente patogénico identificado e de resposta a tratamento antibiótico.
Sarcoma de Kaposi	Aspecto macroscópico característico da lesão cutânea ou mucosa, apresentando-se sob a forma de placa eritematosa ou violácea. O diagnóstico de presunção não deve ser feito por clínicos com pouca experiência.

Quadro XIX: método de diagnóstico de presunção das doenças definidoras de SIDA

Em relação aos aspectos epidemiológicos o estudo englobou os dados demográficos e a avaliação do risco de aquisição da infecção, incluindo a sua relação, directa ou indirecta, com países africanos.

Os dados demográficos foram obtidos por informação do doente e incluiram a área de residência e eventual estada em outras regiões, nomeadamente em África.

Todos os doentes foram inquiridos sobre o seu comportamento sexual, toxicodependência e transfusões de sangue ou de seus derivados, inquérito também extensivo ao(s) seu(s) parceiro(s) sexual(ais). Sempre que possível foi registado a data do provável contágio.

A infecção nos familiares e nos conviventes íntimos do indivíduo infectado foi também objecto de investigação, do mesmo modo que foi avaliado o risco de transmissão materna.

No caso de infecção de recém-nascido, lactente ou criança foi efectuado o rastreio de infecção materna. Também outros conviventes familiares não sexuais foram estudados, através de um interrogatório, em que se avaliou o risco de exposição ao vírus, e de estudo sero-imunológico.

Na avaliação da relação da infecção pelo VIH com África foram considerados os factores ou comportamentos de risco ocorridos nesses países e a possibilidade de contágio em Portugal, quer por contacto sexual ou por toxicodependência praticada com indivíduos oriundos de África, aí nascidos ou não, quer através de transfusões de sangue ou de seus derivados.

Foram ainda estudados os aspectos clínicos da infecção pelos dois vírus e das infecções e neoplasias oportunistas associadas, assim como a sua prevalência, e a de outras infecções víricas com idênticos mecanismos de contágio. O período de incubação e a correlação da evolução clínica, imunológica e patológica foram igualmente objecto de análise.

Na avaliação clínica considerou-se, como em qualquer outro doente, a história clínica e o exame físico, relevando as características particulares desta infecção vírica e das infecções oportunistas ou outras patologias associadas à imunodeficiência induzida pelo vírus.

Nesse contexto prestou-se particular atenção aos aparelhos e sistemas mais frequentemente atingidos. O aparelho respiratório, o aparelho digestivo, o sistema nervoso central, o aparelho cardiovascular, o sistema hemolinfopoiético, o aparelho geniturinário, a pele e as mucosas foram particularmente alvo de estudo pormenorizado,

estabelecendo-se, sempre que possível, correlações anatomopatológicas.

O exame inicial do doente abrangeu a história clínica e o exame físico.

A história no doente com infecção pelo VIH compreendeu a avaliação do nível de progressão da doença, apoiado sobretudo na contagem de linfócitos T CD4+, existência de infecções prévias, como tuberculose, toxoplasmose, sífilis e outras doenças de transmissão sexual, infecção herpética, varicela ou zona, e hepatite vírica, e seus tratamentos, história de viagens para regiões com prevalência de determinados microrganismos, causa de infecções latentes com possibilidade de reactivação nestes hospedeiros, medicação habitual e conhecimento da toxicidade de fármacos.

Especial ênfase foi dada às perturbações clínicas mais frequentes, referindo-se os sintomas constitucionais, como adinamia, astenia, anorexia, emagrecimento, febre, sudação nocturna e prurido, sintomas respiratórios, como tosse, dispneia, dor torácica, congestão nasal e dor sinusal, sintomas orofaríngeos e digestivos, como dor, halitose, odinofagia, disfagia, dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia, e neuropsíquicos, como cefaleias, perda de memória, perturbações da fala, diminuição de visão, alterações da consciência, depressão, nevralgias e convulsões.

O exame físico do doente particularizou o exame da pele, procurando exantemas ou lesões sugestivas de dermatite seborreica, de dermatomicoses, de foliculite, de psoríase, de herpes simplex, de zona, de molusco contagioso, de sarcoma de Kaposi (máculas de coloração violácea) e xerodermia, observação da cavidade oral, na busca de lesões sugestivas de candidíase, de leucoplasia ou de sarcoma de Kaposi, gengivite e ulcerações, do sistema hemolinfopoiético, pesquisando os diferentes grupos ganglionares, hepatomegalia, esplenomegalia e suas características, exame fundoscópico, estudo da acuidade visual e campimetria, e exame cárdio-pulmonar, prestando especial atenção à existência de sopros cardíacos em toxicodependentes. Também a região perineal e pélvica foi observada para procurar lesões herpéticas, condilomas ou escorrências, fissuras, neoformações, e na mulher efectuado exame citológico e classificação Pap do exsudado cervical. Finalmente, foi avaliado o estado mental e da consciência, estudadas as funções cognitivas e pesquisados défices ou outras manifestações neurológicas. O estudo neurológico foi completado, sempre que justificado, por exame do LCR e por TC e/ou RMN cerebral.

Todos os doentes foram submetidos a um estudo laboratorial de base (Quadro XX) que incluiu estudo hematológico (hemograma com contagem de plaquetas, velocidade de sedimentação globular), metabólico (ureia, creatinina, glicose, ácido úrico), determinação da amílase, desidrogenase láctica (DHL), aminotransferases (ALT/AST), fosfatase alcalina, bilirrubinas total e directa, proteinograma, perfil lipídico (colesterol total e fracção HDL, triglicerídeos), e exame qualitativo geral de urina.

Hemograma com plaquetas, VSG
Ureia, creatinina, glicose, ácido úrico, DHL ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total e directa, amílase Proteínas totais e electroforese Colesterol total e fracção HDL, triglicerídeos
HBsAg, anti-HBc e anti-HBs; anti-HDV; anti-HCV Serologia da toxoplasmose e das infecções pelo CMV, HSV e EBV VDRL, TPHA
Contagem de linfócitos e subpopulações linfocitárias
Exame qualitativo geral de urina
Telerradiografia pulmonar (face e perfil esquerdo)

Quadro XX: estudo subsidiário inicial*

*a partir de Outubro de 1996 a abordagem inicial englobou também a determinação e quantificação do teor de ARN do VIH-1

Pela importância que têm na decisão diagnóstica e na estratégia terapêutica foi feito o estudo serológico da toxoplasmose e das infecções citomegálica, herpética e pelo vírus de *Epstein-Barr*.

Também foi feito o estudo da prevalência de infecções com mecanismos de transmissão semelhante, citando-se marcadores de hepatite vírica, B, C e D por ELISA ou por método radioimunológico (RIA), e a sífilis, rastreada pelas reacções de VDRL e de TPHA.

A telerradiografia do tórax, nas incidências de face e de perfil esquerdo, foi também efectuada em todos os doentes.

Sempre que justificada a realização da punção lombar, e em complemento do estudo cito-químico (contagem e identificação de células, doseamento de proteínas e glicose), microbiológico e serológico do LCR, procedeu-se a estudo citomorfológico, imunológico e electroforético das proteínas do líquor.

Nos estudos anatomo-patológicos do cérebro dos doentes infectados pelo VIH e outros agentes microbianos aplicaram-se tecnologias morfométricas que permitiram avaliar o grau de atingimento neuronal no hipocampo e no cortex pré-frontal, áreas importantes na actividade cognitiva, de modo a estabelecer-se uma correlação clínica e morfológica entre a infecção cerebral pelo VIH-1 e pelo VIH-2. Este estudo, feito em colaboração com o Instituto de Anatomia Prof. A. J. Pires de Lima e o Serviço de Anatomia Patológica, e com a participação do *Pathologisches Institut Abteilung Neuropatologie der Universitat Freiburg* (Professor Benedict Volk), constituiu o tema de dissertação de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina do Porto pela licenciada Maria José Sá [13].

A avaliação do atingimento cardíaco compreendeu o recurso a técnicas não invasivas de investigação cardiológica e teve o objectivo de estudar a repercussão sobre a função cardíaca dos VIH. Além do exame clínico e electrocardiográfico, foi efectuado estudo ecocardiográfico em modo M, 2D e Doppler, contínuo e pulsado, e nalguns doentes estudo Holter de 24 horas com monitorização CM2 e CM5, investigação clínica que serviu de base à dissertação de doutoramento do licenciado Silva Cardoso, docente de Cardiologia da Faculdade de Medicina do Porto [14].

Dada a frequente ocorrência de alterações oculares no decurso da infecção pelo VIH recorreu-se a exames oftalmológicos seriados, no sentido de detectar precocemente o seu atingimento, particularmente a retinite por vírus citomegálico, cujo diagnóstico e tratamento precoces são considerados fundamentais para retardar a evolução para a cegueira. Este estudo foi feito com a colaboração do Serviço de Oftalmologia do Hospital de S. João.

O estudo imunológico compreendeu a contagem de linfócitos e das subpopulações linfocitárias, e o doseamento de imunoglobulinas. As provas de hipersensibilidade retardada foram avaliadas pelo Multiteste, completando-se o estudo com a prova tuberculínica a cinco unidades (Monoteste) se a reacção a uma unidade fosse negativa. Esta avaliação imunológica é considerada fundamental, dada a relação existente entre o número de linfócitos T CD4+ e as infecções ou neoplasias oportunistas, circunstância que permitiu orientar para o diagnóstico e tratamento (Quadro XXI).

Linfócitos T CD4+/mmc	Doença oportunista
>200 / <500	Tuberculose Candidíase oral/esofágica Leucoplasia oral Sarcoma de Kaposi
>50 / ≤200	PPC Toxoplasmose cerebral Criptococose meníngea
≤ 50	Doença citomegálica MAC Linfomas

Quadro XXI: relação entre o número de linfócitos T CD4+ e doença oportunista

Mais recentemente, com a introdução de técnicas de biologia molecular, recorreu-se a estudo virológico para detecção e quantificação no sangue do ARN do VIH-1 por PCR. Este estudo, com valor prognóstico e critério definidor do momento de início do tratamento anti-retrovírico e da sua avaliação, foi efectuado na primeira observação do doente, ao fim de um mês de terapêutica e, posteriormente, com periodicidade trimestral ou de acordo com aspectos clínicos e resposta ao tratamento. A quantificação da viremia foi feita sempre por RT- PCR (*Reverse transcriptase polymerase chain reaction - Amplicor Roche*), com limiares de detecção de 200 cópias/ml e 20 cópias/ml, utilizando o método mais sensível.

Os estudos microbiológicos dos diferentes produtos biológicos englobaram a pesquisa de bactérias, parasitas, fungos e vírus. Sempre que possível, recorreu-se a técnicas de diagnóstico rápido, salientando os estudos sero-imunológicos com pesquisa de antigénios específicos. Estudos cito e histoquímicos víricos específicos foram ainda realizados quando justificados.

Dado o tropismo acentuado do VIH pelo SNC, presente desde o início da infecção, merece avaliação detalhada o estudo das funções cognitivas, de modo a poder esclarecer-se a síndrome demencial da SIDA ou encefalopatia pelo VIH. Esta investigação, não realizada por falta de apoio material e técnico, deve ser prevista em futuros trabalhos, assim como o estudo das manifestações psicológicas e psiquiátricas, situação psicossocial e económica.

Bibliografia

1. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Proposed WHO criteria for interpreting results from western blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. Wkly Epidem Rec 1990; 65:281-8
2. Centers for Disease Control and Prevention. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. MMWR 1986; 35:334-9
3. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987; 36 (Suppl 1):3S-14S
4. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41 (RR-17):1-19
5. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43 (RR-12):1-10
6. Centers for Disease Control and Prevention. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - United States. MMWR 1982; 31:507-14
7. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. MMWR 1985; 34:373-5
8. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). WHO/CDC case definition for AIDS. Wkly Epidem Rec 1986; 61:69-73
9. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). 1987 revision of CDC/WHO case definition for AIDS. Wkly Epidem Rec 1988; 63:1-7
10. Ancelle-Park R. Expanded European AIDS Case Definition. Lancet 1993; 341:441
11. Ancelle-Park R. European AIDS definition. Lancet 1992; 339:671
12. Centers for Disease Control and Prevention. Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. MMWR 1987; 36:225-30; 235
13. Sá MJ. Estudo da formação do hipocampo e do líquido céfalo-raquidiano na encefalopatia por VIH. Dissertação de doutoramento. Porto, 1998
14. Silva-Cardoso J. Morbilidade cardíaca na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Dissertação de doutoramento. Porto, 1998

Resultados

Como se referiu o estudo decorreu entre 1985 e 1997, tendo sido observados nesse período de treze anos 1.445 doentes em regime de internamento, consulta externa e hospital de dia.

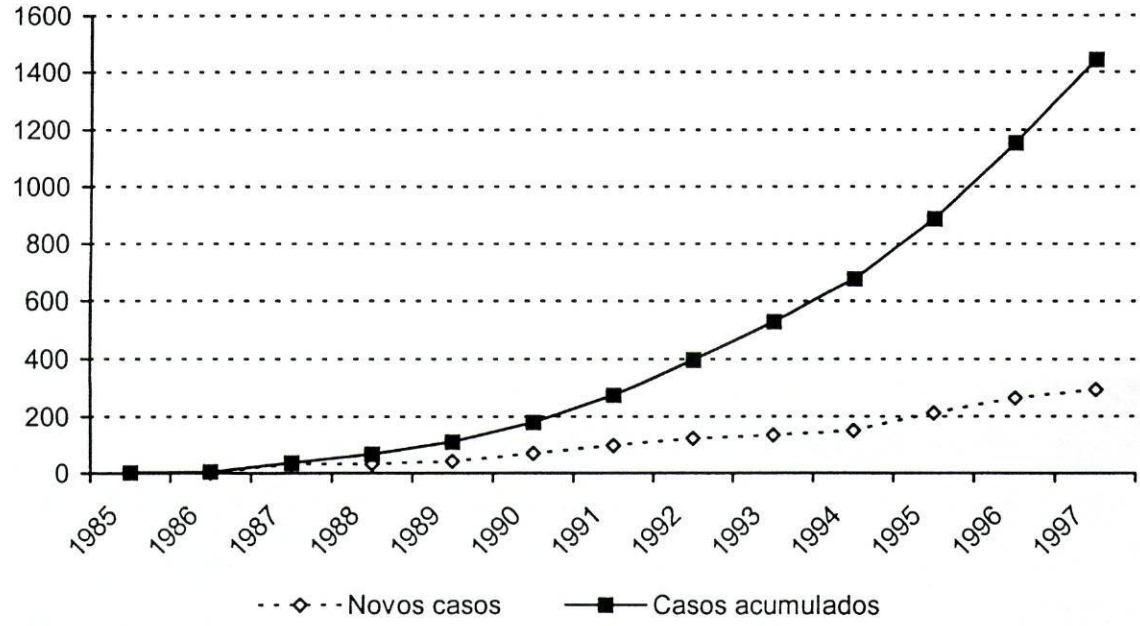
Os resultados apresentados nem sempre englobam a totalidade desses doentes, dado o carácter dinâmico da epidemia, a evolução natural ou sob influência do tratamento, e ainda em consequência dos múltiplos conhecimentos, entretanto conseguidos, sobre esta patologia. Neste estudo não foram incluídos os casos de transmissão materna.

Os três primeiros casos de infecção registados no Serviço surgiram em 1985, sendo diagnosticados em dois hemofílicos com SIDA e na conjuge de um deles, portadora assintomática; o casal estava infectado pelo VIH-2, não tendo na altura sido possível a identificação do tipo de vírus no outro caso. Em 1986 foi diagnosticado o primeiro caso de SIDA pelo VIH-1 num homossexual e em 1987 os primeiros casos em toxicodependentes e em heterossexuais. A partir desta data a epidemia teve evolução crescente, com aparecimento no último ano de cerca de seis novos casos por semana.

I - Aspectos epidemiológicos

A evolução da epidemia durante o período estudado é mostrada na Figura 4, onde se observa um aumento anual notório do número de casos de infecção pelo VIH.

Esse aumento tornou-se mais evidente a partir de 1987, variando de 36% em 1989 a 11% em 1997, atingindo o valor máximo de 64% em 1990. No Quadro XXII mostra-se o aumento percentual ao longo dos anos em que se desenvolveu o estudo: no primeiro quinquénio foram observados 109 (8%) doentes, no segundo 569 (39%) e no triénio 1995-97 diagnosticaram-se 767 (53%) novos casos, correspondendo a aumentos de 522% e 135%, respectivamente.



Ano	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Novos casos	3	1	32	31	42	69	97	122	133	148	210	264	293
Casos acumulados	3	4	36	67	109	178	275	397	530	678	888	1152	1445

Figura 4: evolução anual dos casos registados no Serviço de Doenças Infecciosas

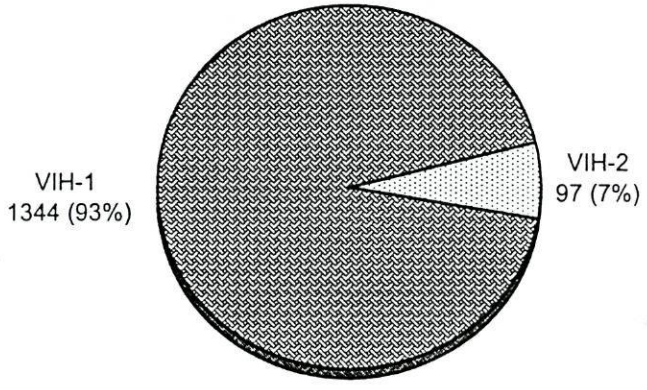
Ano	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Novos casos	31	42	69	97	122	133	148	210	264	293
Aumento	-	11	27	28	25	11	15	62	54	29
%		36	64	41	26	9	11	42	26	11

Quadro XXII: aumento anual de novos casos no Serviço de Doenças Infecciosas

A infecção pelo VIH-1 foi identificada em 1.344 (93%) doentes e pelo VIH-2 em 97 (7%); três hemofílicos tinham anticorpos para ambos os vírus, pressupondo-se haver co-infecção pelos dois vírus, e num outro doente hemofílico, falecido em 1985, não se identificou o tipo de vírus por não se dispôr na altura de testes discriminativos (Quadro XXIII e Figura 5).

Tipo de vírus	nº	%
VIH-1	1.344	93
VIH-2	97	7
Co-infecção pelos dois vírus	3	-
VIH não identificado	1	-
Total	**1.445**	**100**

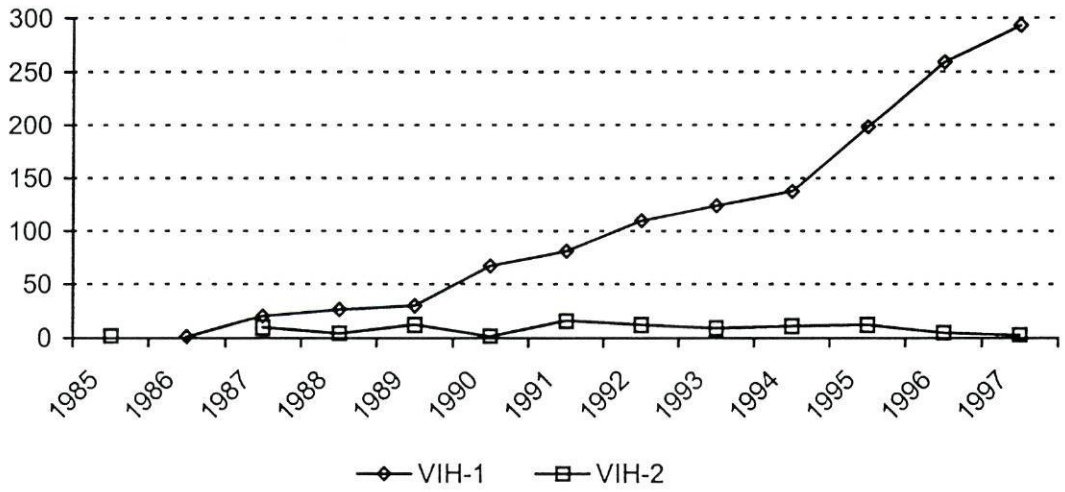
Quadro XXIII: tipo de vírus - experiência do Serviço



Co-infecção pelos VIH-1 e VIH-2 em três doentes; tipo de vírus não identificado em um doente

Figura 5: tipo de vírus - experiência do Serviço

A epidemia desenvolveu-se fundamentalmente à custa do VIH-1, evoluindo a infecção pelo VIH-2 de modo mais lento e com tendência decrescente nos últimos três anos, e confinada a transfundidos e heterossexuais (Figura 6 e Quadro XXIV).



Ano	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
VIH-1	-	1	20	26	30	67	81	110	124	137	198	259	293
VIH-2	2	-	10	4	12	2	16	12	9	11	12	5	3

Figura 6: distribuição anual por tipo de vírus -- experiência do Serviço

Ano	Toxicómano		Heterossexual		Homo/bissexual		Transfundido		Hemofílico		Desconhecido		Total*	
VIH	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1985	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
1986	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-
1987	6	-	7	10	4	-	-	-	3	-	-	-	20	10
1988	13	-	7	3	5	-	-	1	1	-	-	-	26	4
1989	13	-	4	5	12	-	-	4	1	3	-	-	30	12
1990	29	-	19	1	18	-	1	1	-	-	-	-	67	2
1991	54	-	8	8	18	-	1	5	-	3	-	-	81	16
1992	70	-	20	7	17	-	2	3	1	2	1	-	110	12
1993	83	-	28	4	11	1	-	4	-	-	2	-	124	9
1994	90	-	32	3	15	-	-	8	-	-	-	-	137	11
1995	133	-	44	5	19	-	-	3	-	3	3	-	198	12
1996	196	-	41	4	18	-	1	-	1	-	2	1	259	5
1997	227	-	41	2	20	-	-	1	-	-	2	-	293	3
Total	**914**	-	**250**	**53**	**158**	**1**	**5**	**30**	**7**	**12**	**10**	**1**	**1344**	**97**
%	*63,3*	-	*17,3*	*3,6*	*10,9*	*0,1*	*0,3*	*2,1*	*0,5*	*0,8*	*0,7*	*0,1*	*93,0*	*6,7*

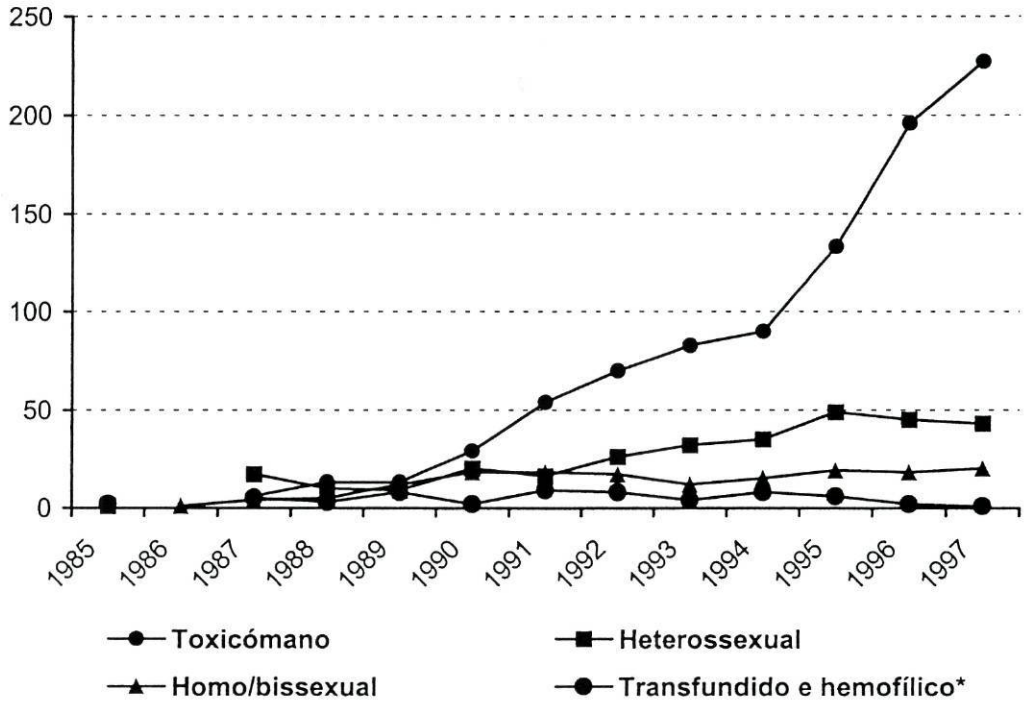
* a acrescentar ainda três hemofílicos com co-infecção pelos dois vírus e um infectado por tipo de vírus não identificado - 0,3%

Quadro XXIV: distribuição anual por risco e tipo de vírus - experiência do Serviço

A evolução da epidemia por ano de diagnóstico e risco de contágio mostra-se no Quadro XXV e na Figura 7. O número de casos anuais teve uma progressão ascendente em toxicómanos e indivíduos com comportamento sexual de risco, e tendência decrescente em doentes submetidos a transfusões de sangue ou de seus derivados. O número de casos anuais em toxicodependentes variou entre seis em 1987 e 227 em 1997, ano em que foi observado o maior número de casos. Seguiram-se os heterossexuais com uma variação entre nove e 49, máximo alcançado em 1995, e os homo-bissexuais entre quatro e 20 casos. Nos transfundidos e hemofílicos o número de casos não ultrapassou uma dezena, notando-se tendência para o seu desaparecimento gradual: em 1996 registaram-se dois casos e em 1997 um.

Ano	Total	Toxicómano		Heterossexual		Homo/bissexual		Transfundido		Hemofílico		Desconhecido	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1985	3	-	-	1	0.3	-	-	-	-	2	8,7	-	-
1986	1	-	-	-	-	1	0.6	-	-	-	-	-	-
1987	32	6	0.7	17	5.6	4	2.5	-	-	5	21,8	-	-
1988	31	13	1.4	10	3.3	5	3.1	1	2.9	2	8,7	-	-
1989	42	13	1.4	9	3.0	12	7.5	4	11.4	4	17,4	-	-
1990	69	29	3.2	20	6.6	18	11.3	2	5.7	-	-	-	-
1991	97	54	5.9	16	5.3	18	11.3	6	17.1	3	13,0	-	-
1992	122	70	7.7	26	8.6	17	10.7	5	14.3	3	13,0	1	9,0
1993	133	83	9.1	32	10.6	12	7.5	4	11.4	-	-	2	18,2
1994	148	90	9.8	35	11.6	15	9.4	8	22.8	-	-	-	-
1995	210	133	14.6	49	16.1	19	11.9	3	8.6	3	13,0	3	27,3
1996	264	196	21.4	45	14.8	18	11.3	1	2.9	1	4,4	3	27,3
1997	293	227	24.8	43	14.2	20	12.6	1	2.9	-	-	2	18,2
Total	1.445	914	*63,3*	303	*20,9*	159	*11,0*	35	*2,4*	23	*1,6*	11	*0,8*

Quadro XXV: evolução por ano de diagnóstico e risco de contágio



* 35 doentes transfundidos e 23 hemofílicos. Risco desconhecido em 11 casos

Figura 7: evolução por ano de diagnóstico e risco de contágio

Dos 1.445 doentes da casuística, 1.425 (99%) eram caucasóides, sendo os restantes 20 (1%) de etnia africana. Dos 97 indivíduos infectados pelo VIH-2, quatro (4%) eram negróides de origem africana, sendo 93 (96%) europeus (Quadro XXVI).

	Caucasóide		Negróide		Total
Tipo de vírus	n	%	n	%	n
VIH-1	1328	99	16	1	1344
VIH-2	93	96	4	4	97
VIH-1+ VIH-2	3		-		3
Desconhecido	1		-		1
Total	**1425**	**99**	**20**	**1**	**1445**

Quadro XXVI: distribuição por etnia e tipo de vírus

As idades variaram entre 9-75 anos (x=31,3±9,3), sendo a idade média nos doentes com infecção pelo VIH-1 de 31 anos (9-75; x=30,9±8,8) e de 37 anos (13-72; x=37,4±12,9)

nos infectados pelo VIH-2. Uma criança hemofílica e contaminada pelo VIH-1 tinha nove anos.

Todas as faixas etárias foram atingidas pela doença, conquanto a sua distribuição tivesse sido diferente nos dois tipos de vírus: 1.127 (84%) dos 1.344 doentes infectados pelo VIH-1 tinham idades compreendidas entre 20 e 39 anos (x: 28,7±5,0) e 37 (38%) dos 97 doentes com infecção pelo VIH-2 estavam também nesse grupo etário (x: 32,6±6,3); dos doentes infectados por este vírus, 46 (47%) tinham idade igual ou superior a 40 anos (x: 47,8±7,3), enquanto 175 (13%) dos infectados pelo VIH-1 estavam nessa faixa etária (x: 48,2±7,3) (Quadro XXVII).

Idade	VIH-1		VIH-2		VIH-1+VIH-2		VIH não identificado		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<13	1	0,1	-	-	-	-	-	-	**1**	**0,1**
≥13-19	41	3,1	14	14,4	1	-	-	-	**56**	**3,9**
≥20-29	663	49,3	10	10,3	1	-	1	-	**675**	**46,7**
≥30-39	464	34,6	27	27,9	1	-	-	-	**492**	**34,1**
≥40-49	118	8,7	36	37,1	-	-	-	-	**154**	**10,6**
≥50-59	39	2,9	6	6,2	-	-	-	-	**45**	**3,1**
≥60-69	13	0,9	3	3,1	-	-	-	-	**16**	**1,1**
≥70	5	0,4	1	1,0	-	-	-	-	6	**0,4**
Total	**1344**	**93,0**	**97**	**6,7**	**3**	**0,2**	**1**	**0,1**	**1445**	**100**

Quadro XXVII: tipo de vírus por faixa etária

A distribuição por idades de acordo com o modo de aquisição da infecção mostra-se no Quadro XXVIII e XXIX, onde se nota que hemofílicos e toxicodependentes foram afectados em idades mais jóvens, tendo os indivíduos com comportamento heterossexual, logo seguidos pelos transfundidos e homo-bissexuais, idade mais avançada (Figuras 8 e 9).

Idade	Toxicómano		Heterossexual		Homo-bissexual		Transfundido		Hemofílico		Total*	
VIH	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
<13	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-
≥13-19	31	-	8	-	-	-	-	12	2	2	**41**	**14**
≥20-29	531	-	74	2	54	-	1	2	2	6	**662**	**10**
≥30-39	322	-	73	18	63	1	1	5	1	3	**460**	**27**
≥40-49	30	-	54	28	29	-	1	6	1	1	**115**	**35**
≥50-59	-	-	31	4	7	-	-	2	-	-	**38**	**6**
≥60-69	-	-	9	-	3	-	-	3	-	-	**12**	**3**
≥70	-	-	1	1	2	-	2	-	-	-	**5**	**1**
Total	**914**	**-**	**250**	**53**	**158**	**1**	**5**	**30**	**7**	**12**	**1.334**	**96**

* não incluídos três doentes com co-infecção e um por vírus não identificado, todos hemofílicos, e 10 doentes infectados pelo VIH-1 e um pelo VIH-2 com risco não identificado

Quadro XXVIII: distribuição etária por risco e por tipo de vírus

Risco	n	Variação etária (anos)	Média/desvio padrão	Mediana (anos)
Toxicodependência	914	14 - 48	28,4±5,7	28
Heterossexualidade	303	13 - 72	37,8±11,3	37
Homo/bissexualidade	159	20 - 74	34,8±10,0	33
Transfusão	35	13 - 75	35,8±19,0	36
Hemofilia	23	9 - 47	25,0±9,3	24
Desconhecido	11	23 - 67	41,5±11,7	38

Quadro XXIX: distribuição etária por risco de transmissão

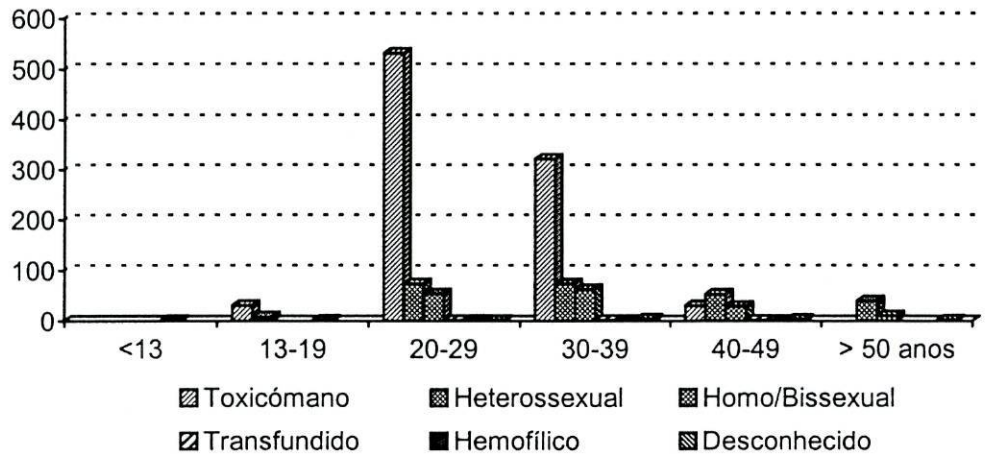


Figura 8: distribuição etária por risco nos doentes com infecção pelo VIH-1

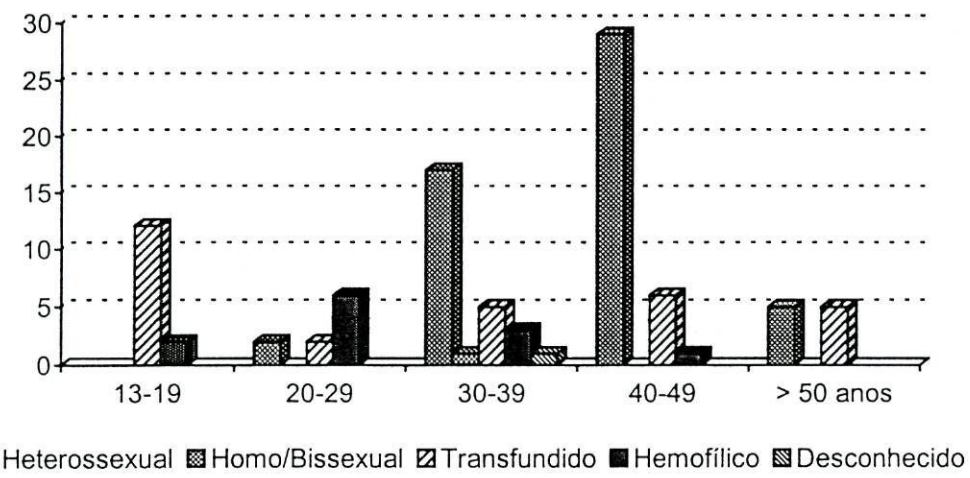
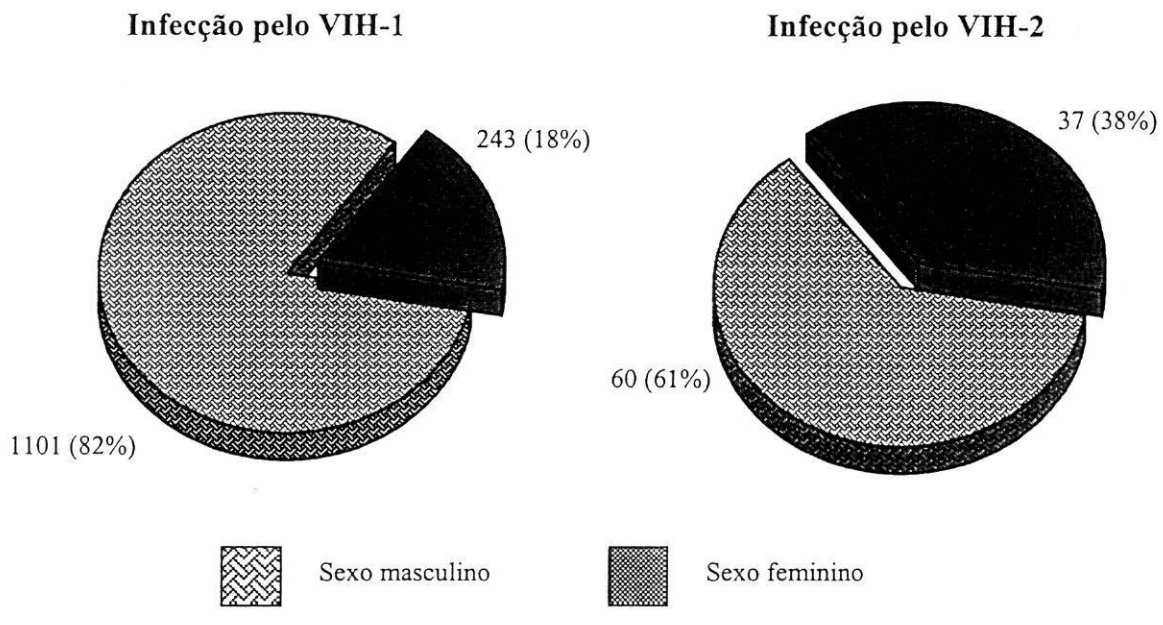


Figura 9: distribuição etária por risco nos doentes com infecção pelo VIH-2

Eram do sexo masculino 1.165 (81%) indivíduos e do sexo feminino 280 (19%), sendo a relação M/F=4,2. Nos doentes com infecção pelo VIH-1, eram do sexo masculino 1.101 (82%), enquanto na infecção pelo VIH-2 pertenciam a esse sexo 60 (62%) doentes, com uma relação masculino/feminino de 4,5 na infecção pelo VIH-1 e de 1,6 na infecção pelo VIH-2 (Quadro XXX e Figura 11).

Tipo de vírus	Totais					
	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
VIH-1	1.101	82	243	18	1.344	93
VIH-2	60	62	37	38	97	7
VIH-1+VIH-2	3	-	-	-	3	-
Não identificado	1	-	-	-	1	-
Total	1.165	81	280	19	1.445	100

Quadro XXX: distribuição por sexo em função do tipo de vírus



Co-infecção em três doentes do sexo masculino; infecção por vírus não identificado em um doente do sexo masculino

Figura 11: distribuição por sexo, de acordo com o tipo de vírus

A distribuição por sexo de acordo com o risco de contágio revela ter sido o sexo masculino mais atingido nos toxicodependentes, onde se registaram 85% dos casos

(M/F=5,5). Nos heterossexuais a distribuição foi muito mais aproximada, sendo a relação de 1,5 (Quadro XXXI e Figura 12).

Risco	Total	Masculino		Feminino	
	n	n	%	n	%
Toxicómano	914	774	85	140	15
Heterossexual	303	182	60	121	40
Homo-bissexual	159	159	-	-	-
Transfundido	35	19	54	16	46
Hemofílico	23	23	-	-	-
Desconhecido	11	8	73	3	27
Total	1.445	**1.165**	**81**	**280**	**19**

Quadro XXXI: distribuição por sexo, de acordo com o risco de transmissão

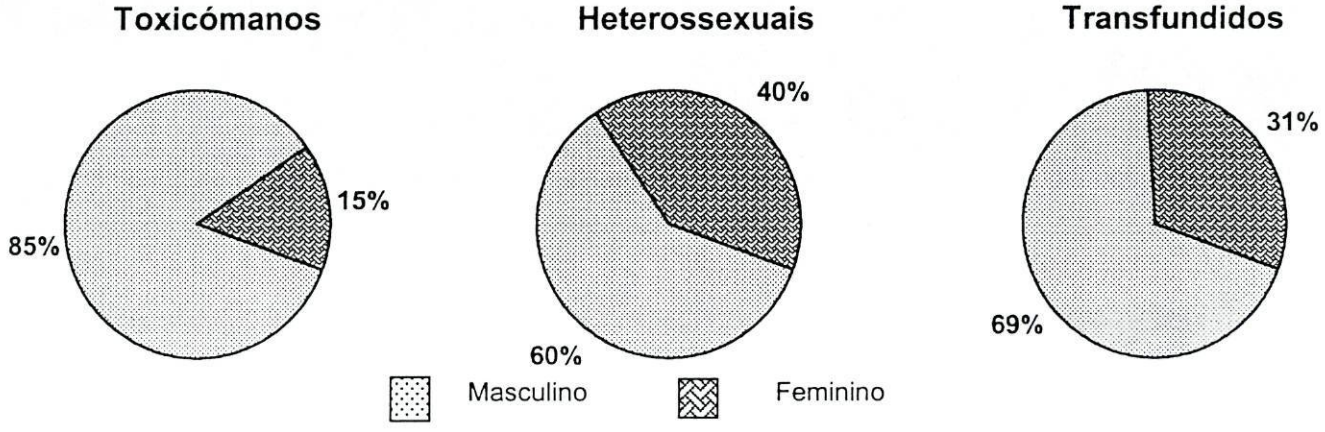
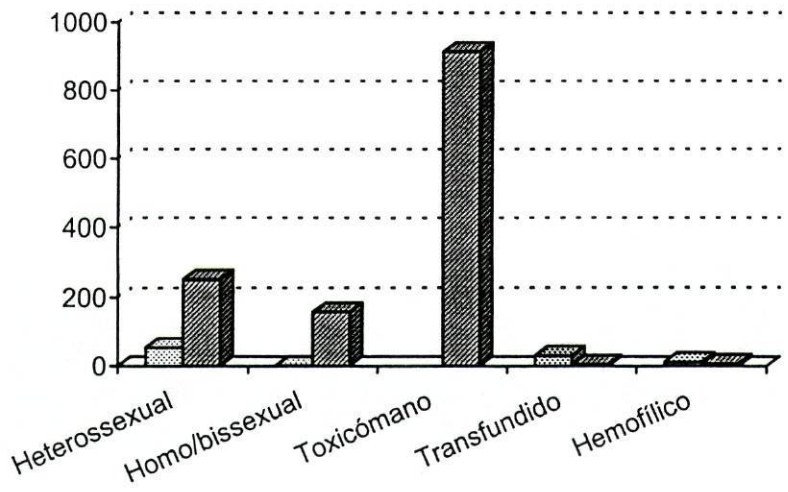


Figura 12: distribuição por sexo e por risco de transmissão

O risco de contágio apurado foi a toxicodependência em 914 (63%) casos, a heterossexualidade em 303 (21%), a homo-bissexualidade em 159 (11%), a transfusão sanguínea em 35 (2%) e a hemofilia em 23 (2%); em 11 (1%) casos não foi possível identificar o modo de transmissão (Figura 13).



Eram hemofílicos os dois doentes com co-infecção e o doente com infecção por vírus não identificado, não sendo o risco apurado em 11 doentes

Risco	Heterossexual	Homo-bissexual	Toxicómano	Transfundido	Hemofílico
VIH-2	53	1	-	30	12
VIH-1	250	158	914	5	7

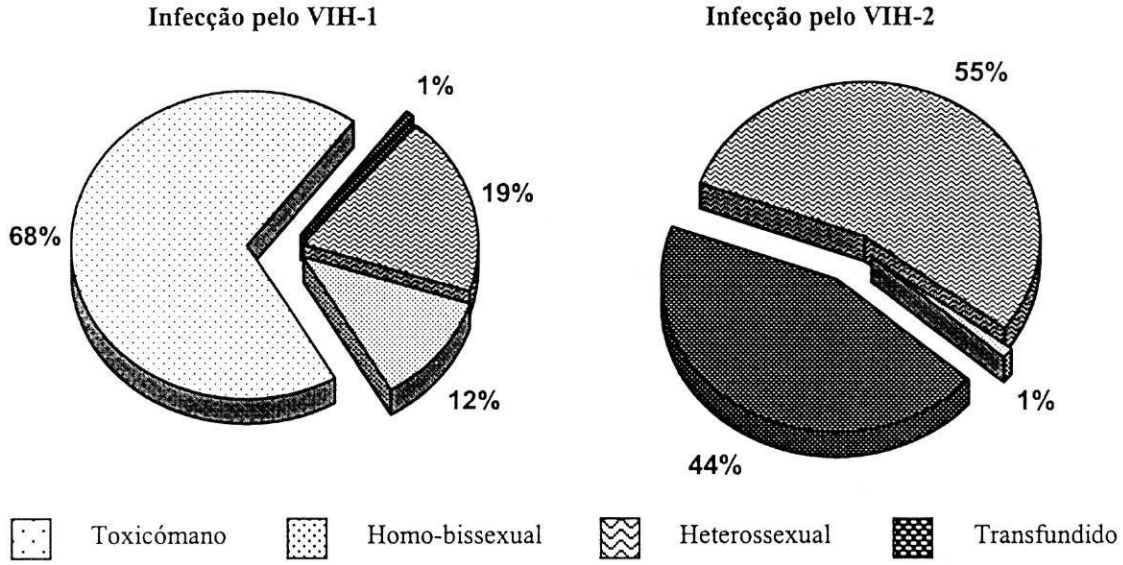
Figura 13: distribuição do tipo de vírus por risco de transmissão

O modo de transmissão do vírus nos doentes com infecção pelo VIH-1 foi consequência de práticas de toxicodependência por via endovenosa em 914 (68%) doentes, heterossexualidade em 250 (19%) e homo/bissexualidade em 158 (12%); doze casos foram devidos a transfusões de sangue ou dos seus derivados. Nos doentes infectados pelo VIH-2 a contaminação foi sexual em 54 (56%), um dos quais era bissexual, e em 42 (44%) foi contraída através de transfusões de sangue ou de seus derivados; em um doente não foi possível esclarecer o risco de contágio. Não se registaram casos de infecção pelo VIH-2 em toxicodependentes (Quadro XXXII e Figura 14).

	VIH-1		VIH-2		Total*
	n	%	n	%	n
Toxicómano	914	100	-	-	914
Heterossexual	250	83	53	17	303
Homo-bissexual	158	99	1	1	159
Transfundido	5	14	30	86	35
Hemofílico	7	37	12	63	19
Total	**1.335**	**93**	**96**	**7**	**1.431**

* risco desconhecido em 10 doentes infectados pelo VIH-1 e em um doente com infecção pelo VIH-2; co-infecção em três doentes hemofílicos e tipo de vírus não identificado em um doente, também hemofílico

Quadro XXXII: distribuição por risco, de acordo com o tipo de vírus



Risco desconhecido em 10 doentes com infecção pelo VIH-1 e em um doente infectado pelo VIH-2
Co-infecção em três doentes hemofílicos e tipo de vírus não identificado em um doente hemofílico
Infecção pelo VIH-1: hemofílicos: 7; transfundidos: 5
Infecção pelo VIH-2: hemofílicos: 12; transfundidos: 30

Figura 14: distribuição por riscos, de acordo com o tipo de vírus

A relação entre o contágio da infecção pelo VIH-2 e estada em países africanos de língua oficial portuguesa foi presumida em 58 (62%) doentes de nacionalidade portuguesa (Quadros XXXIII e XXXIV). Em 23 destes doentes foi assumido comportamento heterossexual com indígenas africanas, sendo em 21 durante

permanência em África e em dois através de relações sexuais com africanas em Portugal; num doente foi por comportamento bissexual em África. Em 21 doentes a infecção foi devida a transfusão de sangue: quatro foram submetidos a transfusões sanguíneas em África e em 17 doentes a contaminação ocorreu em consequência de transfusões efectuadas em Portugal antes do rastreio obrigatório, a partir de três dadores de sangue que contraíram a infecção em África. Treze doentes do sexo feminino foram infectados por via sexual em Portugal pelos seus conjuges infectados em África.

Risco	Relação com África	Sem relação	Relação desconhecida	Total
Heterosexuais	23	7	-	30
Conjuges	13	4	3	20
Bissexual	1	-	-	1
Transfundidos	21*	9	-	30
Hemofilicos	-	12	-	12
Total	**58 (62%)**	**32 (35%)**	**3 (3%)**	**93 (100%)**

* destes, 17 doentes foram contaminados em Portugal por dadores com comportamento de risco em África e quatro foram submetidos a transfusões de sangue em África

Quadro XXXIII: infecção pelo VIH-2 em doentes europeus e sua relação com África

	n	%
Heterossexualidade promíscua em África	21	36
Relações sexuais com africanas em Portugal	2	4
Bissexualidade em África	1	2
Transfusões em Portugal de dadores com contágio em África	17	29
Transfusões em África	4	7
Conjuges de indivíduos infectados pelo VIH-2	13	22
Total	**58**	**62**

Quadro XXXIV: contágio do VIH-2 com origem possível em África

Trinta e dois (35%) doentes contraíram a infecção em Portugal, não tendo sido identificado risco de contágio, directo ou indirecto, relacionável com permanência em África (Quadro XXXV): 21 (66%) foram contaminados por transfusões de sangue ou

dos seus derivados, sete (22%) tinham comportamento sexual promíscuo com europeus e quatro (12%) eram mulheres de indivíduos infectados, sem outro risco identificável.

	n	%
Transfusões em Portugal*	21	66
Heterosexualidade promíscua	7	22
Conjuges de indivíduos infectados pelo VIH-2	4	12
Total	**32**	**35**

* incluindo 12 hemofílicos

Quadro XXXV: contágio do VIH-2 sem relação aparente com África

Nos restantes três (3%) doentes caucasóides de nacionalidade portuguesa que contraíram a infecção por comportamento heterossexual não foi possível identificar essa relação.

A distribuição por distritos de residência mostrou ser o do Porto o que registou maior número de casos – 1.193 (83%), seguindo-se Braga com 71 (5%) e Viana do Castelo com 54 (4%). No interior norte residiam 34 (2%) doentes: 23 no distrito de Bragança e 11 no de Vila Real. Tinham nacionalidade estrangeira 36 (3%) doentes que residiam ocasionalmente em Portugal: 14 eram europeus, 13 sul-americanos e 10 africanos (Quadro XXXVI).

Distrito	Porto	Braga	Viana	Lisboa	Bragança	Aveiro	Vila Real	Coimbra	Leiria
VIH1	1134	52	44	30	18	20	9	2	1
VIH-2	57	17	10	-	5	2	2	-	-
VIH-1/2	1	2	-	-	-	-	-	-	-
VIH desc	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	**1193**	**71**	**54**	**30**	**23**	**22**	**11**	**2**	**1**
%	*82.6*	*4.9*	*3.7*	*2.1*	*1.6*	*1.5*	*0.8*	*0.1*	*0.1*

Região	Madeira	Europa[+]	América*	África**	Total
VIH1	1	14	13	6	1344
VIH-2	-	-	-	4	97
VIH-1/2	-	-	-	-	3
VIH desc	-	-	-	-	1
Total	**1**	**14**	**13**	**10**	**1445**
%	*0.1*	*1.0*	*0.9*	*0.6*	*100.0*

[+] Espanha (5), França (4), Itália (3), Suíça (1), Alemanha (1); * Brasil (11) e Venezuela (2)
** VIH-1: Angola (3), Malavi (2), Zaire (1); VIH-2: Guiné (3), Cabo Verde (1)

Quadro XXXVI: local de residência por distrito ou região

II - Rastreio de conviventes

Foi efectuado o rastreio serológico a 538 conviventes de doentes infectados pelo VIH, identificados a partir de 312 (33%) doentes de um total de 936, incluindo 856 (91%) com infecção pelo VIH-1 e 76 (8%) infectados pelo VIH-2. Dessa população de 312 doentes, referenciados como casos *index*, 245 (29%) dos infectados pelo VIH-1 e 66 (87%) dos que tinham infecção pelo VIH-2 identificaram conviventes para estudo; um outro doente com co-infecção pelos VIH-1/VIH-2 identificou o seu conjuge, que submetido a rastreio da infecção se verificou não ter sido contaminado (Quadro XXXVII).

	Total de doentes	Casos *index*	Rastreados
VIH-1	856	245 (29%)	381
VIH-2	76	66 (87%)	156
Co-infecção pelos VIH-1/VIH-2	3	1 (33%)	1
VIH não identificado	1	-	-
Total	**936**	**312**	**538**

Quadro XXXVII: rastreio serológico de conviventes de doentes com infecção pelo VIH

Das 538 pessoas rastreadas, 291 (54%) eram conjuges ou parceiros sexuais, 205 (38%) filhos de pais infectados e 42 (8%) outros familiares - pais, tios ou irmãos. No Quadro XXXVIII mostra-se a relação de convivência e o tipo de vírus.

	Rastreados	Parceiros sexuais		Filhos		Outros conviventes	
VIH-1	381	227	60%	124	33%	30	7%
VIH-2	156	63	40%	81	52%	12	8%
Co-infecção pelo VIH-1/VIH-2	1	1	-	-	-	-	-
Total	**538**	**291**	**54%**	**205**	**38%**	**42**	**8%**

Quadro XXXVIII: rastreio serológico de conviventes de doentes com infecção pelo VIH

Neste estudo foram detectados 123/291 (42%) parceiros sexuais infectados, sendo 102/227 (45%) pelo VIH-1 e 21/63 (33%) pelo VIH-2, e 14/205 (7%) crianças. Destas, 13 eram recém-nascidos filhos de mães com infecção pelo VIH-1 e um adolescente de 16 anos, toxicodependente, filho de mãe infectada, também toxicómana, e que se contagiou com o VIH-1 em consequência de partilha de material com outros toxicómanos. Doze (29%) de 42 conviventes não sexuais contraíram a infecção, conquanto tivesse sido devido a comportamento de risco não relacionado com os casos *index* (Quadro XXXIX). Todos estavam infectados pelo VIH-1.

Grupo rastreado	VIH-1+vo	VIH-2+vo	Total
Parceiros sexuais	102/227 (45%)	21/63 (33%)	123/291 (42%)*
Filhos	14/124 (11%)	0/81	14/205 (7%)
Outros conviventes	12/30 (40%)	0/12	12/42 (29%)
Total	**128/381 (34%)**	**21/156 (13%)**	**149/537 (28%)**

* um doente com co-infecção pelo VIH-1 e VIH-2

Quadro XXXIX: rastreio serológico de conviventes de doentes com infecção pelo VIH

Na análise do risco de transmissão por tipo de vírus verificou-se que dos 227 indivíduos rastreados a partir de 220 doentes infectados pelo VIH-1, adquiriram a infecção 102 (45%) conviventes sexuais. O modo de contágio dos casos *index* foi a toxicodependência em 99 (45%) doentes, a heterossexualidade em 75 (34%), a homo-bissexualidade em 38 (17%), sendo nos restantes oito, a transfusão de sangue ou dos seus derivados em quatro e risco não identificado também em quatro.

A transmissão do VIH-1 ocorreu em 45 (45%) dos conviventes de toxicómanos, em 40 (53%) dos contactos sexuais de doentes com comportamento heterossexual e em 16 (42%) de homo-bissexuais, referindo-se ainda um parceiro sexual de um doente com risco não identificado e que contraiu a infecção; não foi detectada transmissão da infecção nos conviventes dos doentes submetidos a transfusões de sangue ou de seus derivados.

Em relação à infecção pelo VIH-2 foram rastreados 63 parceiros sexuais a partir de 61 doentes, tendo-se detectado 21 (33%) indivíduos infectados. O risco de transmissão do vírus dos casos *index* foi a heterossexualidade em 32 (52%) doentes, a transfusão de sangue em 19 (31%), a transfusão de factores da coagulação em nove (15%) e a bissexualidade em um. Contraíram infecção 17 (53%) parceiros sexuais de 32 doentes heterossexuais, dois de 19 transfundidos e outros dois de nove hemofílicos.

Dos 42 familiares estudados verificou-se que 12 (40%) tinham evidência serológica de infecção. Todos estavam infectados pelo VIH-1, sendo seis irmãos toxicómanos que partilhavam material injectável, e dois pais, dois sogros e dois irmãos com comportamento sexual promíscuo. Em todos foi comprovado haver exposição de risco de contágio com indivíduos infectados pelo VIH-1, sem contudo ter sido possível estabelecer relação com os casos *index*.

Dos 30 familiares rastreados a partir de 20 doentes com infecção pelo VIH-1, 12 (40%) adquiriram a infecção através de comportamentos de risco não relacionados com os casos *index*: toxicodependência e comportamento heterossexual promíscuo em seis cada.

No caso da infecção VIH-2 foram estudados 12 indivíduos conviventes não sexuais de seis doentes, sendo cinco transfundidos e um heterossexual; nenhum contraiu a infecção.

Na avaliação do risco de transmissão do VIH de pais a filhos consideraram-se dois grupos, de acordo com a existência de infecção materna ou paterna.

Esse estudo englobou 66 filhos de 43 mães infectadas pelo VIH-1 e inclui recém-nascidos, lactentes, crianças com idade entre um e 13 anos, e adultos. Neste rastreio foram encontrados 14 (21%) filhos infectados, consequência de contágio materno em 13, incluindo 10 recém-nascidos, um lactente e duas crianças, de 17 meses e 5 anos; o outro caso ocorreu num adolescente de 16 anos, toxicómano com partilha de material com outros toxicodependentes. (Quadro XL).

Mães infectadas pelo VIH-1	**nº de filhos**	**Idade**		**nº de infectados**	
43	66	RN-21 anos		14 (21%)	
		RN	21	RN	10
		Lactente	3	Lactente	1
		1-4 anos	7	1-4 anos	1
		5-9 anos	15	5-9 anos	1
		10-21 anos	16	10-21 anos	1*
		Não apurada	4		

* adolescente de 16 anos toxicodependente

Quadro XL: rastreio dos filhos de mães com infecção pelo VIH-1

Na avaliação da transmissão por risco de contágio materno foi verificado que dos 47 filhos de mães com comportamento sexual promíscuo, 11 (23%) contraíram a infecção, e dos 19 filhos das 17 mulheres toxicodependentes, três (16%) foram contaminados (Quadro XLI).

Risco materno	nº de mães	nº de filhos	nº de infectados
Heterossexualidade	26	47	11 (23%)
Toxicodependência	17	19	3 (16%) *

* um adolescente de 16 anos toxicodependente

Quadro XLI: rastreio de filhos de mães com infecção pelo VIH-1 em função do risco materno

Neste estudo apenas houve seguimento de 17 gestações de 13 mulheres, tendo apenas duas sido submetidas a tratamento com zidovudina, continuado nos dois recém-nascidos. Seis (35%) recém-nascidos contraíram a infecção pelo VIH-1.

Foram ainda estudados 55 filhos de 24 mães com infecção pelo VIH-2, englobando recém-nascidos e adultos (Quadro XLII). Não foi observado nenhum caso de transmissão materna do VIH-2.

Contudo, com excepção dos três recém-nascidos em quem a gestação ocorreu com a mãe infectada, não se documentou infecção materna durante a gravidez nos restantes casos, motivo pelo qual não se pode tirar conclusões sobre o risco de transmissão deste vírus.

Mães infectadas pelo VIH-2*	nº filhos	Idade	nº infectados
24	55	RN-35 anos	0
		RN	3
		Lactente	1
		1-4 anos	1
		5-9 anos	15
		10-35 anos	31
		Não apurada	4

* risco materno: heterossexualidade em todas (conjuges de indivíduos infectados)

Quadro XLII: rastreio de filhos de mães com infecção pelo VIH-2

Os 84 filhos, 58 de pai com infecção pelo VIH-1 e 26 de pai com infecção pelo VIH-2, não foram contaminados. Em todos esses casos as mães eram seronegativas (Quadro XLIII).

Tipo de vírus	nº de pais infectados	nº de filhos*	nº de infectados
VIH-1 +vo	37	58	0
VIH-2 +vo	16	26	0
Total	53	84	0

* todos filhos de mães não infectadas

Quadro XLIII: rastreio de filhos de pais infectados

III - Aspectos clínicos

Dos 1.445 doentes estudados, 557 (39%) tinham SIDA, 145 (10%) doença sintomática definidora de CRS, estando os restantes 743 (51%) assintomáticos. Como se mostra no Quadro XLIV a incidência das formas de apresentação clínica da doença foi idêntica nos dois tipos de vírus.

	VIH-1		VIH-2		VIH-1+VIH-2		VIH não identificado		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
SIDA	516	38	39	40	1	-	1	-	557	39
CRS	134	10	11	11	-	-	-	-	145	10
ASS	694	52	47	49	2	-	-	-	743	51
Total	**1.344**	**100**	**97**	**100**	**3**	-	**1**	-	**1.445**	**100**

Quadro XLIV: formas de apresentação clínica da doença

III a - Infecção primária

Em 60 doentes em que foi possível apurar retrospectivamente a existência de infecção primária sintomática, a doença apresentou-se sob a forma de síndrome mononucleósica em 32 (53%), oito deles com exantema, síndrome febril aguda em 21 (35%), em cinco também com exantema, doença exantemática não febril em quatro (7%), meningite aguda em dois e meningoencefalite em um (Quadro XLV). Úlceras orais foram observadas em cinco doentes, candidíase oral em dois, tendo um deles esofagite, e leucoplasia oral um outro. Em cinco doentes verificou-se emagrecimento superior a 10% do peso corporal.

Forma clínica	n	%
Síndrome mononucleósica*	32	53
Síndrome febril aguda**	21	35
Doença exantemática não febril	4	7
Meningite aguda	2	3
Meningoencefalite	1	2
Total	**60**	**100**

* oito com exantema; ** cinco com exantema

Quadro XLV: formas de apresentação clínica da primo-infecção

Cinquenta e quatro (90%) doentes estavam infectados pelo VIH-1 e seis (10%) pelo VIH-2. As idades destes doentes variaram entre 12-59 anos (x: 29,3±9,4); 43 (72%) eram do sexo masculino e 17 (28%) do sexo feminino. O risco apurado foi a toxicodependência em 28 (47%), a heterossexualidade em 20 (33%), a homossexualidade em sete (12%), transfusional em três (5%) e hemofilia em um; num doente não foi esclarecido o risco de aquisição (Quadro XLVI).

Risco	n	%
Toxicómano	28	47,0
Heterossexual	20	33,0
Homossexual	7	12,0
Transfundido	3	5,0
Hemofílico	1	1,5
Desconhecido	1	1,5
Total	**60**	**100**

Quadro XLVI: infecção primária sintomática em função do risco de contágio

A quantificação da viremia, efectuada em 14 doentes com o diagnóstico de infecção estabelecido um a 10 meses após o contágio, variou entre 15.748-750.000 cópias/ml, conforme se mostra no Quadro XLVII. Nesse mesmo momento a contagem de linfócitos T CD4+ variou, nesses doentes, entre 237-1.027/mmc. Cite-se que o valor

máximo da viremia, determinada pela pesquisa do ARN do VIH-1, é referido em >750.000 cópias/ml.

	Variação	Média/SD	Mediana
Linfócitos T CD4+/mmc	237-1.027	596±223	593
ARN-VIH1 (logs)	4,2-5.9	5,1±3.9	4,8
ARN-VIH1 (cópias/ml)	15.748->750.000	128.088±7.910	64.272

Quadro XLVII: estudo virológico e imunológico em 14 doentes com infecção primária

III b - Complexo Relacionado com a SIDA

Até completar o estudo, 145 (10%) doentes desenvolveram doença sintomática característica de CRS. Em 46 (32%) doentes esse diagnóstico coincidiu com o da infecção pelo VIH: 42 estavam infectados pelo VIH-1 e quatro pelo VIH-2. Nos restantes 99 (68%) doentes foi possível avaliar a duração do período assintomático. Esse período, determinado a partir do momento do diagnóstico da infecção pelo VIH, variou entre 30-3.064 dias (x: 611±606), sendo nos 92 doentes infectados pelo VIH-1 de 30-3.064 dias (x: 590±603) e tendo nos sete infectados pelo VIH-2 variado entre 136 e 1.634 (x: 892±619).

Cento e trinta e quatro (92%) doentes estavam infectados pelo VIH-1 e 11 (8%) pelo VIH-2. As idades variaram entre 13-66 anos (x: 31,4±9,1), sendo 120 (83%) do sexo masculino e 25 (17%) do sexo feminino.

O risco de contágio apurado nos doentes com infecção pelo VIH-1 foi a toxicodependência em 97 (67%), a homo-bissexualidade em 22 (15%) e a heterossexualidade em 15 (10%); nos doentes infectados pelo VIH-2 a sexualidade com múltiplos parceiros foi referida por seis (4%) doentes, um deles bissexual, sendo as transfusões de sangue ou de derivados responsáveis por cinco (4%) casos, dois deles hemofílicos.

As manifestações diagnósticas, mostradas no Quadro XLVIII, foram a candidíase oral em 124 (86%) doentes, associada a *herpes zoster* em dois casos, *herpes zoster* em 18 (12%) e tuberculose pulmonar, diagnosticada antes de ser critério de SIDA, em três (2%) doentes.

Manifestação diagnóstica de CRS	VIH-1	VIH-2
Candidíase oral	113	9
Candidíase oral+zona	2	
Zona	16	2
Tuberculose pulmonar	3	-
Total	**134**	**11**

Quadro XLVIII: manifestações diagnósticas de CRS

Faleceram 19 doentes entre 4-1.245 dias (x: 517±452) após o diagnóstico de CRS: 16 estavam infectados pelo VIH-1, tendo esse período variado entre 9-1.245 (x: 507±461), e nos três com infecção pelo VIH-2 esse tempo foi respectivamente de quatro, 840 e 864 dias.

A contagem de linfócitos T CD4+ no momento do diagnóstico do CRS, efectuada em 134 (92%) doentes, variou entre 2-973/mmc (x: 355±222). Em 35 (26%) doentes o número de linfócitos era inferior a 200/mmc (2-193; x: 99±67), tendo 67 (50%) valores entre 200 e 500 (210-492; x: 338±84) e 32 (24%) superior a 500/mmc (503-973; x: 671±121) (Quadro XLIX).

	Linfócitos T CD4+/mmc		
n	Linfócitos T CD4+/mmc	Variação	Média/SD
32	≥500	503-973	671±121
67	200≤ CD4+ <500	210-492	338±84
35	<200	2-193	99±67
134	-	2-973	355±222

Quadro XLIX: estudo imunológico em 134 doentes com CRS

Nos 125 doentes infectados pelo VIH-1 os linfócitos T CD4+ variaram entre 2-973 (x: 356±224) e nos infectados pelo VIH-2 entre 43-740 (x: 336±217) (Quadro L).

		Linfócitos T CD4+/mmc	
Tipo de vírus	n	Variação	Média/SD
VIH-1	125	2-973	356±224
VIH-2	9	43-740	336±217

Quadro L: estudo imunológico em 134 doentes com CRS em função do tipo de vírus

Outras infecções concomitantes foram a pneumonia bacteriana aguda em 14 doentes, abcessos cutâneos em três, endocardite estafilocócica e pielonefrite por *E. coli* em dois cada, sépsis e espondilodiscite por *Staph. aureus*, meningite pneumocócica e leucoplasia oral em um cada. Trombocitopenia sintomática foi diagnosticada em nove doentes.

III c - SIDA

A SIDA foi diagnosticada em 557 doentes, tendo esse diagnóstico coincidido com o da infecção pelo VIH em 224 (40%): 202 estavam infectados pelo VIH-1 e 22 pelo VIH-2 ($p=0.034$; teste do χ^2). Dos doentes infectados pelo VIH-1 eram toxicodependentes 101 (50%), heterossexuais 58 (29%), homo-bissexuais 35 (17%), transfundidos três, sendo o risco de transmissão desconhecido em cinco; nos doentes com infecção pelo VIH-2 em que o diagnóstico da infecção foi feito no momento do de SIDA, 15 (68%) eram heterossexuais e sete (32%) transfundidos.

As idades estavam compreendidas entre 9-75 anos (x: 33,5±10,0), sendo a idade média nos doentes com infecção pelo VIH-1 de 33 anos (9-75; x: 33,0±9,6) e de 41 anos (14-72; x: 40,7±12,5) nos doentes infectados pelo VIH-2.

A distribuição por sexos mostra-se no Quadro LI, notando-se que 445 (80%) doentes eram do sexo masculino e 112 (20%) do sexo feminino. Em toxicodependentes e em heterossexuais a distribuição sexual foi idêntica, registada em 78% e 74% dos doentes, tendo atingido proporção semelhante de doentes que contraíram a infecção por transfusão de sangue.

O VIH-1 foi responsável por 516 (93%) casos e o VIH-2 por 39 (7%); um doente estava

infectado pelos dois vírus, não tendo sido identificado o tipo de vírus num outro.

Os toxicodependentes contribuiram com 306 (55%) casos, seguindo-se os heterossexuais com 140 (25%) e os homo/bissexuais com 78 (14%); 27 (5%) casos ocorreram em doentes submetidos a tranfusões de sangue ou de seus derivados, não sendo identificado o risco de contágio em seis doentes (Quadro LI).

	Masculino		Feminino		Total
Risco	n	%	n	%	n (%)
Toxicómano	238	78	68	22	306 (55)
Heterossexual	104	74	36	26	140 (25)
Homo/bissexual	78	100	-	100	78 (14)
Transfundido	8	50	8	50	16 (3)
Hemofílico	11	100	-	-	11 (2)
Desconhecido	6	100	-	-	6 (1)
Total	**445**		**112**		**557 (100)**
%	**80**		**20**		**100**

Quadro LI: distribuição por sexo e por risco dos doentes com SIDA

A evolução anual da SIDA teve idêntica progressão à da infecção pelo VIH, afectando predominantemente os toxicodependentes e os doentes infectados pelo VIH-1, conforme se ilustra no Quadros LII e LIII e nas Figuras 15 e 16.

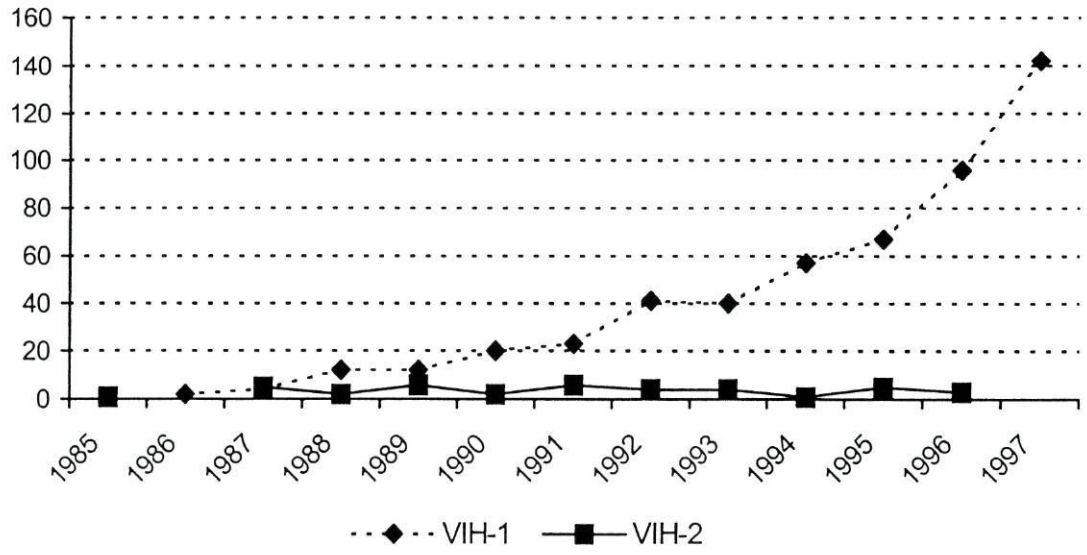
Ano	Total	Toxicómano	Heterossexual	Homo/bissexual	Hemofilico	Transfundido
1985	-	-	-	-	-	-
1986	2	-	1	1	-	-
1987	4	-	2	-	2	-
1988	12	2	3	5	2	-
1989	12	3	4	4	1	-
1990	20	4	9	6	-	1
1991	23	12	5	5	-	1
1992	41	19	8	11	1	1
1993	40	18	12	10	-	-
1994	57	32	15	9	-	1
1995	67	38	19	9	-	-
1996	96	64	21	8	-	1
1997	142	114	16	10	-	-
Total*	**516**	**306**	**115**	**78**	**6**	**5**

* Risco não apurado em seis doentes

Quadro LII: evolução anual dos casos de SIDA por VIH-1 e por risco de transmissão

Ano	Total	Heterossexual	Transfundido	Hemofilico
1985	1	-	-	1
1986	-	-	-	-
1987	5	5	-	-
1988	2	2	-	-
1989	6	3	2	1
1990	2	1	1	-
1991	6	3	2	1
1992	4	1	3	-
1993	4	2	2	-
1994	1	1	-	-
1995	5	4	1	-
1996	3	3	-	-
1997	-	-	-	-
Total	**39**	**25**	**11**	**3**

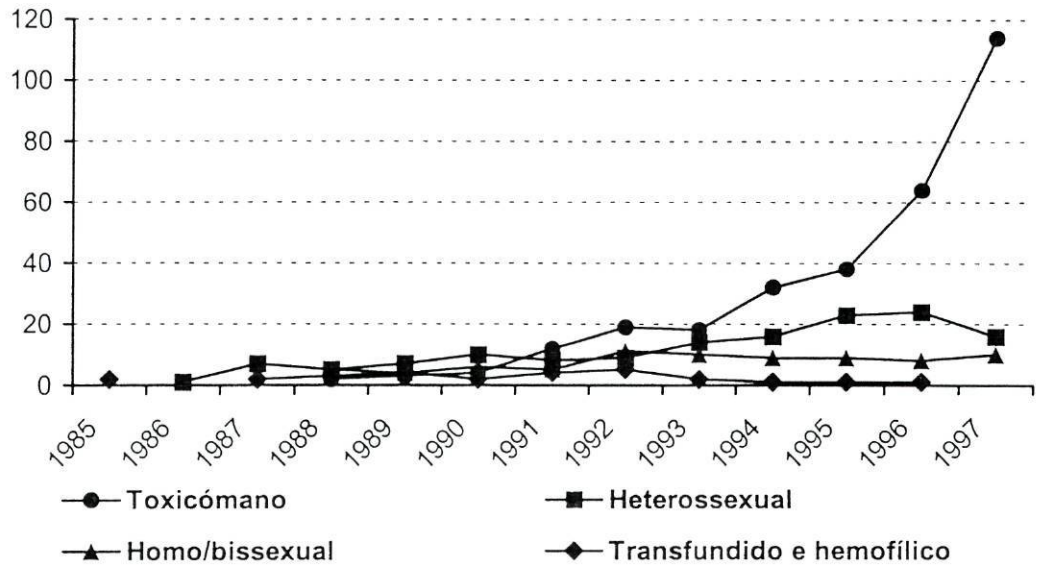
Quadro LIII: evolução anual dos casos de SIDA por VIH-2 e por risco de transmissão



VIH-1	-	2	4	12	12	20	23	41	40	57	67	96	142
VIH-2	1	-	5	2	6	2	6	4	4	1	5	3	-

Tipo de vírus não identificado e co-infecção pelos dois vírus em um doente cada

Figura 15: evolução anual dos casos de SIDA por tipo de vírus



Risco desconhecido em 6 doentes infectados pelo VIH-1

Figura 16: evolução dos casos de SIDA por ano de diagnóstico e risco de contágio

Evolução rápida para SIDA, dois a cinco anos após o contágio, foi verificada em 25 (5%) de 517 doentes com SIDA, nos quais estava documentada serologia negativa prévia. Nos Quadros LIV e LV mostram-se o número de casos de acordo com o tempo de evolução da doença até à fase sintomática e consoante o grupo de risco, infecções oportunistas diagnósticas e número de linfócitos T CD4+ nesse momento.

Evolução (anos)	nº casos	TP	TEP	CE	Toxo	SE	SK	Linf T CD4+
1-2	6	1	3	1	-	-	1	5-537(249,0±213,4)
2-3	5	2	2	1	-	-	-	25-411(122,6±162,4)
3-4	5	2	2	1	-	-	-	15-303(103,8±122,9)
4-5	9	4	2	1	1	1	-	7-719(125,3±225,9)
Total	**25**	**9**	**9**	**4**	**1**	**1**	**1**	-

TP: tuberculose pulmonar; TEP: tuberculose extra-pulmonar, CE: candidíase esofágica; Toxo: toxoplasmose cerebral; SE: síndrome de emaciação; SK: sarcoma de Kaposi

Quadro LIV: evolução rápida para SIDA e doenças oportunistas de apresentação da síndrome

Em 18 (72%) doentes a tuberculose foi a manifestação inaugural da síndrome e ocorreu com valores médios de linfócitos T CD4 inferiores a 250/mmc. A toxicodependência foi observada em 21 (84%) doentes.

Risco	Duração da doença até SIDA				
	1-2 anos	2-3 anos	3-4 anos	4-5 anos	**Total**
Toxicodependência	5	4	4	8	**21**
Heterossexualidade	-	-	-	1	**1**
Bissexualidade	1	1	1	-	**3**
Total	**6**	**5**	**5**	**9**	**25**

Quadro LV: evolução rápida para SIDA por risco de transmissão

Doença não progressiva, definida pela ausência de manifestações clínicas e normalidade e/ou estabilidade dos linfócitos TCD4+ por período superior a 10 anos, foi verificada em 10 (9%) de um total de 110 doentes. Todos estavam infectados pelo VIH-2, tendo o contágio ocorrido antes de 1985. No momento do diagnóstico as suas idades variaram

entre 16-54 anos (x=25,6±12,0), sendo cinco (50%) doentes do sexo masculino.

Nove (90%) doentes adquiriram a infecção por transfusão sanguínea ocorrida na infância (2-11 anos; x: 4,6±3,3) em sete e, nos restantes dois, na idade adulta (24 e 31 anos). Duas das crianças desenvolveram síndrome febril exantemática e síndrome mononucleósica nas semanas seguintes à transfusão, aspectos clínicos sugestivos de primo-infecção. Nestes casos, a duração da infecção foi estimada pela demonstração de transfusão de sangue contaminado em oito doentes e, num outro, não havia outro risco que uma transfusão em África, incluindo ausência de infecção no conjuge e nos seus dois filhos, um deles nascido após o contágio.

O outro caso foi verificado numa mulher, conjuge de hemofílico infectado pelo VIH-2, contaminada por via sexual e com diagnóstico confirmado em 1985.

Todos os doentes permaneceram assintomáticos 11-30 anos (x: 17,0±5,3) após a aquisição ou o diagnóstico da infecção. A contagem de linfócitos T CD4+/mmc mostra-se no Quadro LVI, verificando-se que, apesar da longa evolução da doença, os linfócitos T CD4+ se mantiveram estáveis e com valores médios superiores a 500/mmc.

Anos após a primo-infecção	**10-15**	**16-20**	**>20 anos**
	CD4+ (nº=4)	*CD4+(nº=5)*	*CD4+(nº=1)*
Variação linfócitos CD4+	426-1130	490-980	489
(Média±SD)	(795±352)	(636±200)	

Quadro LVI: estudo imunológico em 10 doentes com doença não progressiva

A manifestação diagnóstica da SIDA foi a tuberculose em 231 (41%) doentes, a pneumonia por *P. carinii* em 78 (14%), a candidíase esofágica em 62 (11%), a toxoplasmose cerebral em 40 (7%), a meningite criptocócica em 31 (6%), a síndrome de emaciação em 21 (4%), a doença citomegálica em 13 (2%), a micobacteriose por *M. avium* complex em 10 (2%), a leucoplasia multifocal progressiva em 9 (2%), a septicemia por *Salmonella* spp. e a encefalopatia pelo VIH em sete (1%) cada, a criptosporidiose crónica em seis (1%), a pneumonia bacteriana recorrente em três, a isosporidiose crónica em dois e a histoplasmose cerebral em um. Em 36 (6%) doentes a neoplasia foi a forma de apresentação da síndrome, tendo o sarcoma de Kaposi sido

diagnóstico em 30 (5%) doentes, o linfoma hodgkiniano em cinco (1%) e o carcinoma invasivo do colo do útero em um (Quadro LVII).

A distribuição da patologia infecciosa mais comum por risco de contágio da infecção pelo VIH mostra que a tuberculose ocorreu em 172 (56%) dos 305 toxicodependentes, em 39 (28%) dos 140 heterossexuais e em 12 (15%) dos 78 homo-bissexuais, tendo os restantes casos surgido em cinco hemofílicos e em três doentes com risco não identificado; a pneumocistose em 23 (8%) toxicodependentes, 33 (24%) heterossexuais e 21 (27%) homo-bissexuais; a candidíase esofágica em 40 (13%) toxicómanos, 12 (9%) heterossexuais, sete (9%) homo-bissexuais; a toxoplasmose em 17 (6%) toxicómanos, 15 (11%) heterossexuais e seis (8%) homo-bissexuais e a criptococose meníngea em 12 (4%) toxicómanos, oito (6%) heterossexuais e seis (8%) homo-bissexuais; a micobacteriose por MAC ocorreu em oito (3%) toxicodependentes e nos doentes com comportamento sexual promíscuo em um (1%) cada (Quadro LVII).

O sarcoma de Kaposi foi observado em 16 (21%) homo-bissexuais, em nove (6%) heterossexuais, em três (1%) toxicodependentes e em dois (13%) transfundidos (Quadro LVII).

Manifestação diagnóstica	Toxicómano	Heterossexual	Homo/Bissexual	Transfundido	Hemofílico	Desconhecido	Total	%
Tuberculose*	172 (56%)	39 (28%)	12 (15%)	2 (13%)	3 (27%)	3 (50%)	**231**	41
Pneumocistose	23 (8%)	33 (24%)	21 (27%)	-	-	1 (17%)	**78**	14
Candidíase esofágica	40 (13%)	12 (9%9	7 (9%)	3 (19%)	-	-	**62**	11
Toxoplasmose cerebral	17 (6%)	15 (11%)	6 (8%)	-	2 (18%)	-	**40**	7
Criptococose meníngea	12 (4%)	8 (6%)	6 (8%)	1 (6%)	3 (27%)	-	**31**	6
Síndrome de emaciação	11 (4%)	5 (4%)	3 (4%)	1 (6%)	1 (9%)	-	**21**	4
Doença citomegálica	3 (<1%)	4 (3%)	3 (4%)	2 (13%)	1 (9%)	-	**13**	2
Micobacteriose por MAC	8 (3%)	1 (<1%)	1 (1%)	-	-	-	**10**	2
Leucoencefaloptia multifocal progressiva	4 (1%)	2 (1%)	-	1 (6%)	1 (9%)	2 (33%)	**9**	2
Septicemia por *Salmonella* spp.	5 (1%)	2 (1%)	-	-	-	-	**7**	1
Encefalopatia	1 (<1%)	3 (2%)	-	3 (19%)	-	-	**7**	1
Criptosporidiose crónica	1 (<1%)	4 (3%)	1	-	-	-	**6**	1
Pneumonia bacteriana	2 (<1%)	-	-	1 (6%)	-	-	**3**	<1
Isosporidiose	-	1 (<1%)	1 (1%)	-	-	-	**2**	<1
Histoplasmose cerebral	-	-	1 (1%)	-	-	-	**1**	<1
Sarcoma de Kaposi	3 (<1%)	9 (6%)	16 (21%)	2 (13%)	-	-	**30**	5
Linfoma não hodgkiniano	3 (<1%)	2 (1%)	-	-	-	-	**5**	1
Carcinoma invasivo do colo do útero	1 (<1%)	-	-	-	-	-	**1**	<1
Total	**306**	**140**	**78**	**16**	**11**	**6**	**557**	100

* apenas a partir de Janeiro de 1993 se inclui a tuberculose pulmonar no diagnóstico de SIDA

Quadro LVII: manifestações diagnósticas de SIDA por comportamento de risco

No Quadro LVIII mostra-se a relação da doença oportunista que definiu a síndrome e o tipo de vírus. Nos doentes com infecção pelo VIH-1 a tuberculose ocorreu em 220 (43%) doentes, seguida da pneumocistose em 76 (15%), candidíase esofágica em 60 (12%), toxoplasmose cerebral em 35 (7%) e criptococose meningea em 26 (5%); as outras entidades ocorreram em <3% dos doentes. Na infecção pelo VIH-2 a tuberculose foi a apresentação da SIDA em 10 (26%) doentes, seguida da toxoplasmose cerebral em cinco (13%), criptococose meníngea e encefalopatia em quatro (10%) cada, e leucoencefalopatia multifocal progressiva e síndrome de emaciação em três (8%) cada; as restantes situações clínicas surgiram em <5% dos casos. O sarcoma de Kaposi foi a neoplasia mais comum, sendo diagnosticado em 27 (5%) doentes com infecção pelo VIH-2 e em três (8%) doentes infectados pelo VIH-2. O reduzido número de casos de infecção pelo VIH-2 não permite tirar conclusões com significado estatístico sobre a diferente incidência dessas patologias nos dois tipos de doença.

Manifestação diagnóstica	**VIH1**	**VIH2**	**VIH1+2**	**VIH desc**	**Total**	**%**
Tuberculose*	220 (43%)	10 (26%)	1	-	**231**	**41**
Pneumocistose	76 (15%)	2 (5%)	-	-	**78**	**14**
Candidíase esofágica	60 (12)	2 (5%)	-	-	**62**	**11**
Toxoplasmose cerebral	35 (7%)	5 (13%)	-	-	**40**	**7**
Criptococose meníngea	26 (5%)	4 (10%)	-	1	**31**	**6**
Síndrome de emaciação	18 (3%)	3 (8%)	-	-	**21**	**4**
Doença citomegálica	11 (2%)	2 (5%)	-	-	**13**	**2**
Micobacteriose por MAC	10 (2%)	-	-	-	**10**	**2**
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	6 (1%)	3 (8%)	-	-	**9**	**2**
Septicemia por *Salmonella* spp	7 (1%)	-	-	-	**7**	**1**
Encefalopatia	3 (<1%)	4 (10%)	-	-	**7**	**1**
Criptosporidiose crónica	6 (1%)	-	-	-	**6**	**1**
Pneumonia bacteriana aguda	2 (<1%)	1 (3%)	-	-	**3**	**<1**
Isosporidiose crónica	2 (<1%)	-	-	-	**2**	**<1**
Histoplasmose cerebral	1 (<1%)	-	-	-	**1**	**<1**
Sarcoma de Kaposi	27 (5%)	3 (8%)	-	-	**30**	**5**
Linfoma não hodgkiniano	5 (<1%)	-	-	-	**5**	**1**
Carcinoma invasivo da colo do útero	1 (<1%)	-	-	-	**1**	**<1**
Total	**516**	**39**	**1**	**1**	**557**	**100**

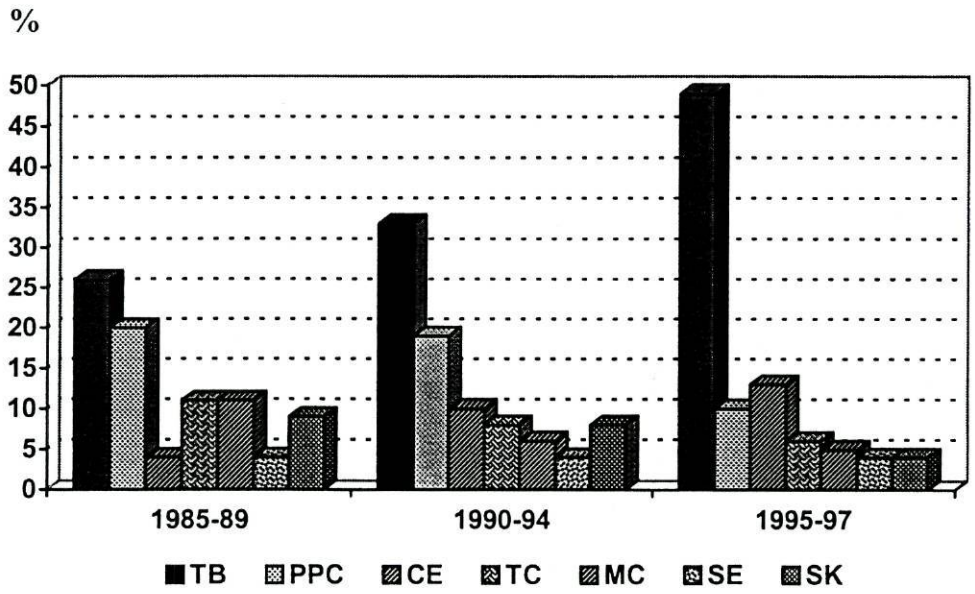
* apenas a partir de Janeiro de 1993 se inclui a tuberculose pulmonar no diagnóstico de SIDA

Quadro LVIII: manifestação diagnóstica de SIDA e sua relação com o tipo de vírus

A manifestação diagnóstica de SIDA ao longo dos anos do estudo sofreu variações na incidência, com um aumento substancial do número de casos de tuberculose, conforme se mostra no Quadro LIX e Figura 17, aumento em parte devido à inclusão da tuberculose pulmonar na lista das doenças definidoras da síndrome. A tuberculose foi sempre a primeira manifestação diagnóstica, com 12 (26%) casos no primeiro quinquénio, 66 (33%) no segundo e 153 (49%) no triénio 1995-1997; a incidência das restantes doenças oportunistas manteve-se estável ou mostrou tendência decrescente.

Infecção ou neoplasia	**Período**							
	1985 / 1989		1990 / 1994		1995 / 1997		**Total**	
Tuberculose	12	26%	66	33%	153	49%	**231**	**41**
Pneumocistose	9	20%	38	19%	31	10%	**78**	**14**
Candidíase esofágica	2	4%	20	10%	40	13%	**62**	**11**
Toxoplasmose cerebral	5	11%	16	8%	19	6%	**40**	**7**
Criptococose meníngea	5	11%	11	6%	15	5%	**31**	**6**
Síndrome de emaciação	2	4%	7	4%	12	4%	**21**	**4**
Doença citomegálica	-		8	4%	5	2%	13	2
Micobacteriose por MAC	-		2	1%	8	3%	**10**	**2**
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	2	4%	3	2%	4	1%	9	2
Septicemia por *Salmonella* spp	-		4	2%	3	1%	7	1
Encefalopatia pelo VIH	2	4%	3	2%	2	<1%	7	1
Criptosporidiose crónica	2	4%	2	1%	2	<1%	6	1
Pneumonia bacteriana aguda	-		2	1%	1	<1%	3	<1
Isosporidiose crónica	-		-		2	<1%	2	<1
Histoplasmose cerebral	1	2%	-		-		1	<1
Sarcoma de Kaposi	4	9%	15	8%	11	4%	**30**	**5**
Linfoma não hodgkiniano	-		1	<1%	4	1%	5	1
Carcinoma invasivo do colo do útero	-		-		1	<1%	1	<1
Total	**46**		**198**		**313**		557	100

Quadro LIX: doenças oportunistas diagnósticas de SIDA em adultos e adolescentes, entre 1985-1997



TB: tuberculose*; PPC: pneumonia por P. carinii; CE: candidíase esofágica; MC: meningite criptocócica; SE: síndrome de emaciação; SK: sarcoma de Kaposi
* apenas a partir de Janeiro de 1993 se inclui a tuberculose pulmonar no diagnóstico de SIDA

Figura 17: doenças oportunistas diagnósticas de SIDA em adultos e adolescentes, entre 1985-1997

As manifestações diagnósticas de SIDA e sua relação com o grau de imunossupressão no momento do diagnóstico e comportamento de risco foram estudadas em 1.000 doentes. Destes, 332 (33%) doentes desenvolveram a síndrome até Maio de 1996, tendo sido excluídos do estudo 35 doentes por não ter sido possível obter a contagem de linfócitos T CD4+. Dos 297 doentes avaliados, 233 (79%) eram do sexo masculino e as idades variaram entre 9 e 74 anos (x: 33±46). O vírus identificado foi o VIH-1 em 264 (89%) doentes, o VIH-2 em 32 (11%), tendo um doente co-infecção pelos dois vírus. O risco apurado foi toxicodependência em 124 (42%), heterossexualidade em 96 (32%), homo/bissexualidade em 55 (18%), transfusão em 11 (4%), hemofilia em oito (3%) e não identificado em três (1%). No Quadro LX mostram-se as manifestações diagnósticas de SIDA e a sua relação com a contagem de linfócitos T CD4+.

Manifestação diagnóstica	Doentes (%)	Linfócitos T CD4+/mmc	Risco dominante	%
Tuberculose extrapulmonar	60 (20)	95±123	Toxicómano	47
Tuberculose pulmonar	45 (15)	161±188	Toxicómano	76
Pneumocistose	44 (15)	42±92	Heterossexual	41
Candidíase esofágica	34 (11)	47±141	Toxicómano	50
Toxoplasmose cerebral	26 (9)	35±135	Heterossexual	46
Sarcoma de Kaposi	20 (7)	88±78	Homossexual	55
Criptococose	15 (5)	28±45	Toxicómano	33
Leuoencefalopatia multifocal progresiva	11 (4)	41±117	Heterossexual	36
Síndrome de emaciação	11 (4)	97±58	Heterossexual	36
Retinite por vírus citomegálico	10 (3)	51±79	Toxicómano	30
Infecção por *Mycobacterium avium*	5 (2)	5±65	Toxicómano	60
Septicemia por *Salmonella* spp.	5 (2)	67±112	Toxicómano	60
Criptosporidiose	4 (1)	29±97	Heterossexual	50
Outra	7 (2)	75±104	-	-

Quadro LX: manifestações diagnósticas de SIDA e grau de imunodepressão em 297 doentes

A tuberculose foi a infecção oportunista que definiu a SIDA em fase de menor imunossupressão e com maior ocorrência em toxicodependentes, enquanto a micobacteriose por MAC estabeleceu a síndrome em cinco doentes gravemente imunodeprimidos.

Outras infecções diagnosticadas em doentes com SIDA foram pneumonias bacterianas em 124 doentes, seguindo-se septicemias em 61, sendo em 25 devidas ao *Staph. aureus*, em 21 a espécies de *Salmonella* não *typhi*, em sete a *E. coli*, e ao *S. faecalis* e à *P. aeruginosa* em três cada, e à *K. pneumoniae* e ao *S. pyogenes* em um cada, endocardites em 16 doentes, sendo em 13 de etiologia estafilocócica, em dois devidas a *C. albicans* e em um a *P. aeruginosa*, e pielonefrite aguda em seis; kala-azar foi observado em nove doentes, aspergilose pulmonar em três e nocardiose pulmonar em um (Quadro LXI).

Tipo de infecção oportunista	nº
Pneumonia bacteriana	124
Septicemia	61
• *Staph. aureus*	25
• *Salmonella* spp	21
• *E. coli*	7
• *St. faecalis*	3
• *P. aeruginosa*	3
• *K. pneumoniae*	1
• *St. pyogenes* grupo A	1
Endocardite	16
Staph. aureus	13
C. albicans	2
P. aeruginosa	1
Pielonefrite aguda	6
Aspergilose pulmonar	3
Nocardiose pulmonar	1
Kala-azar	9

Quadro LXI: outras infecções nos doentes com SIDA

A maioria destas infecções, cuja incidência teve variações importantes, em consonância com os riscos de aquisição da infecção pelo VIH, ocorreu em toxicodependentes, tendo-se registado 151 (69%) de um total de 220 episódios e sendo as mais frequentes pneumonias bacterianas em 86, septicemias em 42 e endocardites em 16; também o kala-azar foi mais comum nestes indivíduos, tendo sido observado em seis (67%) dos nove casos. Os restantes episódios surgiram em 42 (19%) heterossexuais, 16 (7%) homo-bissexuais, seis (3%) transfundidos e cinco (2%) hemofílicos (Quadro LXII).

Doença	Toxicómano	Heterossexual	Homo/Bissexual	Transfundido	Hemofílico	Total
Pneumonia bacteriana	86	22	7	5	4	124
Septicemia *Staph. aureus*	23	2	-	-	-	25
Septicemia *Salmonella* spp	14	4	3	-	-	21
Endocardite estafilocócica	13	-	-	-	-	13
Septicemia *E. coli*	-	2	4	-	1	7
Septicemia (outros agentes)	5*	3**	-	-	-	8
Pielonefrite aguda	-	3	2	1	-	6
Endocardite por *C. albicans*	2	-	-	-	-	2
Endocardite por *P. aeruginosa*	1	-	-	-	-	1
Kala-azar	6	3	-	-	-	9
Aspergilose pulmonar	1	2	-	-	-	3
Nocardiose pulmonar	-	1	-	-	-	1
Total	**151 (69%)**	**42 (19%)**	**16 (7%)**	**6 (3%)**	**5 (2%)**	**220 (100%)**

* *St. faecalis*: 2; *Ps aeruginosa*: 1; *K. pneumoniae*: 1; *St pyogenes* grupo A: 1; ** *Ps aeruginosa*: 2; *St. faecalis*: 1

Quadro LXII: outras infecções nos doentes com SIDA por comportamento de risco

A evolução das principais doenças oportunistas entre 1985 e 1997 é mostrada no Quadro LXIII.

No decurso clínico as doenças infecciosas mais frequentes foram a tuberculose em 296 doentes, as pneumonias bacterianas em 124, a candidíase esofágica em 101, a pneumocistose em 98, a encefalite toxoplásmica em 87, a doença citomegálica em 78, a micobacteriose por *M. avium* complex em 53, a criptococose meníngea em 51, a septicemia estafilocócica em 38, tendo 13 focalização endocárdica, a criptosporidiose crónica em 28 e a septicemia por *Salmonella* spp. em 21; observaram-se ainda dois casos de isosporidiose crónica e num doente regressado da América do Sul histoplasmose cerebral. A encefalopatia pelo VIH e a síndrome de emaciação foram registadas em 27 doentes cada, e patologia oncológica foi observada em 70 doentes.

Infecção ou neoplasia	Período						
	1985 / 1989		1990 / 1994		1995 / 1997		Total
	n	%	n	%	n	%	n
Tuberculose	17	6	93	31	186	63	**296**
Pneumonia bacteriana	18	14	26	21	80	65	**124**
Candidíase esofágica	5	5	39	39	57	56	**101**
Pneumonia por *P. carinii*	15	15	47	48	36	37	**98**
Toxoplasmose cerebral	15	17	38	44	34	39	**87**
Doença citomegálica	14	18	43	55	21	27	**78**
Micobacteriose por MAC	5	9	29	55	19	36	**53**
Criptococose meníngea	8	16	20	39	23	45	**51**
Septicemia/Endocardite estafilocócica*	-	-	-	-	38	100	**38**
Criptosporidiose crónica	11	39	9	32	8	29	**28**
Encefalopatia pelo VIH	8	30	16	59	3	11	**27**
Síndrome de emaciação	2	7	10	37	15	56	**27**
Septicemia por *Salmonella* spp	1	5	8	38	12	57	**21**
Isosporidiose crónica	1	33	-	-	2	67	**3**
Histoplasmose cerebral	1	100	-	-	-	-	**1**
Sarcoma de Kaposi	6	13	19	42	20	45	**45**
Linfoma não hodgkiniano	-	-	4	40	6	60	**10**
Doença de Hodgkin	1	20	3	60	1	20	**5**
Adenocarcinoma gástrico	-	-	-	-	2	100	**2**
Mieloma múltiplo	-	-	-	-	1	100	**1**
Carcinoma do colo do útero	-	-	-	-	4	100	**4**
Carcinoma embrionário do testículo	-	-	-	-	1	100	**1**
Adenocarcinoma do cólon	-	-	-	-	1	100	**1**
Adenocarcinoma pulmonar	-	-	-	-	1	100	**1**
Total	**128**	**11**	**404**	**37**	**571**	**52**	**1103**

* septicemia: 25; endocardite: 13

Quadro LXIII: doenças oportunistas observadas nos adultos e adolescentes com SIDA, entre 1985 - 1997

A evolução por quinquénios revela a incidência crescente do número de casos de tuberculose, variando entre 17 no período de 1985-1989 a 186 no triénio de 1995-1997, correspondendo a um aumento de 82% no segundo quinquénio e de 50% nos últimos

três anos. A pneumonia bacteriana teve um aumento de 31% e de 68% nos mesmos períodos, a candidíase esofágica de 87% e 32%, verificando-se a ocorrência da septicemia estafilocócica no triénio de 1995-1997 associada à toxicodependência. A incidência das outras doenças infecciosas manteve-se estável ou com tendência decrescente (Quadro LXIII; Figura 18).

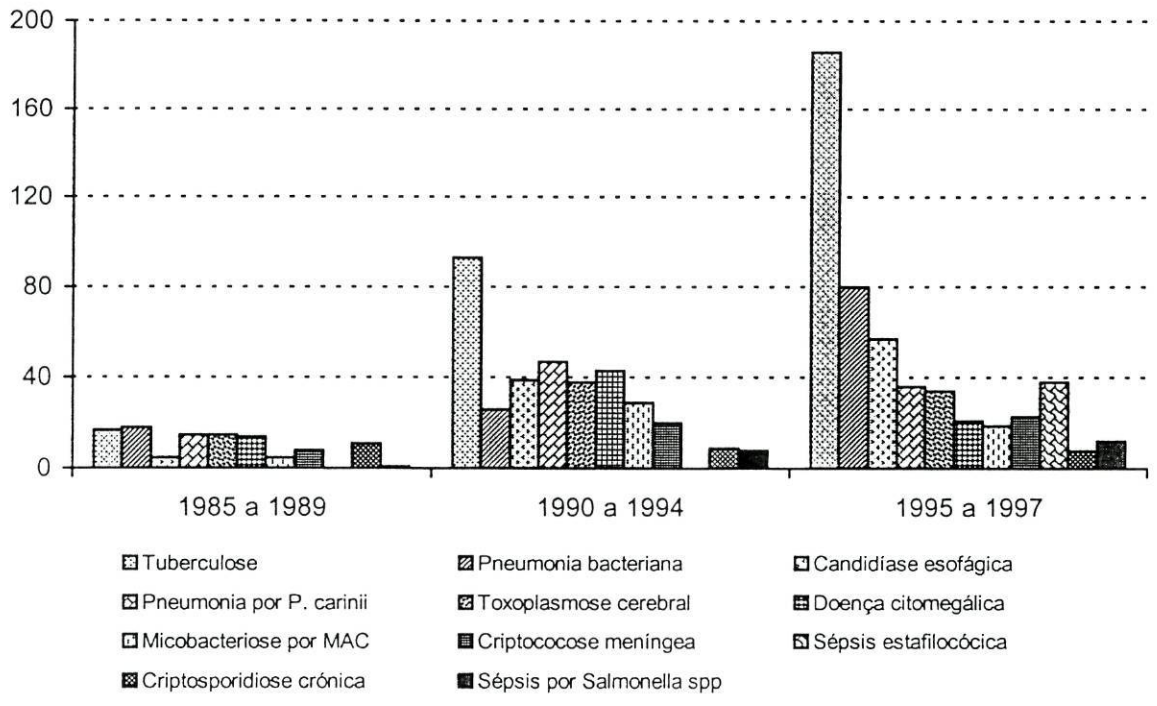


Figura 18: doenças oportunistas observadas nos adultos e adolescentes com SIDA, entre 1985 e 1997

Foram observadas 70 neoplasias, sendo 45 casos de sarcoma de Kaposi e 25 outros tumores, estes diagnosticados em 24 doentes. Um destes doentes apresentou, com intervalo de um ano, duas neoplasias: linfoma não hodgkiniano e adenocarcinoma gástrico (Quadro LXIV). Todos eram caucasóides, sendo 54 (78%) do sexo masculino e 15 (22%) do sexo feminino. As idades variaram entre 14-65 anos (x=35.8± 10.6).

Neoplasia	n
Sarcoma de Kaposi	45
Linfoma não hodgkiniano	10
Linfoma de Hodgkin	5
Mieloma múltiplo	1
Carcinoma do colo do útero	4
Carcinoma embrionário do testículo	1
Adenocarcinoma gástrico	2
Adenocarcinoma do cólon	1
Adenocarcinoma pulmonar	1
Total	**70**

Quadro LXIV: neoplasias nos doentes com SIDA

O diagnóstico de sarcoma de Kaposi foi estabelecido em 45 casos. A distribuição da neoplasia por ano de diagnóstico revelou a ocorrência de sete (15%) casos no primeiro quinquénio do estudo, 22 (49%) no segundo e 16 (36%) entre 1995 e 1997 (Quadro LXV).

Anos	Doentes com SK	
	n	%
1985-1989	7	15
1990-1994	22	49
1995-1997	16	36
Total	**45**	**100**

Quadro LXV: sarcoma de Kaposi por ano de diagnóstico

Os doentes tinham idades entre 14-62 anos (x: 35,3±9,7), sendo 41 (91%) do sexo masculino e quatro (9%) do sexo feminino. O tipo de vírus foi o VIH-1 em 40 (89%) doentes e o VIH-2 em cinco (11%).

O risco apurado foi a homo-bissexualidade em 19 (42%) casos, seguindo-se a heterossexualidade em 12 (27%) e a toxicodependência em 10 (22%); a transfusão de sangue foi o modo de transmissão do vírus em três doentes, não tendo sido identificado

risco de contágio em um.

A forma de apresentação clínica foi cutâneo-mucosa (oral e/ou conjuntival) em 27 (60%) doentes, tendo nove (20%) destes localização visceral: cinco pulmonar, dois gástrico, um esofágico e um outro laríngeo; 12 (27%) doentes tinham atingimento cutâneo, dois (4%) pulmonar e gástrico concomitante, um gástrico, um hepático, um ganglionar e um da mucosa oral (Quadro LXVI).

Forma de apresentação	**n**	**%**
Cutâneo-mucosa	27	60
Com atingimento pulmonar	5	
Com atingimento gástrico	2	
Com atingimento esofágico	1	
Com atingimento laríngeo	1	
Cutânea	12	27
Pulmonar e gástrica	2	5
Gástrica	1	2
Hepática	1	2
Ganglionar	1	2
Oral	1	2
Total	**45**	**100**

Quadro LXVI: sarcoma de Kaposi - forma de apresentação clínica

O sarcoma de Kaposi foi a manifestação diagnóstica de SIDA em 30 (67%) doentes, tendo nos restantes 15 (33%) surgido após estabelecida a síndrome. Nestes casos, o diagnóstico definidor foi a tuberculose e a candidíase esofágica em cinco cada, e a pneumonia por *P. carinii*, a toxoplasmose cerebral, a meningite criptocócica, a leucoencefalopatia multifocal progressiva e a síndrome de emaciação em um cada.

Em 35 (78%) doentes havia história de candidíase oral ou de outra doença oportunista ou de sintomas B - febre, sudação nocturna, emagrecimento e diarreia crónica.

Todos os doentes estavam anérgicos e a média dos linfócitos T CD4+ em 44 dos doentes foi de 82/mmc (7-337; x: 81,7±80,1); quatro doentes tinham linfócitos T CD4+ >200/mmc (204-337; x: 286,7±57,6). Em 14 doentes a viremia no momento do diagnóstico do tumor variou entre 518 e 1.320.836 cópias/ml (x: 283.955±376.745).

Faleceram 35 (78%) doentes, incluindo três em que o diagnóstico foi feito por estudo necrópsico e por exame histológico de fragmento de tecido hepático. A morte surgiu após um seguimento que variou entre três dias e 50 meses (x: 15,3±15,0 meses). Nove (20%) doentes continuam em tratamento entre 12 e 35 meses (x: 18,1±8,5 meses) e um (2%) abandonou a consulta após quatro meses de seguimento médico.

As outras 25 neoplasias foram observadas em 24 (1,6%) doentes com idades entre 20 e 65 anos (x: 36,1± 12,5), sendo 14 (58%) do sexo masculino e 10 (42%) do feminino.

Dezanove (79%) doentes estavam infectados pelo VIH-1 e cinco (21%) pelo VIH-2. Doze (50%) contraíram a infecção por via sexual, sendo nove heterossexuais e três cônjuges de indivíduos infectados. Dos 12 (50%) doentes contaminados por via sanguínea, 10 eram toxicodependentes e dois tinham sido submetidos a transfusões de sangue.

No momento do diagnóstico da neoplasia 17 (68%) doentes estavam assintomáticos, três (12%) tinham candidíase oral e cinco (20%) SIDA, tendo sido este diagnóstico baseado na ocorrência de tuberculose miliar, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, candidíase esofágica, toxoplasmose cerebral e, no doente em quem foi diagnosticada o segundo tumor, linfoma não hodgkiniano. A neoplasia foi critério definidor de SIDA em oito (33%) doentes.

Das 25 neoplasias, 16 (64%) pertenciam ao sistema hemolinfopoiético, compreendendo 10 linfomas não-hodgkinianos, cinco doenças de Hodgkin e um mieloma múltiplo, quatro (16%) atingiam o tracto genital feminino, três (12%) o aparelho digestivo, uma o aparelho respiratório e outra o aparelho genital masculino (Quadro LXVII).

Neoplasia	n	%
Linfomas não hodgkinianos	10	40
Cerebral	*4*	-
Gástrico	*2*	-
Disseminado	*2*	-
Gengival	*1*	-
Nasofaríngeo	*1*	-
Doença de Hodgkin	5	20
Adenocarcinoma do colo uterino	4	16
In situ	*3*	-
Invasivo	*1*	-
Adenocarcinoma gástrico	2	8
Adenocarcinoma do cólon	1	4
Adenocarcinoma pulmonar	1	4
Carcinoma embrionário do testículo	1	4
Mieloma múltiplo	1	4
Total	**25**	**100**

Quadro LXVII: outras neoplasias nos doentes com SIDA

Os linfomas tinham localização cerebral em quatro doentes, gástrica em dois, gengival e nasofaríngeo em um cada, e formas disseminadas em dois. Os linfomas cerebrais, gengival e nasofaríngeo apresentaram-se como doença localizada; os restantes doentes encontravam-se todos no estadio IV B. A contagem de linfócitos T CD4+, efectuada em nove doentes, foi de 160,1±96,0/mmc (var: 8-337) (Quadro LXVIII). Em quatro doentes foi feita a quantificação da viremia, tendo variado entre <200 e >750000 cópias/ml (x: 201.822±365.903). Um linfoma cerebral ocorreu num doente submetido a tratamento antirretrovírico com uma associação de dois inibidores da transcriptase reversa e um inibidor da protease, encontrando-se no momento do diagnóstico com supressão virológica.

Neoplasia	n	Linfócitos T CD4
Linfoma não hodgkiniano	9	8-337 (x: 160,1±96,0)
Doença de Hodgkin	5	68-393 (x: 226,4±163,7)
Adenocarcinoma do colo uterino	4	1-988 (x: 340,0±447,5)
Adenocarcinoma gástrico	2	112-278
Adenocarcinoma do cólon	1	346
Adenocarcinoma pulmonar	1	963
Carcinoma embrionário do testículo	1	284
Mieloma múltiplo	1	314

Quadro LXVIII: outras neoplasias - estudo imunológico e virológico

A doença de Hodgkin foi diagnosticada em cinco (23%) doentes do sexo masculino. Todos apresentavam um estadiamento IV B. Os linfócitos T CD4+ variaram entre 68-393/mmc (x: 226,4±163,7). A viremia, apenas efectuada num doente, foi de 156.800 cópias/ml.

O caso de mieloma múltiplo ocorreu num indivíduo heterossexual de 50 anos de idade, portador assintomático do VIH-1, com 314 linfócitos T CD4+/mmc.

Quatro carcinomas espinocelulares do colo uterino foram diagnosticados em exame de rastreio em quatro doentes com idades entre 22 e 42 anos (x: 31,0±9,2), sendo três *in situ* e um carcinoma invasivo no estadio II-B. Três doentes tinham comportamento sexual com múltiplos parceiros. Infecções concomitantes pelos vírus papiloma humano e *Herpes simplex* tipo 2 foram detectadas em duas cada.

Os linfócitos T CD4+ variaram entre 1 e 988/mmc (x: 340,0±447,5) e a carga vírica, realizada em três, variou entre 2.990 e 309.543 (x: 112.341±171.120).

No aparelho digestivo diagnosticaram-se três adenocarcinomas, dois gástricos e um cólico, em três doentes do sexo masculino, com 36, 49 e 61 anos de idade. Dois eram portadores assintomáticos do VIH-2, sendo um heterossexual e outro transfundido, e um outro, heterossexual e infectado pelo VIH-1, tinha SIDA. Este último, com o diagnóstico prévio de linfoma não hodgkiniano de localização gástrica, desenvolveu adenocarcinoma gástrico, confirmado por estudo histológico da biopsia de lesão visualizada por endoscopia de vigilância, ao fim de um ano de tratamento citostático. Os

linfócitos T CD4+ variaram entre 112 e 346/mmc.

Num doente do sexo masculino e com 47 anos de idade foi diagnosticado um adenocarcinoma pulmonar, após detecção de nódulo pulmonar em exame radiológico de rotina. Tratava-se de um portador assintomático do VIH-2, infectado por via sexual. A contagem de linfócitos T CD4+ era de 963/mmc. Num outro doente de 24 anos, toxicodependente e com infecção pelo VIH-1, foi diagnosticado carcinoma embrionário do testículo, com metastização ganglionar e pulmonar; tinha 284 linfócitos T CD4+/mmc e carga vírica de 117.579 cópias/ml.

As neoplasias ocorreram em doentes com avançada imunodepressão: em 23 os linfócitos T CD4+ eram inferiores a 400/mmc, tendo variado entre 1-393 (x: 194,5±121,8) (Quadro LXIX e Figura 19).

	Linfócitos T CD4+/mmc			
Neoplasia	<100	100-200	200-400	>400
Linfoma não hodgkiniano	2	5	2	
Linfoma de Hodgkin	2		3	
Carcinoma do colo uterino	2		1	1
Outros		1	4	1
Total	**6**	**6**	**10**	**2**

Quadro LXIX: outras neoplasias - estudo imunológico

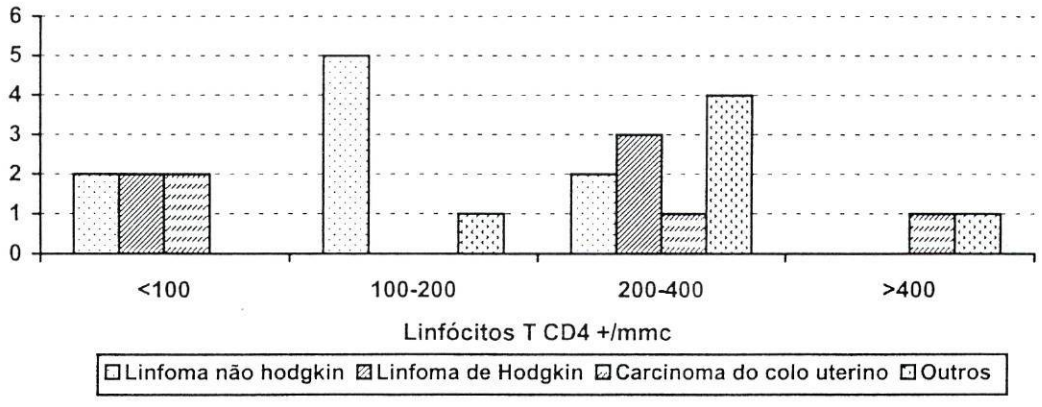


Figura 19: outras neoplasias - estudo imunológico

Durante o período do estudo 16/24 (66%) doentes faleceram em consequência da neoplasia, com sobrevidas que variaram entre 0 e 42 meses.

IV Evolução

O período assintomático da doença apenas pôde ser avaliado em 43 doentes infectados pelo VIH-2 em que foi presumido ou confirmado o momento do contágio: 16 doentes eram heterossexuais e 27 transfundidos (Quadro LXX). Os doentes com comportamento heterossexual de risco afirmaram ter tido relações sexuais com indígenas africanas num dado momento das suas vidas em África, não sendo apurado outro modo de contágio após o seu regresso a Portugal e terem contraído matrimónio. A duração da fase assintomática foi avaliada entre 11 e 29 anos (x: 21,1±5,7; mediana: 22). Nos indivíduos transfundidos foi possível a identificação da transfusão sanguínea contaminada e a data da sua administração, tornando assim possível avaliar com precisão a evolução da infecção. Nesses doentes a duração do período assintomático variou entre quatro e 31 anos (x: 14,9±5,9).

	n	Período assintomático (anos)
Heterossexuais	16	11-29; x:21.1+5.7
Transfundidos	27	4-31; x:14.9+5.9
Total	43	-

Quadro LXX: duração do período assintomático nos doentes com infecção pelo VIH-2

Em 22 doentes transfundidos a contagem de linfócitos T CD4 +/mmc decorridos vários anos após a transfusão mostra-se no Quadro LXXI.

Anos	0 - 5		6 - 10		11 - 15		16 - 20		>20	
	n	*CD4+*	*n*	*CD4+*	*n*	*CD4+*	*n*	*CD4+*	*n*	*CD4+*
Assintomático	-	-	4	203-1.025	6	266-1.632	2	539-848	1	481
CRS	-	-	1	150	-	-	1	617	-	-
SIDA	1	236	2	14-34	1	14	3	38-249	-	-

Quadro LXXI: estudo imunológico de doentes com infecção pelo VIH-2, anos após a transfusão de sangue

Cinco doentes submetidos a transfusões de sangue e um heterossexual faleceram antes do aparecimento das formas sintomáticas da doença por patologias não relacionadas com a infecção pelo VIH-2 entre nove e 28 anos (x: 13,5±7,3) após a contaminação pelo vírus. A contagem de linfócitos T CD4 um a três meses antes do falecimento variou entre 215 - 1288 células/mmc (x: 751,5±758,3). As causas de morte foram doença cardíaca em três, oncológica em dois e hemorragia cerebral num doente com tetralogia de Fallot (Quadro LXXII).

Doente	Risco Data nascimento	Contágio	Diagnóstico	Óbito	Período assintomático	Linf T CD4+
1	Heterossexual 09/09/1944	1967	1988	1995 adenocarcinoma gástrico	28 anos	279
2	Transfundido 04/06/1944	1984	1989	1994 doença cardíaca (ICC*)	10 anos	404
3	Transfundido 11/06/1950	1979	1993	1993 doença cardíaca (ICC)	14 anos	265
4	Transfundido 23/02/1931	1986	1993	1995 adenocarcinoma cólico	9 anos	215
5	Transfundido 17/05/1926	1987	1987	1996 doença cardíaca (ICC)	9 anos	288
6	Transfundido 16/12/1975	1986	1987	1997 hemorragia cerebral	11 anos	1.288

* ICC: insuficiência cardíaca congestiva

Quadro LXXII: infecção assintomática em doentes com infecção pelo VIH-2, falecidos por outras patologias

Evolução rápida para SIDA foi verificada em 25 (5%) de 517 doentes. Em todos havia serologia negativa prévia, surgindo a SIDA dois a cinco anos após o contágio. Nos Quadros LXXIII e LXXIV mostra-se o número de casos de acordo com o tempo de evolução da doença até à fase sintomática e consoante o grupo de risco, infecções oportunistas diagnósticas e número de linfócitos T CD4+ nesse momento. Todos estavam infectados pelo VIH-1.

Risco	Duração da doença até SIDA				
	1-2 anos	2-3 anos	3-4 anos	4-5 anos	**Total**
Toxicodependência	5	4	4	8	**21**
Heterossexualidade	-	-	-	1	**1**
Bissexualidade	1	1	1	-	**3**
Total	**6**	**5**	**5**	**9**	**25**

Quadro LXXIII: evolução da doença por grupo de risco nos doentes com infecção pelo VIH-1 e rápida progressão

Evolução (anos)	Nº casos	Manifestação diagnóstica						Linf T CD4+
		TP	TEP	CE	Toxo	SE	SK	Var (média±SD)
1-2	6	1	3	1	-	-	1	5-537(249,0±213,4)
2-3	5	2	2	1	-	-	-	25-411(122,6±162,4)
3-4	5	2	2	1	-	-	-	15-303(103,8±122,9)
4-5	9	4	2	1	1	1	-	7-719(125,3±225,9)

TP: tuberculose pulmonar; TEP: tuberculose extra-pulmonar, CE: candidíase esofágica; Toxo: toxoplasmose cerebral; SE: síndrome de emaciação; SK: sarcoma de Kaposi

Quadro LXXIV: evolução rápida da doença em doentes com infecção pelo VIH-1

Doença não progressiva, caracterizada por ausência de manifestações clínicas e a normalidade e/ou estabilidade dos linfócitos T CD4+ por período superior a 10 anos, foi observada em dez (9%) de um total de 110 doentes, em que o contágio ocorreu antes de 1985. Todos estavam infectados pelo VIH-2. No momento do diagnóstico as suas idades variaram entre 16-54 anos (x: 25,6±12,0), sendo cinco (50%) doentes do sexo masculino. Nove (90%) doentes adquiriram a infecção por transfusão sanguínea ocorrida na infância (2-11 anos; x: 4,6±3,3) em sete e, nos restantes dois, na idade adulta (24 e 31 anos). Nestes casos, a duração da infecção foi estimada pela demonstração de transfusão de sangue contaminado em oito doentes e, num outro, não havia outro risco senão uma transfusão em África. O outro caso foi verificado numa mulher, conjuge de hemofílico infectado pelo VIH-2, contaminada por via sexual.

Todos os doentes permaneceram assintomáticos 11-30 anos (x: 17,0±5,3) após a

aquisição ou o diagnóstico da infecção. A contagem de linfócitos T CD4+/mmc mostra-se no Quadro LXXV.

Anos após a infecção	10-15	16-20	>20
	n=4	n=5	n=1
Linfócitos T CD4+ /mmc (Média±SD)	426-1.130 (795±352)	490-980 (636±200)	489

Quadro LXXV: estudo imunológico na doença não progressiva - infecção pelo VIH-2

Dos doentes estudados até Dezembro de 1997 estão em tratamento 1.071 (74%), tendo falecido 374 (26%), dos quais 328 infectados pelo VIH-1 e 44 pelo VIH-2 (Quadro LXXVI).

	VIH-1		VIH-2		Co-infecção		VIH nid*		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Em tratamento	1.016	76	53	55	2	67	-	-	1.071	74
Falecidos	328	24	44	45	1	33	1	-	374	26
Total	**1.344**	**100**	**97**	**100**	**3**	**100**	**1**	**-**	**1.445**	**100**

* VIH nid: vírus não identificado

Quadro LXXVI: evolução da infecção

Dos doentes falecidos 330 (88%) tinham SIDA, 22 (6%) doença sintomática abrangida no conceito de CRS e 22 (6%) eram portadores assintomáticos do VIH.

Na avaliação da ocorrência da morte com o tipo de vírus verificou-se terem falecido 293 (57%) de 516 doentes com SIDA infectados pelo VIH-1 e 35 (90%) dos 39 infectados pelo VIH-2; os outros dois óbitos foram verificados em doentes hemofílicos, um co-infectado pelo dois vírus e no outro em que não foi possível a identificação do tipo de vírus. Na grande maioria dos doentes a causa de morte foi a infecção oportunista.

Em 17 doentes, todos infectados pelo VIH-1, a morte ocorreu nas primeiras 24 horas após a admissão hospitalar. Nos restantes, a sobrevida média após o diagnóstico de SIDA foi de 13,6 meses (0,1-90,4; x: 13,6±15,2 meses), tendo sido de 13 meses (0,1-

68,0; x: 13,0±14,2 meses) nos 276 doentes infectados pelo VIH-1 e de 19 meses nos 35 doentes com infecção pelo VIH-2 (0,1-90,4; x: 19,0±22,3 meses).

Dos 22 doentes assintomáticos falecidos, 16 (73%) estavam infectados pelo VIH-1, sendo 13 toxicodependentes, dois heterossexuais e um homossexual, e seis (17%) pelo VIH-2, cinco tinham contraído a infecção por transfusões de sangue e um era conjuge de doente infectado por esse vírus. As causas de morte nos doentes com infecção pelo VIH-1 foram a sépsis em sete, sendo por *Staphylococcus aureus* em cinco, por *Streptococcus pneumoniae* e por *Salmonella* não *typhi* em um cada, endocardite em três, sendo em dois por *Staphylococcus aureus* e em um por *Candida albicans*, acidente de viação em dois, hepatite B fulminante, cirrose hepática associada aos vírus da hepatie B, C e ao álcool, mieloma múltiplo e *overdose* em um cada. Dos doentes infectados pelo VIH-2, três faleceram por insuficiência cardíaca congestiva, dois por patologia tumoral e um doente, com tetralogia de Fallot, faleceu por hemorragia cerebral.

Dos 22 doentes com complexo relacionado com SIDA, 19 estavam infectados pelo VIH-1 e três pelo VIH-2. Em nove doentes o diagnóstico de CRS coincidiu com o da infecção pelo VIH.

Dos doentes com infecção pelo VIH-1, 11 toxicómanos, quatro heterossexuais e quatro homo-bissexuais, oito faleceram por pneumonia bacteriana aguda, seis por sépsis estafilocócica, um por endocardite estafilocócica da válvula tricúspide e um outro por cirrose hepática pelos vírus da hepatite B e C, e álcool; dois doentes faleceram em consequência de acidente e num não foi possível identificar-se a causa de morte por ter ocorrido noutro hospital.

Dos três doentes infectados pelo VIH-2, dois heterossexuais e um transfundido, um faleceu por pneumonia bacteriana aguda, outro por acidente de viação, tendo o restante falecido num outro hospital, desconhecendo-se a causa de morte.

Aspectos epidemiológicos

A epidemia da SIDA teve o seu eclodir em 1981 nos estados da Califórnia e de Nova Iorque, nos Estados Unidos da América do Norte [1-3]. A sua evolução galopante por todos os continentes transformou-a num dos mais preocupantes problemas de Saúde Pública em todo o mundo [4].

Desde o início que as características epidemiológicas permitiram suspeitar que deveria tratar-se duma doença infecciosa, transmissível por via sexual e sanguínea. A circunstância dos doentes apresentarem infecções por numerosos agentes oportunistas, tornou difícil a atribuição duma etiologia à doença. Contudo, a hipótese de etiologia vírica foi julgada ser a mais provável, por a sua transmissão poder fazer-se através de transfusões de derivados do sangue obtidos por métodos de ultracentrifugação, em particular factores de coagulação, o que tornava improvável uma origem bacteriana, fúngica ou parasitária.

O facto de a doença ocorrer em indivíduos com deficiência da imunidade celular com atingimento dos linfócitos T CD4+ orientaram a investigação no sentido de se considerarem os retrovírus como possíveis agentes causais, dadas as semelhanças com as doenças causadas pelos primeiros retrovírus humanos, HTLV-I e HTLV-II.

Assim, investigadores do Instituto Pasteur de Paris, sob a orientação de Luc Montagnier, identificaram em 1983 o agente etiológico, com o isolamento de um retrovírus num doente com linfadenomegalias e que chamaram de *Lymphadenopathy-associated virus* (LAV) ou vírus associado a linfadenopatia. Entretanto, outros isolados foram obtidos de outros doentes com doença em várias fases evolutivas, permitindo um conjunto de provas a favor do papel etiológico desse vírus [5].

Estes resultados foram confirmados em 1984 por Robert Gallo, que denominou o vírus isolado de HTLV-III, dada a sua íntima relação com os retrovírus anteriormente mencionados e por ele identificados [6].

Finalmente, em 1985 é identificado um segundo vírus que foi denominado LAV-II/HTLV-IV, graças à estreita colaboração entre investigadores franceses, também sob a direcção de Luc Montagnier, e de investigadores portugueses, de que se salientam Odette Santos-Ferreira, José Luís Champalimaud e Kamal Mansinho [7,8].

Estes retrovírus têm hoje autonomia taxonómica, pois estudos virológicos evidenciaram

existir diferenças significativas entre si. Deste modo, adoptou-se em 1986 a terminologia de vírus da imunodeficiência humana (VIH), designação por que são conhecidos actualmente os agentes da SIDA, VIH-1 e VIH-2 [9].

Como se depreende do exposto, a evolução do conhecimento científico processou-se rapidamente, conquanto decorridas quase duas décadas ainda não se dispõe de cura nem de vacina. Na realidade, após a comunicação dos primeiros 26 casos de sarcoma de Kaposi e de cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carini* em jovens homossexuais aos *Centers for Disease Control* (CDC) em 1981 [1-3], a entidade foi descrita em 1982 sob a designação de SIDA [10], identificou-se nos finais de 1983, princípios de 1984, o VIH-1 [5] e disponibilizaram-se em 1985 os primeiros testes serológicos [11]. Nesse mesmo ano é reconhecido o segundo vírus, também causador de doença semelhante, denominado VIH-2 [7,8] e, em 1987, introduziu-se o primeiro fármaco anti-retrovírico no arsenal terapêutico, o AZT ou zidovudina [12]. Apesar do aparecimento de outros anti-retrovíricos nos anos subsequentes, passou-se por um período em que a investigação pareceu estagnar. No entanto, nos últimos três anos voltou a assistir-se a um novo impulso da investigação que culminou no melhor conhecimento da patogenia da doença, na possibilidade de detecção do vírus no plasma por PCR e na descoberta dos inibidores da protease, aspectos que permitiram um melhor seguimento e tratamento do doente.

A doença foi inicialmente reconhecida em homossexuais e bissexuais, identificou-se em haitianos e em toxicómanos, decorria o ano de 1982, e no ano seguinte em hemofílicos, transfundidos, filhos de mães infectadas, heterossexuais e africanos. Estes aspectos epidemiológicos revelaram a existência de grupos de indivíduos com comportamentos que poderiam favorecer a transmissão do vírus e, ainda, serem mais susceptíveis ao contágio. Pressupôs-se então, que a doença poderia ser contraída por qualquer indivíduo ou seu parceiro sexual através de comportamentos sexuais, da toxicodependência com partilha de material por via endovenosa, ou por transfusões de sangue ou dos seus derivados, e também por filhos de mães portadores do vírus, durante a gestação, parto ou amamentação (Quadro LXXVII).

Homossexuais masculinos e bissexuais
Heterossexuais com múltiplos parceiros
Toxicómanos por via endovenosa
Transfundidos
Hemofílicos
Recém-nascidos de mães infectadas

Quadro LXXVII: grupos de risco da doença

A descoberta dos vírus e os conhecimentos entretanto obtidos, permitiram esclarecer os mecanismos de transmissão e, consequentemente, estabelecer o modo de prevenção.

Apesar de terem sido isolados em vários fluidos orgânicos, como saliva, urina, líquidos céfalo-raquidiano, amniótico e bronco-alveolar, são as secreções sexuais, o sangue e o leite materno os que têm maior contagiosidade. A sua presença nas lágrimas e no suor não reveste interesse epidemiológico, dado o seu baixo teor vírico.

Assim se compreende que o vírus se transmita fundamentalmente por via sexual, principalmente através de relações vaginais ou anais não protegidas, por via parentérica, seja através de agulhas ocas contaminadas ou ainda de transfusões de sangue ou de produtos sanguíneos infectados e, finalmente, por via vertical, podendo, neste caso, ocorrer durante a gestação, parto ou amamentação [13-16]. Também tem sido citado poder ocorrer contágio oral após relações sexuais oro-genitais [17,18].

Não há nenhuma evidência dos vírus serem transmitidos por mosquitos ou por outros insectos, pela tosse, pelo espirro, por contacto casual ou pela partilha de toalhas, de utensílios domésticos ou de alimentos, ou ainda pelo convívio social [19,20].

Nem todos os indivíduos expostos aos vírus contraem a infecção, dependendo o contágio de múltiplos factores, de que se salientam o tipo de exposição e a intensidade da viremia. Em relação ao contágio por acto sexual não protegido com parceiro infectado avalia-se esse risco em 0,2% ou 1/500, sabendo-se ser mais elevado durante a infecção primária e na fase sintomática da doença, momentos de mais intensa viremia, na presença de ulcerações genitais e no caso do contagiante ser do sexo masculino. Também o tipo de contacto sexual tem influência na transmissibilidade do vírus,

mencionando-se ser de 0,1-3% nas relações anais e de 0,1-0,2% nas vaginais [21,22].

As relações sexuais são o principal meio de contágio, ocorrendo tanto em indivíduos com comportamento homo/bissexual como heterossexual. A transmissão entre parceiros heterossexuais, pouco relevante no início da epidemia, tornou-se um mecanismo de contágio importante, prevendo-se que no ano 2000 seja o modo de contágio predominante, compreendendo 85-90% das infecções pelo VIH nos heterossexuais.

A taxa de transmissão sexual é variável, sendo maior no caso da sodomia, da relação sexual durante o período menstrual e da co-existência de doenças sexuais, particularmente as que evoluem com ulcerações. Saliente-se que o vírus pode transmitir-se em qualquer momento do curso da infecção, embora seja mais fácil e frequente nas fases de maior viremia, isto é, durante a infecção primária e no período sintomático da doença.

A transmissão do vírus através das transfusões de sangue ou de seus derivados constituiu um problema grave até 1985, altura em que se tornou possível suster este tipo de contaminação pelo rastreio dos hemodadores. Deve referir-se que a possibilidade do rastreio da infecção pelo VIH-2 foi mais tardia ou tardiamente implementado, ou ainda não realizado por rotina nalguns países.

Apesar do rastreio obrigatório utilizar métodos de elevada sensibilidade, a transfusão de sangue não é isenta de risco, continuando a ser uma preocupação para os técnicos de saúde e para a população e, por conseguinte, determinante ainda hoje da menor utilização do sangue e dos seus derivados [23,24].

Este tipo de transmissão praticamente só se verifica quando o sangue de um dador recentemente infectado é transfundido, dada a impossibilidade da sua exclusão por não ser possível detectar os anticorpos específicos. Este período, denominado "janela imunológica", é variável e estende-se desde o momento do contágio até ao desenvolvimento dos anticorpos [25-27]. Actualmente, estes podem ser detectados pela terceira semana após a contaminação, podendo contudo variar entre 9-41 dias, contrastando com os 45 dias mínimos que se consideravam no período entre 1985-90. Este facto resultou fundamentalmente da melhoria da sensibilidade dos testes ELISA e do uso de testes recombinantes para o VIH-1 e VIH-2, os quais permitem a detecção mais precoce dos anticorpos específicos.

A avaliação do risco transfusional deve ser apoiada na duração do período de janela, prevalência da infecção nos dadores e, naturalmente, na sensibilidade dos testes de rastreio. Estudos recentes revelam que esse risco é muito reduzido, cerca de metade do considerado anteriormente, e avaliado em um caso por cada 450.000-660.000 dádivas de sangue rastreado [28]. Assim, nos Estados Unidos, onde se efectuam 12 milhões de dádivas anuais, poderiam surgir entre 18-27 casos de dádivas infectadas, valor muito inferior ao de outrora, consequência do melhor rastreio, da diminuição do período de janela e da existência duma população de dadores de baixo risco e, portanto, mais segura [28]. A este propósito, cite-se que a incidência do vírus em hemodadores é baixa, conquanto apresente variações geográficas importantes, circunstância a considerar-se na avaliação do risco transfusional. No nosso país, de 92.838 dádivas de sangue efectuadas em 1993 na área de Lisboa, foram encontradas 67 contaminadas pelo VIH, o que corresponde a uma prevalência de 72,2/100.000, valor mais elevado do que o registado em outros países europeus [29].

A partir de cada dádiva de sangue podem constituir-se múltiplos derivados, de que podem resultar vários produtos contagiosos. Por outro lado, cada receptor recebe sangue ou um dos seus derivados provenientes de aproximadamente 5,4 dadores, implicando portanto, um risco 5,4 vezes mais elevado. Porém, como 25-50% dos receptores morre cerca de um ano após a transfusão por causas médicas não relacionadas com a infecção pelo VIH, não se desenvolve doença sintomática que justifique cuidados médicos especiais na maioria dos doentes transfundidos, passando assim despercebida a sua situação, caso não se efectue o seu rastreio [30,31].

Por fim, mencione-se que o risco de transmissão devido a erro laboratorial não contribui para um acréscimo da aquisição da infecção através do sangue ou dos seus derivados, pois esse risco avalia-se em um por 2,6 milhões de rastreios [32,33].

A pesquisa do antigénio p24 ou o recurso a tecnologias de biologia molecular para detectar o vírus e, assim, reduzir ainda mais o risco transfusional no período imunológico, deverão ser considerados, avaliando-se a relação benefício/custo da generalização dessas técnicas. A baixa prevalência da infecção em dadores benévolos de sangue e o reduzido número de casos identificados parece não justificar o emprego dessas provas, havendo maior vantagem no uso de testes imunoenzimáticos de terceira geração, em que o período de janela é reduzido para cerca de 20 dias. Embora

recentemente a *Food Drug Administration* tenha aconselhado a pesquisa do antigénio p24 em todo o sangue sero-negativo, não é uma opção diagnóstica possível em países de baixo poder económico, razão que justifica um maior investimento na informação, educação e selecção de dadores, e uma melhor racionalização da utilização terapêutica dos produtos sanguíneos [34-38].

A transmissão sanguínea nos toxicodependentes é a forma mais comum de contágio, constituindo em alguns países, como a Espanha, a Itália e mais recentemente Portugal, o principal meio de transmissão do vírus, sendo causa de mais de 60% dos doentes com SIDA. A infecção propaga-se facilmente através de agulhas, de seringas e de outro material contaminado, compartilhado entre os toxicodependentes sem quaisquer cuidados de assépsia. Para se ter uma ideia da evolução da epidemia nos toxicómanos, cite-se ser avaliado em mais de cinco milhões o número de toxicodependentes em todo o mundo, dos quais cerca de 20% será seropositivo [39,40].

Algumas centenas de casos de contaminação ocupacional pelo VIH foram já descritos no pessoal de saúde - 233 casos nos países industrializados [41,42]. De facto, a exposição acidental ao sangue ou a outros produtos biológicos contaminados com sangue constitui um risco para esses profissionais. Esse risco, avaliado em 0,3%, ocorre principalmente após exposição percutânea, picada ou incisão com instrumento cortante, ou mais raramente - 0,09%, após exposição cutâneo-mucosa [42-45]. A adopção de precauções de prevenção da infecção hospitalar, preconizadas pelos CDC, pode reduzir de modo significativo esse risco, embora não o elimine totalmente [46-50].

O vírus pode também transmitir-se da mãe infectada para o filho, principal causa da SIDA pediátrica [4,51].

A transmissão materna, como se referiu anteriormente, pode ocorrer durante a gestação, no parto ou no decurso da amamentação. Conquanto possa verificar-se já por volta da oitava semana, é o período peri-parto o que representa maior risco de contágio [52]. Vários estudos indicam que a contaminação dos filhos de mães portadoras do VIH ocorre em 60% dos casos no momento do parto ou imediatamente antes da sua ocorrência [53]. A prévia ou simultânea lesão da placenta associa-se a um maior risco de transmissão fetal por contágio uterino [54,55].

A ocorrência *in utero* é evidenciada pela detecção do vírus nos tecidos fetais, isolamento do vírus no sangue por métodos culturais ou sua detecção por PCR nas

primeiras 48 horas após o nascimento, pesquisa do antigénio p24 no soro do feto [52,56,57] e, ainda, pela resposta celular específica observada em recém-nascidos, indicadora de resposta imunológica *in utero* [58]. Também a possibilidade de transmissão *in utero* pode apoiar-se na análise comparativa de amostras de sangue da mãe, obtidas no decurso da gestação, e do recém-nascido, utilizando a técnica de Western-blot [59].

A transmissão no decurso do parto resulta da exposição do feto ao vírus presente nas secreções cérvico-vaginais. Assim, o recurso ao parto por cesareana, seja programado ou feito em situação de emergência, poderá reduzir o risco de transmissão do VIH, consoante parecem demonstrar estudos recentes [60-62].

A amamentação constitui igualmente um importante risco de contágio, contribuindo com um acréscimo de 14% [63]. A diferente exposição ao vírus durante o aleitamento parece ser o factor mais relevante na transmissão do VIH de mãe para filho [64]. Esta situação explicaria o maior número de infecções pediátricas em África, dado ser mais habitual o aleitamento materno. Nesta região, infecções concomitantes na mãe e variantes do vírus poderão ser outros factores a analisar, embora a mesma probabilidade de transmissão se tenha verificada em mulheres francesas e em africanas residentes em França [65].

Conquanto as recomendações da amamentação materna sejam diferentes nos países industrializados dos países em vias de desenvolvimento, não está provado se o risco da transmissão vertical do VIH excede o benefício do aleitamento materno em áreas de elevada mortalidade infantil, razão porque a OMS ainda aconselha manter a amamentação materna nos países sub-desenvolvidos [66].

Em relação ao VIH-1, a probabilidade do recém-nascido nascer contaminado varia entre 14 e 39% [67,68], sendo citados valores de 15-20% na Europa, de 16-30% nos Estados Unidos e de 25-39% em África [69,70]. No caso da infecção pelo VIH-2 reconhece-se ser bastante menor este tipo de transmissão, estimando-se o seu valor ser inferior a 4%, embora sejam necessários estudos prospectivos para a sua melhor apreciação [65,71].

O risco de transmissão vertical depende de vários factores virológicos, imunológicos e maternos, reconhecendo-se entre estes o tipo de parto, a duração do trabalho de parto, a existência de infecções maternas concomitantes, como a corioamnionite, e o aleitamento.

A intensidade da viremia, avaliada pelo teor do ARN do vírus ou do ADN pró-vírico

nas células mononucleares do sangue periférico e pela antigenemia, parece ser o marcador mais importante [55,72-74]. De facto, a quantidade de partículas víricas presentes no sangue, reflexo da maior ou menor replicação do VIH, é determinante da passagem do vírus para o feto, qualquer que seja a fase da gestação. Este aspecto é evidenciado pelo maior risco de transmissão que se verifica no momento da primo-infecção ou no estadio de SIDA, períodos de intensa viremia, e também na circunstância de o tratamento da mulher grávida com zidovudina reduzir de modo significativo o risco de contágio mãe-filho, devido à diminuição do teor de partículas víricas. Na realidade, o tratamento da mulher grávida com zidovudina, administrada a partir do segundo trimestre da gestação até ao parto, durante o trabalho de parto e no recém-nascido durante seis semanas, demonstrou uma redução da transmissão vertical em 67,5% [75,76]. Resultados idênticos foram observados mesmo sem tratamento do recém-nascido [77].

O fenótipo do vírus é outra característica virológica importante, sabendo-se que vírus com maior capacidade de replicação e efeito citopático são mais facilmente transmissíveis [78].

O papel protector dos anticorpos neutralizantes não está ainda bem esclarecido, conquanto um alto teor de anticorpos anti-gp120 e anti-gp41 esteja associado a um menor risco de contágio [68].

A diminuição dos linfócitos T CD4+, relacionada com uma mais rápida progressão para SIDA, associa-se a um maior risco de transmissão vertical. Embora não esteja definido qual o valor absoluto abaixo do qual esse risco é maior, referem-se valores inferiores a 700/mmc. Parece contudo, que a relação CD4+/CD8+ seja mais sensível nessa avaliação, sugerindo-se que uma relação CD4+/CD8+ inferior a 0,6 predispõe à infecção do recém-nascido.

Também a elevação da β-2 microglobulina e da neopterina tem sido citada como factor favorecedor da transmissão vertical.

Assim, a identificação de marcadores preditivos do contágio é fundamental para avaliar o risco de transmissão materna e melhor permitir o aconselhamento da gestante.

Hoje é mais preciso o nosso conhecimento e, portanto, pode ser melhor o aconselhamento da mulher grávida. Uma intensa viremia, a presença de antigenemia, uma baixa acentuada de linfócitos T CD4+ e o isolamento de vírus com grande

capacidade replicativa ou de variantes indutoras de sincícios, são indicadores de elevado risco de transmissão.

Estudos em curso sobre o tratamento anti-retrovírico, incluindo terapêutica combinada de inibidores da transcriptase reversa com um inibidor da protease, associado ou não à imunoglobulina hiperimune, ao parto por cesariana ou à assépsia vaginal, poderão permitir uma melhor compreensão da eficácia de cada uma destas medidas, e poderão dar indicações sobre o momento e factores de risco envolvidos na transmissão materna.

Outros modos de contágio que podem ocorrer, mas sem revestir a importância dos mecanismos anteriores, resultam da partilha de objectos de uso comum, que podem estar conspurcados com sangue ou com outros fluidos biológicos. Citam-se entre outros as lâminas de barbear, as escovas de dentes, as tesouras, as agulhas e instrumentos cortantes para fazer tatuagens ou perfuração de orelhas e outros objectos de higiene pessoal. Embora este risco seja reduzido, não deve ser descurado, aconselhando-se a nunca recorrer a material utilizado por outras pessoas sem garantia duma correcta esterilização.

Mais de década e meia decorrida sobre a identificação dos primeiros casos de SIDA, continua a observar-se uma progressão da pandemia em todo o mundo, embora com feição distinta nas diferentes regiões geográficas. Apesar das similitudes epidemiológicas com a hepatite B, consoante se mostra no Quadro LXXVIII, o qual nos dá uma ideia da evolução da doença, não deixa de ser motivo de preocupação o facto de ainda não dispormos de tratamento curativo ou de vacina capaz de travar a endemia.

	SIDA / Infecção VIH	**Hepatite B**
Total mundial de infectados	30.6 milhões	2.000 milhões
Casos de SIDA	12.9 milhões	-
Portadores do VHB	-	350 milhões
Risco de contágio para profissionais de saúde	0,3%	7-30%
Inóculo de sangue contagioso	0,1 ml	0,00004 ml
Vacina	Não disponível	Disponível desde 1982

Quadro LXXVIII: panorama mundial da SIDA e da hepatite B - Dezembro/97

Desde que se iniciou a pandemia da SIDA e até finais de 1997 foram declarados à

Organização Mundial de Saúde 1.736.958 casos em todo o mundo. O continente americano é o mais atingido, tendo já sido diagnosticados 839.189 (48%) casos, seguindo-se África com 617.463 (36%), Europa com 197.374 (11%), Ásia com 74.431 (4%9) e Oceania com 8.501 (1%) (Quadro LXXIX e Figura 20).

Continente	Total de casos declarados	%
América	839.189	48
África	617.463	36
Europa	197.374	11
Ásia	74.431	4
Oceania	8.501	1
Total	**1.736.958**	**100**

Quadro LXXIX: casos de SIDA no Mundo declarados à OMS - Dezembro 1997

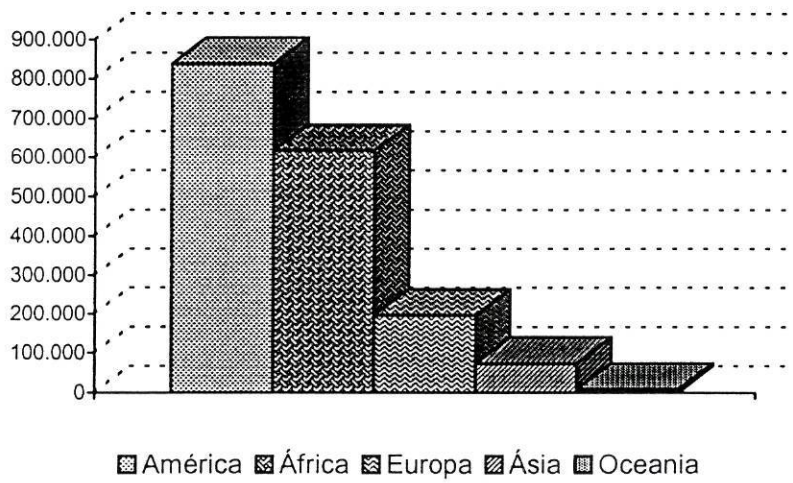


Figura 20: casos declarados de SIDA no Mundo - Dezembro 1997

No entanto, estimam-se em 13 milhões de casos de SIDA, atendendo a atrasos de notificação, sub-notificação ou casos não diagnosticados. Segundo estas previsões o continente africano, particularmente a África sub-saariana, é o mais afectado, calculando-se em mais de 10 milhões as pessoas já atingidas pela doença. Também o

sudeste asiático e América Latina estão a ser gravemente atingidos pela epidemia (Quadro LXXX e Figura 20) [4,79].

Continente	Casos estimados
África sub-saariana	10.500.000
África do Norte e Médio Oriente	49.000
América do Norte	690.000
América Latina	510.000
Caraíbas	120.000
Sul e Sudoeste Asiático	850.000
Ásia (Este) e Pacífico	14.000
Europa Ocidental	230.000
Europa de Leste e Ásia Central	< 10.000
Austrália e Nova Zelândia	< 10.000
Total	**13.000.000**

Quadro LXXX: casos estimados de SIDA no Mundo - Dezembro 1997

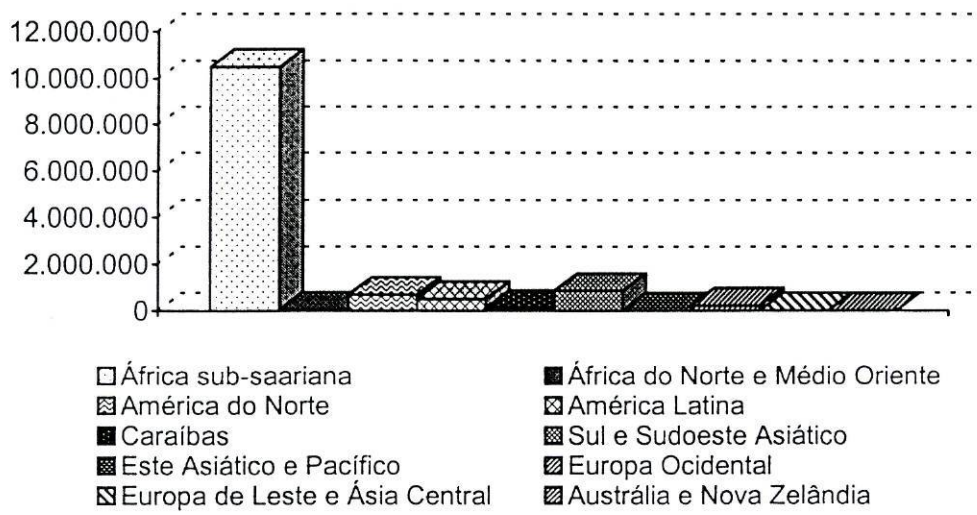


Figura 21: casos estimados de SIDA no Mundo (n=13.000.000)

Os milhares de casos de SIDA que se registam em cada ano são consequência de infecções contraídas sete a dez anos antes de se tornarem sintomáticas. Portanto, a informação baseada nos casos de SIDA apenas reflecte o panorama epidemiológico

ocorrido uma década antes, não dando informação precisa sobre o que se passa no momento actual em relação à evolução da epidemia provocada pelo VIH.

Atendendo à evolução da doença, a OMS estima que até finais de 1997 mais de 30 milhões de indivíduos contraíram a infecção, 40% dos quais mulheres, e incluindo 1,1 milhões de crianças [4]. A maioria desses portadores estaria confinada à África subsaariana, onde se pensa existirem 20,8 (68%) milhões, dos quais 50% seriam mulheres; nesta região a prevalência da infecção entre os 15-49 anos é avaliada em 7,4%. Também no sul e no sudeste asiático a epidemia tem alastrado, tal como em África, de forma avassaladora, pensando-se atingir já cerca de seis milhões de infectados (Quadro LXXXI).

Região	*Início da epidemia*	**Total de casos**	**Prevalência* (%)**	**Órfãos**	**Mulheres infectadas (%)**	*Contágio dominante*
África subsaariana	finais de 70 - início de 80	20.800.000	7.4	7.800.000	50	Heterossexual
África do Norte e Médio Oriente	finais de 80	210.000	0.13	14.200	20	Toxicómano Heterossexual
Sul / Sudeste asiático	finais de 80	6.000.000	0.6	220.000	25	Heterossexual
Este asiático / Pacífico	finais de 80	440.000	0.05	1.900	11	Toxicómano Heterossexual Homossexual
América Latina	finais de 70 - início de 80	1.300.000	0.5	91.000	19	Homossexual Toxicómano Heterossexual
Caraíbas	finais de 70 - início de 80	310.000	1.9	48.000	33	Heterossexual Homossexual
Europa Oriental / Ásia central	início de 90	150.000	0.07	30	25	Toxicómano Homossexual
Europa Ocidental	finais de 70 - início de 80	530.000	0.3	8.700	20	Homossexual Toxicómano
América do Norte	finais de 70 - início de 80	860.000	0.6	70.000	20	Homossexual Toxicómano Heterossexual
Austrália / Nova Zelândia	finais de 70 - início de 80	12.000	0.1	300	5	Homossexual Toxicómano
Total	-	**30.600.000**	**1.0**	**8.200.000**	**41**	-

* prevalência em adultos entre 15 e 49 anos

Quadro LXXXI: dados demográficos da infecção pelo VIH no Mundo - Dezembro 1997

A amplitude da epidemia pode ser avaliada pelo modo como evoluiu no ano de 1997, em que terão ocorrido 5,8 milhões de novas infecções, o que corresponde a 16.000 casos por dia. Deste total diário, 1.600 eram crianças com menos de 15 anos e 14.000 adultos, dos quais 40% mulheres; 50% tinha entre os 15 e 24 anos. Segundo estas

previsões, um em cada 100 adultos com idade entre 15 e 49 anos estava infectado. Cite-se também que 90% dessas infecções surgiu em doentes que viviam em países em vias de desenvolvimento, desconhecendo a maioria a sua existência [4].

Desde o início da epidemia já morreram 11,7 milhões de doentes com SIDA, 2,3 milhões em 1997. Desses, 46% foram mulheres e 460.000 crianças (Quadro LXXXII) [4,79].

	nº
Portadores do VIH	30.600.000
Novos casos em 1997	5.800.000
Total de casos por dia	16.000
• Total de casos em adultos entre 15-49 anos	14.000
Sexo masculino	*60%*
Sexo feminino	*40%*
• Total de crianças	1.600
Óbitos desde o início da epidemia	11.700.000

Quadro LXXXII: evolução da epidemia

Assim, passados 16 anos sobre a descoberta dos primeiros casos de SIDA, podemos considerar a epidemia como recente ou emergente, por registar mundialmente um número cada vez maior de casos. Dado o seu alto grau de contaminação, a doença adquiriu entretanto uma abrangência mundial, não existindo qualquer parte do globo em que ainda não tenha feito sentir a sua acção. Praticamente todos os países já foram atingidos pela epidemia, conquanto a sua propagação se faça de modo diverso nas várias regiões do globo e, dentro de cada uma delas, também nas diferentes comunidades.

As diferenças na evolução da pandemia da infecção pelo VIH e na ocorrência de casos de SIDA é explicada fundamentalmente pelo peso das diferentes categorias de transmissão e momento de introdução do vírus na comunidade. Deste modo distinguem-se três padrões epidemiológicos com modos de transmissão predominantes e diferente evolução.

O padrão tipo I é característico dos países industrializados, como Estados Unidos da América do Norte, Canadá, México, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia.

Nestas áreas geográficas, os melhores cuidados de saúde permitem estabelecer o diagnóstico da infecção pelo VIH e das suas complicações com mais precisão, assim como fazer-se a declaração da maioria dos casos aos Centros de Vigilância Epidemiológica. Deste modo, os casos de SIDA declarados aproximam-se dos valores reais. Algumas regiões da América Latina e do norte de África, apesar de não se poderem considerar como industrializadas, têm aspectos epidemiológicos e padrões evolutivos semelhantes.

Neste padrão epidemiológico o vírus terá começado a disseminar-se nos finais da década de setenta, surgindo a maioria dos casos em homossexuais, bissexuais e toxicodependentes. A transmissão heterossexual, inicialmente limitada, está em grande ascensão. Em contraste, a transmissão através de sangue e seus derivados está praticamente em vias de eliminação, consequência do rastreio generalizado de hemodadores a partir de 1985, da inactivação dos derivados do sangue e, ainda, da utilização de material esterilizado e descartável. No início da epidemia, a relação homem/mulher era de 10 a 15/1 e a transmissão materna rara. Esta situação é actualmente diferente, dada o aumento crescente de mulheres atingidas.

O padrão tipo II observa-se em várias regiões de África Meridional, Central e Oriental, e está em expansão em muitos países da América Latina, em particular nas Caraíbas. Também o início da propagação do vírus terá surgido nos anos setenta, mas com um mecanismo de transmissão predominantemente heterossexual, determinante duma relação entre sexos próxima de 1/1. A transmissão materna é frequente.

O padrão tipo III está confinado à Europa Oriental, norte de África, Médio Oriente, Ásia e países do Pacífico, com excepção da Austrália e da Nova Zelândia. A epidemia terá tido a sua eclosão nos princípios ou meados da década de oitenta, afectando principalmente indivíduos que viajaram para países das zonas I ou II, os quais foram responsáveis pela introdução do vírus nas suas regiões por contactos sexuais e por via sanguínea.

A África é o continente mais atingido pela epidemia onde, actualmente, podem ser observados os três padrões epidemiológicos. Os padrões tipo I e II predominam na África Meridional, e o tipo III na região setentrional, onde está incluída a maioria dos países saarianos. Na África sub-saariana, o tipo II é dominante nas grandes cidades.

Nesse continente o modo de contágio predominante é heterossexual, estimando-se que quatro em cada cinco mulheres estejam infectadas. Esta evolução pode ser explicada pelo maior número de relações sexuais que, frequentemente, envolvem prostitutas, cujos estudos mostram taxas de infecção que variam entre 27% em Kinshasa, 80% em Nairobi e no Quénia, e 88% em Butara [80,81]. Também uma maior susceptibilidade ao vírus pode ser devida à maior incidência de doenças de transmissão sexual que se acompanham de ulcerações genitais.

A transmissão vertical reveste igual importância. Até ao momento foram já infectadas em África 530.000 crianças, o que corresponde a 90% dos casos pediátricos surgidos em todo o mundo. O grande número de mulheres infectadas em idade de procriação, a maior fecundidade, o aleitamento materno e a falta de recursos, em particular, a inexistência de fármacos anti-retrovíricos para uso na prevenção da transmissão materna, explicam essa elevada percentagem. A este propósito, mencione-se as altas taxas de infecção em mulheres em idade de procriação, variáveis entre 10 e 25%, e em grávidas, com valores entre 32% e 59%. Assim, é fácil compreender o aumento da transmissão materna e também da mortalidade infantil [79].

Neste momento as diferenças com as áreas rurais é pouco significativa. A propagação da infecção processou-se das áreas urbanas para essas zonas, situação de extrema gravidade, em virtude de aí viver a maioria da população.

O vírus predominante é o VIH-1, embora nalguns países da África Ocidental seja o VIH-2 o mais prevalente, em particular na Guiné-Bissau e Cabo Verde, países com os quais Portugal teve relações coloniais, e ainda na Gambia e no Senegal.

Hoje, o sul do continente africano é a região do globo onde a epidemia tem evoluído de modo mais rápido. Cerca de 67% dos casos mundiais foi registado nesta área, atingindo 7,4% dos adultos com idade entre 15-49 anos. Neste continente, 5-20% da população sexualmente activa contraiu o VIH, sobretudo nos grandes centros urbanos do Congo, Ruanda, Tanzânia, Uganda, República Democrática do Congo, Zâmbia e Quénia. O total estimado de casos de SIDA até 1997 foi superior a 10 milhões, sendo o número de infectados superior a 20 milhões [4,79-83].

Na Ásia a situação, embora menos alarmante, começa a ter evolução preocupante. A epidemia teve o início mais tardio, com aparecimento dos primeiros casos no princípio da década de noventa em vários países asiáticos, de que sobressai a Tailândia.

Inicialmente limitada a indivíduos que haviam visitado outras regiões, propagou-se de modo rápido e explosivo na população com comportamento heterossexual promíscuo e, também, nos toxicodependentes, importante fonte de contágio sexual. Actualmente, o número de casos estimados de SIDA é já de um milhão. A distribuição da infecção é variável entre os diversos países, da mesma maneira que o modo de contágio. Salienta-se que o menor desenvolvimento dos programas de vigilância torna a informação menos exacta, não traduzindo assim os dados declarados uma visão correcta do panorama epidemiológico dessa região do globo. No total, estimam-se em 6,4 milhões de indivíduos infectados neste continente, incluindo 92.000 crianças [79].

Dados referentes a Dezembro de 1997 revelam que a maioria dos casos de SIDA notificados na Ásia foi registada na Tailândia e na Índia, respectivamente com 59.782 (31/3/97) e 4.980 (31/11/97) casos, estimando-se contudo atingirem nesse continente cerca de 900.000. De facto, nesta região tem-se verificado uma rápida disseminação do vírus e, também, de outros agentes de transmissão sexual e sanguínea, especialmente em prostitutas e em toxicodependentes, mencionando-se prevalências actuais de 50% nesses grupos [79].

Na Tailândia a epidemia teve um início galopante, com rápida propagação para a população, aspecto bem evidenciado pela prevalência de 3,5% em recrutas, atingindo mesmo 20% em algumas regiões desse país, e de 8% em mulheres em idade gestacional. Contudo, nos últimos anos houve um declínio importante, particularmente em prostitutas e seus clientes. Situação idêntica foi também observada em toxicómanos, com estabilização em taxas de 40%. Este declínio da progressão da epidemia foi consequência das eficazes campanhas de prevenção, entretanto aí desencadeadas [4,79-83].

Na China, onde até Setembro de 1997 foram apenas notificados 155 casos de SIDA, número que se considera irreal, a evolução da epidemia está a tomar uma feição idêntica, com rápida propagação entre toxicómanos e prostitutas, e generalização à população. Segundo a Academia Chinesa de Medicina Preventiva estimava-se em 10.000 o número de portadores em 1993, passando para mais de 200.000 em 1996, prevendo-se uma duplicação do número de casos em 1997, o que atesta a rapidez e facilidade de progressão da epidemia [4,39,79-83].

Na Índia calcula-se existirem 3-5 milhões de indivíduos infectados, estimando-se uma prevalência próxima de 1% na idade adulta. Neste país, a evolução da epidemia pode ser

avaliada pela elevada taxa de infecção em mulheres grávidas, variável entre 2,4-4%, e em toxicodependentes, com valores que atingem 73% em algumas regiões. Ainda de relevância, o modo como progride em heterossexuais. Estudos recentes em camionistas de longo curso mostram uma quadriplicação do número de casos entre 1995 e 1996, passando de 1,5% para 6,2%. Também, a incidência elevada de algumas doenças de transmissão sexual faz prever o aumento da infecção através dos contactos sexuais, dada a não adopção de medidas preventivas. Cite-se, nalgumas cidades, a frequente ocorrência de herpes genital e de sífilis, atingindo até 95% e 60% das prostitutas, respectivamente. Em Bombaim, num curto espaço de tempo, a prevalência atingiu 50% em prostitutas, 36% em indivíduos com doenças de transmissão sexual e 2,5% em grávidas [4,79-83].

No sudeste asiático o padrão epidemiológico apresenta grande diversidade, com regiões pouco atingidas e, outras como Viet Nam e Myanmar, fortemente afectadas e com rápida disseminação do vírus. A taxa de infecção em prostitutas aumentou de 4% para mais de 20% entre 1992 e 1996, atinge mais de 60% dos toxicómanos, assim como 2% das mulheres grávidas [4,79-83].

Na América Latina e nos países das Caraíbas a infecção está confinada à população social e economicamente mais débil, centrando-se nas grandes cidades e, inicialmente, limitada a homossexuais e toxicómanos. Nesta região encontram-se prevalências elevadas em homossexuais que atingem 30% no México, e em toxicómanos, com valores variáveis entre 3-11% no México e 50% no Brasil e na Argentina [4,79-83].

Actualmente, a transmissão heterossexual tornou-se proeminente, sobretudo em alguns países, como o Brasil. Aqui, a relação homem/mulher, de 16/1 no início da eclosão da epidemia em 1986, desceu para 4/1. Nestes países a taxa de infecção na mulher grávida varia entre 1% nas Honduras a 3% no Brasil, atingindo valores superiores a 8% nas Caraíbas, Haiti e República Dominicana. Pelo facto da contracepção ser uma prática corrente, a transmissão materna não apresenta a grave repercussão que existe noutras regiões [4,79-83].

No Canadá e nos Estados Unidos estimam-se terem já ocorrido 690.000 casos de SIDA, conquanto tenham sido declarados 627.179. No entanto, pensa-se estarem infectados pelo VIH cerca de um milhão de indivíduos. O VIH-1 é o tipo de vírus responsável pela grande maioria dos casos, sendo referido o VIH-2 em situações esporádicas e com elo

de ligação a países africanos [4,79-83].

Os Estados Unidos contribuem com a grande maioria dos casos, pois até finais de 1997 foram registados 612.078 (98%). A transmissão entre homossexuais é predominante, com mais de metade dos casos observados no sexo masculino, particularmente no Canadá onde 71% dos casos surgiu nessa população com comportamento de risco. A transmissão heterossexual e nos toxicodependentes está no entanto em expansão nos Estados Unidos, em particular nas minorias étnicas mais desfavorecidas. De facto, em americanos de origem africana nota-se uma progressão da epidemia, com aumentos de 19% em homens heterossexuais e de 12% em mulheres heterossexuais. Também em hispânicos, no período de um ano, registaram-se mais 13% de casos no sexo masculino e mais 5% no sexo feminino. O menor recurso aos cuidados de saúde e o insucesso das campanhas de prevenção são factores que contribuem para essa aceleração numa população de baixo nível social e económico, e comportamento predominantemente heterossexual e com elevado número de toxicodependentes [4,79-83].

Embora a transmissão materna não tenha a importância da existente em outras áreas, é significativa a sua redução, fundamentamente devida ao tratamento profiláctico da mulher grávida com zidovudina a partir da 14ª semana da gestação. Estimam-se em menos de 500 os casos de transmissão vertical ocorridos em 1997 [82].

Nestas regiões o declínio da epidemia faz-se notar com mais premência. Essa diminuição teve o seu início em 1996 com uma redução de 6%, sobretudo alcançada em homossexuais, onde se verificou uma baixa de 11%, prevendo-se ainda uma redução muito maior no ano de 1997. Concomitantemente, é ainda notória a diminuição da mortalidade e da morbilidade nos últimos três anos, facto explicado pela introdução da terapêutica anti-retrovírica combinada, incluindo a adição de um inibidor da protease [84].

A Oceania é o continente menos afectado pela epidemia, a qual está praticamente limitada a dois países - Austrália e Nova Zelândia. Estimam-se em 10.000 os casos de SIDA observados até 1997, dos quais 8.300 (83%) registados na Austrália. Calcula-se poderem existir doze mil doentes com infecção pelo VIH [4,82].

O mecanismo de contágio dominante é homossexual, com mais de 80% dos casos nesta população, não tendo relevo significativo os casos de transmissão em heterossexuais e em toxicodependentes. Também, graças às medidas preventivas e aos melhores cuidados médicos se faz sentir uma redução da epidemia [4,82].

Na Europa a epidemia instalou-se em épocas diferentes e tomou evolução diversa, consoante nos referimos aos países ocidentais ou do leste [4,79-86].

Nos países ocidentais a epidemia surgiu em homossexuais, estendendo-se posteriormente aos toxicodependentes e aos heterossexuais, embora com variações importantes. Nos países do norte - Alemanha, Dinamarca, Finlândia, Holanda, Reino Unido e Suécia - predomina a homossexualidade, enquanto na Europa Meridional - Espanha, Itália e, mais recentemente, Portugal - a toxicodependência, onde atinge 60% dos casos de SIDA.

Os primeiros casos de SIDA surgiram na Europa ocidental nos princípios da década de oitenta, evoluindo de forma dramática ao longo dos anos, atingindo todos os 15 países da União Europeia. Até Dezembro de 1997 foram declarados mais de 180.000 casos, embora estejam calculados terem ocorrido 240.510 e estimados 460.100 portadores do vírus. A Espanha, a França e a Itália foram os países com maior número de casos registados, contribuindo no seu conjunto para 137.346 (73%) (Quadro LXXXIII e Figura 22) [4,82-86].

País	Casos declarados	Casos estimados	Portadores estimados
Espanha	48.989	60.000	120.000
França	47.407	57.000	110.000
Itália	40.950	46.000	90.000
Alemanha	17.048	21.000	35.000
Reino Unido	15.081	18.000	25.000
Portugal	4.701	6.300	35.000
Holanda	4.630	5.600	14.000
Bélgica	2.412	2.900	7.500
Dinamarca	2.102	2.200	3.100
Áustria	1.767	2.300	7.500
Grécia	1.740	2.100	7.500
Suécia	1.557	1.600	3.000
Irlanda	609	700	1.700
Finlândia	268	280	500
Luxemburgo	127	130	300
Total	**189.383**	**240.510**	**460.100**

Quadro LXXXIII: casos de SIDA e de portadores do vírus na União Europeia – Dezembro 1997

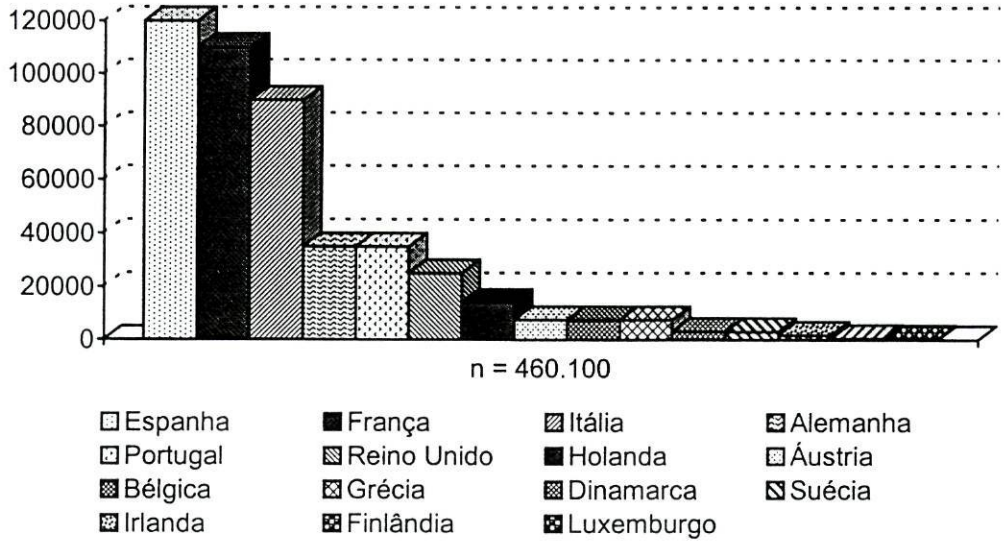


Figura 22: portadores estimados do vírus na União Europeia – Dezembro de 1997

Contudo, a incidência da doença é bastante variável entre os vários países, sendo a Espanha, Portugal, Itália e França os mais atingidos (Quadro LXXXIV e Figura 23) [4,79,85,86].

País	Incidência - 1996	Incidência - 1997
Espanha	163.5	127.5
Portugal	87.1	82.5
Itália	89.2	59.0
França	68.5	38.9
Luxemburgo	29.3	24.2
Reino Unido	24.7	21.4
Dinamarca	30.0	21.0
Holanda	26.4	19.6
Grécia	26.0	18.5
Bélgica	17.4	18.2
Áustria	17.8	11.1
Alemanha	18.2	10.7
Suécia	15.3	8.3
Irlanda	18.4	5.1
Finlândia	4.3	3.7
...	...	...

Quadro LXXXIV: incidência de SIDA por milhão de habitantes nos países da União Europeia

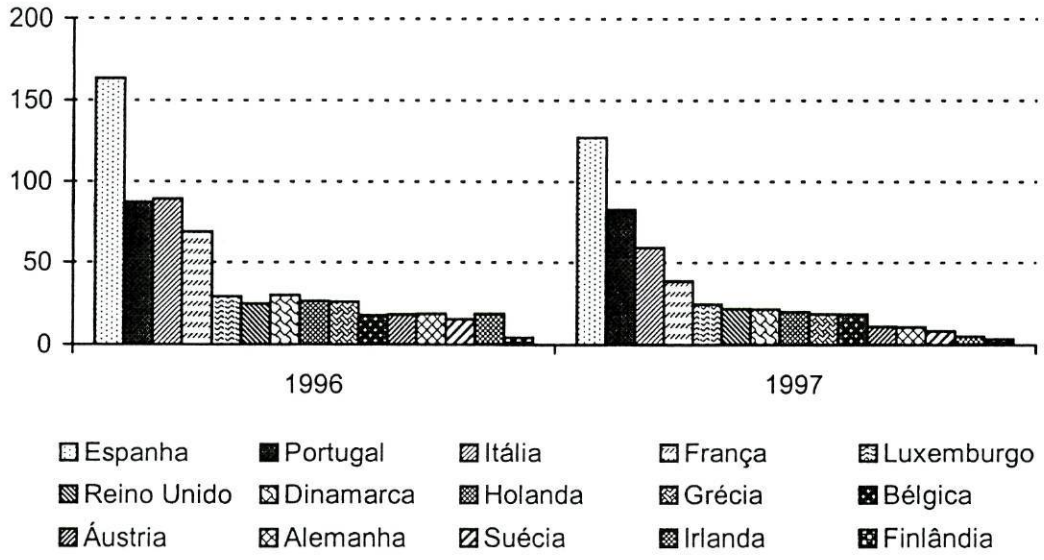


Figura 23: incidência da SIDA por milhão de habitantes nos países da União Europeia em 1996 e 1997

Nos últimos três anos a incidência da SIDA estabilizou-se nos países mais desenvolvidos da Europa Ocidental, em consequência das campanhas preventivas iniciadas nos finais de 1980 e, também, das novas modalidades de tratamento antivírico. A maior redução foi observada nos países em que a transmissão dominante é homossexual. Cite-se que entre 1995 e 1997 verificou-se uma redução significativa do número de novos casos de SIDA. Conforme se mostra no Quadro LXXXV, houve uma redução de 37% em 1997 e de 21% em 1996, devida fundamentalmente à menor frequência da infecção em homossexuais.

Risco de transmissão	Redução da incidência (%)		
	1995	1996	1997
Homo-bissexualidade	7	21	37
Toxicodependência	3	10	33
Heterossexualidade	-	2	19
Materno	-	36	25
Redução global	-	**12**	**29**

Quadro LXXXV: evolução da epidemia de SIDA nos países da União Europeia

No entanto, nos países do sul da Europa a incidência continuou em ascensão, sobretudo devido ao aumento da doença em toxicómanos. Apesar de começar a notar-se alguma estabilização, só em Portugal e na Grécia a epidemia não está dominada, com um contínuo e significativo aumento dos casos de SIDA.

Actualmente, os modos de transmissão dominante são a toxicodependência, a homossexualidade e a heterossexualidade, contribuindo em 1996 com 43%, 26% e 21% dos casos, respectivamente. Os casos associados à transfusão de sangue ou derivados foram apenas de 2% [4,79,85,86].

O aumento do número de casos no sexo feminino tem-se notado ao longo dos últimos anos, contribuindo actualmente com uma parcela importante de novos casos. Em 1996 21% das novas infecções foi registado em mulheres, facto que contrasta com os 10% verificados em 1986. Nesse mesmo ano, 21% dos casos registados em toxicómanos e 46% dos observados em heterossexuais surgiram no sexo feminino.

Os casos de transmissão materna estabilizaram entre 1991 e 1995, notando-se uma redução de 36% em 1996 e de 25% no decurso de 1997. Para isso, terão contribuido as campanhas preventivas, rastreio e aconselhamento da mulher grávida e a terapêutica anti-retrovírica [82].

Na Europa Oriental registou-se um menor número de casos. A infecção surgiu em homossexuais e, mais recentemente, instalou-se nos toxicodependentes. De um modo geral, o contágio ocorreu fora da região, introduzindo-se e disseminando-se o vírus por essas vias na população residente. Note-se que os toxicodependentes terão contribuído para a maioria dos 100.000 novos casos aí ocorridos em 1997. O aumento de outras doenças de transmissão sexual que se faz sentir nessa região europeia, faz prever uma fácil propagação da epidemia, pois essa ocorrência traduz comportamentos de riscos não controlados e que são idênticos aos da infecção pelo VIH[79,82,83].

O estudo epidemiológico dos casos de doença pelo VIH em Portugal, apenas pode ser apoiado nos casos de SIDA, pois é a forma sintomática da doença que habitualmente é declarada ao Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis (CVEDT). No país a epidemia encontra-se ainda numa fase precoce.

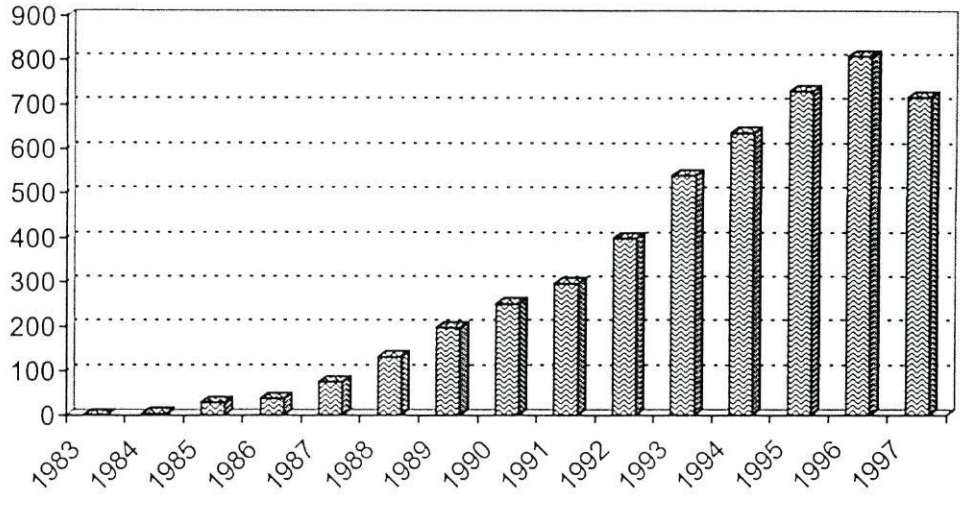
O primeiro caso de SIDA foi registado em Portugal no ano de 1983 e, desde então, a doença tem-se expandido a um ritmo acelerado, embora de modo diferente, conforme a

população atingida (Quadro LXXXVI e Figuras 24 e 25) [87].

Ano	Toxicómano	Heterossexual	Homossexual	Transfundido	Hemofílico	Materno	Desconhecido	Total
1983	-	-	1	-	-	-	-	1
1984	-	1	2	1	-	-	-	4
1985	1	5	17	1	4	-	1	29
1986	3	9	19	2	5	-	-	38
1987	8	25	30	2	5	2	4	76
1988	12	32	66	6	9	-	7	132
1989	34	55	77	11	5	3	11	196
1990	43	65	113	14	4	6	6	251
1991	73	79	107	14	6	4	14	297
1992	139	104	124	9	5	4	15	400
1993	241	146	118	12	3	4	17	541
1994	330	158	110	11	0	11	16	636
1995	395	177	107	13	2	10	25	729
1996	450	221	106	7	1	3	21	809
1997	433	177	77	4	2	1	22	716
Total	**2.162**	**1.254**	**1.074**	**107**	**51**	**48**	**159**	**4.855***

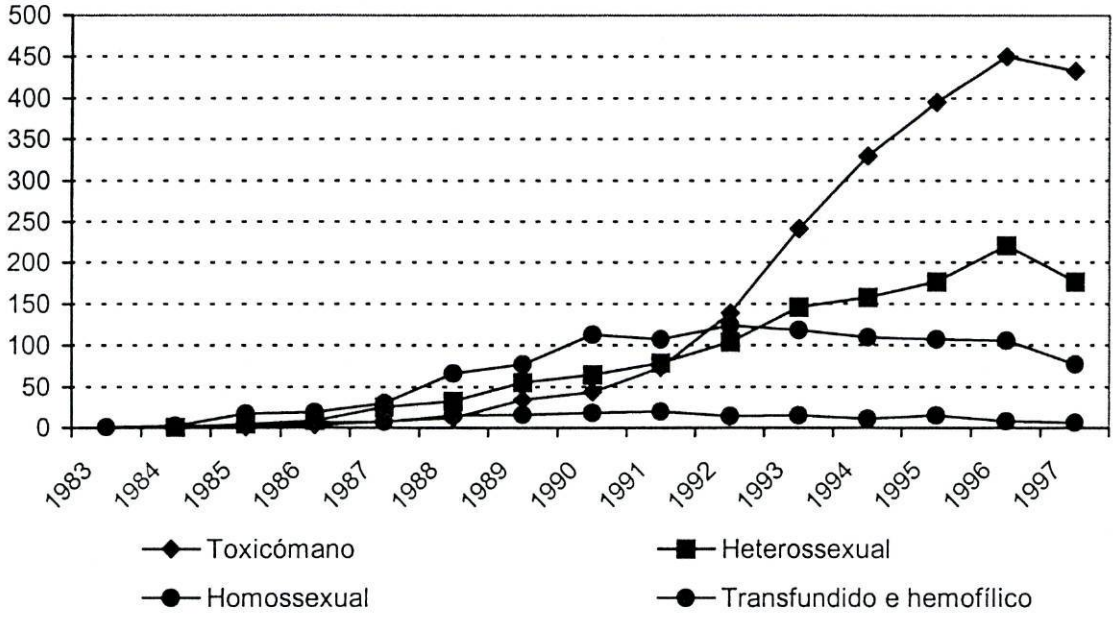
* não incluiu 63 casos em que não foi referido o ano de diagnóstico

Quadro LXXXVI: distribuição anual dos casos de SIDA por risco de transmissão em Portugal – Dezembro 1997



Total de casos: 4.918; ano de diagnóstico não mencionado em 63 doentes

Figura 24: evolução da epidemia em Portugal por ano de diagnóstico - 1983-1997



Total de casos: 4.855; risco materno em 48 doentes e não referido em 159; ano de diagnóstico não referido em 63 doentes

Figura 25: evolução da epidemia em Portugal por risco de transmissão – Dezembro 1997

Até finais de 1997 foram notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis 4.918 casos de SIDA, dos quais 3.035 (62%) já faleceram, a maioria por infecções oportunistas (Quadro LXXXVII) [39,86,87].

Ano	Casos anuais	VIH-1	VIH-2	Casos cumulativos	Óbitos
1983	1	1	-	1	-
1984	4	3	1	5	3
1985	29	28	1	34	21
1986	38	36	2	72	35
1987	76	64	12	148	60
1988	132	117	13	280	103
1989	196	168	26	476	155
1990	251	230	20	727	207
1991	297	262	29	1.024	248
1992	400	360	34	1.424	304
1993	541	504	26	1.965	394
1994	636	598	24	2.601	418
1995	729	693	19	3.330	455
1996	809	761	25	4.139	368
1997	716	687	13	4.855	218
Ignorado	63	51	6	4.918	46
Total	**4.918**	4563	251	**4.918***	**3.035**

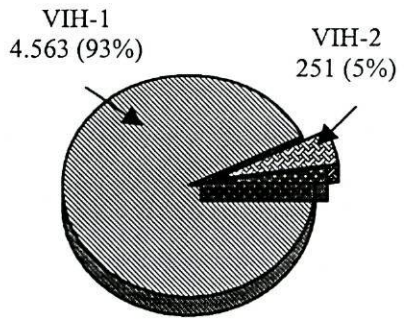
* incluídos 79 casos de co-infecção e 25 em que não foi mencionado o tipo de vírus

Quadro LXXXVII: evolução da SIDA em Portugal entre 1983 e 1997

O VIH-1 foi o vírus responsável pela maioria das infecções, como aliás se verifica em todo o mundo. Em Portugal foram registados 4.563 (93%) casos de doença provocada por esse vírus e 251 (5%) pelo VIH-2. Em 79 doentes presume-se ter havido co-infecção pelos dois tipos de vírus e em 25 não foi mencionado o vírus causal (Quadro LXXXVIII e Figura 26).

	nº	%
VIH-1	4.563	93
VIH-2	251	5
VIH-1/VIH-2	79	-
Não referido	25	-
Total	**4.918**	**100**

Quadro LXXXVIII: SIDA em Portugal: tipo de vírus



Co-infecção em 79 doentes e vírus não mencionado em 25

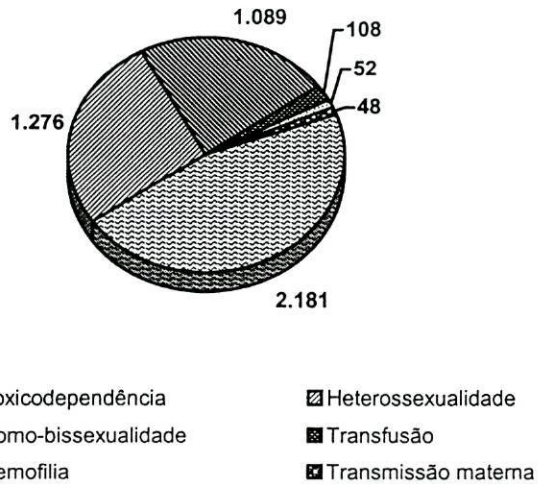
Figura 26: SIDA em Portugal: tipo de vírus

A toxicodependência foi responsável por 2.181 (45%) casos, dos quais 62 também homossexuais, seguindo-se a heterossexualidade com 1.276 (26%) e a homo ou bissexualidade com 1.089 (22%). Os restantes casos foram devidas a transfusões de sangue em 108 (2%) e a hemofilia em 52 (1%). Foram ainda declarados 48 (1%) casos de transmissão materna, não tendo sido possível esclarecer o risco de contágio em 164 (3%) doentes (Quadro LXXXIX e Figura 27). De acordo com esses dados, o grupo que registou maior taxa de crescimento entre 1994 e 1996 foi o dos toxicodependentes, com aumentos de 28% em 1994, 34% em 1995 e 38% em 1996, tendo contado para 52%, 54% e 56% dos casos registados em cada um desses anos. Em 1997 os toxicodependentes contribuíram para 61% dos casos notificados.

Risco	Total	%
Toxicodependência*	2.181	45
Heterossexualidade	1.276	26
Homo/bissexualidade	1.089	22
Transfusão	108	2
Hemofilia	52	1
Transmissão materna	48	1
Risco desconhecido	164	3
Total	**4.918**	**100**

* 62 também homo/bissexuais

Quadro LXXXIX: SIDA em Portugal: risco de transmissão



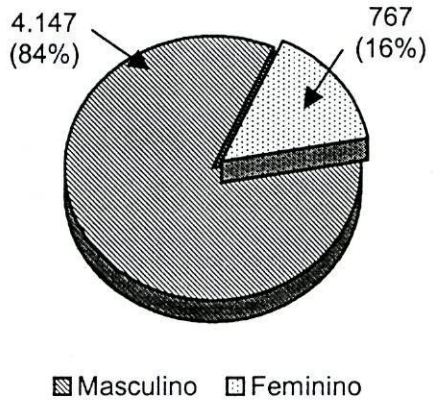
Risco desconhecido em 164 doentes

Figura 27: SIDA em Portugal: risco de transmissão

A maioria dos doentes era do sexo masculino, tendo sido declarados 4.147 (84%) casos; 767 (15%) doentes eram do sexo feminino (relação M/F de 5/1). Em quatro doentes não foi dada essa informação (Quadro XC e Figura 28).

Sexo	nº	%
Masculino	4.147	84
Feminino	767	16
Não referido	4	-
Total	4.918	100

Quadro XC: SIDA em Portugal: distribuição por sexo



Sexo não referido em quatro doentes

Figura 28: SIDA em Portugal: distribuição por sexo

A evolução da epidemia por ano de diagnóstico e sexo mostra-se no Quadro XCI, onde se nota um aumento crescente e idêntico em ambos os sexos. Esses aumentos variaram entre 1992 e 1996 entre 27% em 1992 a 9% em 1996 no sexo masculino e 21% e 13% no sexo feminino.

Ano de diagnóstico	Sexo masculino	Sexo feminino	Total
1983	1	-	1
1984	3	1	4
1985	28	1	29
1986	33	5	38
1987	64	12	76
1988	121	11	132
1989	168	28	196
1990	223	28	251
1991	246	50	297*
1992	337	63	400
1993	444	97	541
1994	530	106	636
1995	611	117	729*
1996	673	135	809*
1997	617	99	716
Desconhecido	48	14	63*
Total	4.147	767	4.918*

* sexo não referido em quatro doentes

Quadro XCI: SIDA em Portugal: evolução por ano de diagnóstico e sexo

Nenhuma idade foi poupada. A doença atingiu recém-nascidos e idosos, embora com um predomínio nos adultos jovens. A maioria dos casos verificou-se na faixa etária dos 20 aos 39 anos, onde se registaram 3.407 (70%) casos (Quadro XCII), distribuição também idêntica em ambos os sexos. Neste grupo etário foram declarados 2.851 (68%) casos no sexo masculino e 552 (72%) no sexo feminino. A distribuição por idades nos doentes infectados pelo VIH-2 mostrou um predomínio na faixa etária dos 30-49 anos, em que surgiram 96 (38%) casos, em contraste com a maior frequência no grupo etário dos 20-39 anos nos doentes com infecção pelo VIH-1, com 3.235 (71%) casos declarados (Quadro XCIII e Figura 29).

Idade (anos)	Masculino		Feminino		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
<13	35	1	27	4	62	1
14-19	64	2	24	3	88	<2
20-29	1.302	31	297	39	1.603	33
30-39	1.549	37	255	33	1.804	37
40-49	708	17	84	11	792	16
>50	464	11	78	10	542	11
Não referida	25	1	2	-	27	<1
Total	**4.147**	**100**	**767**	**100**	**4.914***	**100**

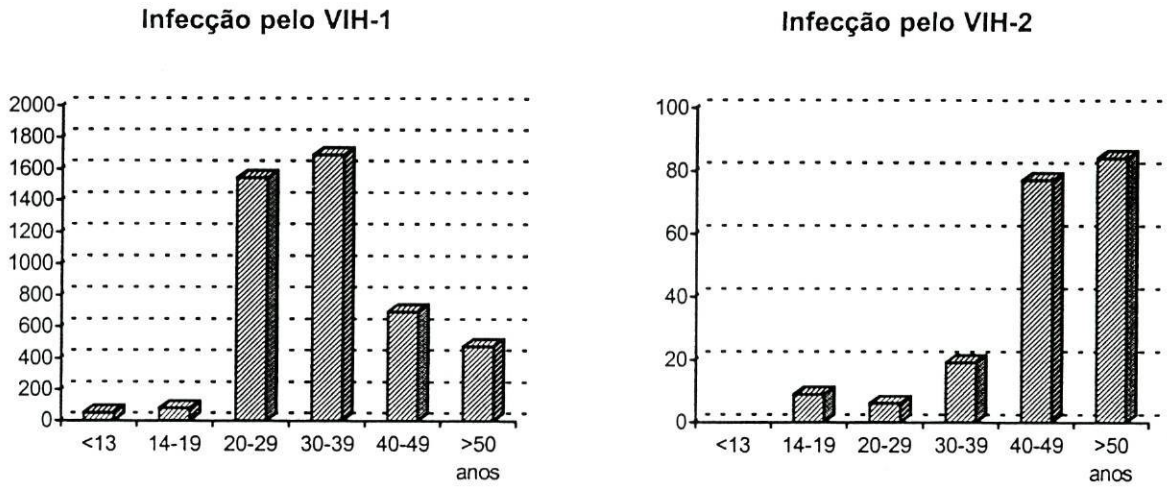
* sexo não referido em quatro doentes

Quadro XCII: SIDA em Portugal: distribuição por idade e sexo

Idade (anos)	VIH-1		VIH-2		Total	
	n	%	n	%	n	%
<13	52	1	-	-	52	1
14-19	80	2	9	4	89	2
20-29	1.545	34	6	2	1.551	32
30-39	1.690	37	19	7	1.699	35
40-49	694	15	77	31	771	16
>50	476	10	84	34	560	12
Não referida	26	1	55	22	81	2
Total*	**4.563**	**100**	**250***	**100**	**4.813**	**100**

* idade não referida em um doente

Quadro XCIII: SIDA em Portugal: distribuição etária por tipo de vírus



Idade não referida em 26 doentes infectados pelo VIH-1 e em 55 pelo VIH-2

Figura 29: SIDA em distribuição etária nos casos de infecção pelo VIH-1 e pelo VIH-2

A epidemia distribui-se pelos grandes centros urbanos e pela zona litoral do país (Quadro XCIV). Lisboa é o distrito mais atingido, onde se registaram metade dos casos ocorridos até 1997; segue-se o Porto com 747 (16%), Setúbal com 607 (13%) e Faro com 163 (3%). Nas regiões do interior também foram observados vários casos, referindo-se no Norte e Centro, Leiria com 95 casos, Coimbra com 94, Aveiro com 84, Santarém com 73, Braga com 70, Viseu com 46, Viana do Castelo com 42, Castelo Branco com 36, Bragança com 27, Guarda com 22 e Vila Real com 16. No sul do país a epidemia não está tão desenvolvida, registando-se, 24 casos em Beja, 23 em Évora e 11 em Portalegre. As regiões autónomas dos Açores e da Madeira contribuíram com 57 (2%) casos. Ainda, deve ser mencionado que 73 doentes não residiam em Portugal, sendo a maioria proveniente de África.

Distrito	nº	%
Lisboa	2.442	50
Porto	750	15
Setúbal	619	13
Faro	167	3
Leiria	97	2
Coimbra	96	2
Aveiro	86	2
Braga	81	2
Santarém	80	2
Viseu	58	-
Viana do Castelo	44	-
Outra residência	235	-
Região Autónoma da Madeira	43	< 1
Região Autónoma dos Açores	23	< 1
Total	**4.918**	**100**

Quadro XCIV: SIDA em Portugal: distribuição por distrito

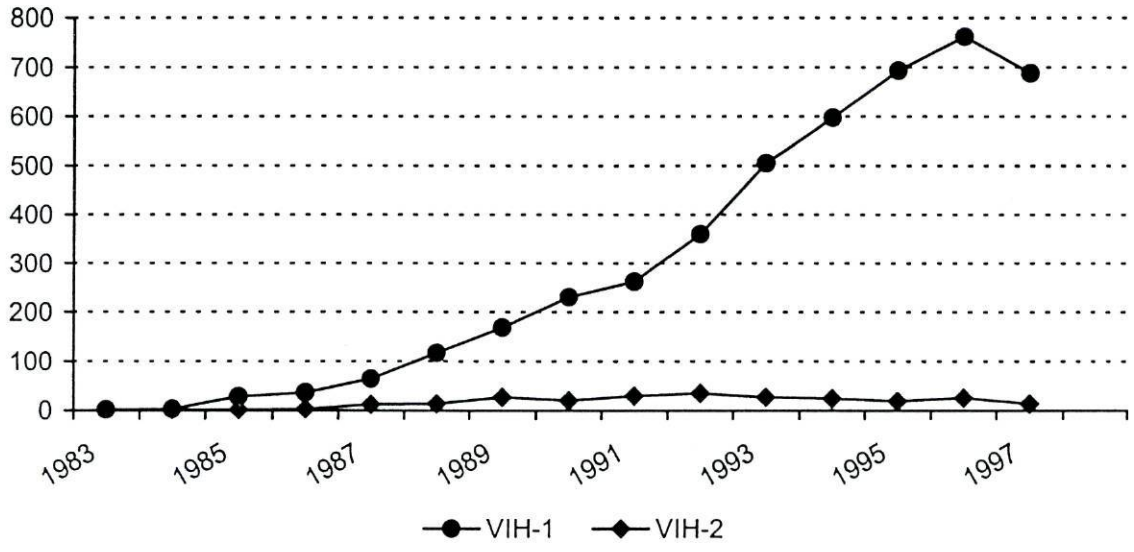
Contrariamente ao que se verifica em outros países da Europa, a infecção pelo VIH-2 merece destaque no nosso país, dada a sua elevada incidência.

Em Portugal, o primeiro caso de SIDA associado a este vírus ocorreu em 1984, numa doente do sexo feminino, um ano após se ter detectado o primeiro caso de doença pelo VIH-1. A evolução anual dos 251 casos registados até finais de 1997 mostra-se no quadro (Quadro XCV e Figura 30). Após um aumento crescente até 1992, conquanto não atingindo a amplitude da epidemia devida à infecção pelo VIH-1, notou-se uma redução lenta a partir dessa data, facto que poderá ter a sua explicação na redução dos casos transfusionais e dum menor risco comportamental dos indivíduos contaminados pelo VIH-2. Também a menor contagiosidade desse vírus poderá explicar essa evolução. Contudo, embora pareça estar em regressão, deve temer-se a sua recrudescência por já ter afectado toxicodependentes e, consequentemente, poder disseminar-se nessa comunidade e alcançar outra população através da transmissão sexual.

Ano	VIH-1	VIH-2	Total
1983	1	-	1
1984	3	1	4
1985	28	1	29
1986	36	2	38
1987	64	12	76
1988	117	13	130
1989	168	26	194
1990	230	20	250
1991	262	29	291
1992	360	34	394
1993	504	26	530
1994	598	24	622
1995	693	19	712
1996	761	25	786
1997	687	13	700
Desconhecido	51	6	57
Total	**4.563**	**251**	**4.814***

* excluídos 104 casos de co-infecção pelos dois vírus e por vírus não declarado

Quadro XCV: evolução anual dos casos de SIDA em Portugal por tipo de vírus



Ano de diagnóstico não referido em 57 casos (VIH-1: 51; VIH-2: 6)

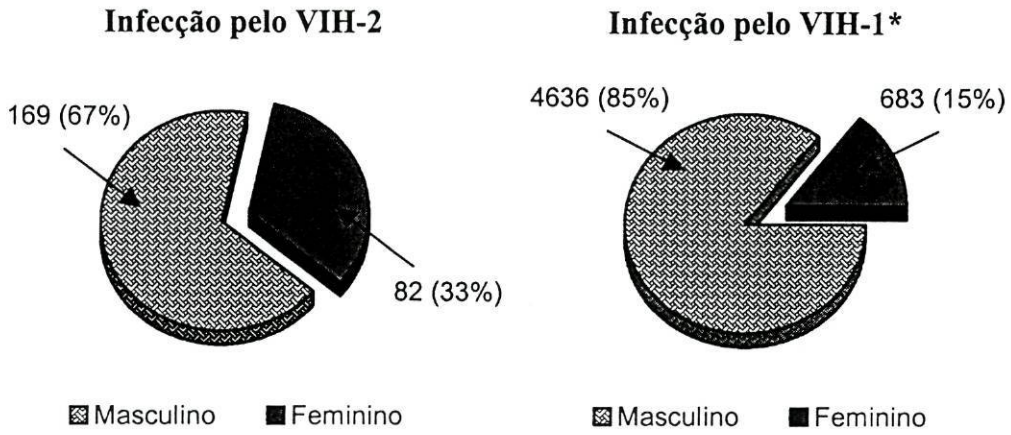
Figura 30: evolução anual dos casos de SIDA em Portugal por tipo de vírus

A síndrome foi observada em todos os grupos de risco, conquanto o maior número de casos tivesse surgido em heterossexuais e em transfundidos, contribuindo no seu conjunto com 214 (85%) casos, incluindo quatro hemofílicos (Quadro XCVI).

Risco	nº	%
Heterossexual	163	65
Transfusão	47	19
Homo/bissexual	9	4
Toxicómano	7	3
Hemofilia	4	1
Materno	5	2
Não referido	16	6
Total	**251**	**100**

Quadro XCVI: distribuição por risco dos casos de SIDA por VIH-2 em Portugal

A distribuição por sexos revela um ligeiro predomínio no sexo masculino, não tão dominante como na infecção pelo VIH-1. Nesse sexo foram observados 169 (67%) casos, contra 82 (33%) no sexo feminino (VIH-2: M/F=2/1; VIH-1: M/F=5/1) (Figura 31).



* incluídos 100 casos de co-infecção ou vírus não mencionado

Figura 31: distribuição por sexo dos casos de SIDA por VIH-2 em Portugal

Nove (4%) casos pediátricos foram observados desde o início da epidemia, sendo cinco devidos a transmissão materna. A maioria dos doentes tinha idade superior a 30 anos, sendo registados 216 (86%) casos. Note-se que 77 (31%) doentes tinham entre 30-39 anos, 84 (34%) entre 40-49 e 55 (22%) tinham idade superior a 50 anos (Quadro XCVII).

Idade (anos)	Masculino	Feminino	Total
<13	6	3	9
14-19	2	4	6
20-29	13	6	19
30-39	51	26	77
40-49	63	21	84
>50	34	21	55
Total*	**169 (67%)**	**81 (33%)**	**250***

* não referida em um doente do sexo feminino

Quadro XCVII: distribuição por idade e sexo dos casos de SIDA por VIH-2

Durante esse período já faleceram 153 (61%) doentes, a grande maioria por infecções oportunistas.

As particularidades epidemiológicas da infecção pelo VIH-2 no nosso país merecem também ser salientadas, pelas relações ancestrais entre Portugal e África ocidental, onde esta infecção tem as maiores ou elevadas prevalências, em particular nos países africanos de expressão portuguesa - Guiné-Bissau, Cabo Verde, Angola e Moçambique. Cite-se que são referidas prevalências variáveis entre 0,3% e 17% na população geral, chegando a atingir 64% em prostitutas [87-89].

De facto, nesses territórios residiram ou tiveram estada milhares de portugueses europeus, atingindo máximo desenvolvimento durante a guerra colonial entre 1961 e 1974. Nesse período cerca de 700.000 militares portugueses cumpriram serviço na Guiné-Bissau, em Angola e em Moçambique. Além disso, após 1975, mais de um milhão de portugueses, aí residente, regressou a Portugal, incluindo população de origem africana.

Deste modo, compreende-se que a infecção pelo VIH-2 tenha entre nós mais elevada prevalência do que em outros países da Europa Ocidental.

A disseminação deste vírus fora do continente africano parece ser limitada, embora a infecção tenha já sido identificada em indivíduos de origem europeia, sobretudo em França, Espanha e, como se disse, também em Portugal. Nos Estados Unidos da América do Norte a infecção pelo VIH-2 foi já referida, conquanto rara e limitada a casos importados ou a anteriores residentes ou visitantes de áreas endémicas.

Podemos assim concluir que a epidemia provocada pelo VIH-2 parece estar mais dominada e limitada a uma população de menor risco de disseminação do vírus. As suas características epidemiológicas são semelhantes e a evolução é igualmente fatal. O aparecimento em indivíduos toxicómanos é temível, pois pode ser augúrio de propagação do vírus na comunidade toxicodependente e na população, dado também o seu comportamento sexual de risco.

No estudo da epidemiologia da infecção pelo VIH em doentes observados no Serviço de Doenças Infecciosas entre 1985 e 1997, com exclusão dos casos de transmissão materna, foram analisados os dados demográficos, o tipo de vírus e os factores de risco de 1.445 indivíduos, comparando-os, sempre que possível, com os dois tipos de vírus. Na avaliação desses aspectos em doentes infectados pelo VIH-2 foram

realçados os mecanismos de contágio ocorrido em África, atendendo à elevada prevalência nos países africanos colonizados por Portugal, e estudada a sua relação com casos secundários surgidos no nosso país. Também, de acordo com o consentimento e apoio do doente, foi efectuado o rastreio de parceiros sexuais e outros conviventes e familiares de doentes infectados pelos dois vírus, e avaliado o risco de transmissão materna.

Todos os doentes foram inquiridos sobre o seu comportamento sexual, toxicodependência e tratamento transfusional e, nos doentes com infecção pelo VIH-2, foi incluída a avaliação desse risco em África e relações sexuais em Portugal com indígenas africanos ou com indivíduos com estada nesse continente.

Como foi mencionado, os três primeiros casos de doença pelo VIH por nós estudados surgiram em 1985, dois anos após ter sido registado o primeiro caso de SIDA em Portugal. A infecção foi diagnosticada em dois hemofílicos com SIDA e no conjuge de um deles, portadora assintomática, situação clínica ainda presente no momento actual. O casal estava infectado pelo VIH-2, não tendo sido possível a identificação do tipo de vírus no outro doente, por inexistência à época de teste discriminatório e, entretanto, ter falecido. Só em 1986 observamos o primeiro caso de SIDA pelo VIH-1 num homossexual e em 1987 os primeiros casos em toxicodependentes e em heterossexuais. Também nesse mesmo ano, embora não objecto deste estudo, é conhecido o primeiro caso de transmissão materna.

Conforme se pode ver a evolução tomou feição alarmante, particularmente entre toxicodependentes. Nos últimos três anos notou-se um aumento de 24% em 1995, 35% em 1996 e 41% em 1997. Nesse ano, dos 293 casos observados, 227 (78%) pertenciam a este grupo de risco. Nos doentes com risco de transmissão sexual o número de casos anuais manteve-se estável nos últimos três anos, com predomínio da infecção em heterossexuais. A este propósito, mencione-se que 86 (6%) destes doentes eram apenas conjuges de indivíduos infectados, sem outro risco de contágio identificável, o que realça a importância do rastreio nos parceiros sexuais de indivíduos com comportamento de risco, em particular na mulher e, dados os benefícios terapêuticos actualmente disponíveis, a sua generalização na grávida. Nos doentes que contrairam a infecção por transfusão de sangue ou dos seus derivados, o número de casos registados foi escasso e com tendência para a sua eliminação. Na realidade, nos últimos dois anos do estudo apenas se registaram três casos: dois em

transfundidos e um num hemofílico. Este facto compreende-se pela razão de se poderem seleccionar dadores, rastrear o sangue com mais segurança, tratamento adequado dos seus derivados e, ainda, utilização mais precisa das transfusões.

Ambos os vírus foram responsáveis por doença, com predomínio franco do VIH-1, conforme também se verifica no país e no resto do mundo. Na nossa casuística o VIH-1 foi identificado em 1.344 (93%) casos e o VIH-2 em 97 (7%); em três hemofílicos foram detectados anticorpos para dois vírus, o que pressupõe poder haver co-infecção por ambos. Cite-se que num deles a pesquisa de ARN do VIH-1 foi positiva, confirmando a infecção por esse vírus, não sendo possível no momento actual inferir a presença do VIH-2 por inexistência de testes específicos. No outro doente, igualmente hemofílico, falecido em 1985, não se identificou o tipo de vírus.

No período de estudo a epidemia desenvolveu-se fundamentalmente à custa do VIH-1 e atingiu de modo preponderante os toxicodependentes, contribuindo para 914 (68%) casos de um total de 1.345 doentes infectados por esse vírus. Nos casos de transmissão sexual a epidemia evolui de modo estável ao longo dos anos, com um número de casos anuais praticamente sobreponível nos últimos três anos, registando-se nos 12 anos em que decorreu o estudo um total de 251 (17%) casos heterossexuais e 158 (11%) homo-bissexuais. A infecção pelo VIH-2 manteve-se confinada a heterossexuais e a transfundidos, cujo risco de contágio foi pontual, e com tendência para o seu desaparecimento em doentes transfundidos. Embora mencionada a sua existência noutras regiões do país e do Mundo, ainda não se registou na nossa vivência nenhum caso em doentes toxicómanos. Este aspecto poderá explicar a contenção da epidemia provocada por esse vírus na região, sabida que é a rápida expansão das doenças transmissíveis, sobretudo por via sanguínea, nos toxicodependentes e, destes, na população através da transmissão sexual. Também a selecção de dadores, o rastreio de sangue e o tratamento adequado dos seus derivados para uso humano permitiram praticamente eliminar o aparecimento de novos casos e, presumivelmente, o comportamento dos indivíduos heterossexuais infectados não ultrapassou a convivência conjugal.

A maioria dos doentes era de raça caucasóide - 1.425 (99%). Saliente-se que dos 97 indivíduos infectados pelo VIH-2 eram europeus e residentes em Portugal 93 (96%); os restantes quatro (4%) tinham origem africana, residindo ocasionalmente no país.

A doença não poupou nenhuma faixa etária, afectando de modo preferencial a população mais jovem e mais activa. Compreende-se assim a importante repercussão laboral e económica e, ainda, a sua influência na procriação e na manutenção da espécie humana. De facto, o grupo etário mais atingido foi o dos 20-39 anos (idade média: 29 anos), onde se registaram 1.167 (81%) casos.

Embora durante este período tenham também surgido 17 casos de crianças infectadas pelo VIH-1, filhas de mães portadoras do vírus, 14 das quais ainda em seguimento no Serviço, na casuística objecto do estudo, apenas se registou uma criança com nove anos, hemofílica, contaminada pelo VIH-1 e falecida por SIDA.

A distribuição etária nos dois tipos de vírus apresenta diferenças que interessa realçar e que poderão explicar a mais lenta evolução da infecção pelo VIH-2.

Todos os doentes infectados por esse vírus tinham idade superior a 13 anos, não tendo sido diagnosticado nenhum caso pediátrico de transmissão materna. A idade média dos doentes infectados pelo VIH-2 foi de 37 anos (variação: 13-72 anos), em contraste com o observado nos doentes com infecção pelo VIH-1, aproximadamente com menos uma década. Nestes doentes, apesar de haver uma distribuição pelas diversas faixas etárias, incluindo idades pediátricas, não citados neste estudo, a idade média foi de 31 anos. Também, a maioria dos doentes com infecção pelo VIH-1 - 1.127 (84%) - estava no grupo etário dos 20-39 anos, enquanto apenas 37 (38%) doentes com infecção pelo VIH-2 estava incluído neste grupo etário; um número significativo - 46 (47%) - tinha idade igual ou superior a 40 anos.

O sexo masculino foi o mais atingido com 1.165 (81%) casos, ocorrendo os restantes 280 (19%) no sexo feminino (M/F=4,2/1,0). Contudo, notou-se um predomínio significativo no sexo masculino nos doentes com infecção pelo VIH-1. Nestes, foram observados 1.101 (82%) casos masculinos, enquanto na infecção pelo VIH-2 pertenciam a esse sexo 60 (62%) doentes, com uma relação masculino/feminino de 4,5 na infecção pelo VIH-1 e de 1,6 na infecção pelo VIH-2.

A toxicodependência, registada em 914 (63%) doentes, contribui para a maioria dos casos de infecção pelo VIH, conforme se verifica no resto do país e nos países europeus da orla mediterrânica. A transmissão sexual foi responsável por 462 (33%) casos, sendo 303 (21%) heterossexuais e 159 (11%) homo-bissexuais. Os restantes 58 (3%) casos foram devidos a transfusões de sangue ou dos seus derivados, não sendo

possível identificar o risco de contágio em 11 (1%) doentes, embora se presuma ser devida a contágio sexual. Contudo, diferenças importantes foram notadas no modo de transmissão do vírus. Nos 1.345 doentes com infecção pelo VIH-1 a toxicodependência foi responsável pela maioria dos casos, contribuindo com 914 (68%), seguido da heterossexualidade com 250 (19%) e da homo-bissexualidade com 158 (12%). Só 12 (1%) casos foram devidos a transfusões de sangue ou dos seus derivados. Nos doentes infectados pelo VIH-2 o risco sexual foi dominante, embora a diferença com o risco sanguíneo fosse pouco expressiva. De facto, dos 96 doentes com infecção pelo VIH-2 a contaminação sexual ocorreu em 53 (55%), um deles por comportamento bissexual. De notar ainda, que 20 (21%) desses doentes eram conjuges de indivíduos infectados, não tendo sido apurado qualquer outro risco de contágio. Os restantes 42 (44%) casos foram contraídos por via sanguínea, todos secundários a transfusões de sangue ou dos seus derivados. Apenas numa doente de raça negróide não foi possível esclarecer-se o modo de transmissão do vírus, conquanto, atendendo às suas características sociais e culturais, se presuma ter sido adquirida por via sexual. Como atrás se referiu, na nossa casuística, não foram registados casos de infecção pelo VIH-2 em toxicómanos.

Um dos aspectos epidemiológicos da infecção pelo VIH-2 que merece ser destacado relaciona-se com o contágio de europeus em África aquando da sua estada nesse continente e transmissão do vírus a residentes em Portugal, através de relações sexuais ou transfusões sanguíneas [90]. Neste estudo foram excluídos três doentes de origem africana que aí contraíram a infecção. Esse elo de ligação com África foi estabelecido em 58 (62%) doentes, não se tendo verificado em 32 (35%); nos restantes três doentes não foi possível o seu esclarecimento. Todos estes 93 doentes eram de raça caucasóide.

Dos 58 doentes em que se reconheceu essa ligação, verificou-se que 37 (64%) adquiriram a infecção por via sexual: 23 doentes foram contaminados através de relações heterossexuais com indígenas africanas, sendo em 21 durante a sua permanência em África e em dois por relações sexuais com africanas em Portugal, um por comportamento bissexual e 13, todos doentes do sexo feminino, foram infectadas em Portugal pelos seus conjuges, infectados em África. Nestes não se identificou comportamento de risco após o casamento, assim como nos seus parceiros sexuais.

As transfusões sanguíneas foram responsáveis por 21 (36%) casos: quatro doentes foram submetidos a transfusões em África e 17 foram contaminados através de transfusões efectuadas em Portugal antes do rastreio obrigatório, a partir de três dadores de sangue que contraíram a infecção em África. Todas as transfusões foram efectuadas entre 1967 e 1987 [91].

Em 32/93 (35%) doentes não se estabeleceu essa relação: doze eram hemofílicos, nove foram transfundidos em Portugal, sete eram heterossexuais e quatro eram conjuges desses indivíduos.

A infecção pelo VIH-2 adquirida por transfusão de sangue ocorreu antes do rastreio obrigatório, tornado obrigatório por despacho ministerial em Agosto de 1989, e tem relação estreita com dadores de sangue com comportamento de risco em África. Esta circunstância sugere a existência de uma população não identificada de dadores e de receptores de produtos sanguíneos portadores do vírus que importa identificar, de modo a dominar-se a infecção adquirida por via transfusional.

Em três mulheres, cujos parceiros sexuais haviam falecido por SIDA, não foi possível estabelecer qualquer correlação com África.

No estudo deve ainda mencionar-se que 18 doentes tinham estado em comissão militar em países africanos no período compreendido entre 1966 e 1975, permanecendo 17 na Guiné, três destes também em Angola, e um em Angola. Todos referiram ter tido relações sexuais com africanas durante a sua permanência nesse continente, negando actos sexuais extra-conjugais após o seu regresso a Portugal ou outro risco de aquisição da infecção pelo VIH.

Com este estudo evidenciou-se a elevada frequência da infecção pelo VIH-2 em doentes caucasóides e a sua relação com permanência na África Ocidental, associada a risco de contágio sexual e transfusional. De particular realce foi a observação da doença em cônjuges sem outro factor de risco que a infecção do parceiro sexual, conforme se infere do elevado número de casos femininos (M/F=1,5).

O elo de ligação entre os países africanos de língua oficial portuguesa e Portugal poderá contribuir para a disseminação deste vírus na Europa e noutros continentes, e dar origem a uma outra epidemia com consequências idênticas às da infecção pelo VIH-1. Assim, mesmo em áreas em que a prevalência da infecção pelo VIH-2 é baixa deve fazer-se por rotina o rastreio do sangue e de dadores de produtos biológicos.

O rastreio de conviventes foi também objecto do nosso estudo, seguindo-se uma orientação que não prejudicasse o doente e trouxesse benefício para o parceiro sexual e para outros familiares ou conviventes.

Apenas um terço dos doentes indicou conviventes para rastreio, aspecto explicado pelo facto de a maioria dos doentes ser toxicodependente e pouco colaborante na identificação dos casos com risco de exposição ao vírus. Por outro lado, embora se tenham rastreado mais conviventes de doentes com infecção pelo VIH-1, houve uma maior possibilidade na realização do rastreio de conviventes identificados por doentes infectados pelo VIH-2 [VIH-1: 245 (29%); VIH-2: 66 (87%]. A provável explicação para este facto deve-se também a atitudes comportamentais próprias de cada um desses grupos. Na realidade, nos doentes com infecção pelo VIH-2 havia estabilidade conjugal, tendo o contágio resultado de comportamento heterossexual de risco, existente num dado momento das suas vidas ou ser consequência de transfusões de sangue ou de seus derivados, enquanto na infecção pelo VIH-1 o risco sexual e a toxicodependência mantinham-se presentes até à data da observação. Nestes doentes não houve interesse ou havendo mesmo falta de cooperação na identificação dos casos secundários.

O estudo permitiu salientar a elevada taxa de transmissão sexual do VIH, pois quase metade dos parceiros sexuais rastreados contraíu a infecção. Esse risco de contágio não foi significativamente diferente nos dois tipos de vírus, apesar das taxas de transmissão serem de 45% para o VIH-1 e de 33% para o VIH-2 (p=0.09). Mencione-se, ainda, que em 45% dos casos *index* infectados pelo VIH-1 o risco de contágio foi a toxicodependência, podendo também a partilha de material contaminado com sangue ter contribuído para a aquisição da infecção. Nos restantes casos a transmissão sexual foi responsável pelo contágio, contribuindo com 51%: 34% dos doentes era heterossexual e 17% homo-bissexual. Na nossa casuística não foram detectados casos secundários de transmissão do VIH-1 aos conviventes de doentes transfundidos, apesar de ter havido risco sexual.

Todos os indivíduos rastreados infectados pelo VIH-2 adquiriram a infecção por contágio sexual.

No nosso estudo comprovam-se os mecanismos de transmissão dos vírus, predominantemente por via sexual e sanguínea. De citar que a transmissão sanguínea

através da partilha de material injectável entre toxicodependentes poderá ter contribuído para alguns casos de infecção nos conviventes de doentes infectados pelo VIH-1, pois dos 220 doentes a partir dos quais foi possível rastrear os contactos sexuais, 99 (45%) eram toxicómanos.

Apesar de se terem encontrado outros conviventes familiares infectados, todos pelo VIH-1, saliente-se a sua relação com comportamentos de risco não relacionados com os casos *index*. Este achado está de acordo com o conhecimento sobre os mecanismos de contágio da infecção, não transmissível pelo convívio social ou familiar que não envolva risco sexual, com sangue ou com outros produtos biológicos. De facto, todos referiram ter tido exposição com risco de contágio com outros indivíduos infectados pelo VIH-1.

No estudo tivemos também a oportunidade de rastrear filhos de pais infectados. Apenas foram detectados casos de infecção pelo VIH-1, consequência de contágio materno. Contudo, não foi possível determinar-se o risco de transmissão por se ter tratado dum estudo retrospectivo e, por conseguinte, na maioria dos casos não permitiu conhecer-se da existência de infecção materna durante a gestação. Nas 17 gestações de 13 mulheres, em que já foi possível o seu seguimento durante a gravidez, encontrou-se uma taxa de transmissão de 35%, valor muito superior ao mencionado nos países da União Europeia, com taxas inferiores a 15% e significativamente reduzidas com o tratamento anti-retrovírico da gestante e do recém-nascido e, mais recentemente, com recurso ao parto por cesareana. Cite-se, ainda, a ocorrência de um caso de transmissão materna a um recém-nascido, apesar do tratamento com zidovudina na mãe e no recém-nascido [92,93].

Nenhum caso de transmissão materna do VIH-2 foi observado. Contudo, com excepção dos três recém-nascidos em que a gestação ocorreu com a mãe infectada, não se documentou nos restantes casos infecção materna durante a gravidez, motivo por que não se podem tirar conclusões sobre o risco de transmissão deste vírus, referido ser bastante inferior ao risco de transmissão do VIH-1 [65,88,94].

Finalmente, refira-se que não se registou nenhum caso de transmissão por convívio familiar. Também todos os filhos de pais infectados, fossem pelo VIH-1, fossem pelo VIH-2, não foram contaminados. Em todos esses casos as mães eram seronegativas, o que comprova a ausência de risco de transmissão desses vírus por convívio familiar.

O trabalho corrobora assim o conhecimento que se tem sobre os mecanismos de transmissão do vírus, transmissível apenas por vias sexual, sanguínea e materna [15,19,20].

A distribuição por distritos de residência mostrou ser o litoral e as centros urbanos mais desenvolvidos os mais atingidos pela epidemia. A região do Porto foi a que registou maior número de casos – 1.193 (83%), seguindo-se o de Braga com 71 (5%) e o de Viana do Castelo com 54 (4%). No entanto, também no interior norte do país foram detectados casos de doença, o que comprova a facilidade de disseminação do vírus para além das grandes urbes. Aí residiam 34 (2%) doentes: 23 no distrito de Bragança e 11 no de Vila Real. Mencione-se ainda que alguns doentes tinham nacionalidade estrangeira, residindo ocasionalmente em Portugal. De facto, 37 (3%) doentes eram estrangeiros: 14 eram europeus, 13 sul-americanos e 10 africanos.

Como noutras regiões do país e do globo as principais características epidemiológicas são sobreponíveis, apenas diferindo em alguns aspectos particulares, de acordo com os hábitos comportamentais do indivíduo.

Ambos os vírus se transmitem por comportamentos identificados e voluntários. São facilmente reconhecidos mas, muitas vezes, não aceites por fazerem parte do quotidiano da pessoa. Contudo, se modificados, poderão evitar a propagação do vírus.

A doença não tem cura e a inexistência de um tratamento específico vai determinar num futuro próximo a morte da maioria, senão da totalidade, dos mais de 30 milhões de indivíduos actualmente infectados.

Esta pandemia trouxe como consequência uma redução significativa da esperança de vida destes doentes, mais aparente nos países mais atingidos pela epidemia, dada a falta de recursos para combater a doença e a epidemia. Todo o esforço na luta contra as doenças infecciosas com maior mortalidade que contribui para uma maior longevidade, foi agora afectado por esta infecção. A mortalidade começa a regredir para os valores da década de 50-60. De facto, em muitos países a SIDA é a principal causa de morte em adultos jovens, apenas modificada nos últimos anos nos países desenvolvidos pela terapêutica anti-retrovírica. A mortalidade infantil é, de igual modo, atingida, assim como a repercussão psicossocial e económica na família. Desde o início da pandemia mais de oito milhões de crianças ficaram órfãs de pais falecidos por SIDA, estimando-se uma duplicação no ano 2.000.

A prevenção de novas infecções por transfusão de sangue ou dos seus derivados foi conseguida nos países desenvolvidos. O mesmo não se pode dizer na maioria das regiões de África e da América Latina, onde o custo das análises e as deficiências estruturais dos serviços de sangue são óbice ao rastreio, impondo medidas urgentes de apoio por parte dos países desenvolvidos que permitam dominar este modo de transmissão.

A prevenção primária é mandatória e deverá ser dirigida a toda a população, com programas de informação e educação adaptados ao nível social e cultural, e acompanhados de apoio social e sanitário. O fornecimento de preservativos e de material descartável a toxicodependentes, assim como o seu encaminhamento para centros de tratamento, são acções prioritárias que deverão ser implementadas sem receio de ferir susceptibilidades religiosas ou culturais. A prevenção da transmissão materna depende fundamentalmente da prevenção da infecção na mulher em idade de procriar e da gestação da mulher infectada, mas também de medidas terapêuticas apropriadas na gestante.

Como medida importante de prevenção é o tratamento condigno de todos os doentes, fornecendo uma assistência médica de qualidade idêntica à merecida por qualquer outro doente, apoio social e económico, e luta contra a discriminação.

Nunca é demais realçar a importância do apoio de estruturas psicossociais, como assistente social, psicólogo, psiquiatra, grupos de doentes e da própria comunidade. Fundamental, também, são os programas de reabilitação de toxicómanos, e o apoio social e económico que deve ser dado aos membros da família e às crianças filhas de doentes infectados, incluindo a realização de testes de rastreio e a assistência médica e medicamentosa.

Assim, dada a amplitude da epidemia é necessário desenvolver um plano de acção que possa impedir a disseminação da infecção, seja pela vacinação, seja por tratamento etiotrópico curativo, sem descurar contudo, a prevenção primária através da planificação de um sistema educativo contínuo que modifique ou impeça os comportamentos de risco da população. Embora a investigação tenha sido muito orientada para o desenvolvimento duma vacina, é pouco provável a sua disponibilidade num futuro próximo. Um dos seus grandes obstáculos é o complexo ciclo vital do vírus que envolve a integração do genoma do VIH no ADN da célula do

hospedeiro. Também a propensão para sofrer mutações complica o desenvolvimento da vacina, assim como a eficácia da terapêutica antivírica.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. MMWR 1981; 30:250-2
2. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York and California. MMWR 1981; 30:305-8
3. Gottlieb MS, Schroff R, Schnker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981; 305:1425-31
4. World Health Organization. Report on the global HIV/AIDS epidemics - December 1997. Wkly Epidem Rec 1997; 72 (48):357-60
5. Barré-Sinoussi E, Montagnier L, Dauguet C et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220:868-70
6. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984; 224:500-3
7. Clavel F, Guétard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from west African patients with AIDS. Science 1986; 233:343-6
8. Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with Aids in west Africa. N Engl J Med 1987; 316:1180-5
9. Coffin J, Levy JA et al.: What to call the AIDS virus. Nature 1986; 321:10
10. Centers for Disease Control and Prevention. update on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - United States. MMWR 1982; 31:507-14
11. Ward JW, Grindon AJ, Feorino PM, et al. Laboratory and epidemiologic evaluation of an enzyme immunoassay for antibodies to HTLV-III. JAMA 1986; 256:357-61
12. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987; 317:185-91
13. James OK, Bruce DW. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998; 339:33-9
14. Royce RA, Seña A, Cates WJr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. N Engl J Med 1997; 1072-8

15. Friedland GH, Klein RS. Transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987; 317:1125-35

16. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Wkly Epidem Rec 1987; 30:221-3

17. Berrey MM, Shea T. Oral sex and HIV transmission. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997; 14:475

18. Goldberg DJ, Green ST, Kennedy DH, et al. HIV and orogenital transmission. Lancet 1988; 2:1363

19. Mota-Miranda A, Gomes MH, Figueiredo P et al. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no meio familiar. Arquivos Medicina 1990; 4 (1):29-31

20. Friedland GH, Saltzman BR, Rogers MF, et al. Lack of transmission of HTLV-III/LAV infection to household contacts of patients with AIDS or AIDS-related with oral candidiasis. N Engl J Med 1986; 314:344-9

21. Saraco A, Musicco M, Nicolosi A, et al. Man-to-woman sexual transmission of HIV: Longitudinal study of 343 steady partners of infected men. J AIDS 1993; 6:497-502

22. Padian NS, Shiboski SC, Jewell NP. Female-to-male transmission of human immunodeficiency virus. JAMA 1991; 266:1664-7

23. Carson JL, Russell LB, Taragin MI et al. The risks of blood transfusion: the relative influence of acquired immunodeficiency syndrome and non-A, non-B hepatitis. Am J Med 1992; 92:45-52

24. Donahue JG, Nelson KE, Muñoz A et al. Transmission of HIV by transfusion of screened blood. N Engl J Med 1990; 323:1709

25. Conley LJ, Holmberg SD. Transmission of AIDS from blood screened negative for antibody to the human immunodeficiency virus (Letter). N Engl J Med 1992; 326:1499-500

26. Horsburgh CR Jr, Ou C-Y, Jason J, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. Lancet 1989; 2:637-40

27. Ward JW, Holmberg SD, Allen JR, et al. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. N Engl J Med 1988; 318:473-8

28. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse, J et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. N Engl J Med 1995; 333:1721-5

29. Comissão Nacional de Luta contra a SIDA. Pesquisa de anticorpos para o vírus da imunodeficiência humana em dádivas de sangue. Base de dados Europeia. Documento 90/1995; 59-63

30. Vamvakas EC, Taswell HF. Long-term survival after blood transfusion. Transfusion 1994; 34:471-7

31. Kalbfleisch JD Lawless JF. Estimating the incubation time distribution and expected number of cases of transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome. Transfusion 1989; 29:672-6

32. Linden JV. Error contributes to the risk of transmissible disease. Transfusion 1994; 34:1016

33. Linden JV, Kaplan HS. Transfusion errors: causes and effects. Transfus Med Rev 1994; 8:169-83

34. Busch MP, Lee LLL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissues donors. Transfusion 1995; 35:91-7

35. Roberts CR, Longfield JN, Platte RC et al. Transfusion-associated human immunodeficiency virus type I from screened antibody-negative blood donors. Arch Pathol Lab Med 1994; 118:1188-92

36. Alter HJ, Epstein JS, Swenson SG, et al, and the HIV-antigen study group. Prevalence of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen in U. S. blood donors - an assessment of the efficacy of testing in donor screening. N Engl J Med 1990; 323:1312-7

37. Zaaijer HL, Exel-Oehlers PV, Kraaijeveld T, et al. Early of detection of antibodies to HIV-1 by third generation assays. Lancet 1992; 340:770-2

38. Stevens CE. Human immunodeficiency virus transmission through blood, blood products, and tissue and organ donations. In: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Lippincott-Raven Publishers 1997; 595-604

39. Comissão Nacional de Luta contra a SIDA. SIDA: a situação em Portugal a 31 de Dezembro de 1997. Documento 107/1997; 1-30

40. Lüthy R. Epidemiology of HIV and AIDS. News and views on infection 1992 ;1(2):1-4

41. Le Monde, 13 de Setembro de 1996

42. Chamberland M, Conley L, Bush T, et al. Health care workers with AIDS. National surveillance update. JAMA 1991; 266:3459-66

43. Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. Ann Intern Med 1993; 118:913-9

44. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficency virus infection in health care workers. Italian multicenter study. Arch Inter Med 1993; 153:1451-8

45. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al. The risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures: a prospective evaluation. Ann Intern Med 1990; 113:740-6

46. Gerberding JL and Henderson DK. Management of occupational exposures to bloodborne pathogens: hepatitis B Virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1992; 14:1179-85

47. Centers for Disease Control and Prevention. Update: universal precautions for preventions of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogenes in health-care settings. MMWR 1988; 37:377-82;387-8

48. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. MMWR 1987; 36 (suppl 2S):1S-18S

49. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infection with T-lymphotrophic virus type III/lymphoadenopathy-associated virus during invasive procedures. MMWR 1986; 35:221-3

50. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infection with T-lymphotrophic virus type III/lymphoadenopathy-associated virus in the workplace. MMWR 1985; 34 681-6, 691-5

51. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - July 1992. Wkly Epidemiol Rec 1992;67:201-3

52. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, et al. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. N Engl J Med 1992; 327:1246-7

53. McIntosh K. Short (and shorter) courses of zidovudine. N Engl J Med 1998; 339:1467-8

54. Baba TW, Koch J, Mittler ES et al. Mucosal infection of neonatal rhesus monkey with cell-free SIV. AIDS Res Human Retrovirus 1994; 10:351-7

55. St. Louis ME, Kamenga M, Brown C, et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. JAMA 1993; 269:2853-9

56. Backé E, Unger M, Jimenez G, et al. Fetal organs infected by VIH-1. AIDS 1993; 7:896-7

57. Viscarello RR, Cullen MT, DeGennaro, et al. Fetal blood sampling in human immunodeficiency virus-seropositive women before elective midtrimester termination of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1075-9

58. Clerici M, Sison AV, Berzofsky JÁ, et al. Cellular immune factors associated with mother to infant transmission of VIH. AIDS 1993; 7:1427-33

59. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, et al. Timing of mother to child transmission depends on maternal status. AIDS 1993; 7(suppl):S49-S52

60. Mandelbrot L, Chenadec JL, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission. interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. JAMA 1998; 280:55-60

61. Kind C, Rudin C, Siegrist CA, et al. Prevention of vertical transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. AIDS 1998; 12:205-10

62. European Collaborative Study. Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. Lancet 1994; 343:1464-7

63. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breast feeding. Lancet 1992; 340:585-8

64. Ruff AJ, Coberly J, Halsey NA, et al. Prevalence of HIV-1 DNA and p24 antigen in breast milk and correlation with maternal factors. J AIDS 1994; 7:68-73

65. Doussin P, Moudoub Y, Laurent C, et al. Comparision of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission in the French prospective cohort. The HIV infection in newborns French collaborative study group. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:502-6

66. Ziegler JB.: Breast feeding and HIV. Lancet 1994; 342:1437-8

67. Scarlatti G, Jansson M: Mother to child transmission of HIV-1. Curr Opin Infect Dis 1995; 8:59-65

68. Lallemant M, Baillou A, Lallemant-Le Coeur S, et al. Maternal antibody response at delivery and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in African women. Lancet 1994; 343:1001-5

69. Peckham C, Gibb D. Mother to child transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1995; 333:298-302

70. Blanche S, Rouzioux C, Moscato MG, et al. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type I. N Engl J Med 1989; 320:1643-8

71. Poulsen AG, Kvinesdal BB, Aaby P, et al. Lack of evidence of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 2 in a sample of the general population in Bissau. J Acquir Immun Def Syndr 1990; 5:25-30

72. Roques P, Marce D, Courpotin C, et al. Correlation between HIV provirus burden and in utero transmission. AIDS 1993; 7(suppl 2):S39-S43

73. Jackson JB, Kataaha P, Hom DL, et al. β_2-microglobulin, HIV p24 antibody and acid-dissociated HIV-1 p24 antigen levels: predictive markers for vertical transmission of HIV-1 in pregnant Ugandan women. AIDS 1993; 7:1475-9

74. European collaborative study. Risk factors for mother-to child transmission of HIV-1. Lancet 1992; 339:1007-12

75. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331:1173-80

76. Centers for Disease Control and Prevention. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. MMWR 1994; 43:285-7

77. Boyer PJ, Dillon M, Navaie M, et al. Factors preditive of maternal-fetal transmission of HIV-1. JAMA 1994; 271:1925-30

78. Scarlatti G, Hodara V, Rossi P, et al. Transmission of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1) from mother-to-child Correlates with viral phenotype. Virology 1993; 197:624-9

79. UNAIDS/WHO. Report on the global HIV/AIDS epidemic - June 1998; 67-9

80. World Health Organization. HIV/AIDS: the global epidemic - December 1996. Wkly Epidem Rec 1997; 72(4):17-21

81. World Health Organization. Report on the global HIV/AIDS epidemics - June 1998; 67-9

82. World Health Organization. Global AIDS surveillance - June 1997. Wkly Epidem Rec 1997; 72(27):197-204

83. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome - December 1995. Wkly Epidem Rec 1995; 70 (50):355-6

84. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338:853-60

85. Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA. A SIDA no mundo: a situação em 1994. Documento 81/1994; 16-31

86. World Health Organization. HIV/AIDS surveillance in Europe - September 1997. Qtly Rep 1997; 3:55

87. Comissão Nacional de Luta contra a SIDA. SIDA: a situação em Portugal a 30 de Junho de 1998. Documento 109/1998; 1-33

88. Markovitz DM. Infection with the human immunodeficiency virus type 2. Ann Intern Med 1993; 118:211-8

89. Health Studies Branch, Center for International Research. U. S. Bureau of the Census. Recent HIV seroprevalence levels by country - March 1990. Research Notes no.1, May 1990

90. Mota-Miranda A, Gomes MH, Nogueira A, et al. HIV-2 infection in Portugal. 5th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Oslo, September 1991; Abstract 120

91. Mota-Miranda A, Gomes MH, Serrão MR, et al. HIV-2 infection in blood transfusion patients. 5th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Copenhagen, September 1995; Abstract 264

92. Mota-Miranda A, Marques R, Vasconcelos O, Sarmento-Castro R. Vertical transmission of HIV-1 in the north of Portugal. 12th Wordl AIDS Conference. Geneve, June 1998; Abstract 23316

93. Marques R, Serrão R, Moucho M, Mota-Miranda A. Transmissão vertical do VIH-1: experiência dum Serviço. 4º Congresso Nacional de Doenças Infecciosas. Lisboa, Março 1998; Abstract 1916

94. Cavaco-Silva P, Taveira N, Lourenço MH, Santos-Ferreira MO, et al. Vertical transmission of HIV-2 (Letter). 1997; 349:177-8

Aspectos clínicos

A infecção pelo VIH é uma doença crónica e progressiva que evolui por vários anos, causando uma deterioração lenta e progressiva do sistema imunológico, manifestada clinicamente quando a disfunção imunitária atinge pontos críticos, colocando então o doente em risco de infecções ou de neoplasias oportunistas, para as quais é fundamental a normalidade funcional dos mecanismos de defesa. Em média, a duração entre o contágio e o aparecimento da fase sintomática de SIDA é de cerca de 10 anos, conquanto varie de modo significativo entre os doentes e de acordo com o tratamento instituído, e o tipo de vírus (Fig. 32).

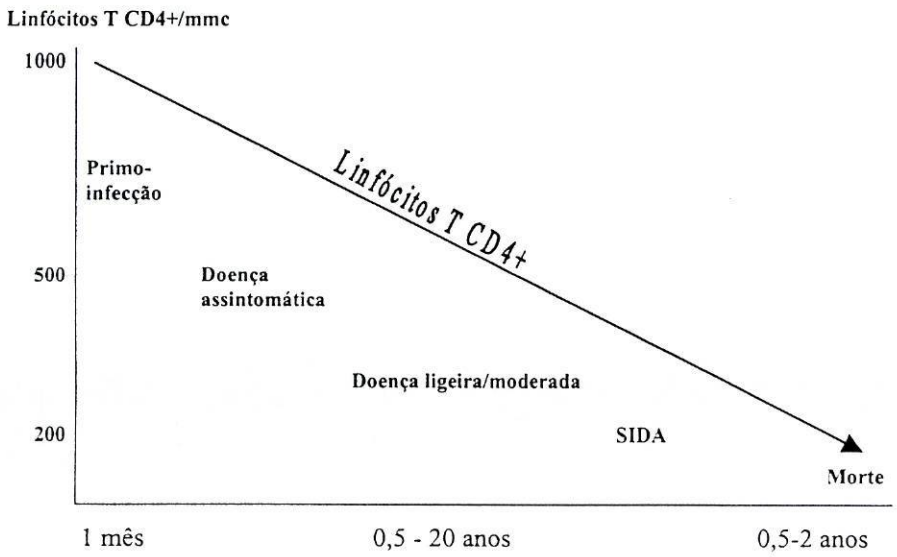


Fig 32 : história natural da infecção pelo VIH-1 no adulto

A história natural da infecção pelo VIH pode ser avaliada por fases, cada uma com diferentes características patogénicas, virológicas, imunológicas e clínicas. O espectro clínico da infecção, assim como o seu polimorfismo, é amplo, variando de infecção primária subclínica a doença sintomática. No seu curso evolutivo é costume considerarem-se três períodos distintos. Numa fase precoce, correspondendo à primo-infecção, salienta-se o elevado teor de vírus citopáticos no plasma e nas células mononucleares do sangue periférico, à qual se segue uma outra de menor replicação do vírus, para numa fase sintomática voltar a observar-se intensa viremia e, reflexo da destruição do sistema imunológico, surgirem as manifestações clínicas. No entanto,

baseado em conhecimentos científicos recentes, também na fase de latência clínica há intensa replicação vírica, que contrasta com o silêncio desse período da doença [1-4].

No decurso da infecção pelo VIH verifica-se uma interacção entre a replicação vírica e o sistema imunológico, que se relaciona intimamente com a evolução clínica. De facto, a replicação do vírus tem repercussão na resposta imunológica, que se caracteriza por perda progressiva das células T CD4+, acarretando uma imunodeficiência profunda, com a consequente predisposição a doenças oportunistas. Deste modo, a evolução da infecção pode ser avaliada pela contagem de linfócitos T CD4+, marcador que durante muito tempo foi o pilar das decisões diagnósticas e terapêuticas, hoje ultrapassado mas não substituido, pela quantificação da viremia.

Assim, o curso da doença é marcado por intensa, mas flutuante, replicação do vírus, com emergência de estirpes víricas resistentes aos antivíricos, destruição do sistema imunológico, com disfunção e deplecção de linfócitos T CD4+ e, consequentemente, aparecimento de entidades nosológicas que põem em risco a vida dos doentes.

No início dos anos 80 a infecção era definida pela SIDA e apoiada na ocorrência de doenças oportunistas. Nos meados dessa década adoptou-se uma terminologia de índole clínica, definidora das várias fases de evolução da doença, que compreendia o portador assintomático, o Complexo Relacionado com a SIDA ou *AIDS-related Complex* (CRS ou ARC) e a SIDA. Em finais de 1988, os conhecimentos obtidos sobre a história natural da doença tornaram obsoletas as denominações clínicas habitualmente usadas na prática clínica, apenas se mantendo o termo SIDA por propósitos epidemiológicos.

De modo simples e esquemático, pode ilustrar-se no Quadro VII as diferentes fases evolutivas da infecção, representando o sistema classificativo da infecção pelo VIH, segundo os *Centers for Disease Control* (CDC) [5], sujeito a várias modificações, a última das quais feita em 1992, em que a contagem de linfócitos T CD4+ era considerada por si só critério definidor de SIDA [6].

Este primeiro esquema classificativo considerava quatro grupos, definidores de infecção primária, doença assintomática e de linfadenomegalias, para no grupo IV considerar as formas clínicas de doença sintomática, incluindo as entidades definidoras de SIDA, todas indicadoras de grave imunodepressão, especialmente deficiência da imunidade celular (Quadro VII).

Na revisão de 1987 o diagnóstico de SIDA era baseado na ocorrência de doenças oportunistas específicas e confirmação ou não confirmação laboratorial de infecção pelo VIH-1 ou pelo VIH-2. Neste último caso, essas patologias tinham de ter confirmação etiológica obrigatória e outras causas de imunodeficiência celular excluídas. Esse conceito abrangeu também doenças oportunistas com diagnóstico de presunção e evidência laboratorial de infecção pelos VIH ou, na sua ausência, ocorrência de pneumonia por *P. carinii* e outras entidades definidoras, diagnosticadas por métodos definitivos e com um número de linfócitos T CD4+ <400/mmc. Nesta situações era necessário excluir as outras causas de imunodeficiência consideradas no sistema classificativo anterior [7]. Neste sistema classificativo foram ainda englobadas a encefalopatia, a síndrome de emaciação e outras doenças específicas potencialmente fatais, assim como as infecções bacterianas graves recorrentes e a pneumonia intersticial linfóide na criança com idade inferior a 13 anos.

A partir de 1993 foi adoptado o novo esquema classificativo dos CDC, apoiado na contagem de linfócitos T CD4+ [6], marcador que melhor podia prever a evolução da doença [8], e acrescentadas outras entidades diagnósticas de SIDA, englobando a tuberculose pulmonar, a pneumonia bacteriana de repetição no adulto e o carcinoma invasivo do colo do útero [6]. Este estadiamento, baseado em parâmetros imunológicos e clínicos, considerava três limites de linfócitos T CD4+ e nove categorias clínicas, conforme a situação sintomática ou não do doente e a presença de doenças definidores da síndrome (Quadro XII). Esta classificação foi apenas adoptado nos Estados Unidos da América do Norte, não obtendo a concordância da OMS para aplicação na Europa, por não concordar com a inclusão dos critérios biológicos para definir a SIDA, nem foi adoptado nos países do Terceiro Mundo por dificuldades na avaliação imunológica [9,10]. Para a OMS o diagnóstico da SIDA é apenas baseado nos critérios clínicos anteriormente definidos, embora também aceitasse as três novas entidades - tuberculose pulmonar, pneumonia bacteriana recorrente e carcinoma invasivo do colo do útero.

Nesta nova definição a SIDA é definida por uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 14% ou a 200/mmc, independentemente do doente estar ou não sintomático. Nestes critérios foram também consideradas as três novas entidades, tuberculose pulmonar, pneumonia bacteriana recorrente e carcinoma invasivo do colo do útero.

A adopção destes estadiamentos é complexa, pelas diferentes possibilidades evolutivas da doença, tantas vezes sem passagem por fases intermédias, conforme podem fazer prever esses esquemas de classificação. Embora tenham aplicação clínica, saliente-se o seu maior relevo epidemiológico como razão da sua referência.

Outros estadiamentos clínicos foram propostos para caracterizar a doença. Um dos primeiros foi o sistema classificativo de Walter-Reed, baseado em aspectos clínicos e imunológicos, não generalizado pela dificuldade na realização frequente de testes cutâneos de imunidade celular (Quadro CI) [11].

	Atc ou atg VIH	LG crónica	CD4+/mmc	Testes cutâneos	Candidíase oral	IO*
WRO	neg	não	> 400	normal	não	não
WR1	pos	não	> 400	normal	não	não
WR2	pos	sim	> 400	normal	não	não
WR3	pos	sim/não	< 400	normal	não	não
WR4	pos	sim/não	< 400	parcial	não	não
WR5	pos	sim/não	< 400	anergia	sim	não
WR6	pos	sim/não	< 400	anergia	sim/não	sim

* Infecções oportunistas

Quadro CI: sistema classificativo de Walter-Reed

Como se disse, a evolução da infecção pelo VIH-1 passa por um período assintomático de longa duração, muitas vezes superior a uma década, culminando numa fase tardia sintomática. Sabe-se, no entanto, não existir um padrão evolutivo pré-estabelecido, podendo a doença evoluir directamente dum estadio de imunodeficiência assintomático ou de linfadenomegalias para SIDA, sem passar pelas formas sintomáticas *minor* que caracterizam o CRS. Contudo, a destruição e a deterioração imunológica tornam-se evidentes muito mais precocemente, aumentando gradualmente com o decorrer do tempo o risco de desenvolver imunodeficiência grave, predisponente de doenças oportunistas.

Até recentemente, o curso e o prognóstico da doença era principalmente apoiado na contagem de linfócitos T CD4+, dada a sua relação com o risco de desenvolvimento de doenças oportunistas e ocorrência de morte, sintomatologia específica e

aparecimento de complicações. A possibilidade de se avaliar a progressão da doença através da quantificação de vírus circulantes, permitiu uma melhor avaliação da doença, constituindo esse estudo, no momento actual, o mais importante marcador de prognóstico e de avaliação terapêutica.

Apesar da contagem de linfócitos T CD4+ ter valor prognóstico [8], podendo fazer prever a progressão da doença, cite-se ser um marcador imperfeito, pois pode apresentar flutuações ao longo do dia entre 50 - 150 células/mmc, variação não tão significativa em indivíduos com contagens de linfócitos baixas[12-14]. Também a variação laboratorial, particularmente o tratamento da amostra, como a refrigeração e demora na sua realização, influencia o resultado, motivo pelo qual se deve recorrer ao mesmo laboratório para execução do estudo. Deve ainda mencionar-se que a contagem de linfócitos T CD4+ pode ser influenciada pela variação diurna do número de leucócitos, por medicamentos, doenças intercorrentes, vacinações e outros factores [12,13].

Alguns clínicos utilizam como referência o valor percentual dos linfócitos T CD4+, por ser mais estável. No entanto, e apesar de tudo, a maioria recorre ainda à sua contagem para seguimento dos doentes [15,16].

Como se referiu, a determinação do teor vírico no sangue constitui no momento actual o melhor meio de objectivar o curso da doença, conquanto a contagem de linfócitos T CD4 seja ainda o melhor marcador de evolução da doença, que deve ser avaliado periodicamente, pois permite prever a ocorrência da fase sintomática da doença e das suas complicações e, simultaneamente, definir a estratégia terapêutica para esses doentes. Cite-se a esse propósito, que no curso da doença há uma diminuição de cerca de 12 a 15% ou de 50 a 100 linfócitos T CD4+/mmc por ano, mais acentuada nas fases avançadas [8].

Assim, a combinação dos aspectos clínicos, imunológicos e virológicos, particularmente a determinação da concentração de vírus no sangue periférico, constitui a melhor maneira de seguir a doença no indivíduo infectado, permitindo uma melhor orientação do tratamento e avaliação do prognóstico.

Esta forma de consideração da doença afigura-se-nos mais adaptada à realidade clínica. De facto, após a infecção primária, frequentemente sintomática e não ultrapassando as três semanas, sucede-se um período assintomático em que a

contagem de linfócitos T CD4+ e a viremia são marcadores prognósticos e de decisões terapêuticas fundamentais, e uma fase sintomática que, independentemente da depressão imunológica ou viremia, traduz progressão da infecção e, portanto, implica tratamentos que obstem à evolução da doença para a morte. Considerando esses aspectos, podem considerar-se seis períodos distintos, cada um com características patogénicas, virológicas, imunológicas e clínicas particulares (Quadro CII).

Fase clínica	**Duração habitual**	**Linfócitos T CD4+/mmc**
Primo-infecção ou infecção primária	1 -2 semanas	500 - 1000
Infecção assintomática ou doença precoce (ausência de sintomas)	≥ 10 anos	> 500
Infecção sintomática precoce ou doença intermédia (infecções crónicas recorrentes de gravidade moderada)	0 - 5 anos	200 - 500
Infecção sintomática tardia ou doença tardia (infecções crónicas mais graves; tumores)	0 - 3 anos	50 – 200
Infecção sintomática crítica ou doença avançada (risco de morte e de infecções e neoplasias graves)	1 - 2 anos	< 50
Doença terminal	-	-

Quadro CII: evolução clínica e imunológica da infecção pelo VIH

Na história natural da infecção pelo VIH há uma sequência de manifestações, hoje bem reconhecidas, que seguidamente se citam.

Após o contágio a doença desenvolve-se por uma fase aguda de duração de algumas semanas, correspondendo à primo-infecção (Grupo I dos CDC), seguida de uma fase crónica sem tradução clínica que se prolonga por vários anos, chamada de portador assintomático e de síndrome linfadenopática ou de linfadenopatia generalizada persistente (LGP) (Grupo II/III dos CDC), culminando na fase terminal sintomática de duração de meses ou alguns anos, cuja manifestação mais grave e final é a SIDA (Grupo IV dos CDC).

A sua expressão clínica depende dos efeitos patogénicos do vírus ou das alterações imunológicas induzidas pelo vírus, sendo influenciada por medidas terapêuticas e

preventivas. As situações clínicas devidas ao vírus são a primo-infecção, a infecção de órgãos específicos, como os gânglios linfáticos, o cérebro, o pulmão, o intestino, o coração e o rim, responsáveis respectivamente pela linfadenopatia generalizada persistente, demência ou encefalopatia, pneumonia intersticial linfóide, enteropatia, cardiomiopatia e nefropatia, e a infecção sistémica ou disseminada, traduzida na clínica pela emaciação ou por febre prolongada. Por sua vez, a imunodepressão, fundamentalmente celular, acarreta o aparecimento de infecções e tumores oportunistas, cada um com a sua sintomatologia própria, embora quantas vezes sobreponível.

Independentemente do factor desencadeante da sintomatologia, a evolução para SIDA e para a morte será o desfecho terminal para a grande maioria, se não para todos os indivíduos infectados, desenvolvendo-se a síndrome em cerca de 50% dos doentes ao fim de oito a dez anos. Mesmo que uma intervenção terapêutica precoce possa retardar a progressão da doença ou o aparecimento das complicações definidoras da SIDA, ocorrerá doença terminal decorrido um período de tempo bastante variável entre os hospedeiros. Segundo vários estudos, o tempo médio de evolução desde a seroconversão até SIDA é de cerca de sete anos em doentes transfundidos, 10 anos em hemofílicos e toxicodependentes e em homossexuais variável entre oito e 12 anos [17,18]. Esta evolução está dependente da idade e, sobretudo, dos cuidados de saúde prestados a esses doentes [19-23].

Como se referiu, trata-se de uma infecção vírica crónica, causadora de deficiência imunológica progressiva e irreversível, que culmina com o aparecimento de infecções e neoplasias oportunistas de grande severidade, frequentemente fatais. Se bem que a replicação do vírus seja contínua, há períodos de maior ou menor actividade, variável não só entre doentes, mas também no mesmo doente. Para tal poderão contribuir vários factores, como o estado de saúde anterior, os hábitos do doente, a situação imunológica, a ocorrência de infecções prévias ou concomitantes e o tratamento médico [23,24].

Na maior parte dos casos, uma infecção oportunista é a sua manifestação diagnóstica [25].

A infecção primária ou primo-infecção é com frequência sintomática, referindo-se poderem ocorrer manifestações em 50 - 70 % dos doentes, conquanto não seja

geralmente perceptível a sua associação ao VIH. Nesta fase, apenas 20 a 30% dos doentes recorre ao médico, não sendo habitual considerar-se o seu diagnóstico, rotulando-se a maioria das vezes esse quadro por uma síndrome vírica banal ou por uma síndrome mononucleósica com reacção de Paul-Bunnell negativa [26-28].

A síndrome retrovírica aguda, como também é conhecida, surge duas a seis semanas após a exposição ao vírus (média: 21 dias), como se referiu, e caracteriza-se por sintomatologia gripal ou idêntica à da mononucleose infecciosa (Quadro CIII). De facto, as formas de apresentação clínica mais habituais são a síndrome mononucleósica ou a síndrome febril aguda exantemática ou não. Os sintomas mais comuns são febre, mal estar, anorexia, odinofagia, cefaleias, mioartralgias, náuseas, vómitos e diarreia. No exame clínico observam-se com frequência linfadenopatias de distribuição simétrica, faringite, úlceras aftosas e, por vezes, hepatoesplenomegalia; um achado importante e evocador do diagnóstico é o exantema morbiliforme [29-40].

Infecção sintomática
Síndrome mononucleósica
Síndrome febril aguda, com ou sem exantema
Meningite ou meningoencefalite aguda
Síndrome de Guillain-Barré
Neuropatia periférica
Trombocitopenia
Infecção assintomática

Quadro CIII: aspectos clínicos mais comuns da primo-infecção

De menor ocorrência, mas revestindo maior gravidade, são as manifestações neurológicas que incluem meningite ou meningoencefalite aguda, neuropatia periférica, nevrite braquial, paralisias isoladas dos pares craneanos, síndrome de Guillain-Barré, miopatia e mesmo psicose aguda [41,48].

Excepcionalmente, a infecção primária pode acompanhar-se de grave deficiência imunológica e ocorrência de infecções oportunistas, como pneumonia por *P. carinii*, candidíase oral e esofágica, entidades habitualmente consideradas como definidoras de SIDA. Esta situação, se bem que transitória, surge se a diminuição dos linfócitos T CD4+ atinge níveis os críticos favorecedores da eclosão dessas situações [43-47].

Esta manifestação inicial da infecção pelo VIH apenas tem sido referida para o VIH-1, não havendo registos em relação à infecção pelo VIH-2, conquanto tenha sido verificada em seis doentes por nós observados [26,28].

Este período evolui durante cerca de uma a três semanas e acompanha-se de seroconversão, quatro a doze semanas após a transmissão do vírus [36,48-50]. A este propósito, cite-se que existe um risco de mais rápida progressão para SIDA, directamente proporcional ao tempo de duração da primo-infecção [8,34,51].

Após terem sido registados os primeiros casos de primo-infecção por vírus resistentes à zidovudina, logo outros foram surgindo, incluindo a inibidores da protease. De facto, estirpes de vírus com menor sensibilidade ou mesmo resistentes à zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina, saquinavir, ritonavir, indinavir e nelfinavir têm sido isoladas de doentes submetidos a tratamento anti-retrovírico por períodos prolongados, geralmente superior a seis meses, bem como de doentes não aderentes a essa medicação ou em fase terminal, com linfopenia T CD4+ acentuada e mutações específicas dos genes da transcriptase reversa e da protease [52-55]. A transmissão horizontal desses vírus resistentes, cuja importância no desenrolar da epidemia ainda não se conhece, poderá constituir uma preocupação futura, pelas graves implicações clínicas e de saúde pública.

Durante essa fase é elevada a concentração de partículas víricas no sangue, bem evidenciada pelo alto teor de ARN-VIH e do antigénio p24, este último surgido antes do aparecimento dos anticorpos dirigidos contra as proteínas estruturais *gag* e *env*, e cujo teor diminui com o aparecimento de anticorpos específicos e de imunocomplexos [57,58]. Refira-se que nos doentes assintomáticos com linfócitos T CD4+ superiores a 200/mmc, a antigenemia p24 é apenas detectada em cerca de 10%, para com o evoluir da imunodeficiência voltar a aumentar a sua positividade, facto que reflecte um prognóstico desfavorável [59].

Níveis elevados de vírus circulantes podem ser detectados duas a quatro semanas após a infecção, recorrendo a técnicas quantitativas de ampliação genética ou a exames culturais [39,57,58,60].

Conforme se referiu, nesse período de intensa viremia o sistema imunológico reconhece e reage aos antigénios do vírus, formando-se anticorpos, habitualmente detectados a partir da terceira semana após o início dos sintomas pelos métodos

imunoenzimáticos mais recentes. Esses anticorpos, inicialmente da classe IgM, atingem o valor máximo entre a segunda e a quinta semanas, desaparecendo por volta do terceiro mês [61]. Quase simultaneamente surgem os anticorpos IgG, dirigidos contra os antigénios gp160 e p24 e, um pouco mais tarde, contra os antigénios gp120 e gp41. Embora os anticorpos contra o invólucro do vírus persistam por toda a vida, alguns doentes podem perdê-los nas fases tardias da doença [39,62].

Neste contexto, poderá considerar-se a opção de tratar a primo-infecção, a qual poderá modificar a história natural da doença, retardando a sua progressão. Embora estudos preliminares sugiram haver benefício dessa estratégia terapêutica, há necessidade de estudos complementares para se tomar essa decisão. Lembre-se que um dos óbices a essa atitude é a possibilidade de se seleccionarem estirpes de vírus resistentes, como se verifica com a administração de zidovudina em monoterapia por tempos prolongados, podendo assim, agravar-se a evolução da infecção.

As alterações laboratoriais são inespecíficas e idênticas às verificadas em outras doenças víricas agudas, traduzindo-se habitualmente por leucopenia, com elevada percentagem de linfócitos atípicos, e trombocitopenia. Raramente, pode ocorrer leucocitose.

A característica mais marcante é a linfopenia com deplecção inicial de linfócitos T CD4+ e T CD8+, logo seguida de linfocitose relativa, predominantemente à custa do aumento dos linfócitos T CD8+, e inversão da relação T CD4+/T CD8+. Em alguns doentes o valor dos linfócitos persiste baixo, aspecto também associado a um curso mais acelerado da doença [8,29,38].

De facto, a baixa acentuada de linfócitos T CD4+ pode atingir valores idênticos aos observados na fase sintomática tardia, predispondo a infecções oportunistas, algumas delas já registadas na primo-infecção, conforme anteriormente se referiu.

Outras alterações laboratoriais têm sido descritas, como elevação da ß2-microglobulina e da neopterina, sem contudo, apresentarem o relevo dos marcadores anteriores [63-65].

O diagnóstico da primo-infecção pode ser efectuado por determinação do antigénio p24, por detecção quantitativa do ARN do vírus ou qualitativa do ADN nos leucócitos, em ambas as situações recorrendo a técnicas de biologia molecular

(PCR) [66-68]. Também, determinações seriadas de anticorpos específicos podem ser usadas para estabelecer esse diagnóstico (Quadro CIV).

Manter um alto índice de suspeita, mesmo na ausência de comportamento de risco
Identificar factores ou comportamentos de risco, data de exposição e reconhecer a sintomatologia da síndrome retrovírica aguda
Efectuar a pesquisa do ADN-VIH ou quantificar o ARN-VIH por PCR e pesquisar simultaneamente anticorpos específicos; este estudo deverá ser repetido seis semanas após o início da doença, se negativo

Quadro CIV: orientação diagnóstica da primo-infecção

Portanto, na evolução natural da infecção pelo VIH desenvolve-se imediatamente após a sua transmissão uma síndrome idêntica à de outras infecções víricas, o que constitui a chamada síndrome retrovírica aguda, com recuperação espontânea passadas uma a três semanas, possivelmente devida à resposta imunológica mediada pelos linfócitos T citotóxicos. Esta resposta imunológica celular precede a humoral e é acompanhada por uma redução do teor de partículas víricas no plasma e recuperação do número de linfócitos T CD4+ para valores próximos dos que antecedem o contágio.

Na nossa casuística foram observadas diferentes formas de apresentação clínica da primo-infecção sintomática (Quadro XLV) , embora a sua incidência tivesse sido bastante inferior à citada na literatura [26]. O diagnóstico retrospectivo e a circunstância de a maioria dos doentes ser toxicodependente poderão ter influenciado esta análise, pela dificuldade em recordar o episódio agudo surgido vários anos antes e pela similitude das manifestações clínicas dependentes das drogas ou atribuídas ao síndrome de abstinência.

Nesse estudo o diagnóstico foi baseado na ocorrência de manifestações clínicas sugestivas, após exposição sexual ou sanguínea documentada, e/ou seroconversão num período até seis meses. Foi possível documentar essa conversão serológica em 40 (67%) doentes que tinham um teste prévio negativo. Apenas em dois doentes foi efectuado o diagnóstico da primo-infecção por pesquisa do vírus por PCR, em virtude de anteriormente não estar disponível essa tecnologia.

A síndrome mononucleósica foi a forma de apresentação clínica mais frequente, tendo sido registada em mais de metade dos nossos doentes. Os outros quadros clínicos são os habitualmente citados na literatura e compreenderam a síndrome febril com evolução de duas a quatro semanas, a meningite e a meningoencefalite aguda. O exantema foi observado em 17 (28%) doentes, facto a valorizar na observação do doente e na consideração do diagnóstico de infecção primária pelo VIH. Em alguns doentes surgitram manifestações de doença avançada, como úlceras orais, candidíase oral, esofagite por *C. albicans* e leucoplasia oral. Em cinco doentes a primo-infecção teve importante repercussão sobre o estado geral e nutricional, com emagrecimento superior a 10% do peso corporal.

Também um número importante de doentes tinha baixa acentuada de linfócitos T CD4+ (Quadro XLVIII). De facto, 22 (43%) doentes tinha um valor médio de 324/mmc, tendo mesmo dois deles valor inferior a 200/mmc, já reflexo duma imunodepressão grave e, consequentemente, predisponente de infecções oportunistas, como verificado pela ocorrência de candidíase oral, em um com extensão esofágica.

O estudo efectuado revelou uma menor frequência de primo-infecção sintomática em relação ao referido na literatura, independentemente do risco de contágio. Saliente-se a ocorrência de doença sintomática associada ao VIH-2 em seis doentes, circunstância que não tinha sido ainda relatada.

No entanto, as manifestações mais habituais foram a síndrome mononucleósica e a síndrome febril aguda, evoluindo frequentemente com exantema. Portanto, devemos chamar a atenção para a necessidade de se considerar o diagnóstico de primo-infecção pelo VIH no indivíduo com as manifestações clínicas descritas, recorrendo à pesquisa do vírus por PCR ou à determinação seriada de anticorpos específicos.

A infecção continua a sua progressão por um período prolongado de doença que evolui sem sintomatologia que possa ser atribuída ao vírus ou à imunodeficiência, conquanto nalguns doentes possam detectar-se linfadenomegalias, persistentes desde a infecção primária. Alterações do LCR e manifestações dermatológicas, de que se salientam a dermatite seborreica e as dermatomicoses, podem surgir neste período evolutivo da doença e, raramente, cefaleias, cuja patogenia não está esclarecida. Em contraste com o silêncio clínico, saliente-se a deterioração progressiva do sistema imunológico durante todo o seu curso, podendo acarretar alterações hematológicas e

imunológicas sugestivas da infecção pelo VIH. Contudo, antes de chegar à fase terminal da infecção, a grande maioria das pessoas infectadas não apresenta nenhum sinal de doença e a única evidência de infecção pelo VIH é a serologia específica positiva.

Em consequência da estimulação policlonal das células B, as linfadenopatias podem persistir, apresentando em cerca de um terço dos doentes características que definem a linfadenopatia generalizada persistente (LGP). Esta entidade é caracterizada pela presença de gânglios linfáticos móveis, indolores e com dimensões superiores a um centímetro, duração superior a três meses e localização em, pelo menos, duas áreas extra-inguinais. Usualmente localizam-se nas regiões cervical e axilar, por vezes, atingindo também as regiões inguinais, mas poupando o mediastino e o abdome. A presença nessas duas últimas localizações está associada a doenças oportunistas, sobretudo tuberculose, micobacteriose por *M. avium* complex, linfoma e sarcoma de Kaposi. A sua distribuição é simétrica e o padrão histológico revela hiperplasia folicular, dado inespecífico observado em tantos outros quadros de linfadenomegalia reactiva.

Actualmente, a sua presença associa-se a um melhor prognóstico, em contraste com a sua regressão ou desaparecimento que se relaciona com progressão da doença.

A frequência da doença ganglionar no decurso da evolução natural da infecção pelo VIH justifica uma atenção particular. De facto, o sistem hemolinfopoiético é sede de doenças oportunistas que importa diagnosticar precocemente. O tipo de infecções que podem afectar os gânglios dos doentes com esta imunodeficiência é diferente conforme a região geográfica e reflecte a prevalência dos agentes patogénicos na poçulação. Como em Portugal a tuberculose é uma doença que levanta um grave problema de saúde individual e pública, a sua elevada prevalência na população tem-se reflectido na importante percentagem de casos de doença em indivíduos infectados pelo VIH. Nestes doentes, embora o atingimento pulmonar e extra-pulmonar seja comum, as formas de apresentação clínica e radiológica são frequentemente atípicas, a prova tuberculínica é na maioria das vezes negativa, o que requer uma grande suspeita clínica. A incidência da forma ganglionar aumenta com o declínio da imunidade celular, atingindo nalgumas séries 70% dos casos de tuberculose quando os linfócitos T CD4+ são inferiores a 100/mmc, como também verificamos na nossa casuística. Também as neoplasias, nomeadamente o sarcoma de Kaposi e as doenças

linfoproliferativas, afectam os gânglios linfáticos destes doentes com frequência relativamente importante. Saliente-se assim a necessidade de fazer-se o diagnóstico diferencial com a tuberculose ganglionar, entidade de elevada prevalência no País e nesses doentes, recorrendo por rotina à punção aspirativa ganglionar, técnica de simples execução e de pouca agressividade. A biopsia ganglionar tem indicação particular quando as linfadenomegalias são assimétricas, dolorosas, sofram modificações das suas características ou haja atingimento hilar ou hepato-esplénico, ou quando existam sintomas constitucionais, como febre, sudação excessiva e emagrecimento, e no caso de não se conseguir estabelecer o diagnóstico através da punção aspirativa. O diagnóstico diferencial deve fazer-se com infecções por micobactérias, linfomas e sarcoma de Kaposi.

Foi por nós também efectuado um estudo sobre a contribuição da biopsia ganglionar aspirativa para o diagnóstico diferencial das síndromes linfadenopáticas em doentes com infecção pelo VIH, com o objectivo de avaliar a sua eficácia e complicações [69,70].

O estudo abrangeu 83 biopsias ganglionares aspirativas de 76 doentes. O motivo do exame foi a presença de adenomegalias em 55 doentes, adenomegalias e febre em 25, massa ganglionar axilar em dois e avaliação da terapêutica num caso de tuberculose ganglionar. Utilizou-se o método de aspiração ganglionar com agulha fina de 0,7 mm (22 G), tendo cada doente sido submetido a três punções ganglionares com colheita de material para estudo citológico, pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e cultura em meio de Löwenstein. As biopsias foram efectuadas em 79 gânglios axilares e 10 cervicais, sendo em seis doentes biopsadas duas cadeias ganglionares. Em 53 (64%) biopsias não se evidenciou lesão infecciosa ou neoplásica e em cinco (6%) não se obteve material suficiente para estudo. O diagnóstico de micobacteriose foi feito em 25 (30%) doentes, sendo posteriormente identificado em 11 (44%) *M. tuberculosis*. A micobacteriose foi diagnosticada por exame citológico em 19 doentes, sete dos quais com exame directo positivo e nove também com cultura positiva. Em cinco outros apenas a cultura foi positiva e num só o exame directo. O exame de fácil execução técnica não foi acompanhado de complicações importantes: apenas se registou uma crise vagal e se desenvolveu uma fístula ganglionar num doente com tuberculose, que teve evolução favorável com o tratamento específico.

Consideramos assim ser a biopsia ganglionar aspirativa o método de eleição na abordagem do doente infectado pelo VIH com adenomegalias, dada a elevada

sensibilidade, simplicidade de realização e boa tolerância. Esta técnica, de realização possível em regime ambulatório, pode permitir ultrapassar as dificuldades técnicas e logísticas que a exérese ganglionar frequentemente condiciona. Sendo a tuberculose, particularmente as formas extra-pulmonares, uma das infecções oportunistas mais frequentes, é de salientar a importância do exame no estudo desta patologia [69-71].

A doença precoce ou assintomática é definida por uma contagem de linfócitos T CD4+ superior a 500 células/mmc. A maioria dos doentes está assintomática, situação clínica idêntica à dos doentes com linfócitos T CD4+ entre 200 e 500/mmc e a cerca de 50% dos que apresentam valores inferiores a 200/mmc. No entanto, apesar da ausência de sintomas, continua a existir replicação vírica, e redução gradual e progressiva dos linfócitos T CD4+. Nesta fase, de um modo geral, o doente apresenta mecanismos de defesa muito semelhantes ao do hospedeiro não imunodeprimido.

Como anteriormente se referiu, o alvo principal do vírus é a célula CD4+. Um adulto saudável tem cerca de 10^{12} células CD4+, sendo precocemente infectadas entre 10 a 25% dessas células. Estudos recentes sobre a dinâmica do vírus mostram que no período assintomático da infecção são produzidos entre 10^8 a 10^9 viriões por dia (média $6{,}8 \times 10^8$), com uma semi-vida de aproximadamente dois dias [1-3].

No decurso desta fase há uma diminuição gradual do número de linfócitos T CD4+. Este declínio não é idêntico em todos os doentes, podendo ser também explicado por variações biológicas e técnicas laboratoriais. Alguns doentes apresentam uma rápida queda dos linfócitos T CD4+, enquanto outros têm valores persistentemente superiores a 500/mmc por mais de 10 anos. Estas características imunológicas permitem definir dois cursos evolutivos da doença, consoante a rapidez com que se instala a imunodepressão.

Deste modo, tem-se observado em alguns doentes progressão rápida para SIDA em menos de um ano, e evolução lenta em outros, com período assintomático superior a uma década [72]. Estes aspectos podem ter relação com factores de virulência do vírus, tipo de vírus infectante (VIH-2 com sobrevida mais longa) e/ou com características das defesas imunitárias, especialmente resposta imunológica mediada pelos linfócitos T citotóxicos, responsáveis pela destruição das células CD4+ infectadas pelo VIH [72,73].

Na nossa casuística, evolução rápida para a síndrome foi verificada em 25 (5%) de 517 doentes com SIDA. Em todos havia serologia negativa prévia, surgindo a SIDA dois a cinco anos após o contágio. A maioria dos doentes era toxicodependente e a tuberculose, pulmonar ou extra-pulmonar, foi a primeira manifestação da síndrome. Todos apresentavam já imunodepressão grave.

Num outro estudo de revisão dos casos de doença não progressiva, esta evolução apenas foi verificada em doentes infectados pelo VIH-2. Todos os doentes permaneceram assintomáticos 11-30 anos (x: 17,0±5,3) após a aquisição ou o diagnóstico da infecção. A contagem de linfócitos T CD4+/mmc manteve-se estável e com valores médios superiores a 500/mmc [74].

Nesse trabalho, em que foram avaliados os aspectos epidemiológicos, clínicos e imunológicos de doentes infectados, o critério definidor de doença não progressiva foi a ausência de manifestações clínicas e a normalidade e/ou estabilidade dos linfócitos T CD4+ por período superior a 10 anos.

A maioria dos doentes adquiriu a infecção por transfusão sanguínea ocorrida na infância (2-11 anos; x: 4,6±3,3) em sete e, nos restantes dois, na idade adulta (24 e 31 anos). Nestes casos, a duração da infecção foi estimada pela demonstração de transfusão de sangue contaminado em oito doentes e, num outro, não havia outro risco senão uma transfusão em África. O outro caso foi verificado numa mulher, conjuge de hemofílico infectado pelo VIH-2, contaminada por via sexual e com diagnóstico confirmado em 1985.

De referir que duas das crianças desenvolveram síndrome febril exantemática e síndrome mononucleósica nas semanas seguintes à transfusão, aspectos clínicos sugestivos de primo-infecção, descritos fundamentalmente na síndrome retrovírica aguda pelo VIH-1.

Como se referiu, doença não progressiva apenas foi observada em doentes infectados pelo VIH-2, sendo a transfusão de sangue o principal mecanismo de contágio, ocorrido na maioria dos casos durante a infância [74,75].

Estão ainda em desenvolvimento técnicas laboratoriais para determinação e quantificação da viremia para o VIH-2, já existentes e de uso corrente no seguimento do doente infectado pelo VIH-1. Estas possibilidades técnicas são fundamentais para um melhor conhecimento da patogenia, avaliação do prognóstico e do tratamento,

podendo assim melhor vir a conhecer-se os determinantes da mais lenta evolução e de maior sobrevivência dos doentes infectados pelo VIH-2, com eventuais benefícios para o conhecimento da doença provocada pelo VIH-1.

De facto, a latência clínica não se acompanha de latência virológica, pois, além de serem produzidos entre 10^8 e 10^9 viriões por dia, são destruidos diariamente 1 a $2x10^9$ linfócitos T CD4+, consequência da eliminação do vírus pelos linfócitos T citotóxicos.

No adulto saudável o número de linfócitos T CD4+ é de 800 a 1.000/mmc. A evolução imunológica ao longo do curso da infecção caracteriza-se por uma diminuição acentuada na fase de primo-infecção, com recuperação parcial durante a seroconversão e, depois, redução lenta e gradual, com perda de 30 a 60 células/mmc por ano nos primeiros cinco a oito anos, e de 50 a 100/mmc nos dois anos que precedem o diagnóstico de SIDA. Baseia-se nesta característica imunológica evolutiva, o considerar-se ser de oito a 10 anos a duração entre o contágio e o evento diagnóstico de SIDA.

Na fase inicial da doença, em que há intensa replicação do vírus, a viremia varia entre 10^4 e 10^7 moléculas de ARN e o declínio de linfócitos T CD4+ é avaliado entre 12% a 15% ou 30 a 60/mmc por ano [1-3,8].

Neste período, a probabilidade do doente desenvolver SIDA ou morrer no período de 18 - 24 meses é inferior a 5% [72,76].

Na fase assintomática, as alterações laboratoriais mais comuns são a anemia, a neutropenia e a trombocitopenia, esta última podendo revestir gravidade sintomática e justificar tratamento. A sua patogenia não está esclarecida, sugerindo-se poder ser atribuída à própria infecção das células progenitoras da medula ou ser consequência de destruição periférica. Ainda tem sido referido aumento das globulinas e diminuição da albumina e do colesterol. Disfunção hepática também tem sido registada, sob a forma de elevação sérica das aminotransferases, que poderá ser causada pelos vírus das hepatites, infecções muitas vezes presentes em simultâneo, incluindo formas de reactivação devida à imunodeficiência.

De facto, na avaliação da prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B, D e C em doentes infectados pelo VIH e sua relação com factores ou comportamentos de risco, foi verificada essa elevada frequência.

Entre 1985 e 1997 foram pesquisados por ELISA o HBsAg, o anti-HBs e o anti-HBc, e por RIA o anti-VHD; a pesquisa do anti-VHC foi efectuada desde 1990 também por ELISA. No Quadro CV mostra-se a prevalência dessas infecções de acordo com o seu risco de aquisição.

Risco	AntiHBc		HBsAg		Anti-VHD		Anti-VHC	
Toxicómanos	581 / 695	84%	89 / 695	13%	11 / 96	11%	641 / 682	94%
Heterossexuais	88 / 252	35%	16 / 252	6%	1 / 42	2%	20 / 229	9%
Homo-bissexuais	76 / 122	62%	12 / 122	10%	0 / 36	-	3 / 111	3%
Hemofílicos	17 / 20	85%	0 / 20	-	0 / 6	-	16 / 17	94%
Transfundidos	6 / 33	18%	0 / 33	-	0 / 4	-	2 / 30	7%
Desconhecido	1 / 5	20%	0 / 6	-	-	-	0 / 5	-
Total	**769* / 1127**	**68%**	**117 / 1127**	**10%**	**12 / 184**	**7%**	**682 / 1074**	**64%**

*577/1127 (51%) tinham também anti-HBs e 75/1127 (7%) só anti-HBc

Quadro CV: prevalência de marcadores de hepatite vírica em doentes infectados pelo VIH

Salienta-se a elevada prevalência da infecção pelo VHB e de portadores do antigénio HBs nos doentes infectados pelo VIH, muito superior à verificada na população portuguesa [77]. A infecção pelo VHD foi apenas registada em toxicodependentes e no conjuge de uma doente infectada simultaneamente pelo VHB, VHD e VIH-1. Realça-se ainda a elevada prevalência da infecção pelo VHC nos toxicodependentes e nos hemofílicos. Este estudo reflecte a similitude de mecanismos de transmissão desses vírus [78,79].

A doença sintomática, com duração que actualmente pode ir até cinco anos, surge dois a dez anos, ou mesmo mais, após o contágio para o VIH-1, considerando-se um período bastante mais longo para o VIH-2, que pode atingir bastantes anos, como se regista numa doente por nós seguida, em que o período de incubação é já superior a 30 anos [80,81].

A doença sintomática precoce ou fase intermédia da doença caracteriza-se por uma contagem de linfócitos T CD4+ entre 200 e 500 células/mmc. A maioria dos doentes continua assintomática ou desenvolve doenças de gravidade moderada, devidas a agentes patogénicos menos agressivos e usualmente também causadores de doença em indivíduos sãos, como tuberculose, pneumonia pneumocócica ou por *H.*

influenzae, zona, candidíase oral e vaginal, entre outras. São manifestações sentinela, sinalizando a evolução da infecção para estadios terminais. No entanto, há risco de contrair infecções oportunistas. Cite-se que a tuberculose e as pneumonias bacterianas recorrentes são actualmente doenças definidoras de SIDA. Na nossa casuística estas entidades foram também comuns, independentemente do tipo de vírus, dominando a candidíase oral, a pneumonia bacteriana e outros quadros sépticos. Apenas em três doentes a tuberculose pulmonar foi diagnosticada nesta fase, pois a maioria destes casos surgiu após 1993, com a introdução dos novos critérios de SIDA.

Nesta fase, as manifestações atingem preferencialmente a pele, as mucosas e o sistema hemolinfopoiético, sendo já indicadoras de imunodeficiência celular grave.

O atingimento cutâneo e orofaríngeo é comum em todas as fases da infecção, não poupando neste período evolutivo nenhum doente. Precocemente, ocorrem secura da pele, micoses cutâneas, dermatite seborreica, herpes mucocutâneo, zona, impetigo, foliculite generalizada, psoríase, candidíase orofaríngea e vaginal, leucoplasia oral e, mesmo, manifestações cutâneas de doenças infecciosas oportunistas como tuberculose e criptococose [82-86], conforme também observamos em doentes da nossa casuística.

Citam-se ainda, pela incapacidade que provocam, as úlceras aftosas da cavidade oral, encontradas em 2-5% dos doentes [87]. Também na nossa experiência esta entidade foi diagnosticada em 12 doentes, sendo o tratamento com talidomida na dose de 200 mg/dia eficaz, embora justificando uma terapêutica prolongada.

Nos Quadros CVI a CVII são mostradas as manifestações cutâneo-mucosas mais frequentes, a sua etiologia e os dados clínicos mais relevantes para o diagnóstico.

Etiologia	Manifestação
Vírus	Herpes muco-cutâneo crónico, perianal, peribucal e genital
	Varicela e herpes zoster
	Gengivo-estomatite herpética, infecção citomegálica, leucoplasia oral
	Papilomas e verrugas
	Molusco contagioso
Fungos	*Tinea pedis, cruralis, corporis* ou outra localização
	Candidíase orofaríngea, interdigital e perianal
	Histoplasmose, criptococose
	Pitiríase *versicolor*
Bactérias	Impetigo, foliculite, formas ligeiras a graves e tipo acneiforme
	Periodontite, abcesso dentário
Outras	Dermatite seborreica
	Gengivite necrosante ulcerativa, úlceras aftosas
	Psoríase*
	Leishmaníase
	Sarcoma de Kaposi, linfoma não hodgkiniano, carcinoma de células pavimentosas

* Incidência mais elevada, embora se desconheça a sua relação com o VIH

Quadro CVI: manifestações cutâneas e orofaríngeas na infecção por VIH

Entidade	Aspecto clínico	Localização preferencial
Foliculite estafilocócica	Pústulas e pápulas; prurido	Face, tronco, região inguinal
Angiomatose bacilar	Pápulas ou placas vasculares e friáveis, nódulos subcutâneos	Pele, osso, fígado, baço, gânglios
Zona	Aglomerados de vesículas em área eritematosa, dor	Distribuição por um ou mais dermátomos
Infecção herpética	Vesículas em área eritematosa, ulcerações superficiais cutâneas e mucosas, fissuras, úlceras necrosantes crónicas	Face, mãos, região anogenital
Molusco contagioso	Pequenas pápulas em forma de pérolas, umbilicação central	Face, região anogenital
Reacção a picada de insecto	Pápulas eritematosas, urticária	Axilas, região inguinal, região interdigital, membros inferiores, áreas expostas
Foto-sensibilidade	Eczema	Face, áreas de extensão, pescoço
Erupção por fármacos	Máculas e pápulas eritematosas, urticária, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson	Face, tronco, extremidades inferiores, regiões palmares e plantares
Sarcoma de Kaposi	Máculas ou nódulos pigmentados, aspecto violáceo	Toda a superfície cutânea
Foliculite eosinofílica	Pápulas foliculares urticariformes	Tronco e face
Dermatite seborreica	Descamação esbranquiçada sem eritema, manchas ou placas eritematosas com margens mal definidas e esfoliação amarelada e oleosa	Couro cabeludo, face, tronco, axilas e regiões inguinais
Psoríase e síndrome de Reye	Placas com margem abrupta e exfoliação argêntica	Cotovelos, joelhos e área lombossagrada

Quadro CVII: aspectos clínicos das manifestações cutâneas na infecção por VIH

Neste período são ainda frequentes os sintomas constitucionais, particularmente, febre, sudação excessiva, emagrecimento, adinamia, fadiga ou astenia, mialgias, artralgias e cefaleias, todos evoluindo de modo intermitente. Também a diarreia é comum. Estas manifestações são anunciadoras do aparecimento de infecções oportunistas graves e constituiam a síndrome denominada Complexo Relacionado

com a SIDA ou, na nomenclatura anglo-saxónica, *AIDS-related Complex* (CRS ou ARC). A sua definição apoiava-se na presença de duas ou mais manifestações com duração superior a três meses (Quadro CVIII).

Febre persistente com evolução superior a um mês
Emagrecimento superior a 10% do peso corporal num período de três meses
Diarreia crónica, superior a um mês
Fadiga que interfere com a actividade normal da pessoa
Sudação nocturna excessiva
Candidíase orofaríngea
Leucoplasia oral
Herpes zoster
Linfadenomegalias persistentes

Quadro CVIII: manifestações diagnósticas do Complexo Relacionado com a SIDA

Nesta fase pode ocorrer a nefropatia pelo VIH, caracterizada por proteinúria e insuficiência renal progressiva [88], assim como infecções do tracto respiratório, sinusite, bronquite e pneumonia, causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Mycoplasma pneumoniae*, e púrpura trombocitopénica. A tuberculose pulmonar era também uma ocorrência frequente neste período da doença. Contudo, a partir de 1993 este diagnóstico passou a ser considerado como critério definidor de SIDA.

A candidíase orofaríngea é com frequência a primeira manifestação que alerta para o diagnóstico da infecção pelo VIH. Também a candidíase vaginal, sobretudo se recorrente, tendo elevada incidência nesses doentes, deve também ser orientadora desse diagnóstico. Embora de fácil tratamento numa fase inicial, recorrem frequentemente, sendo de difícil erradicação na fase crítica da doença. A leucoplasia oral, cuja provável etiologia é o vírus de Epstein-Barr, manifesta-se sob a forma de lesão filamentosa ou de placa de tonalidade esbranquiçada no bordo lateral da língua, tendo tendência a recorrer e a desaparecer espontaneamente. Estas situações são indicadoras de mais rápida progressão da doença, alertando para o desenvolvimento de SIDA.

Na nossa casuística, dos 145 doentes com critérios de CRS a candidíase oral foi a manifestação diagnóstica mais comum, embora tivesse sido um achado praticamente constante nos doentes sintomáticos, sobretudo nas fases de maior depressão imunitária. Todas as outras situações foram observadas no decurso da doença, em particular em doentes com SIDA. Nestes, a pneumonia bacteriana, a septicemia e as endocardites foram frequentemente observadas, sobretudo em toxicodependentes (Quadro LXI).

Conforme já se disse, também a contagem de linfócitos T CD4+, a determinação da antigenemia p24 e, actualmente, a quantificação da viremia dão informação prognóstica da doença, por reflectirem a actividade do vírus. Deste modo, é fundamental a realização de contagens seriadas cada três ou seis meses de linfócitos T CD4+, pela sua relação com o risco de progressão da doença e de morte, reconhecido ainda o seu valor preditivo do desenvolvimento de infecções oportunistas [8,76].

Outras situações que devem ser mencionadas, dada a sua incidência, são o molusco contagioso e os condilomas acuminados e planos.

Estas entidades, inicialmente englobadas no conceito de CRS, são também indicadoras duma mais rápida progressão da doença [76].

As alterações hematológicas podem ser das primeiras manifestações da doença, traduzindo-se por anemia, neutropenia, linfopenia e trombocitopenia. A anemia é habitualmente normocrómica, normocítica, sendo de causa multifactorial, incluindo a própria doença pelo VIH, infecções oportunistas intercorrentes, má nutrição, alterações imunológicas e fármacos. A leucopenia e a trombocitopenia, nesta fase, são essencialmente de causa autoimune. Estas complicações são em geral toleradas, conquanto possam atingir valores que predisponham a doenças infecciosas oportunistas ou a complicações hemorrágicas, desde púrpura a hemorragias viscerais. O exame da medula óssea não tem especificidade, verificando-se displasia eritróide e mielóide. Saliente-se a necessidade de proceder a exame microbiológico, directo e cultural, com recurso a colorações específicas, para excluir a ocorrência de infecção por microrganismos oportunistas, fungos, parasitas ou bactérias, incluindo micobactérias, conforme foi verificado na nossa experiência, ilustrada na identificação de *M. tuberculosis* e *Leishmania* spp [89].

Nesta fase, em que se pode instalar a síndrome demencial, é rara a ocorrência de infecções e de neoplasias oportunistas.

Na ausência de tratamento anti-retrovírico, a probabilidade de desenvolver doença definidora de SIDA ou de ocorrer morte no período de 18 a 24 meses é de 20 a 30% [72,76]. Esse risco é reduzido duas a três vezes quando se recorre a tratamento antivírico, sobretudo usando terapêutica combinada [90,91].

A doença sintomática tardia manifesta-se em doentes com linfócitos T CD4+ entre 50 e 200/mmc, caracterizando-se pelo aparecimento das patologias definidoras de SIDA, sejam infecções ou neoplasias oportunistas ou ainda entidades devidas à própria acção patogénica do vírus, como a encefalopatia e a síndrome de emaciação. Todas estas situações são na maioria das vezes fatais. Actualmente, os CDC apoiam-se também em critérios biológicos para definir a SIDA, considerada em todo o doente com linfócitos T CD4+ <200/mmc, já que o risco de surgirem doenças definidoras da síndrome aumenta abaixo dos 200 (20%) linfócitos/mmc [6].

Esses doentes já são susceptíveis a complicações infecciosas mais graves, conquanto possam permanecer assintomáticos por longos períodos de tempo. Nesta fase aparecem ou tornam-se mais exuberantes os sintomas constitucionais, febre, sudação e emagrecimento, assim como as alterações hematológicas, anemia, neutropenia e trombocitopenia, e todas as outras manifestações já referidas.

Os principais órgãos atingidos são o pulmão, o coração, o sistema nervoso, o tubo digestivo, o sistema hemolinfopoiético, a pele e mucosas, sendo o atingimento sistémico comum, assim como variadas as entidades nosológicas de apresentação e múltiplos os agentes etiológicos.

Para a maioria dos doentes as doenças infecciosas definidoras de SIDA surgem entre 20 e 100 linfócitos T CD4+/mmc. Entre essas, incluem-se a tuberculose pulmonar e extra-pulmonar, a pneumonia por *P. carinii*, a toxoplasmose cerebral, a candidíase esofágica, a meningite criptocócica, a sépsis por *Salmonellae* não *typhi*, a criptosporidiose, a isosporidiose, a doença citomegálica e a micobacteriose por *M. avium* complex, conforme verificamos na nossa casuística.

De facto, na análise das manifestações diagnósticas de SIDA e sua relação com o grau de imunossupressão no momento do diagnóstico, verificou-se que as doenças definidoras da síndrome surgiram em fases avançadas de imunodepressão. Nos

doentes estudados, o valor médio dos linfócitos T CD4+ era inferior a 100/mmc, excepto nos doentes com tuberculose pulmonar, em que a doença surgiu em fase de menor depressão imunológica, mas já gravemente comprometida [92].

Em muitos doentes o diagnóstico da infecção pelo VIH é feito nesta fase. Além da negação da existência de risco por parte da população, condicionando desconhecimento da doença, há ainda a má informação do pessoal médico, factos que determinam atrasos e dificuldades diagnósticas. De facto, na nossa casuística, em 40% dos doentes com SIDA o diagnóstico da síndrome coincidiu com o da infecção pelo VIH, sendo a maioria toxicodependentes, mas logo seguida pelos heterossexuais. A análise desta ocorrência por tipo de vírus revelou ser mais frequente a simultaneidade desses diagnósticos nos doentes infectados pelo VIH-2, relação com significado estatístico ($p=0.034$; teste do χ^2), e provavelmente relacionado com um risco de exposição antigo e não valorizado pelos doentes.

A probabilidade de desenvolver doença oportunista definidora de SIDA ou de ocorrer a morte no período de 18 a 24 meses é então de 50 a 70% [72,76,93].

A doença avançada ou sintomática crítica é definida quando os linfócitos T CD4+ são inferiores a 50/mmc. A esperança de vida destes doentes é limitada, habitualmente não ultrapassando 12 a 18 meses. A maioria morre quando o número de linfócitos atinge valores desta grandeza, razão porque se justifica maior agressividade diagnóstica e terapêutica [72,94,95].

A intensidade e a gravidade da imunodeficiência aumenta de modo significativo o risco de ocorrência de infecções oportunistas, que se apresentam, a maioria das vezes, sob a forma disseminada [93,96]. Embora podendo surgir as doenças anteriormente citadas, são mais comuns a micobacteriose por *M. avium*, a retinite ou doença disseminada por vírus citomegálico, a meningite criptocócica, a leucoencefalopatia multifocal progressiva, a aspergilose invasiva, a histoplasmose e a coccidioidomicose disseminadas, estas em áreas endémicas, a bartonelose ou doença do arranhão do gato disseminada e a infecção por *Penicillium marneffei*. Algumas destas entidades foram também observadas nos nossos doentes, conquanto menos frequentes e, em particular, a micobacteriose por MAC, a doença citomegálica e a LMP.

Neste período evolutivo podem coexistir várias infecções oportunistas, todas contribuindo para a sintomatologia do doente. Além da susceptibilidade aos

microrganismos responsáveis por essas infecções, é fácil e frequente a recorrência após o tratamento inicial ou de indução, razão pela qual se institui terapêutica supressiva. O agravamento da emaciação e da demência, e a ocorrência da morte sucedem também neste período.

O emagrecimento é constante e surge de modo involuntário, podendo ser superior a 10% do peso corporal basal, o que constitui a síndrome de emaciação, entidade definidora de SIDA [97]. Esta síndrome pode ser acompanhada de diarreia, anorexia, intensa debilidade e má absorção intestinal. O seu diagnóstico implica a exclusão de outras entidades nosológicas, particularmente a criptosporidiose, isosporidiose, microsporidiose, colite por vírus citomegálico e micobacteriose por *M. avium*, entre outras.

Na demência ou encefalopatia pelo VIH surgem alterações comportamentais, cognitivas e disfunção motora, determinando incapacidade total e tornando o doente totalmente dependente de outras pessoas. Outra manifestação neurológica comum que pode surgir nesta fase da doença é a leucoencefalopatia multifocal progressiva, causada pelo vírus polioma JC. Manifesta-se por diminuição da acuidade mental e disfunção motora que se instala ao longo de várias semanas ou meses, sendo difícil a sua distinção da encefalopatia. A presença de lesões hipodensas parenquimatosas cerebrais, atingindo a substância branca, deve orientar para esse diagnóstico.

Assim, no decurso da infecção surgem várias doenças oportunistas, cujo momento de ocorrência tem relação estreita com o grau de depressão imunológica. Deste modo, é previsível o seu aparecimento e, consequentemente, torna possível a adopção de medidas profilácticas ou considerações diagnósticas que permitem um tratamento mais precoce. Actualmente, a contagem de linfócitos T CD4+ é o melhor indicador do risco de ocorrência de infecções oportunistas e é um marcador prognóstico em fases avançadas da imunodepressão, em contraste com a viremia, cuja intensidade reflecte a maior ou menor progressão da doença para SIDA ou morte.

No Quadro CIX mostra-se a relação das patologias mais comuns com o número de linfócitos T CD4+. Conforme se pode verificar as situações mais graves e que põem em risco a vida dos doentes surgem abaixo dos 200 linfócitos/mmc, conquanto para valores entre 200-500 possam também ocorrer doenças potencialmente fatais.

Linfócitos T CD4+	Complicação
> 500/mmc	Linfadenopatia generalizada persistente
	Meningite asséptica; síndrome de Guillain-Barré
	Candidíase vaginal
	Poliomiosite
200 - 500/mmc	Pneumonia pneumocócica; tuberculose pulmonar
	Candidíase orofaríngea; leucoplasia oral; zona
	Criptosporidiose (auto-limitada)
	Mononeuropatia
	Anemia; púrpura trombocitopénica idiopática
	Carcinoma cervical intra-epitelial; sarcoma de Kaposi; linfoma de células B
50 - 200/mmc	Tuberculose miliar ou extra-pulmonar
	Pneumonia por *P. carinii*; toxoplasmose cerebral
	Criptosporidiose crónica; isosporidiose; microsporidiose
	Candidíase esofágica; criptococose meníngea ou disseminada
	Histoplasmose disseminada; coccidioidomicose disseminada
	Herpes simplex muco-cutâneo crónico ou disseminado
	Encefalopatia por VIH; síndrome de emaciação; neuropatia periférica
	Cardiomiopatia
	Linfoma primário do cérebro
< 50/mmc	Micobacteriose disseminada por *M. avium*
	Retinite por vírus citomegálico

Quadro CIX: correlação entre as complicações e o valor de linfócitos T CD4+

As infecções oportunistas no doente infectado pelo VIH reflectem a alteração da imunidade celular induzida pelo vírus, de modo idêntico ao que se verifica em doentes transplantados e oncológicos. Essa deterioração imunológica é usualmente avaliada pela contagem de linfócitos T CD4+, sabendo-se que à medida que o número de linfócitos baixa aumenta a susceptibilidade a infecções oportunistas, assim denominadas por surgirem em consequência do enfraquecimento dos mecanimos de defesa. Habitualmente, surgem com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 20% ou 200/mmc. A partir desse valor o risco de desenvolver uma infecção oportunista é elevado, podendo atingir 33% no primeiro ano e 58% no segundo [98,99].

Essas infecções caracterizam-se por elevada mortalidade e morbilidade, implicam hospitalização frequente e interferem de modo significativo com a qualidade de vida dos doentes, além de encarecerem os custos dos cuidados de saúde. A sua prevenção foi uma das medidas mais eficazes da estratégia terapêutica, sendo de realçar a repercussão da quimioprofilaxia com cotrimoxazol ou com dapsona, ou com pentamidina por via inalatória na redução da incidência da pneumocistose e no aumento da sobrevida destes doentes, a eficácia do cotrimoxazol na prevenção da toxoplasmose cerebral e no declínio de infecções bacterianas, o benefício da profilaxia da micobacteriose por *M. avium* com rifabutina ou com claritromicina [100-104].

Apesar do tratamento anti-retrovírico combinado, incluindo a associação com um inibidor da protease, ter conseguido reduzir em 73% a incidência das principais infecções oportunistas, não deve descurar-se a quimioprofilaxia, primária e secundária, dessas infecções [105].

Como se disse, as infecções oportunistas ocorrem em consequência da disfunção imunológica induzida pelo VIH, havendo uma relação estreita entre os agentes microbianos e o tipo de imunodeficiência. A diminuição dos linfócitos T predispõe a infecções por parasitas, vírus, fungos e bactérias, incluindo micobactérias, e a dos linfócitos B a infecções por bactérias capsulares, particularmente *S. pneumoniae* e *H. influenzae* (Quadro CX). Mencionam-se na literatura mais de 100 microrganismos responsáveis por infecções oportunistas, excluindo-se agentes causadores de doença com maior incidência em indivíduos com comportamentos ou estilos de vida favorecedores da sua aquisição. Contudo, em relação a estes microrganismos, não há evidência de poderem ocorrer com maior frequência ou revestirem maior gravidade nos doentes infectados pelo VIH.

Imunodeficiência

Linfócitos T				Linfócitos B
Parasitas	Bactérias	Fungos	Vírus	
P. carinii	MAC	*Candida albicans*	*Citomegálico*	*S. pneumoniae*
Toxoplasma gondii	*M. tuberculosis*	*Cryptococcus neoformans*	*Herpes simplex* *Varicella-zoster*	*H. influenzae* b
Cryptosporidium spp.	Outras micobactérias	*Histoplasma capsulatum*	*JC*	
Isospora belli	*Salmonella* não *typhi*	*Coccidioides immitis*		
Microspora spp.				

Quadro CX: etiologias mais comuns das infecções oportunistas na SIDA

Esses doentes são susceptíveis a infecções por agentes microbianos comuns na população, geralmente adquiridas na infância e, usualmente, não causando doença em indivíduos com integridade do sistema imunológico. A sua frequência depende da prevalência desses agentes na população e surgem em consequência da reactivação de microrganismos presentes no organismo humano em estado quiescente, a qual se manifesta quando a contagem de linfócitos T CD4+ atinge valores críticos. Mencione-se, a título de exemplo, a reactivação do *Pneumocystis carinii* em doentes com linfócitos T CD4+ abaixo de 200/mmc, do *Toxoplasma gondii* abaixo dos 100/mmc, do *Cryptococcus neoformans*, do vírus citomegálico e do *M. avium* quando inferiores a 50/mmc. A reactivação do *M. tuberculosis* pode aparecer em qualquer fase evolutiva da infecção pelo VIH, independentemente do valor de linfócitos T CD4+. A circunstância de ser uma das infecções oportunistas mais comuns num país endémico releva o conhecimento deste aspecto, de modo a estabelecer-se o seu diagnóstico precoce, minimizando o risco para a Saúde Pública duma doença infecciosa de grande contagiosidade.

Estas noções devem ser conhecidas e salientadas, por permitirem a adopção de medidas terapêuticas preventivas a partir de determinado limiar da imunodeficiência nos indivíduos susceptíveis, permitindo um controlo eficaz dessas infecções e, consequentemente, uma melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Particularidade útil para o diagnóstico etiológico é a correlação existente entre o órgão atingido e o microrganismo responsável pelas manifestações clínicas, orientando para uma terapêutica empírica enquanto se aguardam os estudos microbiológicos.

Entre as infecções oportunistas, salientam-se, pela frequência ou gravidade, a tuberculose pulmonar e extra-pulmonar, a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, a toxoplasmose cerebral, a criptosporidiose, a candidíase das mucosas, a meningite criptocócica, a doença citomegálica e herpética, a varicela e a zona, a micobacteriose por *M. avium* e outras espécies, e as infecções por bactérias capsulares, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Salmonellae* spp., e por *Staphylococcus aureus* e por *Pseudomonas aeruginosa*. Em toxicodependentes devem ainda referir-se os abcessos cutâneos e os fleimões, as tromboflebites supurativas, as pneumonias, as septicemias e as endocardites por agentes bacterianos piogénicos.

Essas infecções podem ser múltiplas, podendo surgir de modo simultâneo e/ou sequencial, tornando difícil a avaliação da eficácia terapêutica. De realçar então, que perante um diagnóstico correcto, a não resolução do quadro clínico ou o aparecimento de outras manifestações deve conduzir a nova investigação, pois é mais natural estar-se perante uma outra entidade, e não perante um fracasso terapêutico. Nestes doentes não tem pois aplicação o princípio de "um quadro clínico, uma doença".

Conquanto a apresentação clínica possa ser característica, é muitas vezes atípica, manifestando-se por sintomas inespecíficos e frustes, aspecto dependente da fase evolutiva da infecção, particularmente do grau de imunodeficiência.

A sua severidade é habitual e reflecte-se pelas formas de apresentação disseminada e pela elevada densidade de microrganismos. A disseminação e a intensidade de microrganismos permitem que métodos de diagnóstico simples, mas de baixo rendimento em hospedeiros saudáveis, tenham elevada eficácia nestes doentes imunodeprimidos. Este aspecto é evidenciado pela elevada sensibilidade das hemoculturas no diagnóstico das micobacterioses, da pesquisa do bacilo da tuberculose e do *P. carinii* nas secreções respiratórias obtidas por nebulização salina, e do antigénio criptocócico no LCR e/ou no sangue. Não deve contudo, deixar de relevar-se a importância dos métodos de diagnóstico invasivo mais agressivos, determinantes da melhoria de cuidados médicos e do prognóstico da doença, já que o diagnóstico pode ser mais rapidamente estabelecido.

Também, as infecções podem resultar da aquisição de novos agentes microbianos. Assim, é importante o reconhecimento do risco de exposição a esses agentes, para se poder limitar ou prevenir a sua aquisição. Neste contexto, é necessário conhecerem-se as características sociais dos doentes, os seus hábitos e comportamentos de risco, o regime dietético, a área geográfica, permanente ou esporádica, e a actividade profissional ou outro dado que possa ser identificado pela história clínica e epidemiológica.

De igual modo, em relação aos hospedeiros com integridade dos mecanismos de defesa, a resposta ao tratamento das infecções oportunistas é mais lenta, as taxas de cura são menores, as sequelas mais frequentes, maior a incidência de reacções alérgicas e de efeitos adversos dos fármacos, assim como são mais comuns as interacções medicamentosas. De facto, a maioria dessas infecções não é curável com um tratamento específico de duração limitada, como se verifica nos hospedeiros imunocompetentes. Este aspecto determina que o tratamento de fase aguda seja seguido de uma terapêutica supressiva ou de manutenção por toda a vida do doente que impeça as recorrências, habitualmente mais frequentes e mais graves. São raras as situações em que não se justifica esta actuação. Também essa circunstância obriga à instituição, em indivíduos susceptíveis e a partir de determinado momento, de medidas preventivas primárias, de modo a reduzir ou a impedir a ocorrência dessas infecções oportunistas.

Como se referiu, o aparelho respiratório, o sistema nervoso central e o tracto digestivo são os alvos preferenciais das doenças oportunistas.

O aparelho respiratório é alvo comum de doenças oportunistas, atingindo cerca de 80% dos indivíduos infectados (Quadro CXI). A sinusite, a bronquite e as pneumonias são as apresentações clínicas habituais, merecendo destaque pela sua gravidade, as pneumonias por *P. carinii*, vírus citomegálico, *C. neoformans* e bactérias capsuladas, entre as quais se salientam o *S. pneumoniae* e o *H. influenzae*.

Infecções do tracto respiratório superior
Pneumonia ou broncopneumonia
P. carinii, T. gondii, Cryptosporidium spp. *Stongyloides stercoralis*
S. pneumoniae, H. influenzae, Staph. aureus, B. catarrhalis e enterobacteriáceas
Rhodococcus equi; Nocardia asteroides
C. neoformans, H. capsulatum, C. immitis, Candida spp., *Aspergillus* spp.
M. tuberculosis, M. avium e outras micobactérias
Vírus citomegálico, *Herpes simplex* e vírus adenóides
Pneumonia intersticial linfóide
Sarcoma de Kaposi; linfomas

Quadro CXI: etiologia das doenças pulmonares

A tuberculose é igualmente frequente, sendo a primeira causa de atingimento pulmonar nos países de elevada endemicidade, como é o caso de Portugal, que apresenta uma taxa de tuberculose de 53.5 casos por 100.000 habitantes [106], a maior registada nos países da União Europeia.

A doença pode ocorrer em qualquer fase evolutiva da infecção pelo VIH, embora as características clínicas e anatomo-patológicas sejam diferentes, de acordo com a gravidade da imunodepressão. Nos nossos doentes a tuberculose foi a principal manifestação diagnóstica da síndrome nos doentes infectados pelo VIH-1 e pelo VIH-2, mas com predomínio nos toxicodependentes. Por outro lado, note-se que foi, de todas as infecções oportunistas, aquela que mais frequentemente foi diagnosticada no curso da infecção, com evolução alarmante no último triénio do estudo, em que se registaram metade dos casos.

A tuberculose pulmonar bacilífera foi a apresentação mais habitual e a que trouxe mais importantes implicações na âmbito de Saúde Pública, dada a facilidade de transmissão do bacilo de Koch aos conviventes, aos profissionais de saúde e à população. A este propósito, cite-se a ocorrência de seis casos de tuberculose em profissionais do Serviço, facto que atesta o risco de contágio e a necessidade de serem implementadas medidas de isolamento nas instituições que têm a seu cargo o acompanhamento destes doentes.

Outras formas de apresentação da tuberculose foram a extra-pulmonar, sobretudo ganglionar, miliar e meníngea, muitas vezes com atingimento pulmonar

concomitante [107].

A maioria destes casos foi provocada por estirpes sensíveis à generalidadde dos tuberculostáticos, sendo rara a ocorrência de multi-resistência (resistência simultânea à isoniazida e à rifampicina), como foi observado num estudo efectuado por nós, que abrangeu 123 estirpes, e em que apenas três (2,4%) eram resistentes a esses dois fármacos [108,109].

A raridade desta ocorrência no nosso estudo não deve ser motivo de menor atenção, importando pelo contrário uma vigilância rigorosa da toma da medicação, de modo a não facilitar o desenvolvimento de resistências, já que a não aderência ao tratamento é o principal factor do seu aparecimento.

De referir que o atingimento pulmonar pelas micobactérias atípicas não é tão habitual.

Logo a seguir à tuberculose, surge a pneumonia por *P. carinii*, a primeira infecção a ser descrita nestes doentes, hoje menos comum, dada a instituição da quimioprofilaxia primária quando a contagem de linfócitos T CD4+ é inferior a 200/mmc [96,110]. Com esta medida conseguiu-se uma redução da sua incidência de 80% para menos de 15%, consoante o esquema posológico escolhido (Quadro CXII) [111], facto também verificado no nosso estudo.

Fármaco	Risco de fracasso
Cotrimoxazol	Inferior a 2%
Dapsona	5-10%
Pentamidina	15-20%

Quadro CXII: profilaxia da pneumonia por *P. carinii*

A pneumocistose foi contudo a segunda manifestação inaugural da síndrome, sendo mais frequente nos doentes que contraíram a infecção pelo VIH por contágio sexual e observada nos dois tipos de infecção vírica. No entanto, conforme se referiu, verificou-se uma redução da sua incidência, com apenas 10% dos casos no último triénio do estudo, consequência da instituição de quimioprofilaxia primária. De facto, comprovamos o benefício desta profilaxia num estudo por nós efectuado, em que nenhum dos doentes submetidos à medicação evidenciou doença [112]. A vantagem desta estratégia terapêutica está pois, amplamente demonstrada, já que é uma das infecções oportunistas com maior morbilidade e mortalidade e a que mais vezes

requer cuidados intensivos e recurso à ventilação mecânica, consoante verificamos também na nossa casuística [113].

A pneumonia bacteriana, sobretudo por *S. pneumoniae* e por *H. influenzae*, actualmente definidora de SIDA no adulto se surgirem dois ou mais episódios num ano, é de ocorrência comum neste período, atingindo fundamentalmente toxicodependentes, bem como a sépsis por *Salmonellae* não *typhi*, também diagnóstica da síndrome se recorrente. Embora não tivessem sido as formas habituais de apresentação da síndrome, revestiram importante morbilidade nos nossos doentes, pois representaram uma causa importante de internamento hospitalar, particularmente nos toxicodependentes.

O sarcoma de Kaposi de localização pulmonar e, mais raramente, os linfomas podem ter apresentação semelhante à das doenças infecciosas.

A insuficiência respiratória aguda pode também ser devida a causas extra-pulmonares, associando-se a infecções de outros aparelhos e sistemas, broncospasmo ou ser de etiologia medicamentosa, drogas ou *overdose*. Por fim, mencione-se a pneumonia intersticial linfóide, entidade causada pelo próprio VIH, com maior incidência na criança e com clínica sobreponível às situações referidas.

No diagrama seguinte mostra-se como deve fazer-se a avaliação do doente com sintomatologia respiratória (Figura 33).

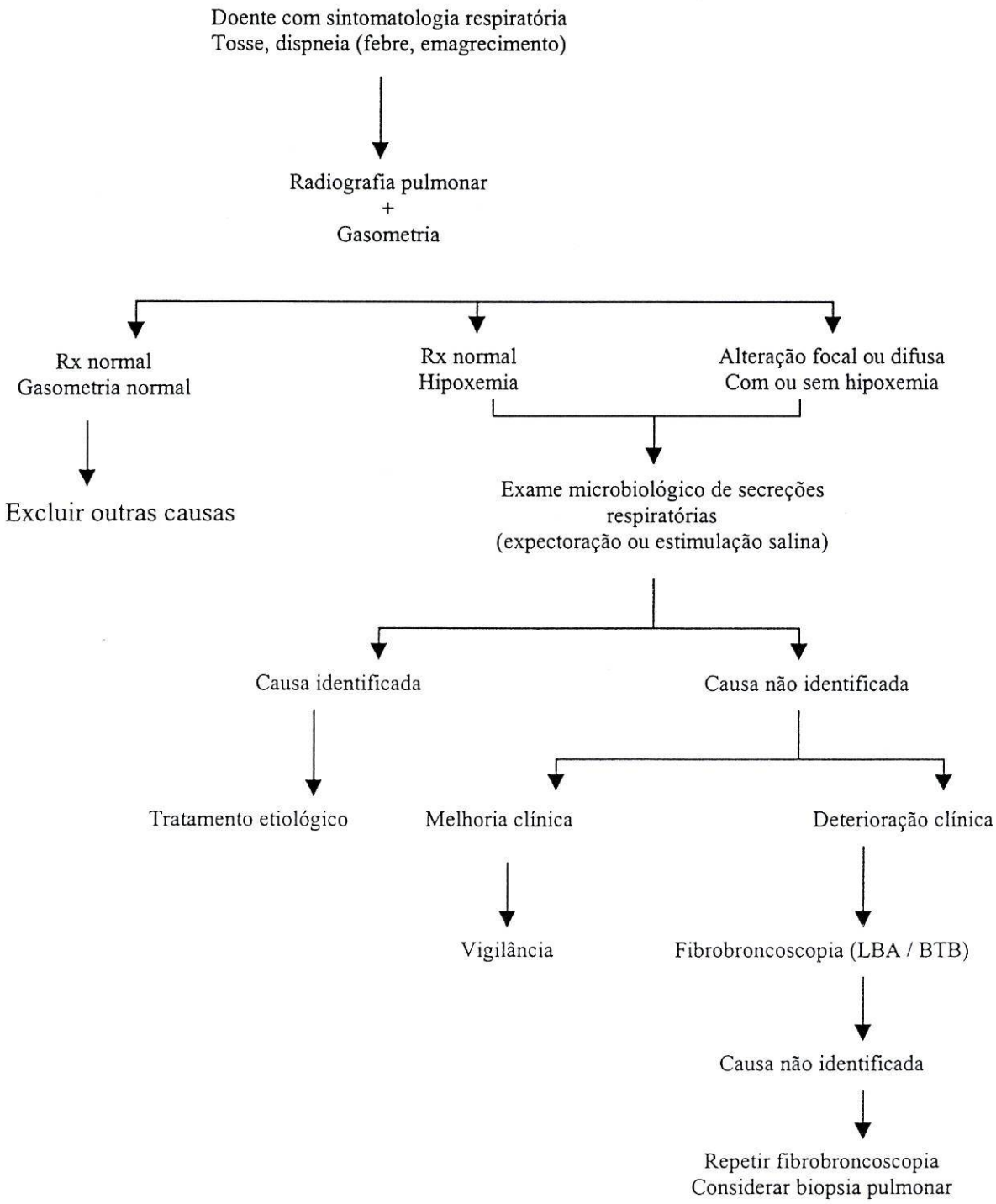


Figura 33: avaliação do doente com sintomatologia respiratória

Os sintomas respiratórios mais comuns são a tosse seca ou produtiva com escarro mucóide, hemoptóico ou purulento, a dispneia e a febre, acompanhando-se com frequência de emagrecimento acentuado. A toracalgia e, por vezes, o pneumotórax

podem ser as manifestações de doença pulmonar. Este quadro sintomático, particularmente o seu aparecimento súbito ou sub-agudo, e os dados do exame físico, poderão fazer presumir um diagnóstico, embora a identificação etiológica tenha de apoiar-se em estudo subsidiário, inicialmente orientado por estudo radiológico pulmonar e gasometria arterial. Em doentes com expectoração deverá efectuar-se o exame microbiológico do escarro, sobretudo a pesquisa do bacilo de Koch em várias amostras. Se a radiografia não apresentar alterações e a p_aO_2 estiver normal, aconselha-se vigilância clínica, após exclusão de outras situações clínicas e seu eventual tratamento. Caso haja hipoxemia arterial, deverá fazer-se estudo microbiológico do esputo induzido por solução salina hipertónica a 3%, após limpeza e lavagem da cavidade oral com uma escova mole e solução salina normal. Este acto poderá identificar a causa etiológica e determinar o tratamento específico. A não identificação de uma etiologia, caso o doente apresente estabilidade clínica, implicará vigilância e reavaliação posterior se os sintomas persistirem. Se com este estudo não se conseguir estabelecer o diagnóstico definitivo, recomenda-se a execução de fibrobroncoscopia e realização de lavado broncoalveolar e/ou biopsia transbrônquica, a qual deverá ser repetida se o quadro clínico não se esclarecer ou continuar a verificar-se deterioração clínica. Em áreas de elevada prevalência de infecção pelo *M. tuberculosis*, a biopsia transbrônquica aumenta a sensibilidade da fibrobroncoscopia. O recurso à biopsia pulmonar é a última alternativa que deve ser considerada no doente com agravamento clínico e no qual não se conseguiu esclarecer o diagnóstico seguindo a conduta descrita anteriormente.

Devem ainda fazer-se hemoculturas, incluindo em meios para micobactérias e fungos, pesquisa no sangue ou em outros produtos biológicos dos antigénios citomegálico, criptocócico e capsulares bacterianos. A determinação da desidrogenase láctica e a da adenosina de deaminase (ADA) são estudos complementares que podem sugerir algumas etiologias, embora não tenham especificidade. Também as provas funcionais respiratórias, a TAC pulmonar e o cintilograma pelo gálio são estudos que não dispensam o estudo microbiológico.

De notar que os doentes sintomáticos com estudo radiológico normal e em que há suspeita de pneumocistose podem ser submetidos a provas funcionais respiratórias e a estudo da capacidade de difusão do monóxido de carbono para melhor esclarecimento do diagnóstico. A presença de padrão restrictivo, traduzido por redução dos volumes

pulmonares e aumento do fluxo aéreo, e de bloqueio alvéolo-capilar, avaliado por diminuição da capacidade difusora do monóxido de carbono para valores inferiores a 75% do valor predictivo corrigido para a hemoglobina, sugere o diagnóstico de PPC [114-117]. Este estudo é de grande importância, dada a sua elevada sensibilidade, avaliada em 90% [117].

Também a TAC pulmonar pode apresentar um padrão sugestivo de pneumocistose. Os aspectos mais característicos são a presença de opacidades em vidro despolido dispersas pelo parênquima pulmonar, através das quais se visualizam os vasos sanguíneos, e a existência de espessamento dos septos interlobulares [118-120]. Contudo, não obsta a que se efectuem exames que permitam identificar a etiologia.

O cintilograma pulmonar pelo gálio é pouco útil na avaliação do doente, pois apesar de ter elevada sensibilidade é pouco específico, não impedindo o recurso a exames invasivos. Além disso, apresenta um alto custo e morosidade na obtenção das imagens [121].

Embora na maioria dos doentes o atingimento cardíaco não tenha tradução clínica, ele pode revelar-se por insuficiência cardíaca, pericardite, miocardite, tamponamento cardíaco e, particularmente, nos doentes toxicodependentes, por endocardite infecciosa. Mencione-se que, por vezes, a sintomatologia é atribuída ao atingimento de outros órgãos, passando assim despercebido essa causa.

Nos trabalhos de Silva Cardoso, em que participamos e que abrangeram 200 doentes da casuística, foi registado esse atingimento [122-129]. Nesses doentes, submetidos a exame clínico e a estudo electrocardiográfico e ecocardiográfico, a radiografia do tórax e a monitorização electrocardiográfica ambulatória contínua (Holter), foi comum a ocorrência de disfunção ventricular esquerda, registada em 63% dos doentes, de derrame pericárdico em 41% e de dilatação ventricular direita em 10%, situações não relacionáveis com a clínica, conquanto fossem mais frequentes na fase sintomática da infecção pelo VIH. A endocardite infecciosa foi observada em apenas 3% dos doentes, todos toxicómanos, por vezes, revestindo extrema gravidade e justificando medidas cirúrgicas urgentes [129]. As arritmias cardíacas não foram habituais, consoante é também referido na literatura.

A doença cardíaca sintomática foi observada em 13% dos doentes, tendo sido mais comum nos doentes com infecção pelo VIH em fase avançada e com maior

deterioração imunológica. Nos estudos efectuados não se verificou haver qualquer diferença entre os doentes infectados pelo VIH-1 ou pelo VIH-2.

O aumento da sobrevida desses doentes, devido ao tratamento anti-retrovírico, em particular à terapêutica combinada com inibidores da protease, profilaxia antimicrobiana e outras atitudes terapêuticas, poderá vir a contribuir para um acréscimo de doentes com patologia cardíaca e ser um outro factor de morbilidade e de mortalidade. A este respeito, devem também ser considerados os efeitos adversos dos inibidores da protease sobre o metabolismo, em particular a dislipidemia e a diabetes, factores predisponentes de desenvolvimento da cardiopatia isquémica.

Como se disse, durante esse período não foi frequente a endocardite infecciosa. De facto, só após 1995 se verificou um acréscimo do número de casos, acompanhando o aumento de toxicómanos infectados pelo VIH com más condições psico-sociais e de higiene, incluindo de assépsia local e do material usado na prática da toxicodependência, aspectos favorecedores de bacteriemias ou de fungemias, com focalização endocárdica. Na realidade, esta entidade não foi encontrada na primeira década do nosso estudo, tendo posteriormente sido diagnosticada em 16 doentes toxicómanos, todos já em fase de SIDA. A maioria dos casos foi de etiologia estafilocócica, embora tivéssemos também tido a oportunidade de observar dois casos de endocardite por *Candida albicans*.

As complicações do sistema nervoso são igualmente frequentes, contribuindo de modo significativo para a elevada morbilidade e mortalidade da doença. Ocorrem em cerca de 40-50% dos doentes, conquanto se documentem em mais de 80% dos estudos necrópsicos. Deve salientar-se o seu polimorfismo clínico e a variedade de quadros clínicos encontrados desde o início da infecção até à fase crítica de maior imunodepressão. As cefaleias, as convulsões, as alterações da consciência, do comportamento e das funções cognitivas, e os défices neurológicos, acompanhados ou não de febre, são as manifestações clínicas mais comuns. Os sinais meníngeos, quase sempre presentes no hospedeiro imunocompetente, são poucas vezes detectados nestes doentes, razão porque se deve efectuar por rotina a punção lombar num doente sintomático, mesmo que o quadro clínico não sugira o diagnóstico de meningite. Na história clínica é importante considerar a estada ou vivência em área endémica de patologias prevalentes nessas regiões, entre as quais se salientam as micoses endémicas, histoplasmose e coccidioidomicose.

O atingimento neurológico pode ser devido ao próprio vírus ou a microrganismos oportunistas, ou ser ainda de causa neoplásica, vascular, metabólica, ou da própria medicação.

As formas mais habituais de apresentação são a encefalite, a meningite, a mielite, a polirradiculonevrite e a neuropatia periférica, sendo a toxoplasmose cerebral, a criptococose meníngea, a meningite tuberculosa, a leucoencefalopatia multifocal progressiva, a encefalite herpética e citomegálica, e a retinite por vírus citomegálico as entidades mais comuns, além das associadas ao próprio vírus - encefalopatia ou síndrome demencial, mielopatia vacuolar e neuropatia periférica.

Na nossa casuística a toxoplasmose cerebral e a criptococose meníngea foram as principais entidades neurológicas definidoras da SIDA, independentemente do modo de aquisição da infecção e do tipo de vírus [130,131], embora se tenha também observado uma redução da sua incidência nos últimos anos, consequência da prevenção efectuada. Essas duas entidades, tratáveis com medicação etiotrópica específica, e cujo diagnóstico pode ser feito com facilidade, recorrendo a exames acessíveis, de fácil execução e pouca agressividade, contrastam com a dificuldade de diagnóstico de outras situações neurológicas, igualmente frequentes, como a LMP, o linfoma primário do sistema nervoso central, a encefalopatia pelo VIH e as encefalites víricas. De facto, nestes casos, só o estudo histológico e/ou microbiológico permite estabelecer com segurança o diagnóstico etiológico, sendo para isso necessário a realização de biopsia cerebral. Mais recentemente, a possibilidade de identificação de ácidos nucleicos no LCR por técnicas de biologia molecular veio permitir esclarecer múltiplas situações de doença neurológica indeterminada pelos métodos de diagnóstico actualmemte disponíveis na prática clínica.

A encefalopatia, síndrome demencial ou complexo cognitivo-motor associado ao VIH, caracteriza-se por disfunção cognitiva e alterações motoras e comportamentais. As manifestações iniciais são frustes ou sub-clínicas, pouco limitativas das actividades diárias do doente, mas evoluem para situações graves e incapacitantes, tornando o doente dependente e com necessidade de apoio técnico especializado e familiar ou outro para satisfação das próprias necessidades básicas. Esta entidade foi observada em 27 dos nossos doentes, tendo sido em sete a manifestação diagnóstica da síndrome.

No estudo morfométrico da formação do hipocampo feito por Maria José Sá em material necrópsico de nove doentes da nossa casuística infectados pelo VIH-1 e de outros 11 autopsiados no Departamento de Neuropatologia da Universidade de Freiburg, verificou-se haver diminuição significativa do volume e do número de células das diversas sub-divisões da formação do hipocampo, não acompanhada de morte neuronal, conquanto se tivesse observado atrofia nuclear e somática, e degenerescência das arborizações dendríticas. Estas alterações citoarquitectónicas da formação do hipocampo, região onde se processa a informação cognitiva, em particular a aprendizagem e a memória, poderão contribuir para o quadro demencial por disfunção dos circuitos neuronais, aspectos que comprometem o processamento da informação a esse nível e, portanto, os mecanismos básicos da aprendizagem e da memória [132,133].

A avaliação imunológica do sistema nervoso central foi feita nesse mesmo trabalho pelo estudo do LCR de 61 doentes, estudo que abrangeu a citomorfologia, subpopulações linfocitárias, doseamento de proteínas e seu perfil electroforético, doseamento de imunoglobulinas e do complemento, e estudo da barreira hemato-encefálica por determinação do índice de albumina. As alterações celulares e humorais não tiveram relação com o tipo de vírus ou com a presença de manifestações clínicas de doença neurológica, se bem que evidenciassem activação imunitária intratecal e, por conseguinte, atingimento directo do sistema nervoso central pelo VIH [132].

Para melhor orientação diagnóstica e etiológica é mais fácil fazer a abordagem do doente de acordo com as síndromes neurológicas que podem surgir, e que se agrupam preferencialmente em síndromes tumorais, meníngeos, demenciais, de atingimento medular e do sistema nervoso periférico, e muscular.

No Quadro CXIII mostram-se as causas mais habituais de doença neurológica.

Síndromes tumorais (abcessos ou neoformações)	Toxoplasmose cerebral Leucoencefalopatia multifocal progressiva Linfoma cerebral primário ou metastático Abcessos por *Cryptococuus* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Coccidioides immitis* Abcessos por *Listeria* spp., *Nocardia* spp. Abcessos por *Mycobacterium tuberculosis* Abcessos por *Treponema pallidum* Metástases de sarcoma de Kaposi ou de outras neoplasias
Síndromes meníngeos (meningite ou meningoencefalite)	Meningite criptocócica Meningite tuberculosa e por *Mycobacterium avium* Sífilis meningovascular Meningite por *S. pneumoniae*, *Listeria* spp., *E. coli* Meningite por *Candida* spp. Meningite ou meningoencefalite por VIH (primo-infecção) Meningite linfomatosa
Síndromes demenciais (encefalite ou demência)	Encefalopatia por VIH Encefalite por vírus citomegálico, vírus *Herpes simplex* e *Varicella-zoster* Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus *Papova*)
Síndromes medulares e sistema nervoso periférico (mielite ou neuropatia)	Mielopatia vacuolar Mielites por vírus citomegálico e *Herpes simplex* Radiculite por vírus *Varicella-zoster* Polirradiculoneuropatia inflamatória, aguda ou crónica Neuropatia sensorial e motora simétrica distal Compressão medular tumoral (linfoma) ou infecciosa (bactérias e fungos)
Poliomiosite	
Olho (retinite)	Retinite por vírus citomegálico, vírus *Varicella-zoster* Retinite por *Candida* spp., *Histoplasma capsulatum* Retinite por *Toxoplasma gondii* Queratoconjuntivite por *Microsporidia*

Quadro CXIII: doenças do sistema nervoso

O diagnóstico clínico é fundamentalmente apoiado no estudo neurológico, complementado por estudos imagiológicos e do LCR. O EEG e e os exames neurofisiológicos poderão também ser úteis. No entanto, nenhum estudo permite o esclarecimento da etiologia, excepto a identificação do microrganismo no LCR ou no tecido cerebral.

Nas Figuras 34 e 35 mostram-se as orientações que poderão ser seguidas para esclarecimento diagnóstico do doente com sintomatologia neurológica.

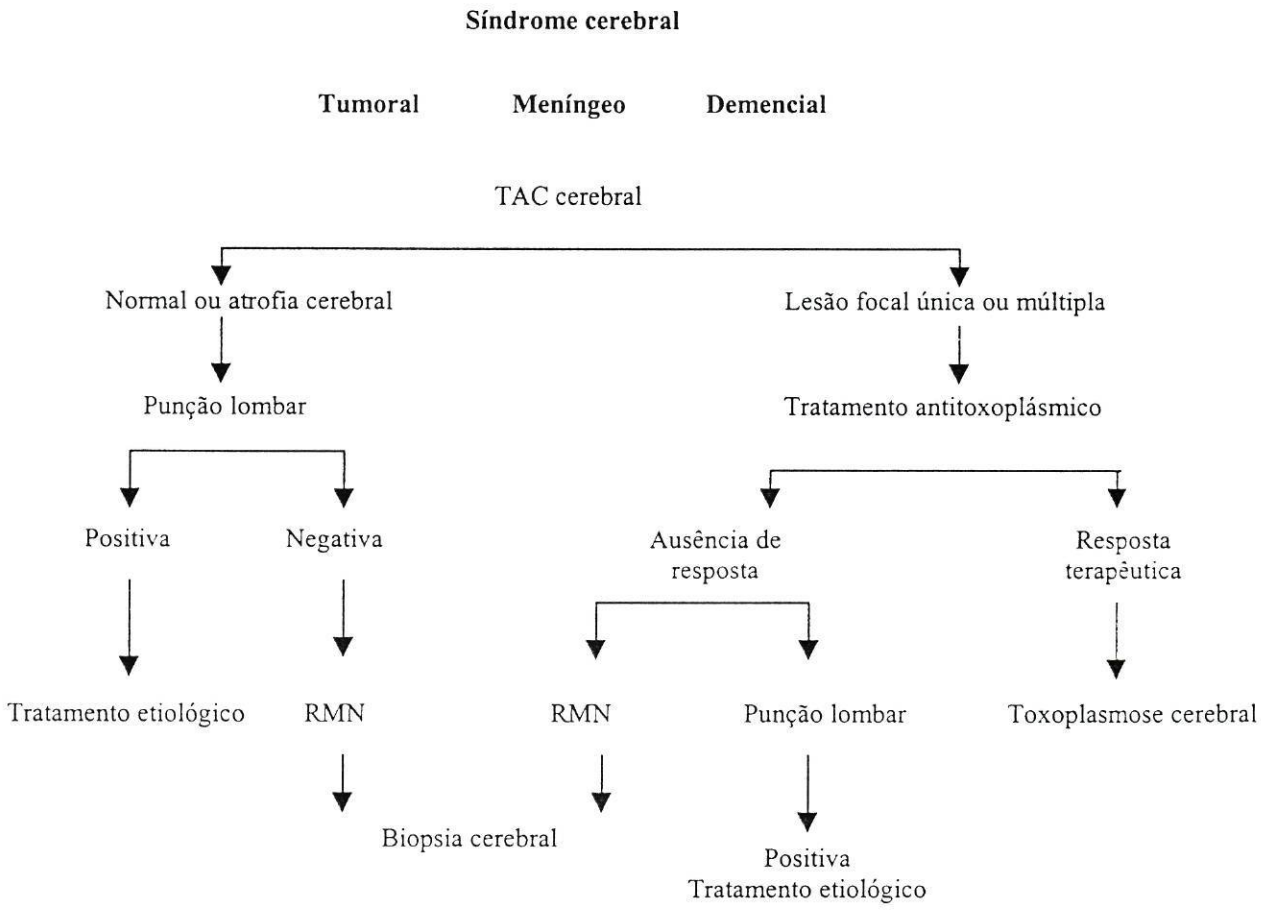


Figura 34: avaliação do doente com manifestações neurológicas

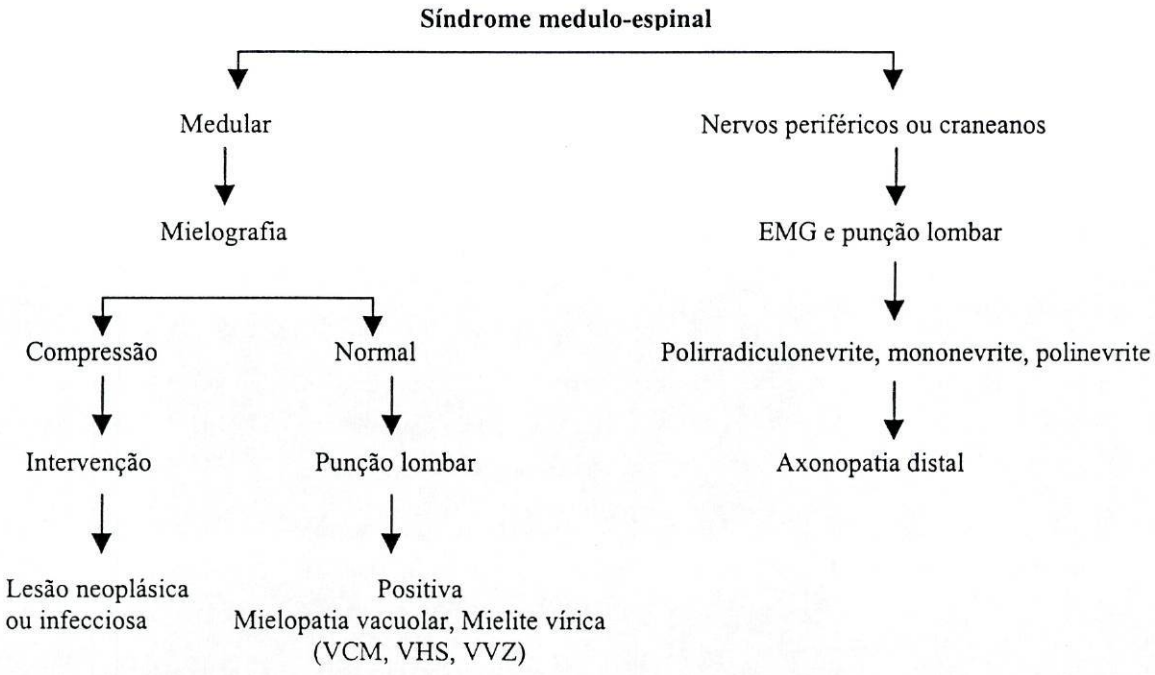


Figura 35: avaliação do doente com manifestações neurológicas

Todo o doente com manifestações que presumam haver doença neurológica devem fazer TAC, utilizando dose dupla do contraste e efectuando imagens tardias, ou RMN cerebral, método mais sensível na identificação de lesões não aparentes na tomografia. Através destes exames é possível detectar atrofia cerebral ou alterações focais e, neste caso, caracterizar a sua morfologia e as suas características. Os aspectos neurorradiológicos mais relevantes para o diagnóstico diferencial das doenças parenquimatosas neurológicas são o número, o tipo e a localização das lesões, as quais podem ser sugestivas de determinadas etiologias, conforme se mostra no Quadro CXIV.

Doença neurológica	Número de lesões	Tipo de lesões	Localização das lesões
Toxoplasmose cerebral	Múltiplas	Efeito de massa; captação de contraste em anel	Gânglios da base; córtex
Linfoma cerebral	Uma ou poucas	Efeito de massa; irregular; fraca captação de contraste	Periventricular; invasão subependimária; substância branca
LMP	Múltiplas	Sem efeito de massa e sem captação de contraste; hipersinal em T2 e hiposinal em T1 na RMN	Substância branca; subcortical; fibras U
Encefalopatia	Ausência, difusas ou múltiplas	Atrofia cerebral; sem efeito de massa e sem captação de contraste; hipersinal em T2 difuso ou discreto	Substância branca profunda; poupa as fibras U; gânglios da base
Encefalite por VCM	Poucas	Pequenas; captação de contraste; hipersinal em T2	Epêndimo; córtex
Meningite criptocócica	Variáveis	Espaços perivasculares dilatados	Gânglios da base

Quadro CXIV: aspectos neurorradiológicos das principais entidades neurológicas

Perante uma alteração focal deverá considerar-se de imediato o diagnóstico de toxoplasmose cerebral, particularmente em áreas com elevada prevalência desta infecção parasitária, como é o caso de Portugal e, sobretudo, se o doente tem serologia antitoxoplásmica positiva. A imagem tomográfica mais característica apresenta-se sob a forma de uma ou mais lesões hipodensas, ovalares ou arredondadas, e com captação do contraste à periferia, tomando a configuração anelar. A resposta ao tratamento específico, habitualmente eficaz, clínica e neurorradiologicamente, em duas a três semanas, permite confirmar esse diagnóstico. A ausência de resposta terapêutica deverá conduzir à realização de RMN e/ou de punção lombar, cujo estudo deverá incluir exame citológico com pesquisa de células neoplásicas e inclusões víricas, doseamento de proteínas, glicose e ADA, determinação de antigénio criptocócico e citomegálico, serologia da sífilis - VDRL, e estudo microbiológico, realçando, pela sua facilidade e rapidez de informação, a importância dos exames directos, Gram, Ziehl-Nielsen e coloração pela tinta da China

Na última década, como anteriormente se referiu, foi tornado disponível um importante contributo para o diagnóstico microbiológico, com recurso à técnica de

polymerase chain reaction (PCR). Actualmente, é um valioso e útil instrumento de diagnóstico, pois tornou-se possível identificar o genoma microbiano no LCR, permitindo assim uma investigação mais precisa das infecções do sistema nervoso central. A sua sensibilidade e especificidade é elevada, permitindo o diagnóstico da doença citomegálica, por vírus *Herpes simplex* ou por *Varicella-zoster*, da leucoencefalopatia multifocal progressiva, da meningite tuberculosa, da encefalite toxoplásmica e da neurossífilis. Também é um método de grande utilidade no diagnóstico do linfoma primário do cérebro, pela possibilidade de identificar o ADN do vírus de Epstein-Barr, reconhecida que é a íntima relação entre este vírus e o tumor cerebral. A positividade do PCR é fortemente sugestiva desse diagnóstico. Assim, a técnica de PCR do LCR é uma nova, eficaz e rápida arma de estudo das doenças neurológicas associadas à SIDA, de pouco agressividade e com possibilidade de diagnóstico das principais complicações oportunistas [134].

Na impossibilidade de se estabelecer o diagnóstico definitivo deve recorrer-se à biopsia cerebral estereotáxica ou por craneotomia, método não isento de complicações e nem sempre esclarecedor, mas que é a única alternativa que pode informar a etiologia nas situações em que não é possível saber-se o diagnóstico por métodos não invasivos. O processamento do tecido cerebral assim obtido deve ser imediato e, além do exame histológico, deve incluir estudo imunocitoquímico e microbiológico, e ultramicroscopia.

As doenças do tracto digestivo são comuns, mencionando-se as esofagites por *Candida* spp., vírus *Herpes simplex* e citomegálico, e as síndromes diarreicas de variada etiologia, bacteriana, parasitária ou vírica (Quadros CXV-CXVI). Também estas situações foram frequentemente diagnosticadas nos nossos doentes, não só como formas de apresentação da SIDA, mas também no próprio decurso da infecção.

Estima-se que cerca de 40-90% dos doentes desenvolve doença do aparelho digestivo, sendo as queixas dominantes odinofagia, disfagia, diarreia e, por vezes, dor abdominal e icterícia. Embora possam surgir no decurso da síndrome retrovírica aguda, sob a forma de úlceras aftosas orais e esofágicas, candídiase oral e do esófago ou enantema oral [35,39,135-137], são sobretudo observadas nas fases mais avançadas da infecção pelo VIH e já apanágio de imunodepressão grave. A sua ocorrência deve fazer suspeitar de infecção pelo VIH, facto verificado com frequência na prática clínica.

Parasitas	Vírus	Bactérias	Fungos
Cryptosporidium parvum	Citomegálico	*Mycobacterium avium* complex	*Candida* spp.
Enterocytozoon bieneusi	*Herpes simplex*	*Mycobacterium tuberculosis*	*Torulopsis glabrata*
Septata intestinalis	Adenóide	*Salmonella* spp. (não typhi)	*Histoplasma capsulatum*
Isospora belli	*Epstein-Barr*	*Shigella* spp.	*Coccidioides immitis*
Giardia lamblia	Papiloma	*E. coli*	*Cryptococcus neoformans*
Entamoeba histolytica	*Rotavirus*	*Campylobacter jejuni*	*Actinomyces* spp.
Strongyloides stercoralis	Hepatite B	*Helicobacter pylori*	
Cyclospora spp.	Hepatite C	*Clostridium difficile*	
Balastcystis hominis	Hepatite D		

Quadro CXV: etiologia das doenças do intestino delgado

Cavidade oral e esófago (dor, odinofagia, disfagia, dor retroesternal)
Candidíase oral, esofagite por *Candida* spp., vírus citomegálico, vírus *Herpes simplex*
Leucoplasia oral, úlceras aftosas, gengivite erosiva, periodontite, verrugas (v. papiloma humano)
Intestino e colon (síndromes diarreicas: enterocolite, colite; má absorção)
Salmonella spp., *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*
Mycobacterium avium
Cryptosporidium spp., *Isospora belli*, *Isospora hominis*, *Microsporidia*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Stongyloides stercoralis*
Vírus citomegálico, vírus adenóides
Enteropatia inespecífica (diarreia e má absorção)
Recto e ânus (ulcerações perianais; proctite)
Vírus *Herpes simplex*, vírus citomegálico
Chlamydia trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*
Condilomas perianais, *acuminatum* (vírus *papilloma*) e *latum* (sífilis secundária)
Tracto biliar (colecistite, angiocolite, obstrução extra-hepática, colangite esclerosante)
Vírus citomegálico, *Cryptosporidium* spp., *Microsporidia*, *Cryptococcus neoformans;* micobactérias
Fígado
Peliose hepática bacilar
Necrose hepática fatal por vírus adenoides
Hepatite vírica
Neoplasias: sarcoma de Kaposi, linfoma, carcinoma espinocelular anal e oral

Quadro CXVI: doenças do aparelho digestivo

A maioria das situações pode ser tratada em ambulatório, sem exigência de cuidados especiais. Contudo, nalguns casos pode revestir tal gravidade que exige internamento numa Unidade de Cuidados Intensivos.

Qualquer segmento do aparelho digestivo pode ser atingido. As doenças mais comuns são a candidíase, a leucoplasia e as ulcerações orais, a xerostomia, a esofagite por

Candida albicans, por vírus *Herpes simplex* e citomegálico, a esofagite ulcerosa idiopática e as doenças do intestino delgado e colorrectais, enterite, colite ou enterocolite, e ulcerações peri-anais e proctite. Também as doenças hepáticas primitivas ou secundárias a doenças sistémicas, a angiocolite, a colangite esclerosante, a colecistite alitiásica e a obstrução extra-hepática são entidades que devem ser consideradas no diagnóstico das doenças do tracto digestivo destes doentes.

A candidíase oral surge em todos os doentes num dado momento da evolução da infecção pelo VIH, sendo o primeiro episódio observado quando os linfócitos T CD4 estão entre 200-500/mmc. A forma pseudomembranosa, caracterizada por placas esbranquiçadas, facilmente retiradas e deixando uma área eritematosa, por vezes, sangrante, é a apresentação mais característica. Outras apresentações são a forma eritematosa e hipertrófica, e a queilite angular [137].

A leucoplasia oral é uma manifestação, usualmente assintomática, de doença avançada, provavelmente atribuída ao vírus de *Epstein-Barr*. Apresenta-se sob a forma de um espessamento esbranquiçado da mucosa oral, com pregas verticais ao longo da lesão, e localização preferencial nas faces laterais da língua ou na sua região dorsal. O diagnóstico é histológico.

A cavidade oral é ainda alvo de ulcerações e verrugas. As úlceras orais, dolorosas e tornando difícil a alimentação, podem ser devidas aos vírus *Herpes simplex* e citomegálico [138,139], induzidas por fármacos ou idiopáticas [140]. As verrugas, causadas pelo vírus papiloma humano, apresentam-se com aspecto papilomatoso e cursam silenciosamente. Estas lesões podem ser únicas ou múltiplas, planas ou em couve-flor. O seu diagnóstico é também histológico.

A gengivite necrohemorrágica e a periodontite são duas manifestações frequentes em fases avançadas da infecção pelo VIH. As manifestações clínicas habituais são a halitose, as hemorragias espontâneas e as dores. Evoluem para a destruição tecidular e óssea, conduzindo a perda da dentição e estomatite necrosante. O diagnóstico é clínico e o tratamento implica curetagem e desbridamento, lavagem com solução de polividona iodada e antibioterapia de largo espectro que deve incluir antibióticos activos contra as bactérias anaeróbias da cavidade oral.

Além das lesões de causa infecciosa, a cavidade oral é também atingida por doenças neoplásicas, sendo as mais comuns o sarcoma de Kaposi, os linfomas não hodgkinianos e o carcinoma espinocelular.

O atingimento do esófago é frequente, devendo ser considerado no doente com disfagia, dor retroesternal, odinofagia e, mais raramente, hemorragia. Esta complicação não põe em risco, de um modo geral, a vida dos doentes, mas é causa importante de desnutrição e de desidratação. Por vezes, é a manifestação identificadora da síndrome e da própria infecção pelo VIH. A etiologia é variada e o tratamento é específico e reveste toxicidade, circunstâncias que justificam um diagnóstico preciso.

A esofagite por *Candida albicans* ou, menos frequentemente, por outras espécies, é a situação clínica mais comum, observando-se em 50-70% dos doentes [141,142]. O seu diagnóstico deve ser considerado no doente com candidíase oral, disfagia e/ou dor retroesternal. A concomitância de lesões orais faz prever essa etiologia em 70-100% dos doentes sintomáticos [143,144]. Embora o seu aparecimento seja devido a progressão da infecção pelo VIH, sucede com frequência a sua exacerbação após tratamento antibiótico ou corticóide.

A esofagite ulcerosa pode ser provocada pelos vírus citomegálico, *Herpes simplex*, *Epstein-Barr,* induzida por drogas ou por refluxo gastro-esofágico, ou ainda idiopática [140,145-148]. Como já se disse, pode também manifestar-se durante a síndrome retrovírica aguda, acompanhando-se, além da odinofagia e disfagia, de febre, mialgas e exantema.

A sintomatologia é semelhante, embora mais acentuada e causa mais frequente de desidratação, emagrecimento e hemorragia. O exame orofaríngeo pode revelar exsudados, ulcerações, vesículas, lesões maculares ou papulares de tonalidade violácea, aspectos sugestivos de candidíase, doença ulcerativa citomegálica, herpética ou idiopática e sarcoma de Kaposi. Em 50% dos doentes pode ter múltipla etiologia [143,144,149].

No caso de ser pouco provável o diagnóstico de refluxo gastro-esofágico, suspeitado por azia e/ou regurgitação, admite-se a possibilidade de se iniciar tratamento empírico de candidíase com um derivado triazólico, fluconazol ou itraconazol. A persistência da sintomatologia para além de uma semana deverá implicar a realização de

endoscopia digestiva alta, exame também preconizado nas formas sintomáticas graves ou no caso de hemorragia [141,142]. Além da observação directa, este exame permite a execução de biopsia e obtenção de produtos para exame microbiológico e histológico, único método de estabelecer o diagnóstico e permitir uma terapêutica correcta, dada a ocorrência de doenças com múltiplas etiologias.

Raramente, o esófago pode ainda ser atingido por neoplasias. O sarcoma de Kaposi, os linfomas e o carcinoma de células pavimentosas são as mais frequentes.

O estômago é alvo de algumas patologias que se manifestam por náuseas, vómitos, enfartamento, hematemeses e melenas. As neoplasias são mais comuns, sobressaindo o sarcoma de Kaposi e, menos frequentemente, os linfomas. A gastrite citomegálica e a leishmaníase em áreas endémicas [150] são outras possibilidades diagnósticas. Também a doença ulcerosa péptica deve ser uma consideração nestes doentes, particularmente induzida ou exacerbada por fármacos.

A hemorragia digestiva é rara neste doentes. Contudo, pode surgir em Unidades de Cuidados Intensivos ou ser secundária a situações não relacionadas com a infecção VIH, como úlcera péptica ou varizes esofágicas. A abordagem do doente não é diferente da adoptada noutros doentes, devendo ser tomadas as atitudes de ressuscitação adequadas com reposição do volume intravascular, administrando soluções salinas, sangue ou derivados, enquanto se tenta identificar a sua origem. A colocação de um tubo naso-gástrico para aspiração e observação do conteúdo gástrico pode permitir o diagnóstico de hemorragia digestiva proximal ao jejeuno. No entanto, a história clínica e o exame objectivo são fundamentais para presumir um diagnóstico, sobretudo definir a localização da hemorragia e definir a urgência da endoscopia. Esta é justificada pela necessidade de diagnóstico etiológico e, por vezes, terapêutica endoscópica.

Nos doentes com hemorragia digestiva baixa a colonoscopia é necessária para excluir complicações associadas ao VIH, como colite citomegálica, sarcoma de Kaposi, linfoma ou outras neoplasias, úlceras idiopáticas ou situações não relacionadas com a infecção pelo VIH. Não deve deixar de considerar-se a possibilidade de a hemorragia ser de causa ano-rectal, a qual deve ser suspeitada perante uma hemorragia de sangue vermelho vivo surgida no momento da defecação ou logo a seguir, com fezes de coloração normal, acompanhada de dor, tenesmo, evacuação incompleta ou em

pequenas quantidades. A proctite, as hemorróides, as fissuras, as doenças herpética e citomegálica e as neoplasias são os principais diagnósticos. Assim, antes de se proceder a estudos invasivos deverá fazer-se uma observação cuidada da área perianal, realizar toque rectal e, se necessário, anuscopia ou proctoscopia.

Na ausência de lesões que justifiquem a hemorragia, poderá ser considerada a realização de angiografia ou de estudos isotópicos, recorrendo a eritócitos marcados com tecnésio.

As síndromes diarreicas, acompanhadas ou não de febre, dor abdominal ou emagrecimento, são uma complicação comum que reveste gravidade diversa, podendo originar situações de desequilíbrios hidro-electrolíticos que põem em risco a vida do doente. A sua incidência varia entre 30-60% em países desenvolvidos, a mais de 90% nas regiões subdesenvolvidas e na maioria das situações tem como causa uma infecção oportunista do intestino delgado ou do cólon.

O seu espectro etiológico é amplo, podendo ser provocados por parasitas, bactérias e vírus, assim como por vários fármacos. Também o *Clostridium difficile*, as alterações da população bacteriana intestinal induzida pelos antibióticos e a alimentação entérica devem ser consideradas no diagnóstico diferencial das diarreias [151,152]. Em 15-25% dos doentes não se identifica causa etiológica [153,154].

A intensidade da diarreia deverá ser quantificada por poder fazer prever o agente etiológico. De facto, volumes de fezes diarreicas superiores a dois litros por dia são sugestivos de doença do intestino delgado, sendo causas comuns a criptosporidiose, a microsporidiose e a micobacteriose por MAC.

Inicialmente, deve proceder-se a estudo microbiológico de fezes em três ou seis amostras de fezes. Esse estudo deverá englobar culturas para bactérias patogénicas e pesquisa de ovos e parasitas de *Cryptosporidium* spp., *Isospora belli*, *Microsporidia spp.*, *Cyclospora spp.*, e *Entamoeba histolytica*, *Mycobacterium avium* complex e, particularmente em doentes hospitalizados ou submetidos a tratamento antibiótico de largo espectro e de toxina de *C. difficile*. Simultaneamente deverão fazer-se hemoculturas para bactérias e micobactérias. A identificação de agente etiológico determinará qual o tratamento específico a instituir. Caso não se isole nenhum agente microbiano deve considerar-se uma terapêutica de 10 dias com uma quinolona.

A presença de leucócitos fecais é um sinal importante de colite, devendo a sua identificação nas fezes fazer-se por coloração pelo Gram ou pelo azul de metileno. A fácil execução e a sua utilidade motivam que se efectue por rotina esta pesquisa no doente com diarreia, pois a sua positividade permite orientar para estudo endoscópico, caso não se identifiquem agentes patogénicos nas fezes. Nestas situações o diagnóstico de enterocolite por vírus citomegálico ou herpético, tuberculose ileo-cecal ou cólica e neoplasias poderão ser confirmadas por rectosigmoidoscopia ou por colonoscopia e biopsia.

A proctite é uma entidade frequente nestes doentes, particularmente nos que têm comportamento homossexual. A etiologia é múltipla, sendo o diagnóstico baseado em estudos laboratoriais. As causas mais habituais são a *N. gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, vírus papiloma humano, citomegálico e *Herpes simplex* e bactérias enteropatogénicas, incluindo *Shigella* spp. e *Campylobacter* spp., *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia* [155].

Em muitos doentes terminais as infecções podem ser disseminadas ou atingirem predominantemente o sistema hemolinfopoiético. Entre outras, mencionam-se as infecções fúngicas endémicas, as micobacterioses, a doença citomegálica, a pneumocistose, a doença do arranhão do gato e o kala-azar. Também as neoplasias, em particular os linfomas, poderão ter essa forma de apresentação (Quadro CXVII). O estudo subsidiário deve incluir o exame microbiológico, directo e cultural, estudos sero-imunológicos específicos, exames citológicos e histológicos, punção aspirativa ganglionar e, sempre que necessário, biopsia ganglionar, hepática e punção ou biopsia medular.

Mycobacterium avium complex, Mycobacterium tuberculosis
Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum
Vírus citomegálico
Pneumocystis carinii
Doença do arranhão do gato
Sarcoma de Kaposi, linfoma não hodgkiniano

Quadro CXVII: etiologia de doenças disseminadas

São ainda de citar as alterações das hormonas luteinizante e foliculoestimulante, causa de hipogonadismo no homem e de irregularidades menstruais na mulher, o hiper ou o hipotiroidismo, e a insuficiência suprarrenal idiopática ou devida a processos invasivos [156].

A patologia oncológica merece realce particular nos doentes infectados pelo VIH. De facto, com o desenvolvimento de novos medicamentos anti-retrovíricos, a terapêutica antivírica tornou-se mais eficaz, ocasionando uma maior e melhor qualidade de vida. Assim, os doentes atingem estadios mais avançados de depressão imunitária que se prolonga por longo período, aspecto favorecedor do desenvolvimento das neoplasias, conhecida, mesmo antes do aparecimento da SIDA, a sua relação com a imunodeficiência crónica.

Na realidade, a patologia oncológica registada em doentes com infecção pelo VIH era já observada em doenças que cursavam com défice imunológico, em particular, transplantados de órgãos. No entanto, alguns tumores surgem com maior incidência, têm características clínicas específicas e existe uma relação causal mais evidente entre o seu desenvolvimento e a imunodeficiência induzida pelo VIH [157-159].

Também o uso generalizado da terapêutica preventiva das infecções oportunistas e à melhoria dos cuidados médicos poderão explicar o crescente aumento de neoplasias nos doentes infectados pelo VIH.

As neoplasias com maior incidência nos doentes infectados pelo VIH são o sarcoma de Kaposi, os linfomas não hodgkinianos de células B e o carcinoma invasivo do colo uterino, todas critério definidor de SIDA [6,160-163].

Saliente-se, ainda, pela sua elevada incidência, o carcinoma anal no sexo masculino, que não é, no entanto, definidor da síndrome [164].

Outros tumores sólidos parecem ter maior incidência nestes doentes, se bem que ainda não esteja provada a sua relação com a imunodeficiência induzida pelo VIH.

A incidência do sarcoma de Kaposi e dos linfomas não hodgkinianos aumentou de modo dramático nos doentes infectados pelo VIH, acompanhando o aumento da prevalência da doença provocada por esse vírus, o que sugere poder haver uma relação entre a imunodeficiência e o desenvolvimento do tumor [165,166].

Outros vírus poderão também contribuir para a génese desses tumores. De facto, diversos estudos relacionam o vírus *Herpes* humano tipo 8 ao sarcoma de Kaposi [167-173], o vírus *Epstein-Barr* à maioria dos casos de doença de Hodgkin e de linfoma cerebral, e a cerca de metade dos outros linfomas não hodgkinianos [166,174-178], e o vírus papiloma humano (VPH) aos carcinomas cervical e anal [179-181]. A elevada prevalência deste vírus e o seu potencial oncogénico poderão explicar o crescente aumento destes tumores na mulher e no homem infectados pelo VIH. Também os vírus *Herpes simplex* e citomegálico, presentes numa elevada percentagem de doentes, poderão contribuir para a patogenia da doença oncológica nestes doentes [158,166].

Outras neoplasias têm sido registadas, embora sem evidência de se poderem relacionar com a doença subjacente [182]. Apesar de alguns estudos revelarem uma maior frequência de doença de Hodgkin em doentes com infecção pelo VIH, é controversa a sua influência na génese dessa neoplasia, por estudos epidemiológicos alargados não mostrarem haver maior incidência [183]. No entanto, a sua história natural é grandemente influenciada por essa doença infecciosa. As características clínicas e a resposta à terapêutica citostática são distintas das observadas em outros hospedeiros. Do mesmo modo, outros tumores surgidos nestes doentes têm um curso evolutivo diferente, apesar de não poderem ser atribuidos à imunodeficiência induzida pelo VIH [184-186].

No contexto da imunodeficiência a neoplasia tende a surgir em fase avançada de depressão imunológica, a ter maior agressividade, menor resposta à quimioterapia e

sobrevida mais curta. Ainda acrescem as dificuldades do tratamento, pois a diminuta reserva hematológica, a toxicidade, acrescida ou potenciada, dos fármacos anti-retrovíricos, antimicrobianos e citostáticos, as interferências medicamentosas e a intercorrência de infecções oportunistas, por vezes, favorecida pelo agravamento da imunodepressão devida à quimioterapia anti-neoplásica, são obstáculos importantes ao sucesso terapêutico [166,187].

A circunstância destes indivíduos serem portadores de uma patologia até agora inexoravelmente fatal teve repercussão desfavorável nas decisões terapêuticas. Os avanços da terapêutica anti-retrovírica, permitindo um melhor domínio da infecção pelo VIH, terá de ser considerada na maior agressividade do tratamento da patologia oncológica, sem contudo se descurar a qualidade de vida do doente [187,188].

Como se disse, o sarcoma de Kaposi, os linfomas não hodgkinianos e o carcinoma invasivo do colo do útero constituem as neoplasias mais frequentes em doentes com infecção pelo VIH.

Na nossa casuística de 1445 doentes foram observadas 70 neoplasias, sendo 45 (64%) casos de sarcoma de Kaposi e 25 (36%) outros tumores, estes diagnosticados em 24 doentes, pois um desses doentes apresentou, com intervalo de um ano, duas neoplasias: linfoma não hodgkiniano e adenocarcinoma gástrico.

O sarcoma de Kaposi é a neoplasia mais frequente nos doentes com SIDA, em particular homossexuais masculinos. Contudo, embora mais raramente, também ocorre em toxicodependentes e em outros doentes que contrairam a infecção pelo VIH por outros meios de contágio [189,190].

Esta neoplasia foi uma das primeiras manifestações de SIDA, surgindo nos primórdios da epidemia em cerca de 40-45% dos doentes [191,192]. No entanto, a sua evolução sofreu importantes modificações ao longo do curso da epidemia, com uma diminuição franca do número de novos casos nos primeiros anos e uma estabilização nos anos mais recentes, com uma prevalência actual entre 10-12% [193]. No nosso estudo, esta neoplasia teve um aumento significativo entre o primeiro e o segundo quinquénio, parecendo nos últimos três anos estar a assistir-se a uma redução da sua incidência. Este facto, contrasta com o crescente aumento de casos de SIDA [194].

Na nossa casuística todos os casos de sarcoma de Kaposi foram observados em doentes caucasóides, com idade média de 36 anos. A neoplasia atingiu de modo

predominante o sexo masculino e os homo-bissexuais, conquanto tivesse também sido registada em heterossexuais, toxicómanos e transfundidos, de acordo com o mencionado na literatura.

Embora a neoplasia se tenha manifestado em doentes infectados pelo VIH-2, associou-se com maior frequência à infecção pelo VIH-1.

Estudos recentes atribuem a etiologia do sarcoma de Kaposi a um novo vírus da família *Herpesviridae*, denominado *Herpes* humano tipo 8. De facto, a identificação nos três tipos de sarcoma de Kaposi de sequências de ADN do vírus *Herpes* e o aparecimento de anticorpos específicos são provas que permitem supor ser a doença provocada por esse agente [170,195-198]. A infecção das células endoteliais vasculares pelo vírus *Herpes* humano tipo 8 parece ser a responsável pela patogenia da doença ao determinar, de modo directo ou através de mediadores, como citocinas, uma proliferação celular [199,200].

Em contraste com a forma endémica do sarcoma de Kaposi, este tumor tem nos doentes com infecção pelo VIH maior agressividade e evolução imprevisível [189,190].

A apresentação clínica difere consoante a localização, sendo os locais mais atingidos a pele, a mucosa da cavidade oral e da conjuntiva, o aparelho gastrointestinal, o tracto respiratório e os gânglios linfáticos, mais raramente o cérebro.

As lesões apresentam-se sob a forma de máculas, nódulos ou placas de cor vermelha ou violácea, com dimensões variadas, não dolorosas e não desaparecendo com a vitro-pressão. O aspecto macroscópico dessas lesões é muito sugestivo e, embora não específico, é critério de diagnóstico, caso a observação seja feita por médico com experiência. Contudo, a similitude com outras doenças cutâneas, sobretudo a angiomatose bacilar, obriga a recorrer, sempre que possível, à biópsia cutânea para estudo histológico e confirmação do diagnóstico.

As características histológicas mais relevantes são constituídas por células fusiformes, fendas vasculares irregulares, rede de fibras reticulares e de colagénio, infiltração de macrófagos, linfócitos, plasmócitos, estravazamento de glóbulos rubros e depósitos de hemossiderina.

Como se disse, a pele é a zona mais atingida, manifestando-se sob a forma de nódulos ou placas, duros, não dolorosos, com dimensões entre 0,5-2 cm. Inicialmente, podem verificar-se pequenas lesões maculares, não salientes, simulando equimoses. Em fases

avançadas as lesões tornam-se confluentes, constituindo extensas massas tumorais que se distribuem por toda a superfície corporal, particularmente face e extremidades inferiores. A coloração violácea ou vinosa é característica, conquanto possam ser hiperpigmentadas em indivíduos de tez escura. A sua distribuição é simétrica, localizando-se de preferência no nariz, pénis, cabeça e pescoço.

A doença tende a progredir com o tempo, formando-se novas lesões que se tornam mais exuberantes e que podem atingir extensas áreas, causando então dor e incapacidade funcional. Ao mesmo tempo, são causa de desfiguração importante, com as consequências psicossociais inerentes a uma patologia já de si estigmatizante. A obstrução linfática que origina é causa de edema, por vezes intenso, com predomínio nos membros inferiores e face.

A mucosa oral é, de igual modo, frequentemente atingida, localizando-se em qualquer ponto da cavidade bucal, formando tumores que podem causar obstrução oro-faríngea, dificultando a alimentação e a respiração. A sua evolução não é previsível, podendo a doença manter-se estável por vários meses ou, de modo súbito, progredir rapidamente.

O comprometimento visceral pode atingir qualquer órgão, sendo o mais frequente o atingimento do aparelho digestivo, observado em 40% dos doentes com lesões cutâneas [201]. Habitualmente, não tem tradução clínica, conquanto possa provocar obstrução, perfuração e hemorragia [202].

O pulmão é também um alvo da doença, revestindo maior gravidade e ser causa de elevada mortalidade. Geralmente, tem tradução clínica, sendo a tosse, o broncospasmo e a dispneia as manifestações mais usuais. O sarcoma de Kaposi pulmonar ocorre em fases avançadas de depressão imunológica, habitualmente quando os linfócitos T CD4+ são inferiores a 200/mmc. O atingimento cutâneo concomitante é frequente, com lesões em número superior a 50 [203]. O diagnóstico com outras doenças oportunistas do pulmão não é fácil, sendo necessário o recurso a exames invasivos, incluindo biopsia pulmonar, para seu esclarecimento. No entanto, a presença de lesões endobrônquicas de coloração violácea é típica e considerada de valor diagnóstico se houver atingimento de outros locais [203,204].

O padrão radiológico reticulo-nodular é o mais típico. No entanto, estão também referidos infiltrado intersticial idêntico ao da pneumocistose, derrame pleural e adenopatias hilares [203-206].

O cintilograma pulmonar pelo gálio é útil no esclarecimento do sarcoma de Kaposi do pulmão, por não haver captação pelas células tumorais [203].

A evolução da doença é rápida e progressiva, com uma sobrevida média entre dois e seis meses, ocorrendo a morte por insuficiência respiratória [203,204,206].

A avaliação da doença deve apoiar-se no exame clínico, seleccionando-se 3-5 lesões para comparação, e em estudos radiológico pulmonar, hematológico, metabólico, hepático e renal, contagem de linfócitos T CD4+ e carga vírica. Outros estudos serão condicionados pelas queixas do doente ou dos dados objectivos do exame físico.

Uma observação cuidada da pele e da mucosa oral é fundamental, no sentido de se estabelecer o diagnóstico com precocidade, idealmente por biopsia das lesões. O registo das características das lesões, nomeadamente dimensões, coloração, saliência das lesões e existência de edema, não deve ser descurado, assim como o atingimento visceral, edema e áreas atingidas.

O estadiamento da neoplasia mais correntemente usado baseia-se nas características anatómicas das lesões (T), estado imunológico (I) e doença sistémica concomitante ou prévia (S). A depressão da imunidade é avaliada pela contagem de linfócitos T CD4+ e a doença sistémica pela existência de doença oportunista, sintomas B - febre, sudação nocturna, emagrecimento superior a 10% do peso corporal, índice de Karnofsky ou outra manifestação relacionada com a infecção pelo VIH. Mais recentemente, esta avaliação deverá também englobar o teor sanguíneo de ARN do VIH-1, dado o seu relevante valor prognóstico.

Este sistema classificativo TIS, além de agrupar os doentes em duas categorias com valor prognóstico, permite também definir a estratégia terapêutica e avaliar a sua resposta, como se mostra no Quadro CXVIII.

T: tumor primário	
T1	Lesões confinadas à pele e/ou gânglios linfáticos e/ou doença mínima da cavidade oral
T2	Lesões extensas da cavidade oral e/ou gastrointestinal ou de outras vísceras
I: sistema imunológico	
I0	T CD4/mmc ≥200
I1	T CD4/mmc <200
S: doença sistémica	
S0	Ausência de infecção oportunista prévia; ausência de sintomas B
S1	Ocorrência de infecção oportunista; presença de sintomas B
S2	Ocorrência de infecções oportunistas; com ou sem sintomas B

Quadro CXVIII: sistema classificativo TIS

Outros protocolos podem ainda ser usados na avaliação da doença. Entre outros, citam-se a extensão da doença e, particularmente, o atingimento pulmonar, o número e a rapidez de evolução das lesões, a existência ou não de infecção oportunista concomitante ou prévia, sintomas B ou edema e a intensidade da linfopenia T CD4+ (Quadro CXIX).

Baixo risco	**Alto risco**
Doença limitada	Doença extensa
Ausência de infecção oportunista prévia	Infecção oportunista prévia
Ausência de sintomas B	Sintomas B
Ausência de edema	Edema da face ou das extremidades
Linfócitos T CD4/mmc ≥200	Linfócitos T CD4/mmc <200
Lesões de SK <25	Lesões de SK >25
Lento desenvolvimento das lesões de SK: <10/mês	Rápido desenvolvimento das lesões de SK: >10/mês
Sem atingimento pulmonar	Atingimento pulmonar
Tolerância à zidovudina	Intolerância à zidovudina
Antigénio p24 <35pg/ml	Antigénio p24 >35pg/ml

Quadro CXIX: avaliação do prognóstico do sarcoma de Kaposi

Também, sob o patrocínio do "National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)", a Comissão Oncológica do "AIDS Clinical Trials Group (ACTG)" desenvolveu critérios de avaliação da doença, resposta ao tratamento e estadiamento clínico que são propostos para protocolos terapêuticos, de modo a poder ter-se uma noção da eficácia dos diferentes esquemas terapêuticos (Quadro CXX) [207].

Tipo de resposta	Características
Completa	ausência de lesão residual detectável
Parcial	diminuição de 50% no número de lesões
	achatamento completo de 50% das lesões nodulares
	redução de 50% na área das lesões
	sem novas lesões ou atingimento visceral e sem aparecimento ou agravamento de edema perilesional
Doença progressiva	nova localização ou agravamento de lesões viscerais
	novas lesões mucocutâneas em número superior a 10
	aumento de 25% no número das lesões
	alteração de mácula para nódulo em mais de 25% das lesões
Doença estável	qualquer resposta não incluida nos critérios dos grupos anteriores

Quadro CXX: critérios de resposta terapêutica

No nosso estudo o sarcoma de Kaposi foi a manifestação inaugural da SIDA em 30 (67%) doentes, tendo nos restantes 15 (33%) surgido após outras doenças oportunistas: tuberculose e candidíase esofágica em cinco cada, e pneumocistose, toxoplasmose cerebral, criptococose meníngea, leucoencefalopatia multifocal progressiva e síndrome de emaciação em um cada.

Na maioria dos casos, o sarcoma de Kaposi não é causa de morte, sendo as infecções oportunistas as responsáveis pela mortalidade da doença. Contudo, é previsível poder vir a revestir uma importante causa de morte nesses doentes, atendendo à melhoria dos cuidados médicos e à sua maior sobrevida. No entanto, apresenta importante morbilidade, sobretudo em fases avançadas da doença.

A incidência das neoplasias hematológicas é elevada nos doentes infectados pelo VIH, consoante também verificamos no nosso estudo, em que essa patologia

oncológica foi responsável por 16 (64%) dos 25 tumores diagnosticados [157-159,187,188,208,209].

Os linfomas não hodgkinianos são os mais prevalentes, surgindo em cerca de 5-10% dos doentes, e apresentam-se sob a forma sistémica e cerebral [157,209,210]. Na nossa série constituíram 40% das neoplasias.

O risco de desenvolvimento destes linfomas é cerca de 20 vezes maior nos doentes infectados pelo VIH, razão para serem incluídos nos critérios definidores da síndrome [210-213].

Para além da sua maior incidência, estas neoplasias apresentam características clínicas particulares e distintas das que ocorrem em outros hospedeiros. Frequentemente, são extranodais, atingindo predominantemente o SNC, medula óssea e aparelho gastrointestinal. Os sintomas B são mais frequentes e mais severos. A maioria destes linfomas são do tipo B, com subtipos histológicos geralmente mais agressivos, com clara predominância dos linfomas imunoblásticos de alto grau de malignidade. Na maioria dos casos, no momento do diagnóstico, a neoplasia encontra-se em estadios avançados. Também a resposta à terapêutica e o prognóstico são menos favoráveis do que em outros hospedeiros [157,166,174,187,188,208,209,214]. Todas estas particularidades clínicas foram encontradas nos doentes com linfoma não hodgkiniano do nosso estudo.

A forma cerebral é a apresentação mais comum, registando-se em cerca de 25% dos doentes com linfomas não hodgkinianos. Geralmente, são linfomas de células B imunoblásticos [215].

Historicamente raro, o tumor cerebral primário poderá vir a tornar-se a mais frequente neoplasia cerebral, em consequência desta epidemia. Na população contribui para cerca de 1% das neoplasias cerebrais e também dos linfomas não hodgkinianos, mencionando-se nos doentes imunodeprimidos, particularmente nos infectados pelo VIH, incidências que podem atingir 2%. No entanto, é um achado frequente nos exames necrópsicos de doentes com SIDA. No nosso estudo constituíram 10% de todas as neoplasias e 25% dos linfomas não-Hodgkin, percentagem claramente superior à encontrada na população [166,168,176,188,208,216].

O linfoma primário do cérebro surge em hospedeiros com grave deficiência imunológica, habitualmente com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a

50/mmc [166,174,188,214-217], conforme verificamos na nossa casuística, em que o número de linfócitos T CD4+/mmc era inferior a 17.

As manifestações clínicas habituais são as cefaleias, a letargia, a confusão, a perda de memória e os sinais neurológicos focais. A disseminação sistémica do linfoma cerebral é rara.

A TAC ou a RMN cerebrais revelam lesões com captação de contraste, únicas ou múltiplas, difíceis de distinguir das que se observam na toxoplasmose cerebral. Porém, alguns achados neurorradiológicos são relativamente específicos: lesão única, captação difusa do material de contraste, muitas vezes com um padrão em anel, e localização periventricular [159,176,188,214,218,219]. No entanto, em doentes com lesões cerebrais e serologia anti-toxoplásmica positiva deve ser instituída terapêutica específica e avaliada a resposta clínica e neurorradiológica. Na ausência de resposta favorável ao tratamento ou em doentes sem anticorpos específicos deverá ser considerada a execução de biopsia cerebral estereotáxica, única maneira de se estabelecer o diagnóstico.

Estima-se que em 10% dos doentes o linfoma cerebral não é visível na TAC cerebral. A RMN cerebral parece ser mais sensível para a detecção dessa patologia e ter maior especificidade, devendo assim ser solicitada quando o exame tomográfico não é esclarecedor [219]. Num doente da nossa casuística, em que a neoplasia se manifestou por convulsões, alterações comportamentais e febre, as TAC seriadas foram sempre normais, a última das quais efectuada 15 dias antes do óbito. Neste doente, não foi possível realizar RMN cerebral, tendo o diagnóstico sido obtido por exame necrópsico.

A associação do vírus Epstein-Barr ao linfoma cerebral tornou-se mais evidente com a identificação de sequências de genoma do vírus [220]. Sendo reconhecida a intíma relação entre este vírus e o tumor cerebral, a identificação do ADN do vírus de Epstein-Barr no LCR, utilizando a PCR, poderá permitir o seu diagnóstico sem recurso à biopsia cerebral. Actualmente, nos centros que dispõem desta tecnologia, é o método de eleição do diagnóstico desta neoplasia, pois a positividade do PCR é fortemente sugestiva dessa etiologia [221].

O linfoma cerebral foi observado em quatro dos nossos doentes, sendo assim responsável por 40% dos linfomas não hodgkinianos, valor superior ao encontrado na

população. A complexidade do diagnóstico, pela inespecificidade da sintomatologia, acrescida das dificuldades de execução de biopsias cerebrais e de estudos necrópsicos, leva-nos contudo a presumir existir uma incidência superior.

Seria assim desejável e útil uma maior implementação da técnica de biópsia cerebral esteriotáxica, nos doentes com lesões cerebrais sugestivas de neoplasia, permitindo um maior número de diagnósticos e maior precocidade dos mesmos, com as benéficas consequências em termos terapêuticos e de sobrevida.

Os linfomas não hodgkinianos sistémicos podem ocorrer em várias fases da imunodepressão induzida pelo VIH e, habitualmente, surgem na ausência de infecções oportunistas prévias. Mais de 75% dos doentes têm linfócitos T CD4+ superiores a 50 células/mmc.

A maioria desses linfomas são de células B, têm localização extra-nodal e apresentam-se em estadio IV-B. O atingimento gastrointestinal é dos mais frequentes, sendo o estômago o órgão preferencial. A medula óssea, o fígado e as meninges são locais extra-nodais frequentemente atingidos, conquanto os tecidos moles e sub-cutâneo, espaço epidural, seios perinasais, cavidade oral, pulmão e coração possam também ser alvo do seu desenvolvimento. As manifestações clínicas são as mais variadas e dependentes do órgão atingido, devendo ter-se essa consideração no estudo do doente com queixas constitucionais, gastrointestinais ou doença hepática obstrutiva. Não é usual o atingimento cerebral do linfoma sistémico.

A doença de Hodgkin não constitui doença definidora de SIDA, pois não há evidência epidemiológica duma maior incidência nestes doentes. No estudo ocorreu em cinco (1%) de 552 doentes com SIDA.

Contudo, a história natural da doença é também diferente da que se verifica na população não infectada pelo VIH. Os doentes são geralmente do sexo masculino, apresentam mais frequentemente sintomas B, atingimento extra-nodal, incluindo atingimento medular, hepático e cutâneo, e estadios avançados. Contrariamente ao que se verifica em outros hospedeiros, são morfologicamente mais agressivos, com predomínio do subtipo histológico de celularidade mista, padrão associado a um pior prognóstico. Segundo alguns estudos, o subtipo celularidade mista ocorre em 50% dos doentes, o de esclerose nodular em 25% e o de deplecção linfocitária em 22% [166,188,208-214].

As características clínicas da doença no nosso estudo foram semelhantes às descritas na literatura. Também, o subtipo predominante foi a esclerose nodular, diagnosticada em três doentes. Num deles não foi possível efectuar a classificação histológica, por o doente não apresentar qualquer adenomegalia susceptível de ser biopsada. Assim, o diagnóstico teve de apoiar-se apenas no exame histológico e imunocitoquímico da medula óssea. Essa biópsia revelou "numerosas células *sternbergóides* com positividade para o CD30, constituindo forte argumento do atingimento medular por doença de Hodgkin". Apesar do diagnóstico só poder ser afirmado por biópsia de órgão linfóide, foi assumido o diagnóstico de doença de Hodgkin, dada a sua evidência clínica e histológica.

A relação das neoplasias hematológicas com o vírus Epstein-Barr tem sido mencionada, traduzindo-se pela presença do ADN do vírus nas células tumorais de cerca de 50% dos linfomas não hodgkinianos e na quase totalidade dos linfomas cerebrais e doença de Hodgkin [166,177,208,214,218,222,223]. No nosso estudo, apenas foi possível documentar-se a presença de anticorpos específicos, IgG e IgM, no soro de duas doentes, uma com linfoma de Burkitt e outra com linfoma nasofaríngeo. Por impossibilidade técnica, não foi efectuada a pesquisa do ADN vírico tecidular.

Tem sido citado que a doença de Hodgkin é mais frequente em toxicodependentes, tendo os linfomas não hodgkinianos idêntica frequência em toxicodependentes, homossexuais e transfundidos [187,188]. No nosso estudo não se detectou qualquer relação estatisticamente significativa entre os diferentes comportamentos de risco e o tipo de neoplasia.

A patologia oncológica associada ao vírus papiloma humano que surge nos indivíduos infectados pelo VIH tem merecido especial atenção, sobretudo nos seus aspectos epidemiológicos, pois que em termos de diagnóstico e de terapêutica poucas diferenças existem em relação a outra população [179,187,210,224].

A este propósito, cite-se que partir de 1993 o carcinoma invasivo do colo do útero passou a ser critério definidor de SIDA e o carcinoma *in situ* de complexo relacionado com a SIDA.

Desde há vários anos que é conhecida a associação entre as neoplasias ano-genitais e a imunodeficiência crónica. A incidência do carcinoma vulvar e anal é 100 vezes superior e o carcinoma cervical 14 vezes mais frequente em doentes transplantados.

Esta elevada incidência parece ser consequência da elevada prevalência da infecção pelo VPH, sendo a sua relação com o desenvolvimento dos tumores cada vez mais evidente [166,180,225].

Vários estudos têm demonstrado uma relação entre a imunodeficiência induzida pelo VIH, infecção pelo VPH e desenvolvimento de carcinoma ano-genital [181]. Estes estudos revelam que a infecção pelo VPH e o carcinoma *in situ* são comuns em doentes imunodeprimidos pelo VIH. No entanto, ainda não está completamente provado o aumento da sua incidência nas mulheres infectadas pelo VIH. Sabe-se contudo, serem mais agressivas, surgirem em estadios avançados, progredirem mais rapidamente e terem menor resposta à terapêutica clássica. Também, a maior tendência para recorrerem ou persistirem após o tratamento inicial é habitual [226]. Ainda de salientar a circunstância da presença de lesões displásicas ou de carcinoma *in situ* tornar o epitélio cervical mais friável, facilitando a transmissão dos VIH durante o acto sexual, particularmente se ocorrer hemorragia [179,227,228].

A maioria, se não a totalidade, dos casos de carcinoma anal ou cervical está associada ao VPH, conquanto os mecanismos subjacentes a esta interacção não sejam totalmente conhecidos [228-234]. O risco do carcinoma do colo uterino, na presença de infecção pelo VPH, é tanto maior quanto maior o grau de imunodepressão, estando a sua ocorrência associada a linfócitos T CD4+ inferiores a 200/mmc [179,224,230,235,236].

O facto de as neoplasias associadas ao VPH terem uma evolução potencialmente mais agressiva nos doentes infectados pelo VIH, torna mandatório o seu rastreio, para assim melhor se dominarem essas doenças oncológicas. Assim, a citologia cérvico-vaginal e anal, complementada, sempre que necessário, com colposcopia ou anuscopia, deverá fazer parte do estudo dos doentes infectados pelo VIH (Quadros CXXI e CXXII).

• *Mulher com infecção pelo VIH*
Esfregaço cérvico-vaginal e classificação Papanicolau anual
Colposcopia basal e com periodicidade anual
• *No caso de risco ou co-infecção pelo VPH, linfócitos T CD4+<200/mmc, promiscuidade sexual ou parceiro sexual infectado pelo VIH*
Esfregaço cérvico-vaginal e classificação Papanicolau semestral
Inspecção cuidada da vulva, vagina e região anal
Colposcopia de rotina e com periodicidade semestral (?)

Quadro CXXI: rastreio da neoplasia cervical na mulher com infecção pelo VIH

Esfregaço anal e classificação Papanicolau (periodicidade não definida)
Anuscopia basal com periodicidade anual (?)
Biopsia de toda a lesão anal
Anuscopia cada 3-6 meses se identificadas alterações perianais (?)

* particularmente em doentes com risco ou co-infecção pelo VPH

Quadro CXXII: rastreio da neoplasia anal*

A frequência com que estes exames devem ser efectuados está melhor definida para a mulher, dependendo a periodicidade do estadio clínico da infecção pelo VIH e da existência de antecedentes de displasia cervical ou de carcinoma *in situ*. Nas doentes assintomáticas e sem antecedentes ginecológicos, após duas citologias cérvico-vaginais normais, intervaladas de seis meses, aceita-se fazer vigilância anual. Em doentes sintomáticas, com antecedentes ginecológicos prévios, co-infectadas pelo VPH ou com comportamento sexual promíscuo ou parceiro infectado, a reavaliacão deverá fazer-se cada seis meses. Nestes casos ou perante citologias anormais, deverá também efectuar-se colposcopia [166,179,224,230,235,237-240].

De referir ainda, que a neoplasia cervical deve ser excluída em qualquer mulher com queixas genitais, como leucorreia, hemorragia, irregularidades menstruais, prurido, disúria e dor pélvica, assim como a neoplasia anal nos doentes com sintomatologia ano-rectal, como corrimento anal, hemorragia, irregularidades do trânsito intestinal, prurido, disúria e dor pélvica.

A neoplasia e a infecção pelo VPH tendem a ser multifocais nas mulheres infectadas pelo VIH, afectando a vulva, o colo uterino e o ânus, particularmente nas situações de mais grave imunodepressão. Por tal motivo, é indispensável uma avaliação cuidada e periódica de todo o tracto anogenital, com recurso a citologias e, eventualmente, colposcopia e anuscopia [166,179,224,239,241-243].

No nosso estudo a incidência do carcinoma do colo do útero foi de 0,3%, sendo três *in situ* e um invasivo, mencionando-se ainda o facto de três doentes terem co-infecção pelo VPH e apresentarem grave depressão imunológica, uma delas já com o diagnóstico de SIDA. Salienta-se que em três doentes o diagnóstico foi feito pelo rastreio, aspecto que vem comprovar o benefício do rastreio sistemático do carcinoma do colo do útero, em todas as mulheres infectadas pelo VIH.

Embora a incidência do carcinoma anal esteja aumentada nos doentes infectados pelo VIH, essa relação não é tão clara como a que existe em relação ao carcinoma do colo uterino. No entanto, cada vez mais existe evidência de que as neoplasias associadas ao VPH são potencialmente mais agressivas nos doentes infectados pelo VIH, evoluindo mais rapidamente para estadios avançados e respondendo pior à terapêutica citostática [166,226,227,244]. Na nossa casuística não se detectaram casos de carcinoma anal.

Não existe na literatura referência a aumento da incidência de neoplasias gastrointestinais e pulmonares, assim como particularidades clínicas específicas, nos doentes infectados pelo VIH. As neoplasias observadas na nossa casuística enquadram-se nas características epidemiológicas e clínicas desses tumores, nomeadamente no respeitante a factores de risco associados.

O curso da infecção desde o momento do contágio até ao diagnóstico de SIDA é de cerca de 10 anos, sendo condicionado pela maior ou menor rapidez de destruição do sistema imunológico [31]. De facto, nalguns doentes a perda de linfócitos T CD4+ é galopante, atingindo-se em menos de dois anos valores inferiores a 200/mmc, em contraste com doentes, não submetidos a tratamento anti-retrovírico, que permanecem assintomáticos e com valores estáveis de linfócitos T CD4+, superiores a 500/mmc, para além de 10 anos. São os chamados longos sobreviventes, avaliados em cerca de 2 - 5% [245,246]. Nestes doentes o isolamento do vírus no plasma tem sido consistentemente negativo, apesar de em alguns ter sido possível a sua identificação nos linfócitos e nos gânglios linfáticos. Também, recorrendo a tecnologia de

recombinação genética (PCR), se verifica que o teor de partículas víricas circulantes é baixo, assim como as concentrações de ARN e de ADN nas células mononucleares do sangue periférico. Estes doentes apresentam aparentemente um curso benigno da doença, um sistema imunológico eficaz e arquitectura ganglionar preservada, sem contudo se conhecer quais os factores do hospedeiro ou as características do vírus que possam explicar essa evolução [247-249].

Uma explicação possível é a circunstância de poder existir uma resposta imunológica eficaz durante a infecção primária, capaz de melhor controlar a replicação vírica ou a ocorrência de mutações do vírus responsáveis pela não progressão da infecção, como observado em doentes com defeitos no gene *nef* do VIH [75]. Refira-se, a esse propósito, que a frequência de mutações do vírus é aproximadamente de 1/10.000 vírus, sendo muito mais comum a sua presença na fase sintomática terminal da doença. Na realidade, na fase precoce da infecção encontram-se cerca de 10^6 variantes genéticas, enquanto na fase terminal existem mais de 10^8.

Embora a variação desse período de latência clínica seja variável, não apresentando alguns doentes deterioração imunológica e mantendo-se assintomáticos por vários anos, reconhece-se a influência que o tratamento anti-retrovírico e a profilaxia de infecções oportunistas, sobretudo a prevenção da pneumonia por *P. carinii*, tiveram no prolongar a duração da fase assintomática, assim como aumentar a sobrevida após estabelecido o diagnóstico de SIDA [249]. Como se sabe, a deterioração progressiva e inevitável do sistema imunológico conduzirá a doença clínica que culmina na síndrome de imunodeficiência adquirida. Estes aspectos revelam a importância de informar o doente das condutas terapêuticas actualmente disponíveis, que, apesar de limitadas, retardam a evolução da doença para a fase sintomática, beneficiando assim, de modo significativo, o tempo e a qualidade de vida dos doentes.

Portanto, os melhores cuidados médicos, o tratamento anti-retrovírico e as medidas preventivas das infecções oportunistas determinaram um aumento da sobrevida, não sendo raro poderem-se seguir doentes por períodos de cinco a sete anos após o diagnóstico de SIDA.

Embora a progressão da doença seja variável, pressupõe-se que todos os indivíduos evoluirão para SIDA e sucumbirão. A transição para a fase terminal não é fácil de definir, devendo a sua avaliação apoiar-se num juízo clínico, baseado em critérios

médicos e em desejos e perspectivas do doente. Do ponto de vista médico, a doença terminal deverá ser considerada quando não fôr possível controlar os sintomas da doença, por ausência de tratamento ou por ineficácia dos fármacos disponíveis. A decisão consciente do doente em recusar a medicação e a perda de vontade em continuar a lutar contra a doença serão factores decisivos que, analisados com os conceitos clínicos, pesarão na definição de doença terminal. Nesta fase, o conforto do doente deve ser a principal preocupação do médico e deverá incluir apoio psicológico e familiar, e tratamento agressivo da dor quando presente.

Bibliografia

1. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in HIV-1 infection. Nature 1995; 373:117-22
2. Ho D, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995; 373:123-6
3. Lee TH, Sheppard HW, Reis H, et al. Circulating HIV-1 infected cell burden from seroconversion to AIDS. Importance of postseroconversion viral load on disease course. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7:381-8
4. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JM, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 1993; 362:355-8
5. Centers for Disease Control and Prevention. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenophaty-associated virus infections. MMWR 1986; 35:334-9
6. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance of definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1993; 41 (RR-17):1-19
7. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987; 36 (Suppl 1):3S-14S
8. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. J Infect Dis 1992; 165:352-63
9. Ancelle-Park RA. European AIDS definition. Lancet 1992; 339:671
10. Ancelle-Park RA. Expanded European AIDS case definition. Lancet 1993; 341:441
11. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter-Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. N Engl J Med 1986; 314:131-2
12. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the performance of CD4 T-cell determinations in persons with human immunodeficiency virus infection. MMWR 1992; 41(RR-8):1-17

13. Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuactions and diurnal cycle are important. J Acquir Immune Defic Synd 1990; 3:144-51

14. Paxton H, Kidd P, Landay A, et al. Results of the flow cytometry ACTG quality control program: analysis and findings. Clin Immunol Immunopathol 1989; 52:68-84

15. Burcham J, Marmor M, Dubin N, et al. CD% is the best predictor of development of AIDS in a cohort of HIV-infected homosexual men. AIDS 1991; 5:365-72

16. Taylor JMG, Fahey JL, Detels R, et al. CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. J Acquir Immune Defic Synd 1989; 2:114-24

17. Alcabes P, Muñoz A, Vlahov D, et al. Incubation period of human immunodeficiency disease. Epidemiol Rev 1993; 15:303-18

18. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature 1989; 338:251-3

19. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. N Engl J Med 1995; 333:751-6

20. Galai N, Vlahov D, Margolick JB, et al. Changes in markers of disease progression in HIV-1 seroconverters: a comparison between cohorts of injecting drug users and homosexual men. J AIDS 1995; 8:66-74

21. Vella S, Giuliano M, Floridia M, et al. Effect of sex, age and transmission category on the progression to AIDS and survival of zidovudine-treated symptomatic patients. AIDS 1995; 9:51-6

22. Helnick SL, Sherer R, Louis TA, et al. Survival and disease progression according to gender of patients with HIV infection. JAMA 1994; 272:1915-21

23. Margolick JB, Muñoz A, Vlahov D, et al. Direct comparison of the relationship between clinical outcome and change in CD4+ lymphocytes in human immunodeficiency virus-positive homosexual men and injecting drug users. Arch Intern Med 1994; 154:869-75

24. Polis MA, Masur H. Predicting the progression to AIDS. Am J Med 1990; 89:701-5

25. World Health Organization. The HIV/AIDS pandemic. 1994 overview. Global Programme on AIDS. WHO/GPA/TCO/SEF/94.4

26. Santos ML, Gomes MH, Marques R, Neves I, Mota-Miranda A. Aspectos clínicos da infecção primária sintomática pelo VIH. III Congresso Nacional Sobre SIDA. Maia, Maio 1997; Abstract A 2

27. Mota-Miranda A. Primoinfecção VIH: importância do seu reconhecimento. Rev Port Doenças Inf 1996; 20 (2):3-4

28. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998; 339:33-9

29. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical

illness associated with seroconversion. Lancet 1985; 1:537-40

30. Fox R, Eldred LJ, Fuchs EJ, et al. Clinical manifestations of acute infection with human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. AIDS 1987; 1:35-8

31. Lifson AR, Rutherford GW, Jaffe HW. The natural history of human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1988; 158:1360-7

32. Tindall B, Barker S, Barnes T, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1988; 148:945-9

33. Mc Millan A, Bishop PE, Aw D, et al. Immunohistology of the skin rash associated with acute HIV infection. AIDS 1989; 3:309-12

34. Pederson C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. Br Med J 1989; 299:154-7

35. Rabeneck L, Popovic M, Gartner S, et al. Acute HIV infection presenting with painful swalling and esophageal ulcers. JAMA 1990; 263:2318-22

36. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. AIDS 1991;5:1-14

37. Pantaleo G, Graziosi C Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1993; 328:327-35

38. Clark SJ, Shaw GM. The acute retroviral syndrome and the pathogenesis of HIV-1 infection. Semin Immunol 1993; 5:149-55

39. Loës SK, Saussure P, Saurat JH, et al. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: a review of 31 cases. Clin Infect Dis 1993; 17:59-65

40. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. Ann Intern Med 1996; 125(4):257-64

41. Hagberg L, Malmvall BE, Svennerholm L, et al. Guillain-Barré syndrome as an early manifestation of HIV central system infection. Scand J Infect Dis 1986; 18:591-2

42. Calabrese LH, Proffitt MR, Levin KH, et al. Acute infection with human immunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuritis and an exanthematous rash. Ann Intern Med 1987; 107:849-51

43. Ong EL, Mandal BK. Primary HIV-1 infection associated with pneumonitis. Postgrad Med J 1991; 67:579-80

44. Peña JM, Martinez MA, Arnalich F, et al. Esophageal candidiasis associated with acute infection due to human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 1991; 13:872-5

45. Cila G, Perez TE, Furundarena JR, et al. Esophageal candidiasis and immunodeficiency associated with acute HIV infection. AIDS 1988;2:399-407

46. Isaksson B, Albert J, Chiodi F, et al. AIDS two months after primary human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1988; 158:866-8

47. Pederson C, Gerstoft J, Lindhardt BO, et al. Candida esophagitis associated with acute human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1987; 156:529-30

48. Imagawa D, Detels R. HIV-1 in seronegative homosexual men. N Engl J Med 1991; 325:1250-1

49. Pan LZ, Shepard HW, Winkelstein W, et al. Lack of detection of human immunodeficiency virus in persistently seronegative homosexual men with high or medium risks for infection. J Infect Dis 1991; 164:962-4

50. Yerly S, Chamot E, Déglon JJ, et al. Absence of chronic human immunodeficiency virus infection without seroconversion in intravenous drug users: a prospective and retrospective study. J Infect Dis 1991; 164:965-8

51. Sinicco A, Fora R, Sciandra M, et al. Risk of developing AIDS after primary acute HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Synd 1993; 6:575-81

52. Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. N Engl J Med 1998; 339:307-11

53. Cohen OJ, Fauci AS. Transmission of multidrug-resistant human immunodeficiency virus - the wake-up call. N Engl J Med 1998; 339:341-3

54. Erice A, Mayers DL, Strike DS, et al. Primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1993; 328:1163-5

55. St Clair MH, Martin JL, Tudor-Williams G, et al. Resistance to DDI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase. Science 1991; 253:1557-9

56. Fitzgibbon JE, Howell RM, Haberzettl CA, et al. Human immunodeficiency virus type 1 pol gene mutations which cause decreased susceptibility to 2',3'-dideoxycytidine. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:153-7

57. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytophatic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. N Engl J Med 1991; 324:954-60

58. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, et al. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1991; 324:961-4

59. Rinaldo C, Kingsley L, Neumann J, et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) p24 antigenemia with decrease in CD4+ lymphocytes and onset of acquired HIV infection. J Clin Microbiol 1989; 27:880-4

60. Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. Science 1993; 259:1749-54

61. Lange JMA, Parry JV, De Wolf F, et al. Diagnostic value of specific IgM antibodies in primary HIV infection. AIDS 1988; 2:31-5

62. Kessler HA, Blaauw B, Spear J, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute syndrome. JAMA 1987; 258:1196-9

63. Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1990; 322:166-72

64. Anderson RE, Lang W, Shiboski S, et al. Use of ß2-microglobulin level and CD4 lymphocyte count to predict development of acquired immunodeficiency syndrome in persons with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1990; 150:73-7

65. Krämer A, Wiktor S, Fuchs D, et al. Neopterin: a predictive marker of acquired immunodeficiency syndrome in human immunodeficiency virus infection. J AIDS 1989; 2:291-6

66. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. Lancet 1996; 348:176-9

67. Gold JWM. The diagnosis and management of HIV infection. Med Clin North Am 1996; 80 (6):1283-307

68. Cao Y, Ho DD, Todd J, et al. Clinical evaluation of branched DNA signal amplification for quantifying HIV type 1 in human plasma. AIDS Res Hum Retrovirus 1995; 11:353-61

69. Figueiredo P, Serrão MR, Mota-Miranda A, et al. Biopsia aspirativa ganglionar. Arquivos de Medicina 1998; 12 (5):276-8

70. Mota Miranda A, Figueiredo P, Gomes MH, et al. Biopsia ganglionar aspirativa: contribuição para o diagnóstico em doentes com infecção pelo HIV. II Congresso Nacional Sobre SIDA. Coimbra, Abril 1995; Abstract 19

71. Bottles K, McPhaul LW, Volberding P. Fine-needle aspiration biopsy of patients with the acquired immunodeficency syndrome (AIDS): experience in an outpatient clinic. Ann Intern Med 1988; 108:42-5

72. Phillips AN, Elford J, Sabin C, et al. Immunodeficiency and the risk of death in HIV infection. JAMA 1992; 268:2662-6

73. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, et al. Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. N Engl J Med 1995; 332:228-32

74. Gomes MH, Marques R, Santos ML, Aguiar Nogueira J, Serrão MR, Figueiredo P, Abreu C, Mota-Miranda A. Doença VIH não progressiva. III Congresso Nacional Sobre SIDA. Maia, Maio 1997; Abstract A 9

75. Mota-Miranda A, Gomes MH, Serrão MR, et al. Long term nonprogressive HIV-2 infection. XI International Conference on AIDS. Vancouver (Canada). 1996; Abstract We.C.3469

76. MacDonell KB, Chimiel JS, Poggensee L, et al. Predicting progression to AIDS: combined usefulness of CD4 lymphocyte counts and p24 antigenemia. Am J Med 1990; 89:706-12

77. Lecour H, Tomé-Ribeiro A, Amaral I, et al. Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal. Bull WHO 1984; 62 (5) 743-7

78. Mota-Miranda A, Gomes MH, Marques R, et al. Prevalence of HBV, HCV and HDV infections among HIV infected patients. IV European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Milão (Itália), March 1994; Abstract P 420

79. Gomes MH, Mota Miranda A, Serrão MR, et al. Prevalência da infecção pelo HBV, HDV e HCV em doentes infectados pelo HIV. 2º Congresso Nacional de Doenças Infecciosas. Póvoa de Varzim, Outubro 1993; Abstract C 05

80. Mota-Miranda A, Gomes H, Marques R, et al. HIV-2 infection with a long asymptomatic period. J Infect 1995; 31:163-4

81. Markovitz DM. Infection with the human imunodeficiency virus type 2. Ann Intern Med 1993; 118:211-8

82. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, et al. Clinical features of inflamatory dermatoses in human immunodeficiency virus type 1 disease and their correlation with Walter-Reed stage. J Am Acad Dermatol 1993; 28:167-73

83. Greenspan D, Greenspan JS, Hearst NG, et al. Relation of oral hairy leukoplakia to infection with human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. J Infect Dis 1987; 155:475-81

84. Soeprono FF, Schinella RA, Cockerell CJ, et al. Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome. J Am Acad Dermatol 1986; 14:242-8

85. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, et al. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS-associated lesion. N Engl J Med 1985; 313:1564-71

86. Quinnan GV, Masur H, Rook AH, et al. Herpes virus infections in the acquired immune deficiency syndrome. JAMA 1984; 252:72-7

87. Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiology cohorts. AIDS 1991; 5:519-25

88. Rao TKS, Friedman EA, Nicastri AD. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1987; 316:1062-8

89. Abreu C, Mocho L, Tavares AP, Santos ML, Oliveira M, Gandra M, Marques R, Gomes MH, Mota-Miranda A. Leishmaníase visceral em doentes com infecção pelo VIH. III Congresso Nacional Sobre SIDA. Maia, Maio 1997; Abstarct C 43

90. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection: prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS clinical trials group. JAMA 1994; 272:437-42

91. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990; 322:941-9

92. Gomes MH, Cardoso F, Serrão MR, et al. SIDA: manifestação diagnóstica e grau de imunossupressão. III Congresso Nacional Sobre SIDA. Maia, Maio 1997; Abstract C 61

93. Moss AR, Bachetti P. Natural history of HIV infection. AIDS 1989;3:55-61

94. Yarchoan R, Venzon DJ, Pluda JM. CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy. Ann Intern Med 1991; 115:184-9

95. Easterbrook PJ, Emani J, Moyle G, et al. Progressive CD4 cell depletion and death in zidovudine-treated patients. J AIDS 1993; 6:927-9

96. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med 1989; 111:223-31

97. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. N Engl J Med 1992; 327:329-37

98. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. JAMA 1992; 267:1798-805

99. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: introduction. Clin Infect Dis 1995; 21 (Suppl 1):1-11

100. Simonds RJ, Hughes WT, Feinberg J, et al. Preventing *Pneumocystis carinii* pneumonia in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995; 21 (Suppl 1):44-48

101. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium complex* infection in AIDS. N Engl J Med 1993; 329:828-33

102. Chaisson RE, Keruly J, Richman DD, et al. *Pneumocystis* prophylaxis and survival in patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. Arch Intern Med 1992; 152:2009-13

103. Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1992; 117:106-11

104. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. N Engl J Med 1992; 327:1842-8

105. Hirschel B, Francioli P. Progress and problems in the fight against AIDS. N Engl J Med 1998; 338:906-8

106. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. Global Tuberculosis Control. WHO Report 1998. WHO/TB/98-237

107. Mota-Miranda A, Marques R, Gomes MH, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients. 10th

International Conference on AIDS / International Conference on STD. Yokohama (Japan), August 1994; Abstract PBO 696

108. Mota-Miranda A, Gomes MH, Marques R, et al. Tuberculosis in AIDS patients. Drug susceptibilities of *M. tuberculosis*. Sixth European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Hamburg, October 1997; Abstract 672

109. Gomes MH, Marques R, Serrão R, Baldaia V, Tavares AP, Abreu C, Mota-Miranda A. Tuberculosis in AIDS patients. Drug susceptibilities of *M. tuberculosis*. 19th Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology (ESM - 98). Lisboa, July 1998; Abstract

110. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR 1989; 38 (Suppl 5):1-9

111. Phair J, Munoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1990; 322:161-5

112. Mota-Miranda A, Gomes MH, Nogueira A, et al. Pneumonia por *Pneumocystis carinii* na SIDA. 1° Congresso Nacional de Doenças Infecciosas. Lisboa, Maio 1991; Abstract 030

113. Santos ML, Alves-Pereira A, Soares J, Carvalho J, Mota-Miranda A, Lecour H. SIDA numa Unidade de Cuidados Intensivos de Doenças Infecciosas. VII Congresso Nacional de Medicina Intensiva / III Reunião Ibérica de Medicina Intensiva / 2as Jornadas Italo-Luso-Espanholas de Ventilação Mecânica não Invasiva. Lisboa, Novembro 1998; Abstract P 60

114. Coleman DL, Dodeck PM, Golden JÁ, et al. Correlation between serial pulmonary function tests and fiberoptic bronchoscopy in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immune deficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1984; 129:491-3

115. Hopewell PC, Luce JM. Pulmonary involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1985; 87:104-12

116. Sankary RM, Turner J, Lipavsky A, et al. Alveolar-capillary block in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Am Rev Respir Dis 1988; 137:443-9

117. Huang L, Stansell JD, Osmond D, et al. Utility of diffusing capacity (DLco) measurement in subjects with suspected *P. carinii* pneumonia (PPC) and a normal chest radiograph (CXR). Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:A797

118. Bergin CJ, Wirth RL, Berry GJ, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: CT and HRCT observations. J Comput Assist Tomogr 1990; 14:756-9

119. Moskovic E, Miller R, Pearson M. High resolution computed tomography of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. Clin Radiol 1990; 42:239-43

120. Rotondo A, Guidi G, Catalano O, et al. High resolution computed tomography (HRCT) of pulmonary infections in AIDS patients. Rays 1994; 19:208-15

121. Santamauro JT, Stover DE. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Med Clin North Am 1997; 81(2):299-318

122. Cardoso JS, Moura B, Martins L, Mota-Miranda A, et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. Chest 1999; 115:418-22

123. Silva-Cardoso J. Morbilidade cardíaca na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Dissertação de doutoramento. Porto, 1998

124. Cardoso JS, Moura B, Martins L, Mota-Miranda A, et al. Left ventricular dysfunction in the human immunodeficiency virus infected patients. Intern J Cardiol 1998; 63:37-45

125. Cardoso JS, Moura B, Ferreira A, Martins L, Bravo-Faria D, Mota-Miranda A, et al. Predictors of myocardial dysfunction in human immunodeficiency virus infected patients. J Card Failure 1998; 4(1):19-26

126. Cardoso JS, Mota-Miranda A, Cruz A, Gomes MH, et al. Dysrhytmic profile of human immunodeficiency virus infected patients. Intern J Cardiol 1995; 49:249-55

127. Cardoso JS, Mota-Miranda A, Moura B, et al. Cardiac morbidity in the human immunodeficiency virus infection. Rev Port Cardiol 1994; 13(12):901-11

128. Mota-Miranda A, Cardoso JS, Gomes MH, et al. Heart involvement in HIV disease. VIII International Conference on AIDS / III Sexual Transmited Diseases World Congress. Amsterdam 1992; Abstract B 124

129. Mota-Miranda A, Marques R, Gomes MH, et al. Um caso de endocardite bacteriana e abcesso do miocárdio num toxicómano infectado pelo HIV. II Congresso Nacional Sobre SIDA. 1995; Abstract 23

130. Mota-Miranda A, Gomes MH, Guimarães M, et al. Toxoplasmose cerebral em doentes com SIDA. Revista Portuguesa Doenças Infecciosas 1992; 3:163-72

131. Mota-Miranda A, Gomes MH, Figueiredo P, et al. Criptococose em doentes com SIDA. Arquivos Medicina 1993; 7(4):219-24

132. Sá MJ. Estudo da formação do hipocampo e do líquido céfalo-raquidiano na encefalopatia por VIH. Dissertação de doutoramento. Porto, 1998

133. Sá MJ, Ruela C, Mota-Miranda A, et al. Alterações neuronais da formação do hipocampo em doentes com SIDA. III Congresso Nacional Nacional Sobre SIDA, Maia, Maio 1997; Abstract C 29

134. Paola Cinque, Paolo Scarpellini, Luca Vago, et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. AIDS 1997; 11:1-17

135. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus

infections. J Infect Dis 1993; 168:1490-501

136. Kelly P, McPhail G, Ngwenya B, et al. *Septata intestinalis*: a new microsporidian in Africa. Lancet 1994; 344:271-2

137. Dodd CL, Greenspan D, Katz MH, et al. Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembraneous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. AIDS 1991; 5:1339-43

138. Grossman ME, Stevens AW, Cohen PR. Herpetic Geometric Glossitis. N Engl J Med 1993; 329:1859-60

139. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. Ann Intern Med 1993; 119:924-35

140. Paterson DL, Georghiou PR, Allworth AM, et al. Thalidomide as treatment of refractory aphtous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1995; 20:250-4

141. Wilcox CM. Esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome: etiology, diagnosis, and management. Am J Med 1992; 92:412-21

142. Rabeneck L, Laine L. Esophageal candidiasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Arch Intern Med 1994; 154:2705-10

143. Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1991; 151:1567-72

144. Connoly GM, Forbes A, Gleeson JA, et al. Investigation of upper gastrointestinal symptoms in patients with AIDS. AIDS 1989; 3:453-6

145. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: a prospective evaluation of clinical response to ganciclovir therapy, relapse rate, and long-term outcome. Am J Med 1995; 98:169-76

146. Wilcox CM, Schwartz DA. A pilot study of oral corticosteroid therapy for idiopatic esophageal ulcerations associated with human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1992; 93:131-4

147. Wilcox CM, Schwartz DA. Etiology of esophageal ulcers (EU) in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection: a prospective study. Am J Gastroenterol 1991; 86:1307

148. Wilcox CM, Diehl DL, Cello JP, et al. Cytomegalovirus esophagitis in patients with AIDS. A clinical, endoscopic and pathologic correlation. Ann Intern Med 1990; 113:589-93

149. Connolly GM, Hawkins D, Harcourt-Webster JN, et al. Oesophageal symptoms, their causes, treatment, and prognosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Gut 1989; 30:1033-9

150. Laguna F, Garcia-Samaniego J, Soriano V, et al. Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of five cases and reviews. Clin Infect Dis 1994; 19:48-53

151. Kazanjian P. Gastroenteritis in AIDS patients. Curr Opin Infect Dis 1995; 8:398-402

152.DuPont HL, Marshall GD. HIV-associated diarrhoea and wasting. Lancet 1995; 346:352-56

153.Bartlett JG, Belitsos PC, Sears CL. AIDS enteropathy. Clin Infect Dis 1992; 15:726-35

154.Smith PD, Quinn TC, Strober W, et al. Gastrointestinal infections in AIDS. NIH conference. Ann Intern Med 1992; 116:63-77

155.Mota-Miranda A, Santos L, Tavares AP, et al. Espiroquetose colorrectal e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: a propósito de um caso clínico. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas 1995; 18 (1): 61-5

156.Merenich JA, McDermott MT, Asp AA, et al. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:566-71

157.Fauci AS, Lane HC. Human immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. KJ Isselbacher; 13th Edition, McGraw-Hill, Inc. 1994; 1556-617

158.Gerberding JL, Sande MA. Acquired immunodeficiency syndrome. In: Internal Medicine. Jay H. Stein; 4th Edition, Mosby 1994; 1970-9

159.Rabkin CS, Biggar RJ, Horm JW. Increasing incidence of cancers associated with the human immunodeficiency virus epidemic. Int J Cancer 1991; 47:692-6

160.Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition. Lancet 1993; 341:441

161.Ancelle-Park R. European AIDS case definition. Lancet 1992; 339:671

162.Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revision of the European AIDS surveillance case definition. AIDS surveillance in Europe, Quartly Report, 1993; 37:23-28

163.Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national report - United States. MMWR 1985; 34:373-4

164.Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted disease, and the incidence of anal cancer. N Engl J Med 1987; 317:973-7

165.Harnly ME, Swan SH, Holly EA; et al: Temporal trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma and selected malignancies in a population with a high incidence of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Am J Epidemiol 1988; 128:261-7

166.Kaplan LD, Northfelt DW. Malignancies associated with AIDS. In: The Medical Management of AIDS. Merle A. Sande, Paul A Volberding. W B Saunders Company, 5th Edition. 1997; 413-39

167.Foreman KE, Friborg Jr J, Kong WP, et al. Propagation of a human Herpesvirus from a AIDS-associated Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 1997; 336:163-71

168.Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 1996; 335:233-41

169.Paolo Monini, Laura de Lellis, Marina Fabris, et al. Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. N Engl J Med 1996; 334:1168-72

170.Moore PS, Gao SJ, Dominguez G, et al. Primary characterization of a Herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma. J Virology 1996; 70:549-58

171.Moore PS, Chang Y. Detection of Herpesvirus-like sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. N Engl J Med 1995; 332:1181-5

172.Huang YQ, Li JJ, Kaplan MH, et al. Human Herpesvirus-like nucleic ncid in various forms of Kaposi's sarcoma. Lancet 1995; 345:759-61

173.Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of Herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi sarcoma. Science 1994; 266:1865-9

174.Simpson DM, Berger JR. Neurologic manifestations of HIV infection. Med Clin North America 1996; 80 (6):1363-94

175.Papadopoulos EP, Ladnyi M, Emanuel D, et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 1994; 330:1185-91

176.Berger JR, Levy RM. The neurologic complications of human immunodeficiency virus infection. Med Clin North America 1993; 77 (1):1-23

177.Neri A, Barriga F, Inghirami G, et al. Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma. Blood 1991; 77:1092-5

178.Guarner J, Del Rio C, Carr D, et al. Non-Hodgkin lymphoma in patients with human immunodeficiency virus infection: presence of Epstein-Barr virus by in situ hybridization, clinical presentation and follow-up. Cancer 1991; 68:2460-5

179.Palefsky J. Human papillomavirus-associated malignancies in HIV-positive men and women. Current Opinion in Oncology 1995; 7:437-41

180.Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, et al. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. Obstet Gynecol 1994; 83:205-11

181.Kiviat NB, Critchlow CW, Holmes KK, et al. Association of anal dysplasia and human papillomavirus with immmunosuppression and HIV infection among homosexual men. AIDS 1993; 7:43-9

182.Lyter DW, Bryant J, Thackeray R, et al. Incidence of human immunodeficiency virus-related and non-related malignancies in a large cohort of homosexual men. 1995; 13:2540-6

183.Hessol NA, Katz MH, Liu JY, et al. Increased incidence of Hodgkin disease in homosexual men with HIV infection. Ann Intern Med 1992; 117:309-11

184.Ravalli S, Chabon AB, Khan AA. Gastrointestinal neoplasia in young HIV-positive patients. Am J

Clin Pathol 1989; 91:458-61

185.Tirelli U, Vaccher E, Sinicco A, et al. Forty-nine unusual HIV-related malignant tumours. Program of the Vth International Conference on AIDS. Montreal (Canada). 1989; 600

186.Frager DH, Wolf EL, Competiello LS, et al. Squamous cell carcinoma of the esophagus in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Gastrointest Radiol 1988; 13:358-60

187.Ambinder RF. Cancer in AIDS. Current Opinion in Oncology 1995; 7:427-8

188.Sparano JA. Treatment of AIDS-related lymphomas. Current Opinion in Oncology 1995; 7:442-9

189.Mitsuyasu RT, Groopman JE. Biology and therapy of Kaposi's sarcoma. Semin Oncol 1984; 11:53-9

190.Safai B. Pathophysiology and epidemiology of epidemic Kaposi's sarcoma. Semin Oncol 1987; 2(3):7-12

191.Friedman-Kein A, Laubenstein L, Marmor M, et al. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia among homosexual men-New York City and California. MMWR 1981; 30:305-8

192.Hymes KB, Cheung TL, Greene JB, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men: a report of eight cases. Lancet 1981; 2:598-60

193.Selik RM, Chu SY, Ward JW. Trends in infections and cancers among persons dying of HIV infection in the United States from 1987 to 1992. Ann Intern Med 1995; 123:933-6

194.Mota-Miranda A, Gomes MH, Marques R, et al. Sarcoma de Kaposi associado à infecção pelo VIH. Enviado para publicação na Acta Médica Portuguesa

195.Moore PS, Chang Y. Detection of Herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. N Engl J Med 1995; 332:1181-5

196.Goedert JJ, Kedes DH, Ganem D. Antibodies to human Herpesvirus 8 in women and infants born in Haiti and the USA. Lancet 1997; 349:1368

197.Kedes DH, Ganem D, Ameli N, et al. The prevalence of serum antibody to human Herpesvirus 8 (Kaposi sarcoma-associated Herpesvirus) among HIV-seropositive and high risk HIV-seronegative women. JAMA 1997; 277:478-81

198.Kedes DH, Operskalski E, Busch M, et al. The seroepidemiology of human Herpesvirus 8 (Kaposi sarcoma-associated Herpesvirus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. Nature Med 1996; 2:918-24

199.Staskus KA, Zhing W, Gebhard K, et al. Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus gene expression in endothelial (spindle) tumor cells. J Virol 1997; 71:715-9

200.Miles SA. Pathogenesis of HIV-related Kaposi's sarcoma. Curr Opin Oncol 1994; 6:497-502

201.Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome: endoscopic and autopsy findings. Gastroenterology 1985; 89:102-8

202.Friedman SL. Gastrointestinal and hepatobiliar neoplasms in AIDS. Gastroenterol Clin North Am 1988; 17:465-86

203.Gill PS, Akil B, Colletti P, et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma: clinical findings and results of therapy. Am J Med 1989; 87:57-61

204.Kaplan LD, Hopewell PC, Jaffe H, et al. Kaposi's sarcoma involving the lung in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. J Acquir Immne Defic Syndr 1988; 1:23-30

205.Davis SD, Henschke CI, Chamides BK, et al. Intrathoracic Kaposi sarcoma in AIDS patients: radiographic-pathologic correlation. Radiology 1987; 495-500

206.Ognibene FP, Steis RG, Macher AM, et al. Kaposi's sarcoma causing pulmonary infiltrates and respiratory failure in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985; 102:471-5

207.Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. J Clin Oncol 1989; 7:1201-7

208.Miles SA, Aboulafia DM, and Mitsuyasu RT. AIDS-related malignancies. In: Cancer Principles and Practice of Oncology. Vincent T De Vitta, Jr. Lippincott-Raven, 5th Edition. 1997; 2445-67

209.Levine AM. AIDS related lymphoma. In: Cancer Treatment. C M Haskell. W B Saunders; 4th Edition. 1995; 1118-22

210.Rabkin CS, Yellin F. Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1711-6

211.Rubio R: Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection: a clinical study of 46 cases. Cancer 1994; 73:2400-7

212.Errante D, Zagonel V, Vaccher E, et al. Hodgkin's disease in patients with HIV infection and in the general population: comparison of clinicopathological features and survival. Ann Oncol 1994; 2:37-40

213.Tirelli U, Errante D, Vaccher E, et al. Hodgkin's disease in 92 patients with HIV infection: the Italian experience. GICAT (Italian Cooperative Group on AIDS and Tumours). Ann Oncol 1992; 3:69-72

214.Strauss DJ. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas. Med Clin North America 1997; 81 (2):495-510

215.Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma: prognostic factors predictive of survival. Cancer 1991; 68:2466-72

216.Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. Ann Intern Med 1993; 119:1093-104

217.Kaplan LD, Northfelt D, Kahn J, et al. Degree of immunodeficiency at diagnosis and treatment outcome in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (HIV-NHL). In: Program of the VIIIth International Conference on AIDS. Amsterdam. 1992; Abstract POB 3113

218.Pruitt AA. Neuro-oncology. In: Internal Medicine. Jay H. Stein. Mosby, 4th Edition. 1994; 1161-70

219.Laissy JP, Soyer P, Tebboune J, et al. Contrast-enhanced fast MRI in differentiating brain toxoplasmosis and lymphoma in AIDS patients. J Comput Assist Tomogr 1994; 18:714-8

220.MacMahon EME, Glass JD, Hayward SD, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Lancet 1991; 338:969-73

221.Cinque P, Scarpellini P, Vago L, et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. AIDS 1997; 11:1-17

222.DeAngelis L, Wong E, Rosenblum M, et al. Epstein-Barr virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Cancer 1992; 70:1607-11

223.Guarner J, Del Rio C, Carr D, et al. Non-Hodgkin lymphoma in patients with human immunodeficiency virus infection: presence of Epstein-Barr virus by in situ hybridization, clinical presentation and follow-up. Cancer 1991; 68:2460-5

224.Olaitan A, Johnson MA. Cervical intraepithelial neoplasia in women with HIV. J Intern Assoc Physicians in AIDS Care 1997 (May); 15-17

225.Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients: analysis of 65 cases. Cancer 1986; 58:611-6

226.Maiman M, Fruchter RG, Serur E, et al. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. Obstet Gynecol 1993; 82:170-4

227.Conti M. Prevalence and risk of progression of genital intraepithelial neoplasias in women with human immunodeficiency virus infection. Obstet Gynecol Res 1991; 3:283-7

228.Paplefsky JM, Holly EA, Gonzales J, et al. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. Cancer 1991; 51:1014-9

229.Vernon SD, Zaki SR, Reeves WC. Localisation of HIV-1 to human papillomavirus associated with cervical lesions (Letter). Lancet 1994; 344:954-5

230.Wright T Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of Papanicolau smears. New York Cervical Disease Study. Obstet Gynecol 1994; 84:591-7

231.Laga M, Icenogle JP, Marsella R, et al. Genital papillomavirus infection and cervical dysplasia: opportunistic complications of HIV infection. Int J Cancer 1992; 50:45-8

232.Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K, et al. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implications for clinical care of women at risk for both conditions. AIDS 1992; 6:173-8

233.Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. J Acquir Defic Syndr 1990; 3:896-903

234. Sillman FH, Sedlis A. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women. Obstet Gynecol Clin North Am 1987; 14:537-58

235. Johnstone FD, McGoogan E, Smart GE, et al. A population-based, controlled study of the relation between HIV infection and cervical neoplasia. Br J Obstet Gynecol 1994; 101:989-91

236. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, et al. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids and smoking. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1726-31

237. El-Sadr W, Oleske JM, Agins BD, et al. Evaluation and management of early HIV infection: clinical practice guideline no. 7. Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Washington DC. 1994; 60-5

238. Boardman LA, Peipert JF, Cooper AS, et al. Cytologic-histologic discrepancy in human immunodeficiency virus-positive women referred to a colposcopy clinic. Obstet Gynecol 1994; 84:1016-20

239. Fruchter RG, Maiman M, Sillman FH, et al. Characteristics of cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:531-7

240. Maiman M, Tarricone N, Vieira J, et al. Colposcopic evaluation of human immunodeficiency virus-seropositive women. Obstet Gynecol 1991; 78:84-8

241. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Robertson G, et al. Anal human papillomavirus infection and squamous neoplasia in patients with invasive vulvar cancer. Obstet Gynecol 1994; 83:212-6

242. Rose PG, Fraire AE. Multiple primary gynaecologic neoplasms in a young HIV-positive parent. J Surg Oncol 1993; 53:269-72

243. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, et al. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. Lancet 1992; 340:1271-3

244. Wright TC Jr, Koulos J, Schnoll F, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. Obstet Gynecol 1994; 55:253-8

245. Learmont J, Tindall B, Evans L, et al. Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor. Lancet 1992; 340:863-7

246. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, et al. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. AIDS 1994; 8:1123-8

247. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995; 332:209-16

248. Cao Y, Qin L, Zhang L, et al. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1995; 332:201-8

249. Graham N, Zeger SL, Park LP et al. The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 326:1037-42

Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo VIH apoia-se na detecção dos anticorpos específicos, dos antigénios ou dos ácidos nucleicos víricos, ou ainda, no isolamento do vírus do sangue, de outros fluidos orgânicos ou de tecidos [1-3] (Quadro CXXII).

Produto	Método
Anticorpos específicos	Imunoenzimático (ELISA)
	Western-blot (WB)
	Imunofluorescência indirecta (IFI)
	Radioimunoprecipitação (RIPA)
Antigénios específicos	ELISA
Ácidos nucleicos	Ampliação enzimática (PCR)
	Hibridização *in situ*
Isolamento do vírus	Co-cultura de células mononucleares do sangue periférico
	Cultura de plasma

Quadro CXXII: diagnóstico da infecção pelo VIH

A pesquisa de anticorpos circulantes no sangue periférico, formados em resposta às proteínas do vírus, é o método corrente de diagnóstico da infecção em adultos e em crianças, com excepção das menores de 18 meses de idade filhas de mães infectadas, dada a possibilidade dos anticorpos maternos passarem a barreira placentária e poderem persistir por alguns meses [4-6]. Habitualmente, os anticorpos surgem entre as seis e as doze semanas após o contágio, conquanto numa pequena percentagem de indivíduos possam aparecer mais tardiamente, mesmo para além de um ano [7,8]. Nestes casos, se justificado, poder-se á recorrer a outros métodos de diagnóstico e a uma avaliação repetida para se excluir a infecção.

A detecção dos anticorpos faz-se por métodos imunoenzimáticos ou ELISA, os mais correntemente utilizados no diagnóstico da infecção. Os primeiros testes apareceram em 1985 e tinham como principal objectivo o rastreio do sangue nos Centros de Transfusão, de modo a eliminar o risco transfusional [9]. Por isso, apresentavam elevada sensibilidade, permitindo detectar praticamente todos os indivíduos infectados. Contudo, podiam aparecer resultados falso-positivos em populações de baixo risco,

citando-se valores de 0,0006% em dadores de sangue [10] e de 0,0007% em recrutas [11]. Por isso se justifica uma interpretação cuidada dos resultados e a orientação desses indivíduos para serviços da especialidade para avaliação epidemiológica e clínica, repetição do teste e confirmação por métodos mais específicos [12]. Apesar desse óbice, a finalidade de protecção da Saúde Pública foi conseguida. De facto, só em raras circunstâncias pode surgir a infecção associada à tranfusão. A sua ocorrência limita-se fundamentalmente ao chamado período de janela imunológica que medeia entre o momento do contágio e o aparecimento de anticorpos no sangue periférico [7,13].

Actualmente, os testes ELISA disponíveis apresentam uma sensibilidade superior a 99% [11,14], sendo raros os falso-negativos, estimados em 0,3% em populações com elevada prevalência da infecção e em 0,001% nas de baixa prevalência [15-17]. Como se disse, essa falsa negatividade surge com maior frequência nas primeiras semanas após o contágio, antes do aparecimento dos anticorpos, podendo também verificar-se na fase terminal da infecção, quando o sistema imunológico já está totalmente destruido [18,19]. No entanto, os testes actuais permitiram reduzir esse período para cerca de três a quatro semanas, dando maior segurança ao uso adequado das transfusões de sangue, dos seus derivados e outros fluidos biológicos, assim como da transplantação de órgãos [20]. Alguns doentes têm resultados persistentemente negativos: uns por resposta do atípica hospedeiro [20-23], outros por apresentarem agamaglobulinemia ou estarem infectados por serótipos do grupo O [24-27].

Também a especificidade é superior a 99% [11,14], sobretudo se se realizarem dois testes consecutivos. Realce-se que a confirmação do teste imunoenzimático por Western-blot mais aumenta a especificidade, praticamente eliminando as situações de falsa positividade [18,19].

Os testes imunoenzimáticos utilizados para a pesquisa de anticorpos VIH-1 e VIH-2 podem ter reacção cruzada entre si, dada a similitude dos dois vírus [28]. De facto, a sensibilidade dos testes ELISA para o VIH-1 permite detectar anticorpos anti-VIH-2 entre 60-90%, dependendo do teste utilizado e da situação clínica do doente. A pesquisa de anti-VIH-1 em indivíduos infectados pelo VIH-2 pode ser também positiva, embora o resultado possa ser seguidamente negativo ou indeterminado [28].

Actualmente, estão disponíveis testes rápidos de diagnóstico para uso em situações médicas de urgência, facto que permite a adopção de medidas terapêuticas

apropriadas ao diagnóstico das patologias mais usuais em doentes imunodeprimidos, e ainda melhor avaliação e conduta nas situações de risco profissional com eventual contaminação. Se bem que a sensibilidade seja elevada, a especificidade é baixa, o que implica a confirmação dos resultados positivos pelos métodos convencionais [31,32].

O Western-blot é o método mais usado para confirmar os resultados positivos obtidos com o método imunoenzimático. É um método sensível e de elevada especificidade, embora complexo e dispendioso. Com esta técnica detectam-se anticorpos contra proteínas específicas do vírus, definindo-se a sua positividade pela presença de duas ou três bandas de anticorpos contra proteínas dos genes do *env, gag* e/ou *pol* do VIH. A negatividade do teste é baseada na ausência de bandas, sendo o resultado indeterminado se existirem outros perfis. A sua presença, avaliada em 2/10.000 dadores de sangue, não implica infecção, verificando-se em vários estudos que a probabilidade de infecção real em indivíduos sem risco identificado é inferior a 1% [33-35]. Neste caso, é difícil dizer-se que se está perante uma infecção pelo VIH, devendo repetir-se a análise ou recorrer-se a outros métodos de diagnóstico. Em indivíduos não contaminados, estas bandas desaparecem habitualmente ao fim de algum tempo. Por outro lado, em populações de risco, o resultado indeterminado é usualmente indicador de primo-infecção. Neste caso, surgirão ulteriormente novas bandas que confirmarão o diagnóstico. Também, em outras situações poderão obter-se resultados indeterminados, citando-se doença avançada com baixo teor de anticorpos p24, reacção cruzada com aloanticorpos associados à gravidez, transfusões de sangue e transplantação de órgãos, presença de autoanticorpos nas doenças do colagénio, autoimunes e oncológicas e, ainda, receptores de vacinas experimentais contra o VIH [31].

Saliente-se então, que no caso de um resultado de Western-blot negativo ou indeterminado, a repetição dos testes ELISA e Western-blot deverá ser aconselhada aos três e/ou aos seis meses. Durante esse período aproveitar-se-á para proceder-se ao aconselhamento, informando e educando as pessoas sobre os mecanismos de transmissão e de prevenção.

Como se referiu, os critérios de interpretação do Western-blot baseiam-se no aparecimento de bandas de anticorpos específicas. Em relação ao VIH-1 o teste é considerado positivo se surgir uma banda *env* (gp41, gp120 ou gp160) e uma outra banda específica do vírus ou duas bandas *env* . No caso da infecção pelo VIH-2 a

positividade do teste é considerada se aparecerem duas ou três bandas *env* (gp36/41, gp125 ou gp140), com ou sem bandas *gag* e/ou *pol*, sendo o resultado negativo caracterizado pela ausência de bandas e o indeterminado por outros perfis [36]. As reacções cruzadas entre as glicoproteínas do invólucro dos dois vírus determinaram nova revisão dos critérios de diagnóstico. Embora aumentando a especificidade à custa duma menor sensibilidade, permitiu uma melhor discriminação entre os dois tipos de vírus. Independentemente deste aspecto, há sempre necessidade de efectuar o teste numa nova amostra de sangue, de modo a eliminar o possível erro de amostra ou laboratorial.

No Quadro CXXIII referem-se os critérios actuais de diagnóstico da infecção VIH definidos pela Organização Mundial de Saúde [36,37].

	VIH-1	VIH-2
Positivo	2 bandas *env* (gp41, gp120 ou gp160)	2 bandas *env* (gp36/41, gp125 ou gp140)
Negativo	Ausência de bandas	Ausência de bandas
Indeterminado	Outro perfil	Outro perfil

Quadro CXXIII: critérios de interpretação do Western-blot (OMS)

Por outro lado, o significado impreciso do resultado indeterminado e as consequências psicossociais que reveste a doença foram determinantes na definição de recomendações de vigilância desses indivíduos que se mostram no Quadro CXXIV.

VIH-1	Interpretação
p17	Resultado negativo; não se justifica vigilância
Uma banda *env* com ou sem banda *gag/pol*	Repetir a prova com outro reagente
p24 e gp160	Seroconversão ou infecção pelo VIH-2; repetir a prova e, se idêntica, fazer novo teste duas semans mais tarde*
Outros perfis (*gag* e/ou *pol* sem *env*)	Seroconversão ou infecção pelo VIH-2 ou resultado inespecífico

VIH-2	
p16	Resultado negativo; não se justifica vigilância
Uma banda *env* com ou sem banda *gag/pol*	Repetir a prova com outro reagente
p26 e gp140	Seroconversão ou infecção pelo VIH-1; repetir a prova e, se idêntica, fazer novo teste duas semanas mais tarde*
Outros perfis (*gag* e/ou *pol* sem *env*)	Seroconversão ou infecção pelo VIH-1 ou resultado inespecífico

*Estes indivíduos deverão ser testados mensalmente durante seis meses, sendo submetidos à pesquisa de anticorpos pelo método da RIPA, mais sensível na identificação de anticorpos contra as proteínas do env. Se o resultado continua indeterminado, e não há risco nem manifestações clínicas de doença ou alterações laboratoriais, deve dar-se a informação de resultado negativo

Quadro CXXIV: recomendações de vigilância de indivíduos com Western-blot indeterminado

A infecção pelo VIH-2 deverá ser considerada em doentes com evidência de infecção pelo VIH com um teste ELISA para o VIH-1 negativo ou, sendo positivo, apresentar um Western-blot para o VIH-1 negativo ou indeterminado. A sua confirmação implica a existência de um Western-blot positivo para o VIH-2 e negativo para o VIH-1. Por vezes, pode ser difícil a distinção entre os dois tipos de vírus [38], devendo então recorrer-se ao PCR [39,40] ou à cultura de vírus para correcta identificação [41].

Saliente-se que presentemente dispõe-se de testes imunoenzimáticos e confirmatórios do VIH-2 com maior especificidade.

Portanto, a existência de infecção pelo VIH implica a realização de uma sequência de testes seroimunológicos em amostras de sangue distintas, englobando dois testes ELISA e um confirmatório, usualmente o Western-blot.

Mencione-se ainda estarem disponíveis outros testes confirmatórios, como a imunofluorescência indirecta e a radioimunoprecipitação, de elevada sensibilidade e especificidade, mas que não estão tão generalizados como o Western-blot.

Apesar das técnicas ELISA actuais terem uma sensibilidade e uma especificidade de 99%, continua a ser obrigatória a confirmação dos resultados positivos por outros métodos mais específicos, como o Western-blot, a imunofluorescência ou a radio-imunoprecipitação. Só após esta sequência de testes positivos se deve dar conhecimento ao doente da existência de infecção.

Outros testes de diagnóstico incluem a detecção do antigénio vírico e a identificação do vírus em meios de cultura ou por técnicas de biologia molecular (PCR). A detecção do vírus por estes métodos não é superior ao estudo serológico, mas pode ser útil ou estar indicada em situações de difícil interpretação desses resultados, agamaglobulinemia, sindrome retrovírica aguda, infecção neonatal, avaliação prognóstica, monitorização virológica e da terapêutica anti-retrovírica.

A pesquisa do antigénio vírico, também efectuada por método de ELISA, é útil no diagnóstico da infecção primária pelo VIH-1, antes do aparecimento dos anticorpos, da infecção neonatal de origem materna, assim como na monitorização da doença e avaliação do tratamento antivírico [41,42]. O antigénio pesquisado é o antigénio p24, proteína constituinte do núcleo do VIH-1. O teste apresenta baixa sensibilidade - 8 a 32% [43,44], ocorrendo reacções falso-negativas pela presença no soro do anticorpo p24 e formação de imunocomplexos [45,46]. Neste caso, a sua dissociação ácida poderá aumentar a sensibilidade [47]. Cite-se ainda, que a negatividade da antigenemia pode depender duma menor replicação vírica, circunstância que fez da sua determinação, qualitativa e quantitativa, um precioso marcador de progressão da doença, hoje suplantado pela quantificação do ARN do vírus. De facto, o antigénio é frequentemente encontrado na fase sintomática da infecção, atingindo valores de 50-70%, contrastando com cifras de 10% no período assintomático [48].

A identificação do VIH no sangue ou noutros líquidos orgânicos ou tecidos, recorrendo a métodos de cultura que utilizam células mononucleares do sangue periférico de hemodadores saudáveis, constitui o método mais específico de diagnóstico da infecção pelo VIH, tendo tido grande utilidade no diagnóstico da infecção neonatal de origem materna, antes do desenvolvimento do PCR. Contudo,

apresenta algumas limitações, dada a dificuldade de execução e o seu elevado custo e morosidade, e ainda a pouca sensibilidade na fase assintomática da infecção. É uma técnica que está limitada a laboratórios de investigação [43,44].

O vírus pode ainda ser identificado pela técnica do PCR, tecnologia que permite detectar os ácidos nucleicos ou sequências de ácidos nucleicos nos tecidos ou fluidos orgânicos. É também um método com elevada sensibilidade, avaliada entre 90 e 98%, sendo usado prioritariamente no diagnóstico da infecção neonatal e da primoinfecção, avaliação do prognóstico e na monitorização da eficácia da terapêutica anti-retrovírica [49,50]. Poderá ainda ter indicação em situações particulares, como Western-blot indeterminado, indivíduos de alto risco e com serologia negativa, parceiros sexuais de doentes infectados e trabalhadores de saúde expostos a sangue ou outros líquidos biológicos contaminados. Além do seu custo elevado, um óbice à generalização do seu uso é a eventual ocorrência de contaminação laboratorial, situação que tende a ser ultrapassada pela melhoria da tecnologia.

Os filhos de mães infectadas colocam problemas de diagnóstico complexos, pelo facto dos anticorpos maternos passarem a barreira placentária e poderem persistir por vários meses. O exame clínico e imunológico periódico era fundamental para esclarecer o diagnóstico, apenas estabelecido pela ocorrência de doenças oportunistas ou relacionadas com o próprio vírus ou evidência de imunodeficiência celular. Hoje, recorrendo a outras técnicas, particularmente o PCR, é mais fácil fazer-se o diagnóstico precoce, embora nem sempre essa tecnologia esteja disponível em todos os laboratórios. Assim, o diagnóstico precoce da infecção pelo VIH no recém-nascido e na criança até aos 18 meses, filhos de mães infectadas, faz-se pelo isolamento do vírus em meios de cultura, por detecção do genoma vírico por PCR, por presença de antigénio específico [51,52]; após os 18 meses o dignóstico faz-se habitualmente pela presença de anticorpos [53]. A sensibilidade dos métodos culturais e da PCR é de cerca de 40% na altura do nascimento, aumentando gradualmente após a primeira semana para atingir valores ≥90% [54,55].

Portanto, o diagnóstico da infecção na criança até aos 18 meses, consequência de contaminação materna, é baseado na positividade de um ou mais testes (cultura, PCR ou antigénio p24) em duas amostras de sangue, sendo apoiado pela persistência de anticorpos para além dos 18 meses. Têm sido descritos raros casos de crianças com resultados positivos da PCR ou da cultura de vírus que perdem os anticorpos e

também com posteriores estudos virológicos negativos [56,57], circunstância indicadora de ausência de infecção. Sugere-se como explicação possível a mistura de produtos biológicos ou a sequestração do vírus no sistema linfático ou noutros tecidos [58]. Nestes casos, há consenso em informar os pais da criança da inexistência de infecção.

Em países com dificuldades na realização da cultura do vírus ou da pesquisa do genoma vírico por PCR, pode recorrer-se à pesquisa de anticorpos IgA específicos do vírus ou à detecção do antigénio p24, após dissociação ácida ou pelo calor. São técnicas simples e de baixo custo; contudo, referem-se frequentes resultados falso-positivos [59,60].

O critério que permite confirmar que a criança não está infectada baseia-se no desaparecimento dos anticorpos. No entanto, a negatividade de dois testes virológicos realizados entre um e os três meses de idade, na ausência de indicadores de doença e de aleitamento materno, permite pressupôr não ter havido contaminação materna.

Dada a importância do rastreio individualizado, manteve-se a orientação de investigar sempre voluntariamente os conviventes íntimos de doentes infectados, propondo-se o seu estudo serológico, extensivo a outras pessoas envolvidas no convívio social ou familiar que desejassem ser submetidas a essa investigação [61].

Como se referiu anteriormente, a infecção pelo VIH é uma doença crónica, evoluindo de um estado de portador assintomático a doença sintomática, na fase terminal caracterizada pela ocorrência de infecções e neoplasias oportunistas que definem a SIDA. Durante todo este período a infecção é transmissível por mecanismos que, desde o início da epidemia, se reconhecem ser por vias sexual, sanguínea e materna. O seu conhecimento tornou assim possível prevenir o contágio. No entanto, continua-se a observar um número crescente de infecções, em consequência de o risco de transmissão estar associado a determinados comportamentos [62]. Como ainda não existe vacina nem se dispõe de tratamento curativo, só a sua modificação permitirá controlar a pandemia.

Não é possível identificar a pessoa infectada nem tão pouco reconhecer o comportamento de cada uma. Portanto, apenas o rastreio laboratorial do indivíduo permitirá excluir a presença de infecção. O objectivo principal desta conduta é evitar a transmissão do vírus, detectando o indivíduo seropositivo, tentando desta maneira,

impedir o contágio de outros. Naturalmente que esta possibilidade vai exclusivamente depender do próprio indivíduo, pois não é possível controlar o seu comportamento.

Esse estudo permite ainda tranquilizar e aconselhar o indivíduo seronegativo que procura os cuidados médicos por motivos relacionados ou não com eventual exposição ao vírus e ser preconizado para inquéritos de prevalência que permitam definir estratégias de prevenção que obstem à progressão da epidemia.

Compreende-se que esta orientação seria fundamental em Saúde Pública porque se se pudesse actuar sobre o comportamento do indivíduo, tornar-se-ia possível interromper a cadeia epidemiológica, o que justificaria a obrigatoriedade de generalizar o rastreio da infecção à população.

Hoje, reconhece-se o benefício do diagnóstico precoce. Além de permitir um tratamento anti-retrovírico capaz de reduzir ou suprimir a replicação vírica, atitude terapêutica prioritária segundo os conhecimentos actuais sobre a patogenia da doença, possibilita a instituição de profilaxia primária de infecções oportunistas eventualmente fatais, em particular, da tuberculose e da pneumocistose, duas das principais doenças que surgem numa fase precoce da imunodeficiência induzida pelo VIH. Embora discutível pela influência que tem sobre a replicação vírica e, eventualmente, sobre a progressão da doença, pode ainda considerar-se o recurso à vacinação contra a gripe e contra as infecções pneumocócica e por *H. influenzae*, dada a sua gravidade e ocorrência comum. Finalmente, o conhecimento da infecção pelo VIH permite considerar hipóteses de diagnóstico, habitualmente não pensadas em hospedeiros não imunodeprimidos, permitindo assim um tratamento precoce das infecções oportunistas e sua prevenção secundária, circunstâncias que têm repercussão favorável na qualidade de vida dos doentes.

O rastreio da infecção deve acompanhar-se de aconselhamento, informando-se o doente sobre a evolução da doença e sua terminologia, os benefícios do tratamento, os mecanismos de contágio e os modos de prevenção e, ainda, dos riscos duma doença crónica transmissível, de evolução potencialmente fatal. Os aspectos psicossociais e a repercussão económica deverão ser objecto de análise e discussão, dadas as suas influências sobre a vida familiar, social e laboral da pessoa. O apoio do psicólogo e do assistente social tornam-se assim fundamentais, devendo a sua consulta estar

disponível desde o momento da primeira observação, de modo a serem solucionados ou, pelo menos, minimizados os múltiplos problemas levantados pela doença.

A garantia da confidencialidade, de modo a evitar-se a discriminação e a poder manter-se a integridade biológica, psíquica e sócio-económica do doente deverá ser salvaguardada. Nestas condições, pode ser conseguida uma maior aceitação na realização do estudo serológico, beneficiando o doente, os conviventes e a Saúde Pública.

Poderia pensar-se que a generalização do rastreio a toda a população seria uma medida eficaz no domínio da epidemia. De facto, esta actuação, além de identificar as pessoas infectadas, permitindo o seu aconselhamento e modificação de comportamentos, poderia criar uma sensação de vulnerabilidade ao vírus de todo o indivíduo, fomentando a adopção de comportamentos saudáveis, tornando assim possível a interrupção da cadeia epidemiológica. Contudo, a influência na modificação do comportamento não é alterada pela disponibilidade desse estudo e, portanto, não contribui para dominar a pandemia. Por outro lado, pode mesmo tornar-se contraproducente, por poder originar o afastamento ou a fuga dos indivíduos infectados ou com comportamento de risco dos Serviços de Saúde, facilitando assim a disseminação da infecção. Também, a sua implementação é discutível numa doença para a qual não há tratamento curativo ou implica o uso de esquemas terapêuticos e posológicos complexos, e recurso a fármacos com elevada toxicidade, além de ser reduzido o número de novos casos identificados e não permitir a identificação de parceiros casuais.

Nesse sentido, a aplicação dos fundos monetários para campanhas de prevenção e de tratamento de doentes tornar-se-ia mais proveitosa. Deste modo, compreende-se também o máximo investimento em medidas que visem formar os mais jovens, incutindo-lhes comportamentos saudáveis que permitam poupar as gerações vindouras, mesmo que esta atitude acarrete que a geração actual seja prejudicada, dados os seus hábitos comportamentais já bem estruturados e, a maioria das vezes, impossíveis de alteração.

A educação e a informação da população e de grupos alvo, particularizando a formação nas escolas, recorrendo a técnicas simples e de fácil compreensão e, ainda, adaptadas à idade e ao nível social e cultural da pessoa, parece ser mais capaz de levar

à modificação do comportamento. Nesta estratégia é essencial dar informação sobre as barreiras sexuais protectoras e métodos microbicidas, sobre a disponibilidade de material esterilizado, e técnicas de desinfecção e esterilização.

Logo, o rastreio da infecção pelo VIH deverá fazer-se quando há benefício para o doente ou para os contactos com risco de exposição ao vírus, mas também para benefício da Saúde Pública. Compreende-se assim, a obrigatoriedade da sua realização a dadores de sangue, tecidos, órgãos, outros líquidos orgânicos, incluindo sémen e leite materno. Em Portugal esse rastreio tornou-se obrigatório em Maio de 1986 para o VIH-1 e a partir de Agosto de 1989 para o VIH-2 [63-65]. Esta estratégia revelou-se extremamente eficaz, permitindo eliminar quase na totalidade essa transmissão.

Em todos os outros casos a sua realização deve ser voluntária e justificada por motivos médicos ou por razões de vigilância epidemiológica. O anonimato e a confidencialidade, conforme foi referido, não deverão ser descurados e fazer parte integrante dessa conduta.

O rastreio pode ser feito seguindo a orientação do doente ou através de pessoal especializado dos Serviços de Saúde preparado para a procura e identificação dos parceiros sexuais ou dos conviventes de indivíduos infectados que partilhem riscos de exposição ao vírus. Uma vez referidos, deverão ser remetidos para os Serviços de especialidade que disponham de formação adequada e de apoio multidisciplinar para o seu acompanhamento. A identificação desses indivíduos de risco, ou mesmo infectados, é uma oportunidade de intervenção terapêutica de grande importância na prevenção, por poder aconselhar e orientar a pessoa no sentido da modificação dos comportamentos de risco. Como se referiu, torna-se, portanto, fundamental o rastreio dos parceiros sexuais e/ou companheiros de toxicodependência.

O apoio aos serviços de aconselhamento e de tratamento deve ser estimulado, favorecendo-os com meios que permitam a investigação e sensibilizando-os para o benefício do diagnóstico da infecção. Neste contexto, devem realçar-se as medidas que visem a protecção do indivíduo contra a discriminação e ter presente o respeito pela dignidade e direitos humanos.

Assim, a realização dos testes deverá ser considerada nos doentes com história epidemiológica de comportamentos de risco ou de exposição ao VIH. Deste modo, é

prioritário efectuar o rastreio em homossexuais, bissexuais e heterossexuais com múltiplos parceiros, toxicodependentes, doentes com doenças de transmissão sexual, hemofílicos e transfundidos antes do rastreio obrigatório de sangue e dos seus derivados, parceiros sexuais dos anteriores ou de indivíduos com comportamentos de risco, e filhos de mães infectadas ou com risco de exposição.

A sua efectivação deve ser ainda encarada perante situações clínicas em que possa ser considerado o diagnóstico de infecção pelo VIH, particularmente num contexto de risco de exposição ao vírus. Salienta-se a síndrome mononucleósica, a síndrome febril aguda, particularmente se acompanhada de exantema, a meningite ou a meningoencefalite aguda e a síndrome de Guillain-Barré, formas de apresentação da primoinfecção. Também se recomenda que seja ponderada a execução do teste em doentes com linfadenomegalias, febre prolongada, emagrecimento, diarreia crónica, candidíase oral e vulvo-vaginal crónica, leucoplasia oral, gengivite úlcero-necrótica aguda, úlceras aftosas da cavidade oral, herpes zoster atingindo mais de dois dermátomos, herpes simplex muco-cutâneo crónico, dermatite seborreica, psoríase, molusco contagioso, dermatomicoses, foliculite extensa recorrente, angiomatose bacilar, condilomas genitais ou de localização anal ou rectal, sífilis e outras doenças de transmissão sexual, displasia cervical, hepatites víricas, tuberculose e pneumonias recorrentes, infecções bacterianas recidivantes na criança com idade inferior a 13 anos, demência, meningite asséptica e neuropatia periférica, púrpura trombocitopénica idiopática e, ainda, todas as entidades abrangidas nos critérios de diagnóstico de SIDA, sejam infecções ou neoplasias. Por outro lado, determinadas alterações laboratoriais, como anemia, leucopenia ou linfopenia, trombocitopenia, hipergamaglobulinemia, hipocolesterolemia com hipertrigliceridemia e proteinúria com hipoalbulinemia poderão também obrigar a excluir a infecção pelo VIH, se outras causas não forem entretanto diagnosticadas. Sublinhe-se, no entanto, que o estudo laboratorial da infecção pelo VIH nas situações indicadas deverá ser apreciado caso a caso e não generalizado.

Deve realçar-se que deve ser também sujeito a estudo todo o indivíduo que se considere de risco ou que o solicite, independentemente da valorização epidemiológica.

Embora os testes se possam realizar em todas estas situações, revestem maior importância na identificação de indivíduos assintomáticos, de modo a beneficiarem de

um seguimento médico precoce e de um aconselhamento que determine a modificação do seu comportamento, reduzindo assim, o risco de transmissão da infecção.

Algumas questões continuam a ser debatidas, não havendo ainda unanimidade em relação ao modo de actuação. Assim, discute-se o benefício da realização do rastreio em prostitutas, presidiários e doentes hospitalizados, assim como na rotina pré-nupcial e na mulher em idade gestacional ou grávida.

Naturalmente que os avanços terapêuticos obtidos nos últimos anos favorecem a realização de estudo serológico em indivíduos com comportamento sexual de risco ou que têm grande probabilidade de estarem infectados por outros hábitos comportamentais. Com essa orientação poder-se-á actuar precocemente no curso da infecção e limitar a propagação do vírus. Contudo, a sua efectivação só pode trazer benefício se for voluntária, não implicar medidas discriminatórias sobre o indivíduo e ter plena integração social.

O rastreio de doentes hospitalizados poderá ter indicação se a prevalência da infecção for superior a 1% ou o número de casos SIDA ultrapassar 1/1.000 admissões hospitalares [2,66,67] e terá como finalidade principal o tratamento adequado do doente e nunca visando a protecção do pessoal de saúde, pois as medidas a adoptar na protecção de doenças transmissíveis por via hematogénea são as mesmas em qualquer doente e não dependentes desse conhecimento.

Em relação ao uso do teste anti-VIH nas gestantes havia indicação da sua execução quando a prevalência da infecção fosse ≥1/1000 (1‰), circunstância justificada pela necessidade de decidir da continuidade da gestação ou, a partir do conhecimento do resultado do ensaio ACTG 076 [68,69], da instituição de tratamento anti-retrovírico, dado o seu benefício na redução da transmissão materno-fetal e da progressão da doença na mulher. Os conhecimentos recentes parecem dar indicação para a generalização do rastreio, pelo benefício das novas modalidades terapêuticas, incluindo recurso à cesareana electiva, e na quase eliminação da transmissão do vírus ao filho [70,71].

A concluir, devemos salientar que é indiscutível e obrigatório o rastreio de dadores de sangue e de outros líquidos biológicos, de tecidos e de órgãos, devendo ser mandatório, conquanto voluntário, sempre que haja justificação clínica ou comportamento de risco. O estudo da mulher grávida ou em idade gestacional deve ser individualizado e considerado em situações de risco ou quando a sua prevalência é

elevada. A generalização do rastreio à população não tem indicação actual, recomendando-se a sua execução quando daí resultarem benefícios importantes que compensem os riscos dessa implementação.

Actualmente, aceita-se que a infecção pelo VIH deva ser considerada no diagnóstico diferencial em áreas ou populações de elevada prevalência e no doente com factores ou comportamentos de risco nas áreas ou populações de baixa prevalência. Realce-se que em toda a nossa conduta devemos ter presente o código de ética médica de Genebra - "The health of my patient will be my first consideration" e que a prevenção é a única arma que se dispõe actualmente para combater a pandemia.

Bibliografia

1. Agut H. Virologie médicale et infection à VIH. In Girard PM, Katlama C, Pialoux G. SIDA - Édition 1998. Doin éditeurs - Paris. 1998; 11-20
2. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. Lancet 1996; 348:176-9
3. Gold JWM. The diagnosis and management of HIV infection. Med Clin North Am 1996; 80 (Nr 6):1283-307
4. Wiznia AA, Lambert G, Pavlakis S. Pediatric HIV infection. Med Clin North Am 1996; 80 (Nr 6):1309-36
5. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system of human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43:1-10
6. Consortium for retrovirus serology standardization: serological diagnosis of human immunodeficiency virus by Western blot testing. JAMA 1988; 260:674-9
7. Horsburgh CR, Ou CY, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibodies. Lancet 1989; 2:637-40
8. Jackson JB, Balfour HH Jr. Practical diagnostic testing for human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Rev.1988; 1:124-38
9. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional Public Health Service Inter-agency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1985; 34:1-5
10. MacDonald KL, Jackson JB, Bowman RJ, et al. Performance characteristics of serologic tests for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antibody among Minesota blood donors. Public health and clinical implications. Ann Intern Med 1989; 110:617-21

11. Burke DS, Brundage JF, Redfield RR, et al. Measurement of the false positive rate in a screening program for human immunodeficiency virus infections. N Engl J Med 1988; 319:961-4

12. Meyer KB, Pauker SG. Screening for HIV: Can we afford the false-positive rate? N Engl J Med 1987; 317:238-41

13. Ward JW, Holmberg SD, Allen JR, et al. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusion screened as negative for HIV antibody. N Engl J Med 1988; 318:473-8

14. Centers for Disease Control and Prevention. Update: serologic testing for HIV-1 antibody - United States, 1988 and 1989. MMWR 1990; 39:380-3

15. Farzadegan H, Vlahov D, Solomon L, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 infection by polymerase chain reaction in a cohort of seronegative intravenous drug users. J Infect Dis 1993;168:327-31

16. Busch MP, Elbe BE, Khayam-Bashi H, et al. Evaluation of screened blood donations for human immunodeficiency virus type 1 infection by culture and DNA amplification of pooled cells. N Engl J Med 1991;325:1-5

17. Van de Perre P, Simonon A, Mselatti P, et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. N Engl J Med 1991; 325:593-8

18. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Serologic testing for antibodies to human immunodeficiency virus. MMWR 1988; 36:833-40

19. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians and the Infectious Diseases Society of America. The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and infection with the human immunodeficiency virus (HIV). Ann Intern Med 1988; 108:160-69

20. Morens DM. Editorial response: serological screening tests for antibody to human immunodeficiency virus - the search for perfection in an imperfect world. Clin Infect Dis 1997; 25:101-3

21. Reimer L, Mottice S, Schable C, et al. Absence of detectable antibody in a patient infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1997; 25:98-100

22. Centers for Disease Control and Prevention. Persistent lack of detectable HIV-1 antibody in a person with HIV infection - Utah, 1995. MMWR 1996; 45:181-5

23. Martin-Rico P, Pederson C, Skinhøj P, et al. Rapid development of AIDS in an HIV-1-antibody-negative homosexual man. AIDS 1995; 9:95-6

24. Centers for Disease Control and Prevention. Identification of HIV-1 group O infection - Los Angeles County, California, 1996. MMWR 1996; 45:561-5

25. Schable C, Zekeng L, Pau CP, et al. Sensitivity of United States HIV antibody tests for detection of HIV-1 group O infections. Lancet 1994; 344:1333-4

26. Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, et al. HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. Lancet 1994; 343:1393-4

27. Dondero TJ, Hu DL, George JR. HIV-1 variants: yet another challenge to public health. Lancet 1994; 344:1376

28. Clavel F. HIV-2, the west african AIDS virus. AIDS 1987; 1:135-40

29. Markovitz DM. Infection with the human immunodeficiency virus type 2. Ann Intern Med 1993; 118:211-8

30. Current Trends. Update: HIV-2 infection - United States. MMWR 1989; 38:573-81

31. Irwin K, Olivo N, Schable CA, et al. Performance characteristics of a rapid HIV antibody assay in a hospital with a high prevalence of HIV infection. Ann Intern Med 1996; 125:471-5

32. Spielberg F. Rapid testing for HIV antibody: a technology whose time has come. Ann Intern Med 1996; 125:509-11

33. Belshe RB, Clements ML, Keefer MC, et al. Interpreting HIV serodiagnostic test results in the 1990s: social risks of HIV vaccine studies in uninfected volunteers. Ann Intern Med 1994; 121:584-9

34. Leitman SF, Klein HG, Melpolder JJ, et al. Clinical implications of positive tests for antibody to human immunodeficiency virus type 1 in asymptomatic blood donors. N Engl J Med 1989; 321:917-24

35. Jackson JB, MacDonald KL, Cadwell, J et al. Absence of HIV infection in blood donors with indeterminant western-blot tests for antibody to HIV-1. N Engl J Med 1990; 322:217-22

36. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Recommendations for the interpretation of HIV-2 western-blot results. Wkly Epidem Rec 1990; 10:74-5

37. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Proposed WHO criteria for interpreting results from western-blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. Wkly Epidem Rec 1990; 65:281-3

38. Anonymous. HIV-2 in perspective. Lancet 1988; 1:1027-8

39. Schochetman G Ou C-Y, Jones WK. Polymerase chain reaction. J Infect Dis 1988; 158:1154-7

40. Rayfield M, De Cock K, Heyward W, et al. Mixed human immunodeficiency virus (HIV) infection in an individual: demonstration of both HIV type 1 and type 2 proviral sequences by using polymerase chain reaction. J Infect Dis 1988; 158:1170-6

41. Jackson JB, Balfour HH Jr. Practical diagnostic testing for human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Rev 1988; 1:124-38

42. Kessler HA, Blaauw, Spear J, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. JAMA 1987; 258:1196-9

43. Owens DK, Holodniy M, Garber AM, et al. Polymerase chain reaction for the diagnosis of HIV infection in adults. A meta-analysis with recommendations for clinical practice and study design. Ann Intern Med 1996; 124:803-15

44. Lin HJ, Myers LE, Yen-Lieberman B, et al. Multicenter evaluation of quantification methods for plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA. J Infect Dis 1994; 170:553-62

45. Paul DA, Falk LA, Kessler HÁ, et al. Correlation of serum HIV antigen and antibody with clinical status in HIV infected patients. J Med Virol 1987; 22:357-63

46. Lee MH, Sano K, Morales FE, et al. Comparable sensitivities for detection of human immunodeficiency virus by sensitive reverse transcriptase and antigen capture ELISA. J Clin Microbiol 1988; 26:371-4

47. Winger EE, Mohan R, Hargrove D, et al. A sensitive method for monitoring efficacy of antiretroviral therapy in HIV infected individuals: a high sensitive p24 antigen assay. VIIIth International Conference on AIDS, Florence, Italy, June 1991, abstract MB38

48. Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1990; 332:166-72

49. Paxton WB, Coombs RW, McElrath MJ, et al. Longitudinal analysis of quantitative virologic measures in human immunodeficiency virus-infected subjects with ≥400 CD4 lymphocytes: implications for applying measurements to individual patients. J Infect Dis 1997; 175:247-54

50. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. N Engl J Med 1996; 334:426-31

51. Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992: Early diagnosis of HIV infection in infants. J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5:1169-78

52. Burgard M, Mayaux M-J, Blanche S, et al. The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. N Engl J Med 1992; 327:1192-7

53. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. Lancet 1992; 339:1007-12

54. Newell ML, Loveday C, Dunn D, et al. The use of PCR and antibody tests in children born to HIV-1 infected mothers. J Med Virol (in press)

55. McIntosh K, Pitt J, Brambilla D el al. Blood culture in the first 6 months of life for the diagnosis of vertically transmitted human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1994; 170:996-1000

56. Newell ML, Dunn D, De Maria A, et al. Detection of virus in vertically exposed HIV-antibody-negative children. Lancet 1996; 347:213-15

57. Bryson YJ, Pang S, Wei LS, et al. Clearence of HIV infection in a perinatally infected infant. N Engl J Med 1995; 332:833-8

58. Catherine Peckham, Diana Gibb. Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1995; 333:298-302

59. Miles SA, Balden E, Magpantay L, et al. Rapid serologic testing with immune-complex dissociated HIV p24 antigen for early detection of HIV infection in neonates. N Engl J Med 1993; 328:297-302

60. Quinn TC, Kline RL, Halsey N, et al. Early diagnosis of HIV perinatally infection by detection of viral-Specific IgA antibodies. JAMA 1991; 266:3439-42

61. Mota-Miranda A, Gomes MH, Figueiredo P, et al. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no meio familiar. Arquivos de Medicina 1990; 4:29-31

62. Report on the global HIV/AIDS epidemics; UNAIDS: December 1997

63. Despacho 11/86 do Ministério da Saúde, in DR 102, II Série, de 5 de Maio de 1986

64. Despacho 12/86 do Ministério da Saúde, in DR 102, II Série, de 5 de Maio de 1986

65. Despacho 31/89 do Ministério da Saúde, in DR 196, II Série, de 26 de Agosto de 1989

66. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for HIV testing services for inpatients and outpatients in acute-care hospital settings. MMWR 1993; 42 (RR-2):1-17

67. Janssen RS, St. Louis ME, Satten GA, et al. HIV infection among patients in US acute care hospitals. Strategies for the counseling and testing of hospital patients. N Engl J Med 1992; 327:445-52

68. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331:1173-80

69. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Public Health Service recommendations for human immunodeficiency virus counseling and voluntary testing for pregnant women. MMWR 1995; 44 (RR-7):1-15

70. Riley LE, Greene MF. Elective cesarean delivery to reduce the transmission of HIV. N Engl J Med 1999; 340:1032-3

71. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999; 340:977-87

Resumo, conclusões e comentário final

O trabalho "INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS" compreendeu a avaliação epidemiológica e clínica da infecção pelos dois vírus, comparando sempre que possível as suas diversas características.

O estudo foi efectuado no Serviço de Doenças Infecciosas e abrangeu o período de 1985 a 1997, tendo sido observados 1.445 doentes, incluindo 97 (7%) infectados pelo VIH-2.

O estudo epidemiológico compreendeu os dados demográficos, avaliação do comportamento sexual, história de toxicodependência ou de transfusões de sangue e de seus derivados, risco de aquisição da infecção pelos parceiros sexuais, familiares ou conviventes íntimos, e por transmissão materna, e aquisição da infecção pelo VIH-2 por indivíduos caucasóides de nacionalidade portuguesa em África ou em Portugal.

Os aspectos clínicos abarcaram o estudo evolutivo da doença, das infecções e neoplasias oportunistas associadas, e a prevalência de outras infecções víricas com mecanismos de contágio idênticos.

O exame inicial do doente abrangeu a história clínica e o exame físico, com particular ênfase para os aparelhos e sistemas mais frequentemente atingidos: aparelho respiratório, aparelho digestivo, sistema nervoso central, aparelho cardiovascular, sistema hemolinfopoiético, aparelho geniturinário, pele e mucosas.

O estudo subsidiário compreendeu estudos hematológicos, metabólicos, função hepática, sero-imunológicos e microbiológicos de diferentes produtos biológicos, exames de imagem e estudos endoscópicos. De particularizar, a contagem de linfócitos T CD4+ e a quantificação no sangue do ARN do VIH-1 por PCR.

Na impossibilidade de se estabelecer o diagnóstico por esses métodos, ou sempre que a situação clínica o justificasse, recorreu-se a técnicas invasivas de diagnóstico, nomeadamente punção ganglionar aspirativa, punção medular, biopsias ganglionar, hepática, óssea e cerebral.

O estudo permitiu salientar as seguintes conclusões:

- A epidemia desenvolveu-se fundamentalmente à custa do VIH-1, com aumento anual que atingiu o máximo de 64% em 1990, para se situar em 11% no último ano do estudo, em que se registaram cerca de seis novos casos por semana.
- A evolução mostrou um aumento do número de novos casos, que variou de 8% no primeiro quinquénio do estudo para 53% no triénio de 1995-97, com 767 novos casos observados nesse período, correspondente a um acréscimo de 135%.
- A infecção pelo VIH constitui actualmente uma causa primeira de internamento de adultos no Serviço de Doenças Infecciosas, sobretudo de doentes do sexo masculino com menos de 30 anos, sendo também uma razão importante de internamento prolongado e de elevada mortalidade.
- A infecção pelo VIH-1 tomou feição alarmante, particularmente em toxicodependentes, onde foram registados 914 (63%) casos, embora incidindo também em heterossexuais em homo-bissexuais e, menos frequentemente, em transfundidos, nesta situação com tendência regressiva.
- Salienta-se ainda a ocorrência em conjuges de indivíduos infectados, na ausência de qualquer outro risco de contágio.
- A infecção pelo VIH-2 teve evolução mais lenta, com tendência para a estabilização ou mesmo regressão, após um discreto aumento inicial, e atingindo fundamentalmente transfundidos e heterossexuais: em 1997 apenas se registaram três casos, todos em hemofílicos.
- No estudo não foram observados casos de infecção pelo VIH-2 em toxicómanos, em contraste com o sucedido com a infecção pelo VIH-1, dominante nesta população de risco.
- A infecção atingiu todos os grupos etários, embora com predomínio nas idades jóvens. Enquanto os toxicodependentes e os hemofílicos foram afectados em idades mais baixas, os homossexuais foram infectados em idades mais avançadas.
- A infecção pelo VIH-1 foi mais frequente no grupo etário dos 20-39 anos, com 1.127 (84%) casos, incidindo a infecção pelo VIH-2 na década seguinte: 46 (47%) destes doentes tinham idade igual ou superior a 40 anos.

- O sexo masculino foi o mais atingido com 1.165 (81%) indivíduos, sendo a distribuição por sexo diferente nos dois tipos de vírus: na infecção pelo VIH-1 eram do sexo masculino 1.101 (82%) doentes, enquanto na infecção pelo VIH-2 pertenciam a esse sexo 60 (62%) doentes.
- A relação sexo masculino/feminino foi pois, de 4,5 na infecção pelo VIH-1 e de 1,6 na infecção pelo VIH-2.
- A distribuição por sexo, de acordo com o risco de transmissão, foi praticamente idêntica nos heterossexuais e nos transfundidos.
- A toxicodependência foi responsável pela maioria dos casos de infecção (63%), seguindo-se o risco sexual com 33%. As transfusões de sangue ou dos seus derivados foram causa pouco frequente, apenas contribuindo com 4%.
- Salienta-se a frequência da infecção pelo VIH-2 em caucasóides de nacionalidade portuguesa, a sua relação com transfusões de sangue ou de derivados, ou com transmissão heterossexual.
- Evidenciou-se o risco de contágio através de relações sexuais com africanas num número significativo de indivíduos e a transmissão do VIH-2 aos conjuges, após regresso a Portugal.
- Transfusões de sangue em África ou a partir de dadores com estada nesse continente contribuiram para a maioria dos casos pós-transfusionais.
- As relações entre Portugal e África Ocidental poderão assim constituir um foco de disseminação do VIH-2 não só na Europa, como noutras regiões, circunstância que obriga a um rastreio sistemático desta infecção, sempre que indicado.
- O rastreio da infecção pelo VIH nos familiares e nos conviventes íntimos dos indivíduos infectados revelou um número importante de parceiros sexuais infectados (42%), com distribuição diferente nos dois vírus: 45% no caso do VIH-1 e 33% no VIH-2, diferença, no entanto, não estatisticamente significativa.
- No estudo não se identificaram casos de transmissão materna associados ao VIH-2. Os casos de transmissão vertical apenas foram verificados em filhos de mães infectadas pelo VIH-1, tendo surgido em 14 de 205 crianças rastreadas.

- A infecção pelo VIH apresenta amplo espectro clínico, evoluindo de doença assintomática a sintomática, que culmina na SIDA.
- A cronicidade da doença acompanha-se de replicação vírica persistente, com intensificação durante a primo-infecção e nas fases sintomáticas, e deterioração lenta e progressiva do sistema imunológico.
- O período assintomático da infecção não se acompanha de latência virológica. Na infecção pelo VIH-1, essa fase de latência clínica tem habitualmente a duração de 8-10 anos, embora possa ser mais prolongada, podendo atingir duas ou mais décadas na infecção pelo VIH-2.
- A infecção sintomática manifesta-se a partir de um valor crítico da taxa de linfócitos T CD4+, colocando o indivíduo em risco de ocorrência de infecções ou de neoplasias oportunistas, frequentemente fatais.
- A infecção evolui por quatro estadios clínicos de duração variável: infecção primária, infecção assintomática, complexo relacionado com a SIDA e SIDA, cada um com características imunológicas e virológicas particulares.
- Dos 1.445 doentes estudados, 743 (51%) tinham infecção assintomática, 145 (10%) CRS e 557 (39%) SIDA.
- As formas de apresentação clínica da doença foram idênticas na infecção pelo VIH-1 e na infecção pelo VIH-2.
- A primo-infecção sintomática é frequente, sendo a síndrome mononucleósica e a síndrome febril aguda as suas formas mais comuns; de notar ser o exantema um achado físico frequente e sugestivo dessa ocorrência.
- Na nossa casuística, a infecção primária sintomática foi identificada em 60 doentes, 54 infectados pelo VIH-1 e seis pelo VIH-2.
- Embora a primo-infecção sintomática tivesse sido menos habitual do que o referido na literatura, as formas de apresentação clínica foram sobreponíveis.
- Sendo a maioria dos nossos doentes toxicodependente, compreende-se a reduzida identificação de casos de primo-infecção sintomática, pela similitude das manifestações com as devidas à droga ou à síndrome de abstinência e pela recusa em observação médica, tão habitual nesta população.

- No final do estudo, 145 (10%) doentes tinham critérios de doença sintomática característica de CRS: 134 estavam infectados pelo VIH-1 e 11 pelo VIH-2.
- A candidíase oral, observada em 124 (86%) desses doentes, foi a manifestação inaugural mais frequente desta situação clínica, seguindo-se o herpes zoster com atingimento de vários dermátomos.
- O CRS manifestou-se em doentes com linfócitos T CD4+ entre 200-500/mmc, com a média de 355/mmc; não se observaram diferenças entre os dois tipos de vírus.
- A pneumonia bacteriana, a sépsis e a endocardite foram infecções frequentes nesta fase da doença, atingindo, sobretudo, toxicómanos, tendo sido causa de morte em 15 (68%) dos 22 doentes falecidos sem terem desenvolvido SIDA.
- A SIDA caracteriza-se, fundamentalmente, pela ocorrência de infecções e neoplasias oportunistas.
- Essas infecções podem ser causadas por bactérias, incluindo micobactérias, vírus, parasitas e fungos.
- A maioria das vezes resultam da reactivação de microrganismos endógenos, mantidos quiescentes pelos mecanismos de defesa.
- A sua ocorrência está intimamente relacionada com o tipo e intensidade da imunodeficiência, havendo uma relação estreita entre a infecção oportunista e o número de linfócitos T CD4+.
- De facto, as infecções oportunistas surgem habitualmente abaixo de 200 linfócitos T CD4+/mmc.
- Na sua grande maioria, essas infecções não são curáveis, podendo necessitar de tratamento de manutenção por toda a vida, para impedir recaídas, normalmente mais graves.
- A quimioprofilaxia primária das principais infecções oportunistas determinou uma redução significativa da sua incidência e trouxe importantes benefícios na qualidade de vida dos doentes.
- A recuperação da imunidade celular é crucial para o controlo das infecções oportunistas.

- Essas infecções são habitualmente disseminadas, têm evolução e localização atípicas, e caracterizam-se por elevada densidade de microrganismos, facto favorecedor do diagnóstico através de métodos simples, não agressivos.
- Infecções primárias ou provocadas por novos microrganismos podem também surgir, sendo importante conhecer os riscos de exposição a esses agentes e informar sobre os modos de prevenção.
- O diagnóstico de SIDA foi coincidente com o conhecimento da infecção pelo VIH em 224 (40%) doentes: 202 infectados pelo VIH-1 e 22 pelo VIH-2.
- Nestes casos, a maioria dos doentes com infecção pelo VIH-1 era toxicodependente; nos doentes infectados pelo VIH-2 a transmissão foi heterossexual ou transfusional e, muitas vezes, não admitida pelo indivíduo.
- O VIH-1 foi responsável pela maioria dos casos de SIDA - 516 (93%), sendo o VIH-2 responsável por 39 (7%).
- A evolução da epidemia da SIDA teve padrão epidemiológico idêntico ao da infecção pelo VIH: predomínio e expansão da infecção pelo VIH-1 e nos toxicodependentes.
- Evolução rapidamente progressiva para SIDA foi observada em 25 doentes, todos infectados pelo VIH-1, tendo a síndrome surgido após um período de 2-5 anos.
- Evolução não progressiva foi apenas registada na infecção pelo VIH-2: em 10 doentes a duração do período assintomático variou entre 11 e 30 anos.
- Alguns doentes com infecção pelo VIH-2 faleceram por doenças não relacionadas, antes do aparecimento da síndrome e após prolongado período assintomático.
- A tuberculose foi a principal manifestação diagnóstica de SIDA, seguida pela pneumonia por *P. carinii*, pela candidíase esofágica, pela toxoplasmose cerebral e pela meningite criptocócica.
- Outras formas de apresentação foram menos frequentes, citando-se a síndrome de emaciação, a doença citomegálica, a micobacteriose por MAC, a LMP, a sépsis por *Salmonella* spp., a encefalopatia, a criptosporidiose e a isosporidiose crónica, a pneumonia bacteriana recorrente e a histoplasmose cerebral.

- Salienta-se a elevada incidência da tuberculose, sua ocorrência predominante em toxicodependentes e em fase de marcada imunodepressão, conquanto menor que a observada em outras doenças oportunistas.
- A evolução da tuberculose é preocupante, tendo sido verificado um aumento de 50% no último triénio do estudo.
- Esta circunstância é consequência da elevada prevalência da tuberculose no País e agravada pela pouca eficácia do plano de luta contra essa doença.
- Cita-se a frequência das formas extra-pulmonares de tuberculose, com atingimento pulmonar concomitante, e risco de contágio para conviventes, profissionais de saúde e comunidade.
- O diagnóstico da tuberculose deve ser pois considerado em todo o doente infectado pelo VIH.
- Embora tenha sido reduzida a observação de casos de multi-resistência do *M. tuberculosis* aos tuberculostáticos, esse facto não deve fazer descurar a importância da identificação da micobactéria e sua sensibilidade terapêutica.
- É de salientar a necessidade de medidas de controlo da tuberculose nas Instituições de Saúde, da prescrição do tratamento sob vigilância directa, do rastreio dos conviventes e de quimioprofilaxia.
- A pneumocistose, primeira causa de SIDA nos primórdios da epidemia, foi-se tornando menos frequente, graças à instituição da profilaxia medicamentosa. No entanto, continua a ser uma causa importante em doentes que ignoram a sua seropositividade.
- As infecções do SNC foram dominadas pela toxoplasmose cerebral e pela criptococose meníngea, entidades de mais fácil diagnóstico.
- As dificuldades de diagnóstico de outras patologias do SNC resultam dos problemas inerentes à realização da biopsia cerebral estereotáxica, e da falta de apoio microbiológico e cito-histológico eficaz.
- Outras infecções foram igualmente registadas, salientando-se a pneumonia bacteriana, a septicemia e a endocardite, atingindo predominantemente toxicodependentes e com incidência progressiva nos últimos anos.

- Realçe-se ainda a elevada prevalência de infecções com mecanismos de transmissão semelhante: hepatite B em todos os grupos de risco, hepatite D e C em toxicómanos.
- A importância da vacinação contra a hepatite B nesta população de doentes deve ser pois, considerada.
- As neoplasias permitiram o diagnóstico da SIDA em 36 casos, sendo o sarcoma de Kaposi a mais frequente; este ocorreu sobretudo em doentes homossexuais, com grave imunodepressão e associado a infecções oportunistas.
- Das outras neoplasias, notou-se predomínio das neoplasias hematológicas, em particular dos linfomas não hodgkinianos, com apresentação extra-nodal, agressividade clínica e elevada mortalidade.
- Embora pouco frequentes ou não diagnosticados, salienta-se a importância do rastreio sistemático dos carcinomas do colo do útero e anal.
- As manifestações clínicas nos doentes infectados pelo VIH-2 foram idênticas às dos doentes com infecção pelo VIH-1, não tendo havido diferenças significativas na incidência das doenças oportunistas.
- Faleceram 374 (26%) doentes: 328 infectados pelo VIH-1 e 44 pelo VIH-2. A maioria (88%) tinha SIDA, sendo uma infecção oportunista a principal causa de morte.
- A sobrevida média, após o diagnóstico de SIDA, foi maior nos doentes com infecção pelo VIH-2, sendo de 13 meses na infecção pelo VIH-1 e de 19 meses na infecção pelo VIH-2.

Comentário final

Embora com intervenção terapêutica precoce se possa retardar a progressão da infecção pelo VIH ou o aparecimento de complicações definidoras de SIDA, a maioria dos indivíduos infectados desenvolverá doença terminal.

As dificuldades em descobrir um tratamento etiotrópico curativo e uma vacina criaram naturalmente um sentimento de frustração e de derrota do ponto de vista científico e social por se ver uma epidemia evoluir de modo tão alarmante. Hoje,

apesar dos grandes sucessos na terapêutica desses doentes, só a prevenção da infecção por mudança de comportamentos poderá obstar à progressão da epidemia. Nesse sentido, pressupõe-se ser fundamental um investimento prioritário nessa área, enquanto não se descobrir uma vacina ou um tratamento curativo.

O rastreio da infecção pelo VIH deverá fazer-se quando há benefício para o doente ou para os contactos com risco de exposição ao vírus, mas também quando há interesse de Saúde Pública. Compreende-se assim, a obrigatoriedade da sua realização a dadores de sangue, tecidos, órgãos, outros líquidos orgânicos, incluindo sémen e leite materno. Em todos os outros casos a sua realização deve ser voluntária e justificada por motivos médicos ou por razões de vigilância epidemiológica. O anonimato e a confidencialidade, conforme foi referido, não deverão ser descurados e fazer parte integrante dessa conduta.

Sabe-se hoje que a infecção é contraída por vias perfeitamente conhecidas, sendo, portanto, possível prevenir a contaminação do indivíduo.

Conforme se disse, a melhor atitude para a prevenção da SIDA deve orientar-se para a modificação dos comportamentos, estratégia fundamental mas imperfeita. A promoção da modificação do comportamento humano através da educação e de uma informação repetida, adequada e apropriada a cada indivíduo, é tarefa prioritária de todo o profissional de saúde. Reconhece-se que a abstinência sexual com parceiro infectado ou de risco, o comportamento sexual monogâmico, o uso do preservativo, masculino ou feminino, nas relações sexuais com pessoas infectadas ou cujo estado serológico se desconhece, a recusa em partilhar drogas por via intravenosa, o uso de material descartável, esterilizado ou desinfectado, e nunca o re-utilizar, constituem modos eficazes de prevenir a infecção.

Também o rastreio rigoroso de todos os produtos sanguíneos, órgãos e tecidos, e a adesão às medidas de controlo da infecção e às precauções universais são regras essenciais e absolutamente necessárias, que devem ser implementadas para atingir essa finalidade.

Quanto à transmissão materna, o único método eficaz é a prevenção da gravidez da mulher infectada. Na impossibilidade de se evitar essa gestação, está indicado o recurso à terapêutica anti-retrovírica a partir da 14ª semana e ao parto por cesareana

electiva, pois sabe-se a sua influência na redução significativa desse tipo de transmissão.

Estes objectivos devem ser desenvolvidos e aplicados na prevenção desta doença, mas de outras com mecanismos de transmissão idênticos. Por tal motivo, afigura-se-nos prioritário proteger adolescentes e jovens em idade escolar, desenvolvendo e investindo em programas de educação sexual e em outros que permitam a adopção de comportamentos saudáveis, isentos do risco de transmissão de doenças com grave repercussão na saúde do indivíduo.

A terminar, sublinhe-se que não compete só ao Estado o combate a esta pandemia nos seus múltiplos aspectos. É também relevante o contributo da sociedade civil na sua prevenção, no acompanhamento dos doentes e na luta contra a sua discriminação e segregação social.

Summary, conclusions, and final comment

The study "INFECTION BY THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS. THE EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS" includes the epidemiological and clinical evaluation of HIV infected patients. The study was conducted in the Infectious Diseases Department from 1985 to 1997 and included 1.445 patients, 97 (7%) of whom were infected with HIV-2. The epidemiological study included demographic data, evaluation of sexual behaviour, history of drug addiction and transfusions of blood and its derivatives, risk of acquisition of the infection by sexual partners, family or intimate companions, and by maternal transmission, and acquisition of HIV-2 infection by Caucasian Portuguese in Africa and Portugal.

The clinical aspects included the evolutionary study of the disease, the associated opportunistic infections and neoplasms, and the prevalence of other viral infections with identical transmission mechanisms.

The initial evaluation of the patients included the clinical history and the physical examination, with particular emphasis for the respiratory, digestive and genito-urinary tracts, central nervous system, cardiovascular system, lymphoid system, skin and mucous membranes.

The laboratory study included complete blood count, serum chemistry screen, serological and microbiological studies, imaging and endoscopic studies. The T CD4+ lymphocyte counts and the quantification of HIV-1 RNA in the blood by PCR were done. Whenever it was justified invasive technical procedures, namely lymph node aspirative puncture or biopsy, bone marrow puncture or biopsy and stereotactic brain biopsy were also performed.

The study highlights the following conclusions:

- The epidemic developed predominantly due to HIV-1, with an annual increase that reached a maximum of 64% in 1990; in the last year of the study an increase of 11% was registered, corresponding to six new cases a week.
- The evolution showed an increase of the number of new cases, that ranged from 8% in the first five years of the study, to 53% in the three years from 1995-97, with 767 new cases observed in that period, corresponding to a growth of 135%.

- HIV infection now constitutes the first cause of adult admission in the Infectious Diseases Department and it is also an important cause of prolonged hospitalisation and high mortality. The majority of the patients are male under the age of 30.
- HIV-1 infection featured alarmingly among drug addicts, where 914 (63%) cases were registered, although also occurring in heterosexuals, homosexual-bisexuals, and less frequently in transfused patients, which had a decreasing incidence.
- A salient feature is the occurrence in infected individuals' spouses in the absence of any other infection risk factor.
- The HIV-2 infection incidence had a slower progression, with a tendency toward stabilisation or regression, after a slight initial increase, and affected only transfused and heterosexual patients: in 1997 only three cases were registered, all haemophiliacs.
- No cases of HIV-2 infection were observed in drug addicts, in contrast with HIV-1 infection, which was highly prevalent in this risk population.
- The infection affected all age groups, although with greater prevalence in youth. While drug addicts and haemophiliacs were affected at younger ages, homosexuals were infected at more advanced ages.
- HIV-1 infection was more frequent in the 20-39 year-old age group with 1.127 (84%) cases in contrast with HIV-2 infection which occurred in later decades: 46 (47%) of these cases were 40 or more years old.
- Males were more affected, comprising 1.165 (81%) of the individuals. Distribution by sex was different regarding the type of the virus: 1.101 (82%) HIV-1 and 60 (62%) HIV-2 infected patients were male.
- The male/female relation was 4,5 in the HIV-1 infection and 1,6 in the HIV-2 infection.
- Distribution by sex was identical in heterosexuals and transfused patients.
- Drug addiction was responsible for most of the cases of infection (63%), followed by sexual transmission with 33%. Transfusions of blood or its derivatives were not a very frequent cause, contributing to just 4% of the cases.
- We emphasise the frequency of HIV-2 infection in Portuguese Caucasians and its relationship to transfusions of blood or its derivatives, or heterosexual transmission.

- In a significant number of individuals the transmission of the HIV-2 infection occurred through sexual relations with African females and subsequent transmission to their spouses after returning to Portugal.
- Most of the post-transfusional patients received blood in Africa or in Portugal from donors with risk behaviour in that continent.
- The relationship between Portugal and Western Africa could therefore constitute a focus of dissemination of HIV-2 not only in Europe but in other regions as well, which determines the need for the screening of the infection, whenever indicated.
- Tracing the HIV infection in relatives and intimate companions of the infected individuals revealed an important number of infected sexual partners (42%), with a different distribution rate: 45% in HIV-1 and 33% in the HIV-2 infection.
- No cases of HIV-2 maternal transmission were identified. All cases of vertical transmission were observed in children of HIV-1 infected mothers (14 out of 205 children screened).
- HIV infection presents a wide clinical spectrum, with asymptomatic and symptomatic periods, culminating in AIDS.
- The chronicity of the disease is accompanied by a persistent viral replication, with intensification during the primary infection and, later, in the symptomatic period, and by a slow and progressive immunological deterioration.
- The asymptomatic period is not accompanied by viral latency. In HIV-1 infection, the clinical latency phase usually lasts for 8-10 years, although it can be longer, and last for two or more decades in HIV-2 infection.
- Symptomatic infection occurs below a critical value of T CD4+ lymphocyte counts, predisposing the individual to opportunistic infections or neoplasms, which are frequently fatal.
- The infection develops in four clinical stages of variable duration: primary infection, asymptomatic infection, AIDS-related complex and AIDS, each one with particular immunological and virological features.
- Of the 1.445 cases studied, 743 (51%) had asymptomatic infection, 145 (10%) ARC and 557 (39%) AIDS.

- Clinical presentation of the disease was identical in HIV-1 and HIV-2 infections.
- Symptomatic primary infection is frequent, occurring as a mononucleosis like syndrome and as an acute febrile syndrome with or without rash, a common and suggestive feature of the disease.
- Symptomatic primary infection was identified in 60 patients, 54 infected by HIV-1 and six by HIV-2.
- Although the symptomatic primary infections were less common than that referred in the literature, the forms of clinical presentation were identical.
- Since most of our patients were drug addicts the reduced identification of cases of symptomatic primary infection can be understood, due to the similarities of manifestations due to drug effects or to abstinence syndrome, and because of the refusal of medical observation, which is usual in this population.
- At the end of the study, 145 (10%) patients had ARC: 134 were infected by HIV-1 and 11 by HIV-2.
- Oral candidiasis, observed in 124 (86%) patients, was the most frequent manifestation of this clinical stage of the disease, followed by herpes zoster with the involvement of multiple dermatomes.
- ARC was manifested in patients with T CD4+ lymphocyte counts between 200-500/mmc, with an average of 355/mmc; differences were not observed among the two virus types.
- Bacterial pneumonia, septicaemia and endocarditis were frequent infections in this phase of the disease, affecting mainly drug abusers, causing death in 15 (68%) of the 22 patients who died without having developed AIDS.
- AIDS is characterised by the occurrence of opportunistic infections and neoplasms.
- Bacteria, including *mycobacteria*, viruses, parasites and *fungi* can cause these infections.
- Usually they are a consequence of the reactivation of the endogenous microorganisms maintained in quiescent form by the immunological defence mechanisms.

- Their occurrence is intimately related to the type and intensity of the immunodeficiency, with a relationship between the opportunistic infection and the number of T CD4+ lymphocytes.
- Most of the opportunistic infections occur with T CD4+ lymphocyte counts under 200mmc.
- In the great majority of cases, these infections are not curable, and need a maintenance treatment for a lifetime, to prevent relapses which are usually more serious.
- Primary chemoprophylaxis of the main opportunistic infections has determined a significant reduction of their incidence and brought important benefits to the patient's quality of life.
- Recovery of the cellular immunity is crucial for the control of opportunistic infections.
- These infections are usually disseminated, have an atypical evolution and location, and are characterised by high microorganism density, allowing diagnosis through simple non-aggressive methods.
- Primary infections or those caused by new microorganisms can also appear, emphasising the knowledge of the risks of exposure and the importance of the counselling on prevention methods.
- Diagnosis of AIDS was coincident with the knowledge of the HIV infection in 224 (40%) patients: 202 infected by HIV-1 and 22 by HIV-2.
- Most of these cases were drug abusers with HIV-1 infection, or heterosexual or transfused patients with HIV-2 infection, often not aware of their previous contamination.
- HIV-1 was responsible for most AIDS cases - 516 (93%), while HIV-2 was responsible for 39 (7%).
- AIDS epidemic had an identical epidemiological pattern as the HIV infection: prevalence and expansion of HIV-1 infection and highest prevalence among drug addicts.

- Rapid progression to AIDS was observed in 25 patients, all of them were HIV-1 infected; the syndrome occurred after a 2-5 year period.
- Non-progressive disease was only registered in HIV-2 infection: in 10 patients the duration of the asymptomatic period ranged between 11 and 30 years.
- Some patients with HIV-2 infection died from non-related diseases, after a prolonged asymptomatic period.
- Tuberculosis was the main diagnostic manifestation of AIDS, followed by *P. carinii* pneumonia, oesophageal candidiasis, cerebral toxoplasmosis and cryptococcal meningitis.
- Other forms of presentation were less frequent, with reference to wasting syndrome, CMV disease, MAC mycobacteriosis, PML, *Salmonella* spp. sepsis, HIV encephalopathy, chronic cryptosporidiosis and isosporidiosis, recurring bacterial pneumonia and cerebral histoplasmosis.
- The high incidence of tuberculosis is emphasised and its predominant occurrence in drug addicts and in severe immunossupressed patients; nevertheless it may be observed in patients with higher levels of immunity than usually observed with other opportunistic diseases.
- The incidence of tuberculosis is worrisome as an increase of 50% in the last triennial period of the study was registered.
- This is a consequence of the high prevalence rate of tuberculosis in Portugal, and is worsened by the ineffectiveness of the national program against tuberculosis.
- We mention the frequency of extra-pulmonary forms of tuberculosis, with concomitant lung involvement, and the risk of transmission for the household contacts, health professionals and the community.
- The diagnosis of tuberculosis should therefore be considered in all patients infected by HIV.
- In spite of the reduced number of multi drug resistant cases of *M. tuberculosis* observed until now, the importance of the *Mycobacterium* identification and its sensibility determination are not to be minimised.

- It is worth pointing out the need for tuberculosis control measures in health institutions, of prescription and treatment under direct surveillance, of tracing contacts and of chemoprophylaxis.
- Pneumocystosis, a primary cause of AIDS in the beginning of the epidemic, is becoming less frequent, after the institution of prophylactic therapy. However, it still is an important opportunistic infection in patients unaware of their infection.
- Cerebral toxoplasmosis and meningeal cryptococosis were the most frequent CNS infections.
- The diagnosis of other CNS diseases were more difficult due to limitations in performing cerebral stereotactic biopsy and the lack of adequate microbiological and histological support.
- Other infections were also registered with mention to bacterial pneumonia, septicaemia and endocarditis, affecting predominantly drug abusers; in the last years we observed a progressive incidence.
- Still prominent is the high prevalence rate of infections with similar transmission mechanisms: hepatitis B in all the risk groups, hepatitis D and C in drug addicts.
- The importance of vaccination against hepatitis B in this population should therefore be considered.
- The neoplasms allowed the diagnosis of AIDS in 36 cases, Kaposi's sarcoma being the most frequent; most of these patients were homosexuals with severe immunodeficiency and concomitant opportunistic infections.
- Non Hodgkin's lymphomas were the most prevalent haematological neoplasms and characterised for its extra-nodal presentation, clinical aggressiveness and high mortality.
- Although not very frequent or not diagnosed in our patients, we draw attention to the importance of screening of cervical and anal neoplasms.
- The clinical manifestations in HIV-2 infected patients were identical to that of patients with HIV-1 infection; no significant differences in the incidence of opportunistic diseases were registered.

- 374 patients died (26%), 328 were infected by HIV-1 and 44 by HIV-2. Most of them (88%) had AIDS and an opportunistic infection was the principal cause of death.
- The survival of AIDS patients was longer in HIV-2 infected patients; these periods were 13 and 19 months in HIV-1 and in HIV-2 infection, respectively.

Final comment

Although with early therapeutic intervention it is possible to delay the progression of the HIV infection or the occurrence of AIDS associated diseases, most patients will develop late symptomatic disease and die.

The difficulties in discovering a cure or a vaccine has naturally created a feeling of frustration and defeat from the scientific and social point of view, to see an epidemic evolve in such an alarming way. Today, in spite of the great advances in the treatment of those infected, only the prevention of the infection through change of behaviour can stall the progression of this epidemic. So, an investment in this area is a priority while a vaccine or a curative treatment is not become aware.

Screening of the HIV infection should be done not only when there is a benefit to the patient or the contacts with exposure to the virus, but also in the benefit of public health. The need to screen donors of blood, semen and maternal milk, organs and tissues is therefore understood. In all other cases screening should be voluntary and justified by medical reasons or for reasons of epidemic surveillance. Anonymity and confidentiality should not be neglected and are integral parts of the procedure.

Confinement of HIV infection relies fundamentally on preventing the acquisition of infection. We know today the infection is acquired by routes well understood. Therefore it is possible to prevent contamination of the individual. A priority task of all health professionals is to inform and to educate individuals and society about the risk and prevention of HIV infection.

The best approach to the prevention of AIDS should be directed toward behaviour modification, a fundamental but imperfect strategy. Promoting knowledge of HIV risk behaviours through repeated information and education according to scientific, social and cultural knowledge of each individual is a priority. Recognising the value of sexual abstinence with infected partners or those at risk, sexual monogamy, the use of

condoms in sexual intercourse with HIV-infected people or those whose serological status is unknown, the use of disposable sterilised material and refusal to share intravenous drugs constitute effective ways of preventing HIV infection.

Screening of blood and its derivatives or other organic fluids, organ and tissue donations, strict adherence to infection control policy and universal precautions are te important measures to be implemented to prevent the infection.

According to vertical transmission, the only effective method is the prevention of pregnancy in infected women. However, when gestation was not avoided anti-retroviral therapy and elective caesarean is advised because it significantly reduces the risk of HIV transmission.

These goals should be developed and applied to the prevention of this disease as well as others with identical transmission mechanisms. So, the best way to protect adolescents and school age youth will be the development and the investment in sexual and others programs in schools to promote health behaviour and prevention of infections.

To conclude, we emphasise that it is not only incumbent on the State to fight against this pandemic in its multiple aspects. The contribution of civil society on prevention, treatment of patients and fighting against discrimination and social segregation are also important ways and means to obtain this goal.

Résumé, conclusions et commentaire final

Le travail "INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET CLINIQUES" a compris l'évaluation épidémiologique et clinique de l'infection par les deux virus, comparant toujours, dès que possible, ses diverses caractéristiques.

L'étude a été effectué au Service de Maladies Infectieuses de l'Hopital de S. João, à Porto, et a compris la période de 1985 à 1997, pendant laquelle 1.445 patients ont été observés, y compris 97 (7%) des infectés par le VIH-2.

L'étude épidémiologique a compris les donnés démographiques, l'évaluation du comportement sexuel, l'histoire sur la toxicomanie et les transfusions de sang et de ses dérivés, le risque de contamination de l'infection par les partenaires sexuels, les familiers ou les personnes intimes, et par transmission materno-fœtale, et la contamination de l'infection par le VIH-2 par des individus caucasiens de nationalité portugaise en Afrique ou au Portugal.

Les aspects cliniques ont compris l'étude évolutif de la maladie, des infections et des néoplasies opportunistes associées, et la prévalence d'autres infections virales avec des mécanismes de contagion identiques.

L'examen initial du patient a tenu compte de l'histoire clinique et de l'examen physique, attribuant particulière importance aux appareils et aux systèmes atteints plus fréquemment: l'appareil respiratoire, l'appareil digestif, le système nerveux central, l'appareil cardio-vasculaire, le système hemolymphopoiëtique, l'appareil génito-urinaire, la peau et les muqueuses.

L'étude subsidiaire a compris les études hématologiques, métaboliques, fonction hépatique, seroimmunologiques et microbiologiques de différents produits biologiques, examens d'image et études endoscopiques. Il faut préciser le comptage de lymphocytes T CD4+ et la quantification dans le sang de l'ARN du VIH-1 par PCR.

Dû à l'impossibilité d'établir le diagnostic par ces méthodes, ou tous les fois que la situation clinique le justifia, on a pris recours à des techniques invasives de diagnostic, nommément la ponction ganglionnaire aspiratoire, la ponction médullaire, les biopsies ganglionnaire, hépatique, osseuse et cérébrale.

L'étude a permis de mettre en évidence les conclusions suivantes:

- L'épidémie s'est développée fondamentalement aux dépens du VIH-1, avec une augmentation annuelle qui a atteint le maximum de 64% en 1990, pour se situer en 11% pendant la dernière année de l'étude, où environ six nouveaux cas par semaine ont été registrés.
- L'évolution a montré une augmentation du nombre de nouveaux cas, qui a changé de 8%, pendant le premier quinquennat de l'étude, à 53% dans le triennal de 1995-97; 767 nouveaux cas ont été observés dans cette période, correspondant à un accroissement de 135%.
- L'infection par le VIH est actuellement la principale cause d'internement d'adultes dans le Service de Maladies Infectieuses, surtout de patients du sexe masculin âgés de moins de 30 ans. Elle est aussi une cause importante d'internement prolongé et de mortalité élevée.
- L'infection par le VIH-1 a pris une proportion alarmante, particulièrement en ce qui concerne les toxicomanes, parmi lesquels ont été enregistrés 914 (63%) cas, se reflétant, tout de même, aussi en hétérosexuels, en homo-bisexuels et, moins fréquemment, en transfusés, à tendance régressive dans ce dernier cas.
- Nous remarquons encore l'occurrence en conjoints d'individus infectés, dans l'absence de tout autre risque de contagion.
- L'infection par le VIH-2 a eu une évolution plus lente, tendant pour la stabilisation ou même régression, après une discrète augmentation initiale. Elle atteignait fondamentalement les transfusés et les hétérosexuels: en 1997 nous n'avons enregistré que trois cas, tous en hémophiles.
- Dans cet étude, des cas d'infection par le VIH-2 en toxicomanes n'ont pas été observés, contrairement à ce qui est arrivé avec l'infection par le VIH-1, dominant dans cette population de risque.
- L'infection a atteint des groupes comprenant tous les âges, quoique prédominent les âges jeunes. Tandis que les toxicomanes et les hémophiles ont été affectés en âges inférieures, les homosexuels l'ont été en âges plus avancées.

- L'infection par le VIH-1 a été plus fréquente dans le groupe de 20-39 ans, avec 1.127 (84%) des cas, se reflétant l'infection par le VIH-2 dans le décennie suivant. 46 (47%) de ces patients étaient âgés de 40 ans ou plus.
- Le sexe masculin a été le plus atteint avec 1.165 (81%) d'individus, étant la distribution par sexe différente pour les deux types de virus: pour l'infection par le VIH-1, 1.101 (82%) des patients étaient du sexe masculin, tandis que pour l'infection par le VIH-2, 60 (62%) des patients appartenaient au sexe masculin.
- La relation sexe masculin/féminin a été, donc, de 4,5 pour l'infection par le VIH-1 et de 1,6 pour l'infection par le VIH-2.
- La distribution par sexe, selon le risque de transmission, a été pratiquement identique dans les hétérosexuels et dans les transfusés.
- La toxicomanie a été responsable par la majorité des cas d'infection (63%), suivie par le risque sexuel avec 33%. Les transfusions de sang ou de ses dérivés ont été une cause peu fréquente, contribuant seulement avec 4%.
- Nous faisons ressortir la fréquence de l'infection par le VIH-2 en caucasiens de nationalité portugaise, leur rapport avec les transfusions de sang ou de ses dérivés, ou avec la transmission hétérosexuelle.
- Nous avons mis en évidence le risque de contagion à travers les rapports sexuels avec africaines dans un nombre significatif d'individus et la transmission de VIH-2 aux conjoints, après retour au Portugal.
- Les transfusions de sang en Afrique, ou à partir de donneurs demeurant en ce continent, ont contribué à la majorité des cas post-transfusion.
- Les rapports entre le Portugal et l'Afrique Occidentale pourront ainsi constituer un foyer de dissémination du VIH-2 pas seulement en Europe, mais aussi dans d'autres régions, ce qui oblige à un dépistage systématique de cette infection, aussi bien de fois qu'il soit nécessaire.
- Le dépistage de l'infection par le VIH dans les familiers et dans ceux qui ont une relation intime avec les individus infectés a révélé un nombre important de partenaires sexuels infectés (42%) avec une distribution différente dans les deux virus: 45% dans le cas du VIH-1 et 33% dans le cas du VIH-2. Cependant, cette différence n'est pas significative en termes statistiques.

- Dans l'étude nous n'avons pas identifié des cas de transmission materno-fœtale associés au VIH-2. Les cas de transmission verticale n'ont été constatés que dans les enfants de mères infectées par le VIH-1, manifestés en 14 des 205 enfants auxquels le dépistage a été effectué.
- L'infection par le VIH présente un ample spectre clinique, évoluant de maladie asymptomatique à symptomatique, qui culmine dans le SIDA.
- La chronicité de la maladie est accompagnée de la réplication virale persistante, avec une intensification pendant la primo-infection et dans les phases symptomatiques, et une détérioration lente et progressive du système immunologique.
- La période asymptomatique de l'infection n'est pas suivie de latence virulente Dans l'infection par le VIH-1, cette phase de latence clinique a normalement la durée de 8-10 ans, quoiqu'elle puisse se prolonger, pouvant atteindre deux décennies ou plus dans l'infection par le VIH-2.
- L'infection symptomatique se manifeste à partir d'une valeur critique du taux de lymphocytes T CD4+, plaçant l'individu en risque d'occurrence d'infections ou de neoplasies opportunistes, fréquemment fatales.
- L'infection évolue en quatre stades cliniques de durée variable: infection primaire, infection asymptomatique, complexe rapporté au SIDA et SIDA, chacun avec des caractéristiques immunologiques et virulentes particulières.
- Des 1.445 patients étudiés, 743 (51%) étaient atteints d'une infection asymptomatique, 145 (10%) de CRS et 557 (39%) de SIDA.
- Les formes de présentation clinique de la maladie ont été identiques dans l'infection par le VIH-1 et dans l'infection par le VIH-2.
- La primo-infection symptomatique est fréquente, étant le syndrome mononucléosique et le syndrome fébrile aiguë et leurs formes plus communs; de noter que l'exanthème est une manifestation physique fréquente et suggestive de cette occurrence.
- Dans notre casuistique, l'infection primaire symptomatique a été identifiée en 60 patients, 54 infectés par le VIH-1 et six par le VIH-2.

- Bien que la primo-infection symptomatique ait été moins habituelle de ce qui est indiqué dans la littérature, les formes de présentation clinique ont été superposées.
- Comme la majorité de nos patients est toxicomane, l'identification réduite de cas de primo-infection symptomatique est compréhensible, par la similitude de ses manifestations avec ceux dues à la drogue ou à la syndrome d'abstinence et par le refus d'observation médicale, si habituelle dans cette population.
- A la fin de l'étude, 145 (10%) patients avaient des critères de maladie symptomatique caractéristique de CRS: 134 étaient infectés par le VIH-1 et 11 par le VIH-2.
- La candidose oral, observée en 124 (86%) de ces patients, a été la manifestation initiale plus fréquente de cette situation clinique, suivi par le herpès zoster atteignant plusieurs dermatomes.
- Le CRS s'est manifesté en patients avec lymphocytes T CD4+ entre 200-500/mmc, avec une moyenne de 355/mmc. Des différences entre les deux types de virus n'ont pas été observées.
- La pneumonie bactérienne, la sepsis et l'endocardite ont été des infections fréquentes dans ce stade de la maladie, atteignant, surtout, des toxicomanes. Elle a été la cause de la mort de 15 (68%) des 22 patients, décédés sans avoir développé le SIDA.
- Le SIDA se caractérise, fondamentalement, par l'occurrence d'infections et de neoplasies opportunistes.
- Ces infections peuvent être occasionnées par des bactéries, incluant des mycobactèries, des virus, des parasites et des fongus.
- Pour la plupart en résultent de la réactivation de micro-organismes endogènes, maintenus quiescents par les mécanismes de défense.
- Son occurrence est intimement liée au type et à l'intensité de l'immunodéficience, existant une liaison proche entre l'infection opportuniste et le nombre de lymphocytes T CD4+.

- En effet, les infections opportunistes arrivent habituellement au-dessous de 200 lymphocytes T CD4+/mmc.
- Pour la plupart, ces infections ne sont pas curables et peuvent nécessiter de traitement de contrôle permanent, pour empêcher les récidives, normalement plus graves.
- La chimioprophylaxie primaire des principales infections opportunistes a déterminé une réduction significative de son incidence et a apporté d'importants bénéfices à la qualité de vie des patients.
- La récupération de l'immunité cellulaire est cruciale pour le contrôle des infections opportunistes.
- Ces infections sont habituellement disséminées, leur évolution et leur localisation sont atypiques et se caractérisent par une densité élevée de micro-organismes, un facteur favorable au diagnostic à travers de méthodes simples, non agressifs.
- Infections primaires ou provoquées par de nouveaux micro-organismes peuvent aussi arriver. Il est important de connaître les risques d'exposition à ces agents et informer sur les formes de prévention.
- Le diagnostic du SIDA a été coïncident avec la connaissance de l'infection par le VIH en 224 (40%) des patients: 202 infectés par le VIH-1 et 22 par le VIH-2.
- Dans ces cas, la plupart des patients avec l'infection par le VIH-1 était toxicomane. Dans les patients infectés par le VIH-2 la transmission a été hétérosexuelle ou transfusionnelle et, souvent, non admise par l'individu.
- Le VIH-1 a été responsable par la plupart des cas de SIDA – 516 (93%), étant le VIH-2 responsable par 39 (7%).
- L'évolution de l'épidémie du SIDA a eu un modèle épidémiologique identique à celui de l'infection par le VIH: prédominance et expansion de l'infection par le VIH-1 et parmi les toxicomanes.
- Une évolution rapidement progressive vers le SIDA a été observée en 25 patients, tous infectés par le VIH-1. Le syndrome s'est manifesté après une période de 2-5 ans.

- Une évolution non progressive n'a été enregistrée que dans l'infection par le VIH-2: en 10 patients la durée de la période asymptomatique a changé entre 11 et 30 ans.
- Quelques patients avec infection par le VIH-2 ont décédé de maladies sans aucun rapport, avant la parution du syndrome et après une période asymptomatique prolongée.
- La tuberculose a été la principale manifestation diagnostic du SIDA, suivie par la pneumonie par *P. carinii*, par la candidose œsophagique, par la toxoplasmose cérébrale et par la méningite à cryptocoque.
- D'autres formes de présentation ont été moins fréquentes, comme le syndrome d'émaciation, la maladie cytomégalique, l'infection à mycobacterie par MAC, la LMP, la sepsis par *Salmonella* spp., l'encéphalopathie, la cryptosporidiose et l'isosporidiose chronique, la pneumonie bactérienne recourante et l'histoplasmose cérébrale.
- Nous remarquons l'incidence élevée de la tuberculose, une occurrence prédominante en toxicomanes et en phase de immunodepression marquante, quoique inférieure à celle observée en autres maladies opportunistes.
- L'évolution de la tuberculose est préoccupante, ayant été constatée une augmentation de 50% dans le dernier triennal de l'étude.
- Cette circonstance est une conséquence de la prévalence élevée de la tuberculose dans le pays, aggravée par le manque d'efficacité dans le plan de lutte contre cette maladie.
- Nous citons la fréquence des formes extra-pulmonaires de tuberculose, avec une atteinte pulmonaire concomitante, et le risque de contagion pour ceux qui vivent intimement avec les infectés, les professionnels de santé et la communauté.
- Le diagnostic de la tuberculose doit, donc, être considéré dans le traitement de tous les patients infectés par le VIH.
- Quoique l'observation de cas de multi-résistence du *M. tuberculosis* aux antituberculeux ait été réduite, nous ne devons pas négliger l'importance de l'identification de la mycobactèrie et de sa sensibilité thérapeutique.

- Il faut mettre en évidence le besoin de mesures par le contrôle de la tuberculose dans les Institutions de Santé, de la prescription du traitement sous vigilance directe, du dépistage des personnes plus proches et de la chimioprophilaxie.
- La pneumocystose, première cause du SIDA depuis l'origine de l'épidémie, est devenue moins fréquente, grâce à l'institution de la prophylaxie médicamenteuse. Cependant, elle continue à être une cause importante en patients qui ignorent sa séropositivité.
- Les infections du SNC ont été dominées par la toxoplasmose cérébrale et par la cryptococcose méningée, des entités de diagnostic plus facile.
- Les difficultés de diagnostic d'autres pathologies du SNC résultent des problèmes inhérents à la réalisation de la biopsie cérébrale stéréotaxique, et du manque d'appui microbiologique et cytohistologique efficace.
- D'autres infections ont été également enregistrées, saillant la pneumonie bactérienne, la septicémie et l'endocardite, atteignant surtout des toxicomanes et ayant une incidence progressive dans les dernières années.
- Il faut relever encore la prévalence élevée d'infections avec des mécanismes de transmission identique: hépatite B en tous les groupes de risque, hépatite D et C en toxicomanes.
- L'importance de la vaccination contre l'hépatite B dans ces patients doit, donc, être envisagée.
- Les neoplasies ont permis le diagnostic du SIDA en 36 cas, étant le sarcome de Kaposi la plus fréquente. Ceci a occurré surtout en patients homosexuels, avec une grave immunodepression et associée à des infections opportunistes.
- En ce qui concerne les autres neoplasies, nous avons noté une prédominance des neoplasies hématologiques, en particulier des lymphomes non hodgkiniens, avec présentation extra-nodal, agressivité clinique et mortalité élevée.
- Quoique peu fréquents ou non diagnostiqués, l'importance du dépistage systématique des carcinomes du col de l'utérus et anal est très important.

- Les manifestations cliniques dans les patients infectés par le VIH-2 ont été identiques à celles des patients avec infection par le VIH-1, sans différences significatives dans l'incidence des maladies opportunistes.
- 374 (26%) des patients sont décédés: 328 infectés par le VIH-1 et 44 par le VIH-2. La plupart (88%) avait SIDA, étant une infection opportuniste la principale cause de leur mort.
- La survie moyenne, après le diagnostic du SIDA, a été supérieure dans les patients avec l'infection par le VIH-2, étant de 13 mois dans l'infection par le VIH-1 et de 19 mois dans l'infection par le VIH-2.

Commentaire final

Bien qu'une intervention thérapeutique précoce puisse retarder la progression de l'infection par le VIH ou la manifestation de complications déterminantes du SIDA, la plupart des individus infectés développera la maladie terminale.

Les difficultés pour découvrir un traitement étiotropique curatif et une vaccine ont créée naturellement un sentiment de frustration et de défaite du point de vue scientifique et social en constatant une évolution si alarmante d'une épidémie. Aujourd'hui, malgré les grands succès dans la thérapeutique de ces patients, seule la prévention de l'infection par le biais d'une change de comportements pourra éviter la progression de l'épidémie. Ainsi, on présuppose comme fondamentale un investissement prioritaire dans ce secteur, alors qu'une vaccine ou un traitement curatif ne sont pas découverts.

Le dépistage de l'infection par le VIH devra être effectué s'il bénéficie le patient ou les contacts avec risque d'exposition au virus, mais aussi s'il y a intérêt pour la Santé Publique. Il faut absolument réaliser ce dépistage aux donneurs de sang, de tissus, d'organes, d'autres liquides organiques, y inclus de sperme et de lait maternel. En ce qui concerne tous les autres cas, leur réalisation doit être volontaire et justifiée par des motifs médicaux ou des raisons de vigilance épidémiologique. L'anonymat et la confidentialité devront être respectés et faire partie intégrante de cette conduite.

La contention de l'infection par le VIH est fondée fondamentalement dans la prévention de sa contamination. Actuellement, nous savons que l'infection est

contractée par des voies parfaitement connues étant, donc, possible de prévenir la contamination. De cette façon, la tâche prioritaire de quelque professionnel de santé est informer et éduquer l'individu et la société pour les mécanismes de transmission et de prévention.

La meilleure attitude pour la prévention du SIDA doit s'orienter vers la modification des comportements, une stratégie fondamental mais imparfaite. La promotion de la modification du comportement à travers une information répétée et une éducation, adéquate et convenable à chaque individu, est prioritaire, car on reconnaît que l'abstinence sexuelle avec le partenaire infecté ou de risque, le comportement sexuel monogamique, l'utilisation de préservatif, masculin ou féminin, dans les rapports sexuels avec des personnes infectées desquelles on ne connaît pas l'état sérologique, le refus en partager drogues par voie intraveineuse, l'utilisation de matériel à usage unique, stérilisé ou désinfecté, par les toxicomanes, ne recourant jamais au partage de ce matériel, constituent les formes les plus efficaces pour prévenir l'infection.

Aussi, le dépistage rigoureux de tous les produits sanguins et tissus, et l'adhésion aux mesures de contrôle de l'infection et aux précautions universelles sont des règles essentielles et absolument nécessaires, qui doivent être implementées pour atteindre cet objectif.

En ce qui concerne la transmission verticale, le seul méthode efficace est la prévention de la grossesse de la femme infectée. Cependant, dans les situations où la gestation n'a pas été évitée, le recours à la thérapeutique anti-retrovirale à partir de la 14e semaine et à la césarienne est indiqué car il réduit beaucoup ce type de transmission.

Ces objectifs doivent être développés et appliqués dans la prévention de cette maladie et d'autres avec mécanismes de transmission identiques. Ainsi, la meilleure option pour protéger les adolescents et les jeunes en âge scolaire sera développer et investir en programmes d'éducation sexuelle et d'autres qui puissent empêcher la transmission de maladies contagieuses.

Pour conclure, il faut souligner que l'État ne doit pas être le seul responsable pour combattre cette pandémie dans ces plusieurs aspects. La contribution de la société civile dans sa prévention est aussi relevante, ainsi que dans le suivi des patients et dans la lutte contre leur discrimination et ségrégation sociale.

Bibliografia

1. Abrams DI, Lewis BJ, Beckstead JH, et al. Persistent diffuse lymphadenopathy in homosexual men: endpoint or prodrome? Ann Intern Med 1984; 100:801-8

2. Abreu C, Mocho L, Tavares AP, Santos ML, Oliveira M, Gandra M, Marques R, Gomes MH, Mota-Miranda A. Leishmaníase visceral em doentes com infecção pelo VIH. III Congresso Nacional Sobre SIDA. Maia, Maio 1997; Abstarct C 43

3. Agut H. Virologie médicale et infection à VIH. In: Girard PM, Katlama C, Pialoux G. SIDA - Édition 1998. Doin éditeurs - Paris. 1998; 11-20

4. Alcabes P, Muñoz A, Vlahov D, et al. Incubation period of human immunodeficiency disease. Epidemiol Rev 1993; 15:303-18

5. Alter HJ, Epstein JS, Swenson SG, et al, and the HIV-antigen study group. Prevalence of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen in U. S. blood donors - an assessment of the efficacy of testing in donor screening. N Engl J Med 1990; 323:1312-7

6. Ambinder RF. Cancer in AIDS. Current Opinion in Oncology 1995; 7:427-8

7. Ameisen JC, Capron A. Cell dysfunction and depletion in AIDS: the programmed cell death hypothesis. Immunol Today 1991; 12:102-5

8. Ancelle-Park R. European AIDS case definition. Lancet 1992; 339:671

9. Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition. Lancet 1993; 341:441

10. Anderson RE, Lang W, Shiboski S, et al. Use of ß2-microglobulin level and CD4 lymphocyte count to predict development of acquired immunodeficiency syndrome in persons with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1990; 150:73-7

11. Anonymous. HIV-2 in Perspective. Lancet 1988; 1:1027-8

12. Baba TW, Koch J, Mittler ES, et al. Mucosal infection of neonatal rhesus monkey with cell-free SIV. AIDS Res Human Retrovirus 1994; 10:351-7

13. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature 1989; 338:251-3

14. Bacellar H, Munoz A, Miller EN, et al. Temporal trends in the incidence of HIV-1 related neurologic diseases: multicenter AIDS cohort study, 1985-1992. Neurology 1994; 44:1892-900

15. Backé E, Unger M, Jimenez G, et al. Fetal organs infected by HIV-1. AIDS 1993; 7:896-7

16. Barré-Sinoussi E, Montagnier L, Dauguet C, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220:868-70

17. Barré-Sinoussi F. Virologie fondamentale de l'infection VIH. In: Girard PM, Kartlama C, Pialoux G. SIDA 1998. Doin éditeurs - Paris. 1998; 1:3-10

18. Bartlett JG, Belitsos PC, Sears CL. AIDS enteropathy. Clin Infect Dis 1992; 15:726-35

19. Belshe RB, Clements ML, Keefer MC, et al. Interpreting HIV serodiagnostic test results in the 1990s: social risks of HIV vaccine studies in uninfected volunteers. Ann Intern Med 1994; 121:584-9

20. Berger EA, Doms RW, Fenyö EM, et al. A new classification for HIV-1. Nature 1998; 391: 240

21. Berger JR, Levy RM. The neurologic complications of human immunodeficiency virus infection. Med Clin North America 1993; 77 (1):1-23

22. Bergin CJ, Wirth RL, Berry GJ, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: CT and HRCT observations. J Comput Assist Tomogr 1990; 14:756-9

23. Berrey MM, Shea T. Oral sex and HIV transmission. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997; 14:475

24. Blanche S, Rouzioux C, Moscato MG, et al. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type I. N Engl J Med 1989; 320:1643-8

25. Blattner W, Gallo RC, Temin HM. HIV causes AIDS. Science 1988; 241:515-6

26. Boardman LA, Peipert JF, Cooper AS, et al. Cytologic-histologic discrepancy in human immunodeficiency virus-positive women referred to a colposcopy clinic. Obstet Gynecol 1994; 84:1016-20

27. Bolognesi DP. HIV Antibodies and vaccine design. AIDS 1989; 3:Suppl 1:S111-8

28. Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1991; 151:1567-72

29. Bottles K, McPhaul LW, Volberding P. Fine-needle aspiration biopsy of patients with the acquired immunodeficency syndrome (AIDS): experience in an outpatient clinic. Ann Intern Med 1988; 108:42-5

30. Boyer PJ, Dillon M, Navaie M, et al. Factors preditive of maternal-fetal transmission of HIV-1. JAMA 1994; 271:1925-30

31. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, et al. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. N Engl J Med 1992; 327:1246-7

32. Bryson YJ, Pang S, Wei LS, et al. Clearence of HIV infection in a perinatally infected infant. N Engl J Med 1995; 332:833-8

33. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, et al. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. AIDS 1994; 8:1123-8

34. Burcham J, Marmor M, Dubin N, et al. CD% is the best predictor of development of AIDS in a cohort of HIV-infected homosexual men. AIDS 1991; 5:365-72

35. Burgard M, Mayaux M-J, Blanche S, et al. The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. N Engl J Med 1992; 327:1192-7

36. Burke DS, Brundage JF, Redfield RR, et al. Measurement of the false positive rate in a screening program for human immunodeficiency virus infections. N Engl J Med 1988; 319:961-4

37. Burke DS, McCutchan FE. Global distribution of human immunodeficiency virus-1 clades. In: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Philadelphia: JB Lippincott 1992; 119-26

38. Busch MP, Elbe BE, Khayam-Bashi H, et al. Evaluation of screened blood donations for human immunodeficiency virus type 1 infection by culture and DNA amplification of pooled cells. N Engl J Med 1991; 325:1-5

39. Busch MP, Lee LLL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissues donors. Transfusion 1995; 35:91-7

40. Calabrese LH, Proffitt MR, Levin KH, et al. Acute infection with human immunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuritis and an exanthematous rash. Ann Intern Med 1987; 107:849-51

41. Cao Y, Ho DD, Todd J, et al. Clinical evaluation of branched DNA signal amplification for quantifying HIV type 1 in human plasma. AIDS Res Hum Retrovirus 1995; 11:353-61

42. Cao Y, Qin L, Zhang L, et al. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1995; 332:201-8

43. Cardoso JS, Mota-Miranda A, Cruz A, Gomes MH, et al. Dysrhytmic profile of human immunodeficiency virus infected patients. Intern J Cardiol 1995; 49:249-55

44. Cardoso JS, Mota-Miranda A, Moura B, et al. Cardiac morbidity in the human immunodeficiency virus infection. Rev Port Cardiol 1994; 13(12):901-11

45. Cardoso JS, Moura B, Ferreira A, Martins L, Bravo-Faria D, Mota-Miranda A, et al. Predictors of myocardial dysfunction in human immunodeficiency virus infected patients. J Card Failure 1998; 4(1):19-26

46. Cardoso JS, Moura B, Martins L, Mota-Miranda A, et al. Left ventricular dysfunction in the human immunodeficiency virus infected patients. Intern J Cardiol 1998; 63:37-45

47. Cardoso JS, Moura B, Martins L, Mota-Miranda A, et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. Chest 1999; 115:418-22

48. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society - USA Panel. JAMA 1997; 277:1962-9

49. Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1992; 117:106-11

50. Carson JL, Russell LB, Taragin MI, et al. The risks of blood transfusion: the relative influence of acquired immunodeficiency syndrome and non-A, non-B hepatitis. Am J Med 1992; 92:45-52

51. Catherine Peckham, Diana Gibb. Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1995; 333:298-302

52. Cavaco-Silva P, Taveira N, Lourenço MH, Santos-Ferreira MO, et al. Vertical transmission of HIV-2 (Letter). 1997; 349:177-8

53. Cavert W, Notermans QW, Staskus K, et al. Kinetics of response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. Science 1997; 276:960-4

54. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance of definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1993; 41 (RR-17):1-19

55. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revision of the European AIDS surveillance case definition. AIDS surveillance in Europe, Quartly Report, 1993; 37:23-28

56. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43 (RR-12):1-10

57. Centers for Disease Control and Prevention. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenophaty-associated virus infections. MMWR 1986; 35:334-9

58. Centers for Disease Control and Prevention. Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. MMWR 1987;36:225-30; 235

59. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR 1989; 38 (Suppl 5):1-9

60. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the performance of CD4 T-cell determinations in persons with human immunodeficiency virus infection. MMWR 1992; 41(RR-8):1-17

61. Centers for Disease Control and Prevention. Identification of HIV-1 group O infection - Los Angeles County, California, 1996. MMWR 1996; 45:561-5

62. Centers for Disease Control and Prevention. Persistent lack of detectable HIV-1 antibody in a person with HIV infection - Utah, 1995. MMWR 1996; 45:181-5

63. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional Public Health Service Inter-agency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1985; 34:1-5

64. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for HIV testing services for inpatients and outpatients in acute-care hospital settings. MMWR 1993; 42 (RR-2):1-17

65. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. MMWR 1985; 34:373-5

66. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987; 36 (Suppl 1):3S-14S

67. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Public Health Service recommendations for human immunodeficiency virus counseling and voluntary testing for pregnant women. MMWR 1995; 44 (RR-7):1-15

68. Centers for Disease Control and Prevention. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - United States. MMWR 1982; 31:507-14

69. Centers for Disease Control and Prevention. Update: serologic testing for HIV-1 antibody - United States, 1988 and 1989. MMWR 1990; 39:380-3

70. Centers for Disease Control and Prevention. Update: serologic testing for antibodies to human immunodeficiency virus. MMWR 1988; 36:833-40

71. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis* pneumonia among homosexual men - New York and California. MMWR 1981; 30:305-8

72. Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumocystis* pneumonia - Los Angeles. MMWR 1981; 30:250-2

73. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. MMWR 1987; 36 (suppl 2S):1S-18S

74. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infection with T-lymphotrophic virus type III/lymphoadenopathy-associated virus during invasive procedures. MMWR 1986; 35:221-3

75. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infection with T-lymphotrophic virus type III/lymphoadenopathy-associated virus in the workplace. MMWR 1985; 34 681-6, 691-5

76. Centers for Disease Control and Prevention. Update on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - United States. MMWR 1982; 31:507-14

77. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Universal precautions for preventions of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogenes in health-care settings. MMWR 1988; 37:377-82;387-8

78. Centers for Disease Control and Prevention. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. MMWR 1994; 43:285-7

79. Chaisson RE, Keruly J, Richman DD, et al. *Pneumocystis* prophylaxis and survival in patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. Arch Intern Med 1992; 152:2009-13

80. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. N Engl J Med 1995; 333:751-6

81. Chamberland M, Conley L, Bush T, et al. Health care workers with AIDS. National surveillance update. JAMA 1991; 266:3459-66

82. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of Herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi sarcoma. Science 1994; 266:1865-9

83. Chin J: Keynote address. Seventh International Congress on AIDS, Florence, 1991, June 17

84. Chowdhury IH, Munakata T, Koyanagi Y, et al. Mycoplasma can enhance HIV replication in vitro: a possible cofactor responsible for the progression of AIDS: Biochem Biophys Res Commun 1990; 170:1365-70

85. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. Nature 1997; 387:183-8

86. Chun TW, Finzi D, Margolick J, et al. In vivo fate of HIV-1 infected T cells: quantitative analysis of the transition to stable latency. Nature Medicine 1995; 1:1284-90, et al. Nature Medicine 1995; 1:1284

87. Cila G, Perez TE, Furundarena JR, et al. Esophageal candidiasis and immunodeficiency associated with acute HIV infection. AIDS 1988;2:399-407

88. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. AIDS 1997; 11:1-17

89. Clarck SJ, Saag MS Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. N Engl J Med 1991; 324:954-60

90. Clark SJ, Shaw GM. The acute retroviral syndrome and the pathogenesis of HIV-1 infection. Semin Immunol 1993; 5:149-55

91. Clavel F, Guétard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from west african patients with AIDS. Science 1986; 233:343-6

92. Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in west Africa. N Engl J Med 1987; 316:1180-5

93. Clavel F. HIV-2, the west african AIDS virus. AIDS 1987; 1:135-40

94. Clerici M, Sison AV, Berzofsky JA, et al. Cellular immune factors associated with mother to infant transmission of HIV. AIDS 1993; 7:1427-33

95. Coffin J, Levy JA, et al. What to call the AIDS virus. Nature 1986; 321:10

96. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic, variation, pathogenesis, and therapy. Science 1995; 267:483-9

97. Cohen OJ, Fauci AS. Transmission of multidrug-resistant human immunodeficiency virus - the wake-up call. N Engl J Med 1998; 339:341-3

98. Coleman DL, Dodeck PM, Golden JA, et al. Correlation between serial pulmonary function tests and fiberoptic bronchoscopy in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immune deficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1984; 129:491-3

99. Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA. A SIDA no mundo: a situação em 1994. Documento 81/1994; 16-31

100. Comissão Nacional de Luta contra a SIDA. Pesquisa de anticorpos para o vírus da imunodeficiência humana em dádivas de sangue. Base de dados europeia. Documento 90/1995; 59-63

101. Comissão Nacional de Luta contra a SIDA. SIDA: a situação em Portugal a 31 de Dezembro de 1997. Documento 107/1997; 1-30

102. Comissão Nacional de Luta contra a SIDA. SIDA: a situação em Portugal a 30 de Junho de 1998. Documento 109/1998; 1-33

103. Conley LJ, Holmberg SD. Transmission of AIDS from blood screened negative for antibody to the human immunodeficiency virus (Letter). N Engl J Med 1992; 326:1499-500

104. Connolly GM, Hawkins D, Harcourt-Webster JN, et al. Oesophageal symptoms, their causes, treatment, and prognosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Gut 1989; 30:1033-9

105. Connoly GM, Forbes A, Gleeson JA, et al. Investigation of upper gastrointestinal symptoms in patients with AIDS. AIDS 1989; 3:453-6

106. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331:1173-80

107. Connor RI, Ho DD. Etiology of AIDS: biology of human retrovirus. In: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Philadelphia: JB Lippincott 1992; 13-38

108. Consortium for Retrovirus Serology Standardization. Serological diagnosis of human immunodeficiency virus by western blot testing. JAMA 1988; 260:674-9

109. Conti M. Prevalence and risk of progression of genital intraepithelial neoplasias in women with human immunodeficiency virus infection. Obstet Gynecol Res 1991; 3:283-7

110. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet 1985; 1:537-40

111. Current Trends. Update: HIV-2 infection - United States. MMWR 1989; 38:573-81

112. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viraemia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 Infection. N Engl J Med 1991; 324:961-4

113. Dalgleish AG, Wilson S, Gompels M, et al. T-cell receptor variable gene products and early HIV-1 infection. Lancet 1992; 339:824-8

114. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted disease, and the incidence of anal cancer. N england J Med 1987; 317:973-7

115. Davis SD, Henschke CI, Chamides BK, et al. Intrathoracic Kaposi sarcoma in AIDS patients: radiographic-pathologic correlation. Radiology 1987; 495-500

116. DeAngelis L, Wong E, Rosenblum M, et al. Epstein-Barr virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Cancer 1992; 70:1607-11

117. Department of Health and Human Services. Panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 1997, November 5

118. Despacho 11/1986 do Ministério da Saúde, in DR 102, II Série, de 5 de Maio de 1986

119. Despacho 12/1986 do Ministério da Saúde, in DR 102, II Série, de 5 de Maio de 1986

120. Despacho 31/1989 do Ministério da Saúde, in DR 196, II Série, de 26 de Agosto de 1989

121. Documento 103/1997 da Comissão Nacional de Luta contra a SIDA

122. Documento 104/1997 da Comissão Nacional de Luta contra a SIDA

123. Documento 107/1997 da Comissão Nacional de Luta contra a SIDA

124. Dodd CL, Greenspan D, Katz MH, et al. Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembraneous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. AIDS 1991; 5:1339-43

125. Donahue JG, Nelson KE, Muñoz A, et al. Transmission of HIV by transfusion of screened blood. N Engl J Med 1990; 323:1709

126. Dondero TJ, Hu DL, George JR. HIV-1 variants: yet another challenge to public health. Lancet 1994; 344:1376

127. Doussin P, Moudoub Y, Laurent C, et al. Comparision of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission in the French prospective cohort. The HIV infection in newborns French collaborative study group. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:502-6

128. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine Receptor CC-CKR-5. Nature 1996; 381:667-73

129. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breast feeding. Lancet 1992; 340:585-8

130. DuPont HL, Marshall GD. HIV-associated diarrhoea and wasting. Lancet 1995; 346:352-56

131. Duvall E, Wylie AH. Death and the cell. Immunol Today 1986; 7:115-9

132. Easterbrook PJ, Emani J, Moyle G, et al. Progressive CD4 cell depletion and death in zidovudine-treated patients. J AIDS 1993; 6:927-9

133. El-Sadr W, Oleske JM, Agins BD, et al. Evaluation and management of early HIV infection: clinical practice guideline no. 7. Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Washington DC. 1994; 60-5

134. Embretson J, Zupanicic M, Ribas J, et al. Massive covert infection of helper T-lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. Nature 1993; 362:359-62

135. Erice A, Mayers DL, Strike DS, et al. Primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1993; 328:1163-5

136. Errante D, Zagonel V, Vaccher E, et al. Hodgkin's disease in patients with HIV infection and in the general population: comparison of clinicopathological features and survival. Ann Oncol 1994; 2:37-40

137. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. Lancet 1992; 339:1007-12

138. European Collaborative Study: Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. Lancet 1994; 343:1464-7

139. Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1990; 332:166-72

140. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. JAMA 1992; 267:1798-805

141. Farzadegan H, Vlahov D, Solomon L, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 infection by polymerase chain reaction in a cohort of seronegative intravenous drug users. J Infect Dis 1993;168:327-31

142. Fauci AS, Lane HC. Human immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. KJ Isselbacher; 13th Edition, McGraw-Hill, Inc. 1994; 1556-617

143. Fauci AS. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med 1991; 114:678-93

144. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. Science 1988; 239:617-22

145. Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiology cohorts. AIDS 1991; 5:519-25

146. Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. J Acquir Defic Syndr 1990; 3:896-903

147. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. Science 1996; 272:872-7

148. Figueiredo P, Serrão MR, Mota-Miranda A, et al. Biopsia aspirativa ganglionar. Arquivos de Medicina 1998; 12 (5):276-8

149. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. Ann Intern Med 1993; 119:1093-104

150. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987; 317:185-91

151. Foreman KE, Friborg Jr J, Kong WP, et al. Propagation of a human Herpesvirus from a AIDS-associated Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 1997; 336:163-71

152. Fox CH, Tenner-Racz K, Racz P, et al. Lymphoid germinal centers are reservoirs of human immunodeficieency virus type 1 RNA. J Infect Dis 1991; 164:1051-7

153. Fox R, Eldred LJ, Fuchs EJ, et al. Clinical manifestations of acute infection with human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. AIDS 1987; 1:35-8

154. Frager DH, Wolf EL, Competiello LS, et al. Squamous cell carcinoma of the esophagus in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Gastrointest Radiol 1988; 13:358-60

155. Frankel SS, Wenig BM, Burke AP, et al. Replication of HIV-1 in dendritic cell-derived syncytia at the mucosal surface of the adenoid. Science 1996; 272:115-7

156. Friedland GH, Klein RS: Transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987; 317:1125-35

157. Friedland GH, Saltzman BR, Rogers MF, et al. Lack of transmission of HTLV-III/LAV infection to household contacts of patients with AIDS or AIDS-related with oral candidiasis. N Engl J Med 1986; 314:344-9

158. Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome: endoscopic and autopsy findings. Gastroenterology 1985; 89:102-8

159. Friedman SL. Gastrointestinal and hepatobiliar neoplasms in AIDS. Gastroenterol Clin North Am 1988; 17:465-86

160. Friedman-Kein A, Laubenstein L, Marmor M, et al. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia among homosexual men-New York City and California. MMWR 1981; 30:305-8

161. Fruchter RG, Maiman M, Sillman FH, et al. Characteristics of cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:531-7

162. Galai N, Vlahov D, Margolick JB, et al. Changes in markers of disease progression in HIV-1 seroconverters: a comparison between cohorts of injecting drug users and homosexual men. J AIDS 1995; 8:66-74

163. Gallo R, Fauci A. The human retrovirus. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. McGraw-Hill, Inc 1994; 808-14

164. Gallo RC and Montagnier L. AIDS in 1988. Scientific American 1988; 259:41-8

165. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984; 224:500-3

166. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan Troglodytes Troglodytes. Nature 1999; 397:436-41

167. Gao F, Yen L, White AT, et al. Human infection by genetically diverse SIV_{SM}-related HIV-2 in West Africa. Nature 1992; 495-9

168. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated *Herpesvirus*-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 1996; 335:233-41

169. Garry RF. Potential mechanisms for the cytophatic properties of HIV. AIDS 1989; 3:683-94

170. Gerberding JL and Henderson DK. Management of occupational exposures to bloodborne pathogens: hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1992; 14:1179-85

171. Gerberding JL, Sande MA. Acquired immunodeficiency syndrome. In: Internal Medicine. Jay H. Stein; 4th Edition, Mosby 1994; 1970-9

172. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I with tropical spastic paralysis. Lancet 1985; 2:407-9

173. Gill PS, Akil B, Colletti P, et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma: clinical findings and results of therapy. Am J Med 1989; 87:57-61

174. Goedert JJ, Kedes DH, Ganem D. Antibodies to human *Herpesvirus* 8 in women and infants born in Haiti and the USA. Lancet 1997; 349:1368

175. Gold JWM. The diagnosis and management of HIV infection. Med Clin North Am 1996; 80

(6):1283-307

176. Goldberg DJ, Green ST; Kennedy DH, et al. HIV and orogenital transmission. Lancet 1988; 2:1363

177. Golding H, Robey FA, Gates FT III, et al. Identification of homologous regions in human immunodeficiency virus I gp41 and human MHC class II β 1 domain. monoclonal antibodies against the gp41-derived peptide and patients' sera react with native HLA class II antigens, suggesting a role for autoimmunity in the pathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. J Exp Med 1988; 167:914-23

178. Golding H, Shearer GM, Hillman K, et al. Common epitope in human immunodeficiency virus (HIV) I-GP41 and HLA class II elicits immunosupressive autoantibodies capable of contributing to immune dysfunction in HIV I-infected individuals. J Clin Invest 1989; 83:1430-5

179. Gomes MH, Cardoso F, Serrão MR, Santos ML, Marques R, Mota-Miranda A. SIDA: manifestação diagnóstica e grau de imunossupressão. III Congresso Nacional Sobre SIDA. Maia, Maio 1997; Abstract C 61

180. Gomes MH, Marques R, Santos ML, Aguiar Nogueira J, Serrão MR, Figueiredo P, Abreu C, Mota-Miranda A. Doença VIH não progressiva. III Congresso Nacional Sobre SIDA. Maia, Maio 1997; Abstract A 9

181. Gomes MH, Marques R, Serrão R, Baldaia V, Tavares AP, Abreu C, Mota-Miranda A. Tuberculosis in AIDS patients. Drug susceptibilities of *M. tuberculosis*. 19th Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology (ESM - 98). Lisboa, July 1998; Abstract

182. Gomes MH, Mota Miranda A, Serrão MR, et al. Prevalência da infecção pelo HBV, HDV e HCV em doentes infectados pelo HIV. 2° Congresso Nacional de Doenças Infecciosas. Póvoa de Varzim, Outubro 1993; Abstract C 05

183. Goodgame RW. Gastrointestinal *Cytomegalovirus* disease. Ann Intern Med 1993; 119:924-35

184. Gottlieb MS, Schroff R, Schnker HM, et al.: *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981; 305:1425-31

185. Graham N, Zeger SL, Park LP, et al. The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 326:1037-42

186. Graziosi C, Pantaleo G, Kotler DP, Fauci AS. Dissociation between HIV expression in peripheral blood versus lymphoid organs of the same patients. Clin Res 1992; 40:333A

187. Greene WC: AIDS and the immune system. Scientific American 1993; 269 (3):98-105

188. Greenspan D, Greenspan JS, Hearst NG, et al. Relation of oral hairy leukoplakia to infection with human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. J Infect Dis 1987; 155:475-81

189. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, et al. Replication of *Epstein-Barr* virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS-associated lesion. N Engl J Med 1985; 313:1564-71

190. Griffin DE, Wesselingh SL, McArthur JC. Elevated central nervous system prostaglandins in human immunodeficiency virus-associated dementia. Ann Neurol 1994; 35:592-7

191. Grossman ME, Stevens AW, Cohen PR. Herpetic geometric glossitis. N Engl J Med 1993; 329:1859-60

192. Groux H, Torpier G, Montë D, et al. Activation-induced death by apoptosis in CD4+ T cells from human immunodeficiency virus-infected asymptomatic individuals. J Exp Med 1992; 175:331-40

193. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. N Engl J Med 1992; 327:329-37

194. Guarner J, Del Rio C, Carr D, et al. Non-Hodgkin lymphoma in patients with human immunodeficiency virus infection: presence of *Epstein-Barr* virus by in situ hybridization, clinical presentation and follow-up. Cancer 1991; 68:2460-5

195. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. Lancet 1996; 348:176-9

196. Habeshaw JA, Dalgleish AG, Bountiff L, et al. AIDS pathogenesis: HIV envelope and its interaction with cell proteins. Immunol Today 1990; 11:418-25

197. Hagberg L, Malmvall BE, Svennerholm L, et al. Guillain-Barré syndrome as an early manifestation of HIV central system infection. Scand J Infect Dis 1986; 18:591-2

198. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. N Engl J Med 1992; 327:1842-8

199. Harnly ME, Swan SH, Holly EA; et al. Temporal trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma and selected malignancies in a population with a high incidence of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Am J Epidemiol 1988; 128:261-7

200. Harper ME, Marselle LM, Gallo RC, Wong-Staal F. Detection of lymphocytes expressing human T-lymphotropic virus Type III in lymph nodes and peripheral blood from infected individuals by in situ hybridization. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:772-6

201. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians and the Infectious Diseases Society of America. The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and infection with the human immunodeficiency virus (HIV). Ann Intern Med 1988; 108:160-69

202. Health Studies Branch, Center for International Research. U. S. Bureau of the Census. Recent HIV seroprevalence levels by country - March 1990. Research Notes no.1, May 1990

203. Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. N Engl J Med 1998; 339:307-11

204. Helnick SL, Sherer R, Louis TA, et al. Survival and disease progression according to gender of patients with HIV infection. JAMA 1994; 272:1915-21

205. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al. The risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures: a prospective evaluation. Ann Intern Med 1990; 113:740-6

206. Hessol NA, Katz MH, Liu JY, et al. Increased incidence of Hodgkin disease in homosexual men with HIV infection. Ann Intern Med 1992; 117:309-11

207. Hirschel B, Francioli P. Progress and problems in the fight against AIDS. N Engl J Med 1998; 338:906-8

208. Ho D, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995; 373:123-6

209. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, et al. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids and smoking. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1726-31

210. Hopewell PC, Luce JM. Pulmonary involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1985; 87:104-12

211. Horsburgh CR Jr, Ou C-Y, Jason J, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. Lancet 1989; 2:637-40

212. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, George JR, et al. The emerging genetic diversity of HIV: the importance of global surveillance for diagnostics, research and prevention. JAMA 1996; 275:210-6

213. Huang L, Stansell JD, Osmond D, et al. Utility of diffusing capacity (DLco) measurement in subjects with suspected *P. carinii* pneumonia (PPC) and a normal chest radiograph (CXR). Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:A797

214. Huang YQ, Li JJ, Kaplan MH, et al. Human *Herpesvirus*-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. Lancet 1995; 345:759-61

215. Fitzgibbon JE, Howell RM, Haberzettl CA, et al. Human immunodeficiency virus type 1 pol gene mutations which cause decreased susceptibility to 2',3'-dideoxycytidine. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:153-7

216. Hymes KB, Cheung TL, Greene JB, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men: a report of eight cases. Lancet 1981; 2:598-60

217. Imagawa D, Detels R. HIV-1 in seronegative homosexual men. N Engl J Med 1991; 325:1250-1

218. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficency virus infection in health care workers . Italian multicenter study. Arch Inter Med 1993; 153:1451-8

219. Irwin K, Olivo N, Schable CA, et al. Performance characteristics of a rapid HIV antibody assay in a hospital with a high prevalence of HIV infection. Ann Intern Med 1996; 125:471-5

220. Isaksson B, Albert J, Chiodi F, et al. AIDS two months after primary human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1988; 158:866-8

221. Jackson JB, Balfour HH Jr. Practical Diagnostic testing for human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Rev 1988; 1:124-38

222. Jackson JB, Kataaha P, Hom DL, et al. β_2-microglobulin, HIV p24 antibody and acid-dissociated HIV-1 p24 antigen levels: predictive markers for vertical transmission of HIV-1 in pregnant Ugandan women. AIDS 1993; 7:1475-9

223. Jackson JB, MacDonald KL, Cadwell, J, et al. Absence of HIV infection in blood donors with indeterminant western-blot tests for antibody to HIV-1. N Engl J Med 1990; 322:217-22

224. James OK, Bruce DW. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998; 339:33-9

225. Janeway C. MIs: Makes a little sense. Nature 1991; 349:459-61

226. Janssen RS, St. Louis ME, Satten GA, et al. HIV infection among patients in US acute care hospitals. Strategies for the counseling and testing of hospital patients. N Engl J Med 1992; 327:445-52

227. Jenkinson EJ, Kingston R, Smith CA, et al. Antigen-induced apoptosis in developing T-cells: a mechanism for negative selection of the T-cell receptor repertoire. Eur J Immunol 1989; 19:2175-7

228. Johnstone FD, McGoogan E, Smart GE, et al. A population-based, controlled study of the relation between HIV infection and cervical neoplasia. Br J Obstet Gynecol 1994; 101:989-91

229. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998; 339:33-9

230. Kalbfleisch JD Lawless JF. Estimating the incubation time distribution and expected number of cases of transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome. Transfusion 1989; 29:672-6

231. Kanski PJ, Barin F, M'Boup M, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic retrovirus type III (STLV III). Science 1986; 232:238-40

232. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: Introduction. Clin Infect Dis 1995; 21 (Suppl 1): S1-S11

233. Kaplan LD, Hopewell PC, Jaffe H, et al. Kaposi's sarcoma involving the lung in patients with

the acquired immunodeficiency syndrome. J Acquir Immne Defic Syndr 1988; 1:23-30

234. Kaplan LD, Northfelt D, Kahn J, et al. Degree of immunodeficiency at diagnosis and treatment outcome in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (HIV-NHL). In: Program of the VIIIth International Conference on AIDS. Amsterdam. 1992; Abstract POB 3113

235. Kaplan LD, Northfelt DW. Malignancies associated with AIDS. In: The Medical Management of AIDS. Merle A. Sande, Paul A Volberding. W B Saunders Company, 5th Edition. 1997; 413-39

236. Kappler J, Kotzin B, Herron L, et al. Vβ-specific stimulation of human T cells by staphylococcal toxins. Science 1989; 244:811-3

237. Kazanjian P. Gastroenteritis in AIDS patients. Curr Opin Infect Dis 1995; 8:398-402

238. Kedes DH, Ganem D, Ameli N, et al. The prevalence of serum antibody to human *Herpesvirus* 8 (Kaposi sarcoma-associated *Herpesvirus*) among HIV-seropositive and high risk HIV-seronegative women. JAMA 1997; 277:478-81

239. Kedes DH, Operskalski E, Busch M, et al. The seroepidemiology of human *Herpesvirus* 8 (Kaposi sarcoma-associated Herpesvirus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. Nature Med 1996; 2:918-24

240. Kelly P, McPhail G, Ngwenya B, et al. *Septata intestinalis*: a new microsporidian in Africa. Lancet 1994; 344:271-2

241. Kessler HA, Blaauw, Spear J, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. JAMA 1987; 258:1196-9

242. Kind C, Rudin C, Siegrist CA, et al. Prevention of vertical transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. AIDS 1998; 12:205-10

243. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, et al. Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. N Engl J Med 1995; 332:228-32

244. Kiviat NB, Critchlow CW, Holmes KK, et al. Association of anal dysplasia and human papillomavirus with immmunosuppression and HIV infection among homosexual men. AIDS 1993; 7:43-9

245. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissues from AIDS patients with encephalopathy. Science 1986; 233:1089-93

246. Koyanagi Y, O'Brien WA, Zhao JQ, et al. Cytokines alter production of HIV-1 from primary mononuclear phagocytes. Science 1988; 241:1673-5

247. Krämer A, Wiktor S, Fuchs D, et al. Neopterin: a predictive marker of acquired immunodeficiency syndrome in human immunodeficiency virus infection. J AIDS 1989; 2:291-6

248. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency

syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. J Clin Oncol 1989; 7:1201-7

249. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. N Engl J Med 1995; 333:1721-5

250. Laga M, Icenogle JP, Marsella R, et al. Genital papillomavirus infection and cervical dysplasia: opportunistic complications of HIV infection. Int J Cancer 1992; 50:45-8

251. Laguna F, Garcia-Samaniego J, Soriano V, et al. Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of five cases and reviews. Clin Infect Dis 1994; 19:48-53

252. Laissy JP, Soyer P, Tebboune J, et al. Contrast-enhanced fast MRI in differentiating brain toxoplasmosis and lymphoma in AIDS patients. J Comput Assist Tomogr 1994; 18:714-8

253. Lallemant M, Baillou A, Lallemant-Le Coeur S, et al. Maternal antibody response at delivery and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in african women. Lancet 1994; 343:1001-5

254. Lange JMA, Parry JV, De Wolf F, et al. Diagnostic value of specific IgM antibodies in primary HIV infection. AIDS 1988; 2:31-5

255. Lanzavecchia A, Roosnek E, Gregory T, et al. T-cells can represent antigens such as HIV gp120 targeted to their own surface molecules. Nature 1988; 334:530

256. Laurent-Crawford AG, Krust B, Muller S, et al. The cytophatic effect of HIV is associated with apoptosis. Virology 1991; 185:829-39

257. Lazdins JK, Klimkait T, Woods-Cook K, et al. In vitro effect of transforming growth factor β, on progression of HIV-1 infection in primary mononuclear phagocytes. J Immunol 1991; 147:1201-7

258. Le Monde, 13 de Setembro de 1996

259. Learmont J, Tindall B, Evans L, et al. Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor. Lancet 1992; 340:863-7

260. Lecour H, Tomé-Ribeiro A, Amaral I, et al. Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal. Bull WHO 1984; 62 (5) 743-7

261. Lee MH, Sano K, Morales FE, et al. Comparable sensitivities for detection of human immunodeficiency virus by sensitive reverse transcriptase and antigen capture ELISA. J Clin Microbiol 1988; 26:371-4

262. Lee TH, Sheppard HW, Reis H, et al. Circulating HIV-1 infected cell burden from seroconversion to AIDS. Importance of postseroconversion viral load on disease course. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7:381-8

263. Leitman SF, Klein HG, Melpolder JJ, et al. Clinical implications of positive tests for antibody to human immunodeficiency virus type 1 in asymptomatic Blood Donors. N Engl J Med 1989; 321:917-24

264. Lemp GF, Payne SF, Neal D, et al. Survival trends for patients with AIDS. JAMA 1990; 263:402-6

265. Leonard R, Zagury D, Desportes I, et al. Cytophatic effect of human immunodeficiency virus in T4 cells is linked to the last stage of virus infection. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:3570-4

266. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma: prognostic factors predictive of survival. Cancer 1991; 68:2466-72

267. Levine AM. AIDS related lymphoma. In: Cancer Treatment. C M Haskell. W B Saunders; 4th Edition. 1995; 1118-22

268. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Microbiol Rev 1993; 57 (1):183-289

269. Lifson AR, Rutherford GW, Jaffe HW. The natural history of human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1988; 158:1360-7

270. Lifson JD, Reyes GR, McGrath MS, et al. AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD4 antigen. Science 1986; 232:1123-7

271. Lin HJ, Myers LE, Yen-Lieberman B, et al. Multicenter evaluation of quantification methods for plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA. J Infect Dis 1994; 170:553-62

272. Linden JV, Kaplan HS. Transfusion errors: causes and effects. Transfus Med Rev 1994; 8:169-83

273. Linden JV. Error contributes to the risk of transmissible disease. Transfusion 1994; 34:1016

274. Linette GP, Hartzman RJ, Ledbetter JÁ, et al. HIV-1 infected cells show a selective signaling defect after perturbation of CD3/antigen receptor. Science 1988; 241:573-6

275. Lipton SA, Gendelman HE. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1995; 332:934-40

276. Loës SK, Saussure P, Saurat JH, et al. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: a review of 31 cases. Clin Infect Dis 1993; 17:59-65

277. Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, et al. HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. Lancet 1994; 343:1393-4

278. Lüthy R. Epidemiology of HIV and AIDS. News and views on infection 1992 ;1(2):1-4

279. Lyter DW, Bryant J, Thackeray R, et al. Incidence of human immunodeficiency virus-related and non-related malignancies in a large cohort of homosexual men. 1995; 13:2540-6

280. MacDonald KL, Jackson JB, Bowman RJ, et al. Performance characteristics of serologic tests for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antibody among Minesota blood donors. Public health and clinical implications. Ann Intern Med 1989; 110:617-21

281. MacDonell KB, Chimiel JS, Poggensee L, et al. Predicting progression to AIDS: combined usefulness of CD4 lymphocyte counts and p24 antigenemia. Am J Med 1990; 89:706-12

282. MacMahon EME, Glass JD, Hayward SD, et al. *Epstein-Barr* virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Lancet 1991; 338:969-73

283. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, et al. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. Obstet Gynecol 1993; 82:170-4

284. Maiman M, Tarricone N, Vieira J, et al. Colposcopic evaluation of human immunodeficiency virus-seropositive women. Obstet Gynecol 1991; 78:84-8

285. Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuactions and diurnal cycle are important. J Acquir Immune Defic Synd 1990; 3:144-51

286. Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K, et al. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implications for clinical care of women at risk for both conditions. AIDS 1992; 6:173-8

287. Mandelbrot L, Chenadec JL, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission. interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. JAMA 1998; 280:55-60

288. Margolick JB, Muñoz A, Vlahov D, et al. Direct comparison of the relationship between clinical outcome and change in CD4+ lymphocytes in human immunodeficiency virus-positive homosexual men and injecting drug users. Arch Intern Med 1994; 154:869-75

289. Markovitz DM. Infection with the human immunodeficiency virus type 2. Ann Intern Med 1993; 118:211-8

290. Marques R, Serrão R, Moucho M, Mota-Miranda A. Transmissão vertical do VIH-1: experiência dum Serviço. 4º Congresso Nacional de Doenças Infecciosas. Lisboa, Março 1998; Abstract 1916

291. Martin-Rico P, Pederson C, Skinhøj P, et al. Rapid development of AIDS in an HIV-1-antibody-negative homosexual man. AIDS 1995; 9:95-6

292. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med 1989; 111:223-31

293. Mc Millan A, Bishop PE, Aw D, et al. Immunohistology of the skin rash associated with acute HIV infection. AIDS 1989; 3:309-12

294. McDougal JS, Mawle A, Cort SP et al. Cellular tropism of the human retrovirus HTLV-III/LAV. Role of T cell activation and expression of the T4 antigen. J Immunol 1985; 135:151-62

295. McIntosh K, Pitt J, Brambilla D, el al. Blood culture in the first 6 months of life for the diagnosis of vertically transmitted human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1994; 170:996-1000

296. McIntosh K. Short (and shorter) courses of zidovudine N Engl J Med 1998; 339:1467-8

297. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996; 272:1167-70

298. Merenich JA, McDermott MT, Asp AA, et al. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:566-71

299. Meyer KB, Pauker SG. Screening for HIV: Can we afford the false-positive rate? N Engl J Med 1987; 317:238-41

300. Michael NL, Vahey M, Burke DS, Redfield RR. Viral DNA and mRNA expression correlate with the stage of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection in humans: evidence for viral replication in all stages of HIV disease. J Virol 1992; 66:310-6

301. Miles SA, Aboulafia DM, and Mitsuyasu RT. AIDS-related malignancies. In: Cancer Principles and Practice of Oncology. Vincent T De Vitta, Jr. Lippincott-Raven, 5th Edition. 1997; 2445-67

302. Miles SA, Balden E, Magpantay L, et al. Rapid serologic testing with immune-complex dissociated HIV p24 antigen for early detection of HIV infection in neonates. N Engl J Med 1993; 328:297-302

303. Miles SA. Pathogenesis of HIV-related Kaposi's sarcoma. Curr Opin Oncol 1994; 6:497-502

304. Mitsuyasu RT, Groopman JE. Biology and therapy of Kaposi's sarcoma. Semin Oncol 1984; 11:53-9

305. Mittler AG, Hoffmann MK. Synergism between HIV gp120 and gp120-specific antibody in blocking human T cell activation. Science 1989; 245:1380-2

306. Montagnier L. Les retrovirus. In: Montagnier L, Rozenbaum W, Gluckman JC. SIDA et infection par VIH. Flammarion et Cie éditeurs. 1989; 7:81-9

307. Moore PS, Chang Y. Detection of Herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. N Engl J Med 1995; 332:1181-5

308. Moore PS, Gao SJ, Dominguez G, et al. Primary characterization of a Herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma. J Virology 1996; 70:549-58

309. Morens DM. Editorial response: serological screening tests for antibody to human immunodeficiency virus - the search for perfection in an imperfect world. Clin Infect Dis 1997; 25:101-3

310. Moskovic E, Miller R, Pearson M. High resolution computed tomography of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. Clin Radiol 1990; 42:239-43

311. Moss AR, Bachetti P. Natural history of HIV infection. AIDS 1989;3:55-61

312. Mota Miranda A, Figueiredo P, Gomes MH, et al. Biopsia ganglionar aspirativa: contribuição para o diagnóstico em doentes com infecção pelo HIV. II Congresso Nacional Sobre SIDA. Coimbra, Abril 1995; Abstract 19

313. Mota-Miranda A, Cardoso JS, Gomes MH, et al. Heart involvement in HIV disease. VIII International Conference on AIDS / III Sexual Transmited Diseases World Congress. Amsterdam 1992; Abstract B 124

314. Mota-Miranda A, Gomes H, Marques R, et al. HIV-2 infection with a long asymptomatic period. J Infect 1995; 31:163-4

315. Mota-Miranda A, Gomes MH, Figueiredo P, et al. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no meio familiar. Arquivos Medicina 1990; 4 (1):29-31

316. Mota-Miranda A, Gomes MH, Figueiredo P, et al. Criptococose em doentes com SIDA. Arquivos Medicina 1993; 7(4):219-24

317. Mota-Miranda A, Gomes MH, Figueiredo P, et al. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no meio familiar. Arquivos Medicina 1990; 4:29-31

318. Mota-Miranda A, Gomes MH, Guimarães M, et al. Toxoplasmose cerebral em doentes com SIDA. Revista Portuguesa Doenças Infecciosas 1992; 3:163-72

319. Mota-Miranda A, Gomes MH, Marques R, et al. Prevalence of HBV, HCV and HDV infections among HIV infected patients. IV European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Milão (Itália), March 1994; Abstract P 420

320. Mota-Miranda A, Gomes MH, Marques R, et al. Sarcoma de Kaposi associado à infecção pelo VIH. Enviado para publicação na Acta Médica Portuguesa

321. Mota-Miranda A, Gomes MH, Marques R, et al. Tuberculosis in AIDS patients. Drug susceptibilities of *M. tuberculosis*. Sixth European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Hamburg, October 1997; Abstract 672

322. Mota-Miranda A, Gomes MH, Nogueira A, et al. HIV-2 infection in Portugal. 5th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Oslo, September 1991; Abstract 120

323. Mota-Miranda A, Gomes MH, Nogueira A, et al. Pneumonia por *Pneumocystis carinii* na SIDA. 1º Congresso Nacional de Doenças Infecciosas. Lisboa, Maio 1991; Abstract 030

324. Mota-Miranda A, Gomes MH, Serrão MR, et al. HIV-2 infection in blood transfusion patients. 5th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Copenhagen, September 1995; Abstract 264

325. Mota-Miranda A, Gomes MH, Serrão MR, et al. Long term nonprogressive HIV-2 infection. XI International Conference on AIDS. Vancouver (Canada). 1996; Abstract We.C.3469

326. Mota-Miranda A, Marques R, Gomes MH, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients. 10th International Conference on AIDS / International Conference on STD. Yokohama (Japan), August 1994; Abstract PBO696

327. Mota-Miranda A, Marques R, Gomes MH, et al. Um caso de endocardite bacteriana e abcesso do miocárdio num toxicómano infectado pelo HIV. II Congresso Nacional Sobre SIDA. 1995; Abstract 23

328. Mota-Miranda A, Marques R, Vasconcelos O, Sarmento-Castro R. Vertical transmission of HIV-1 in the north of Portugal. 12th Wordl AIDS Conference. Geneve, June 1998; Abstract 23316

329. Mota-Miranda A, Santos L, Tavares AP, et al. Espiroquetose colorrectal e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: a propósito de um caso clínico. Revista Portuguesa Doenças Infecciosas 1995; 18 (1): 61-5

330. Mota-Miranda A. Primoinfecção VIH: importância do seu reconhecimento. Revista Portuguesa Doenças Infecciosas 1996; 20 (2):3-4

331. Neri A, Barriga F, Inghirami G, et al. *Epstein-Barr* virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma. Blood 1991; 77:1092-5

332. Newell ML, Dunn D, De Maria A, et al. Detection of virus in vertically exposed HIV-antibody-negative children. Lancet 1996; 347:213-15

333. Newell ML, Loveday C, Dunn D, et al. The use of PCR and antibody tests in children born to HIV-1 infected mothers. J Med Virol (in press)

334. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. N Engl J Med 1993; 329:828-33

335. NIH Conference: The acquired immunodeficiency syndrome: an update. Ann Intern Med 1985; 102:800-13

336. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. J Infect Dis 1993; 168:1490-501

337. Nixon DF, Townsend ARM, Elvin JG, et al. HIV-1 gag-specific cytotoxic T lymphocytes defined with recombinant vaccinia virus and synthetic peptides. Nature 1988; 336:484-7

338. Novak RM, Holtzer TJ, Kennedy MM, et al. The effect of interleukin 4 (BSF-1) on infection of peripheral blood monocyte-derived macrophages with HIV-1. AIDS Res Hum Retrovirus 1990; 6:973-6

339. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. N Engl J Med 1996; 334:426-31

340. Ognibene FP, Steis RG, Macher AM, et al. Kaposi's sarcoma causing pulmonary infiltrates and respiratory failure in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985; 102:471-5

341. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Robertson G, et al. Anal human papillomavirus infection and squamous neoplasia in patients with invasive vulvar cancer. Obstet Gynecol 1994; 83:212-6

342. Olaitan A, Johnson MA. Cervical intraepithelial neoplasia in women with HIV. J Intern Assoc Physicians in AIDS Care 1997 (May); 15-17

343. Ong EL, Mandal BK. Primary HIV-1 infection associated with pneumonitis. Postgrad Med J 1991; 67:579-80

344. Owens DK, Holodniy M, Garber AM, et al. Polymerase chain reaction for the diagnosis of HIV infection in adults. A meta-analysis with recommendations for clinical practice and study design. Ann Intern Med 1996; 124:803-15

345. Padian NS, Shiboski SC, Jewell NP. Female-to-male transmission of human immunodeficiency virus. JAMA 1991; 266:1664-7

346. Pádua E, Valle H, Faria AP, Avillez F. Subtipos VIH: estudo que se impõe. Informação SIDA 1997; 4 (1): 15

347. Palefsky J. *Human papillomavirus*-associated malignancies in HIV-positive men and women. Current Opinion in Oncology 1995; 7:437-41

348. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338:853-60

349. Pan LZ, Shepard HW, Winkelstein W, et al. Lack of detection of human immunodeficiency virus in persistently seronegative homosexual men with high or medium risks for infection. J Infect Dis 1991; 164:962-4

350. Pantaleo G, Graziosi C Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1993; 328:327-35

351. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JM, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 1993; 362:355-8

352. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1993; 328:327-335

353. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995; 332:209-16

354. Paola Cinque, Paolo Scarpellini, Luca Vago, et al. Diagnosis of central nervous system

complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. AIDS 1997; 11:1-17

355. Paolo Monini, Laura de Lellis, Marina Fabris, et al. Kaposi's sarcoma-associated *Herpesvirus* DNA sequences in prostate tissue and human semen. N Engl J Med 1996; 334:1168-72

356. Papadopoulos EP, Ladnyi M, Emanuel D, et al. Infusions of donor leukocytes to treat *Epstein-Barr* virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 1994; 330:1185-91

357. Paplefsky JM, Holly EA, Gonzales J, et al. Detection of *Human papillomavirus* DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. Cancer 1991; 51:1014-9

358. Paterson DL, Georghiou PR, Allworth AM, et al. Thalidomide as treatment of refractory aphtous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1995; 20:250-4

359. Paul DA, Falk LA, Kessler HÁ, et al. Correlation of serum HIV antigen and antibody with clinical status in HIV infected patients. J Med Virol 1987; 22:357-63

360. Paxton H, Kidd P, Landay A, et al. Results of the flow cytometry ACTG quality control program: analysis and findings. Clin Immunol Immunopathol 1989; 52:68-84

361. Paxton WB, Coombs RW, McElrath MJ, et al. Longitudinal analysis of quantitative virologic measures in human immunodeficiency virus-infected subjects with ≥400 CD4 lymphocytes: implications for applying measurements to individual patients. J Infect Dis 1997; 175:247-54

362. Peckham C, Gibb D. Mother to child transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1995; 333:298-302

363. Pederson C, Gerstoft J, Lindhardt BO, et al. *Candida* esophagitis associated with acute human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1987; 156:529-30

364. Pederson C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. Br Med J 1989; 299:154-7

365. Peña JM, Martinez MA, Arnalich F, et al. Esophageal candidiasis associated with acute infection due to human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 1991; 13:872-5

366. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients: analysis of 65 cases. Cancer 1986; 58:611-6

367. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. Nature 1997; 387:188-91

368. Phair J, Munoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1990; 322:161-5

369. Phillips AN, Elford J, Sabin C, et al. Immunodeficiency and the risk of death in HIV infection. JAMA 1992; 268:2662-6

370. Phillips AN, Lee CA, Elford J, et al. p24 antigenaemia, CD4 lymphocyte counts and the development of AIDS. AIDS 1991;5:1217-22

371. Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection. Science 1993; 259:1749-54

372. Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. Science 1993; 259:1749-54

373. Plata F, Autran B, Martins LP, et al. AIDS virus-specific cytotoxic T lymphocytes in lung disorders. Nature 1987; 328:348-51

374. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77:7415-9

375. Poli G, Fauci AS. The effect of cytokines and pharmacologic agents on chronic HIV infection. AIDS Res Hum Retrovirus 1992; 8:191-7

376. Poli G, Kinter AL, Justement JS, et al. Transforming growth factor β suppresses human immunodeficiency virus expression and replicationin infected cells of the monocyte/macrophage lineage. J Exp Med 1991; 173:589-97

377. Poli G, Orenstein JM, Kinter A, et al. Interferon-α but not AZT suppresses HIV expression in chronically infected cell lines. Science 1989; 244:575-7

378. Polis MA, Masur H. Predicting the progression to AIDS. Am J Med 1990; 89:701-5

379. Poulsen AG, Kvinesdal BB, Aaby P, et al. Lack of evidence of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 2 in a sample of the general population in Bissau. J Acquir Immun Def Syndr 1990; 5:25-30

380. Price RW, Brew B, Sidtis J, et al. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. Science 1988; 239:586-92

381. Pruitt AA. Neuro-oncology. In: Internal Medicine. Jay H. Stein. Mosby, 4th Edition. 1994; 1161-70

382. Quinn TC, Kline RL, Halsey N, et al. Early diagnosis of HIV perinatally infection by detection of viral-Specific IgA antibodies. JAMA 1991; 266:3439-42

383. Quinnan GV, Masur H, Rook AH, et al. *Herpes virus* infections in the acquired immune deficiency syndrome. JAMA 1984; 252:72-7

384. Rabeneck L, Laine L. Esophageal candidiasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Arch Intern Med 1994; 154:2705-10

385. Rabeneck L, Popovic M, Gartner S, et al. Acute HIV infection presenting with painful swalling and esophageal ulcers. JAMA 1990; 263:2318-22

386. Rabkin CS, Biggar RJ, Horm JW. Increasing incidence of cancers associated with the human

immunodeficiency virus epidemic. Int J Cancer 1991; 47:692-6

387. Rabkin CS, Yellin F. Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1711-6

388. Rao TKS, Friedman EA, Nicastri AD. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1987; 316:1062-8

389. Ravalli S, Chabon AB, Khan AA. Gastrointestinal neoplasia in young HIV-positive patients. Am J Clin Pathol 1989; 91:458-61

390. Rayfield M, De Cock K, Heyward W, et al. Mixed human immunodeficiency virus (HIV) infection in an individual: demonstration of both HIV type 1 and type 2 proviral sequences by using polymerase chain reaction. J Infect Dis 1988; 158:1170-6

391. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter-Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. N Engl J Med 1986; 314:131-2

392. Reimer L, Mottice S, Schable C, et al. Absence of detectable antibody in a patient infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1997; 25:98-100

393. Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992: Early diagnosis of HIV infection in infants. J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5:1169-78

394. Report on the global HIV/AIDS epidemics; UNAIDS: December 1997

395. Richman DD. Resistance, drug failure and disease progression. AIDS Research and Human Retroviruses 1994; 10:901-5

396. Riley LE, Greene MF. Elective cesarean delivery to reduce the transmission of HIV. N Engl J Med 1999; 340:1032-3

397. Rinaldo C, Kingsley L, Neumann J, et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) p24 antigenemia with decrease in CD4+ lymphocytes and onset of acquired HIV infection. J Clin Microbiol 1989; 27:880-4

398. Roberts CR, Longfield JN, Platte RC, et al. Transfusion-associated human immunodeficiency virus type I from screened antibody-negative blood donors. Arch Pathol Lab Med 1994; 118:1188-92

399. Roques P, Marce D, Courpotin C, et al. Correlation between HIV provirus burden and in utero transmission. AIDS 1993; 7(suppl 2):S39-S43

400. Rose PG, Fraire AE. Multiple primary gynaecologic neoplasms in a young HIV-positive parent. J Surg Oncol 1993; 53:269-72

401. Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. FASEB J 1991; 5:2382-90

402. Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. In: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Philadelphia: JB Lippincott 1992; 61-76

403. Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection: cytokine induction of HIV expression. Immunol Today 1990; 11:176-80

404. Rosenberg ZF, Fauci AS. Induction of expression of HIV in latently or chronically infected cells. AIDS Res Hum Retrovirus 1989; 5:1-4

405. Rotondo A, Guidi G, Catalano O, et al. High resolution computed tomography (HRCT) of pulmonary infections in AIDS patients. Rays 1994; 19:208-15

406. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, et al. Timing of mother to child transmission depends on maternal status. AIDS 1993; 7(suppl):S49-S52

407. Royce RA, Seña A, Cates WJr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. N Engl J Med 1997; 336:1072-8

408. Rubio R: Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection: a clinical study of 46 cases. Cancer 1994; 73:2400-7

409. Ruff AJ, Coberly J, Halsey NA, et al. Prevalence of HIV-1 DNA and p24 antigen in breast milk and correlation with maternal factors. J AIDS 1994; 7:68-73

410. Sá MJ, Ruela C, Mota-Miranda A, et al. Alterações neuronais da formação do hipocampo em doentes com SIDA. III Congresso Nacional Nacional Sobre SIDA, Maia, Maio 1997; Abstract C 29

411. Sá MJ. Estudo da formação do hipocampo e do líquido céfalo-raquidiano na encefalopatia por VIH. Dissertação de doutoramento. Porto, 1998

412. Safai B. Pathophysiology and epidemiology of epidemic Kaposi's sarcoma. Semin Oncol 1987; 2(3):7-12

413. Sankary RM, Turner J, Lipavsky A, et al. Alveolar-capillary block in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Am Rev Respir Dis 1988; 137:443-9

414. Santamauro JT, Stover DE. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Med Clin North Am 1997; 81(2):299-318

415. Santos ML, Alves-Pereira A, Soares J, Carvalho J, Mota-Miranda A, Lecour H. SIDA numa Unidade de Cuidados Intensivos de Doenças Infecciosas. VII Congresso Nacional de Medicina Intensiva / III Reunião Ibérica de Medicina Intensiva / 2as Jornadas Italo-Luso-Espanholas de Ventilação Mecânica não Invasiva. Lisboa, Novembro 1998; Abstract P 60

416. Santos ML, Gomes MH, Marques R, Neves I, Mota-Miranda A. Aspectos clínicos da infecção primária sintomática pelo VIH. III Congresso Nacional Sobre SIDA. Maia, Maio 1997; Abstract A 2

417. Saraco A, Musicco M, Nicolosi A, et al. Man-to-woman sexual transmission of HIV: Longitudinal study of 343 steady partners of infected men. J AIDS 1993; 6:497-502

418. Scarlatti G, Hodara V, Rossi P, et al. Transmission of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1) from mother-to-child correlates with viral phenotype. Virology 1993; 197:624-9

419. Scarlatti G, Jansson M: Mother to child transmission of HIV-1. Curr Opin Infect Dis 1995; 8:59-65

420. Schable C, Zekeng L, Pau CP, et al. Sensitivity of United States HIV antibody tests for detection of HIV-1 group O infections. Lancet 1994; 344:1333-4

421. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. Ann Intern Med 1996; 125(4):257-64

422. Schnittman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC, et al. The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. Science 1989; 245:305-8

423. Schochetman G Ou C-Y, Jones WK. Polymerase chain reaction. J Infect Dis 1988; 158:1154-7

424. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, et al. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. Lancet 1992; 340:1271-3

425. Selik RM, Chu SY, Ward JW. Trends in infections and cancers among persons dying of HIV infection in the United States from 1987 to 1992. Ann Intern Med 1995; 123:933-6

426. Sharp PM, Robertson DL, Hahn BH. Origins and diversity of human immunodeficiency viruses. AIDS 1994; 8:S27-S42

427. Sillman FH, Sedlis A. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women. Obstet Gynecol Clin North Am 1987; 14:537-58

428. Silva-Cardoso J. Morbilidade cardíaca na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Dissertação de doutoramento. Porto, 1998

429. Simon F, Mauclère P, Roques P, Loussert-Ajaka I, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. Nat Med 1998; 4:1032-7

430. Simonds RJ, Hughes WT, Feinberg J, et al. Preventing *Pneumocystis carinii* pneumonia in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995; 21 (Suppl 1):44-48

431. Simpson DM, Berger JR. Neurologic manifestations of HIV infection. Med Clin North America 1996; 80 (6):1363-94

432. Sinicco A, Fora R, Sciandra M, et al. Risk of developing AIDS after primary acute HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Synd 1993; 6:575-81

433. Smith CA, Williams GT, Kingston R, et al. Antibodies to CD3/T-cell receptor complex induce death by apoptosis in immature T cells in thymic cultures. Nature 1989; 337:181-4

434. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, et al. Clinical features of inflamatory dermatoses in human immunodeficiency virus type 1 disease and their correlation with Walter-Reed stage. J Am Acad Dermatol 1993; 28:167-73

435. Smith PD, Quinn TC, Strober W, et al. Gastrointestinal infections in AIDS. NIH conference. Ann Intern Med 1992; 116:63-77

436. Sodroski J, Goh WC, Rosen C, et al. Role of the HTLV-III/LAV envelope in syncytium formation and cytopathogenicity. Nature 1986; 322:470-4

437. Soeprono FF, Schinella RA, Cockerell CJ, et al. Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome. J Am Acad Dermatol 1986; 14:242-8

438. Sparano JA. Treatment of AIDS-related lymphomas. Current Opinion in Oncology 1995; 7:442-9

439. Spiegel H, Herbst H, Niedobitek, et al. Follicular dendritic cells are a major reservoir of human immunodeficiency virus type 1 in lymphoid tissues facilitating infection of CD4+ T-helper cells. Am J Pathol 1992; 140:15-22

440. Spielberg F. Rapid testing for HIV antibody: a technology whose time has come. Ann Intern Med 1996; 125:509-11

441. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into Rhesus macaques. J Exp Med 1996; 183:215-25

442. St Clair MH, Martin JL, Tudor-Williams G, et al. Resistance to DDI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase. Science 1991; 253:1557-9

443. St. Louis ME, Kamenga M, Brown C, et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. JAMA 1993; 269:2853-9

444. Stanley SK, Fauci AS. Immunology of AIDS and HIV infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practices of Infectious Diseases. 4th edition. Churchill Livingstone 1995; 1203-17

445. Staprans SI, Feinberg MB. Natural history and immunopathogenesis of HIV-1 disease. In:The Medical Management of AIDS. Merle A Sande, Paul Volberding, 5th Edition, W B Saunders Company 1997; 29-55

446. Staskus KA, Zhing W, Gebhard K, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus gene expression in endothelial (spindle) tumor cells. J Virol 1997; 71:715-9

447. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. J Infect Dis 1992; 165:352-63

448. Stevens CE. Human immunodeficiency virus transmission through blood, blood products, and tissue and organ donations. In: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Lippincott-Raven Publishers 1997; 595-604

449. Strauss DJ. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas. Med Clin North America

1997; 81 (2):495-510

450. Taylor JMG, Fahey JL, Detels R, et al. CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. J Acquir Immune Defic Synd 1989; 2:114-24

451. Tenner-Racz K, Racz P, Dietrich M, et al. Altered follicular dendritic cells and virus-like particles in AIDS and AIDS-related lymphadenopaty. Lancet 1985; 1:105-6

452. Terai C, Kornbluth RS, Pauza CD, et al. Apoptosis as a mechanism of cell death in cultured T lymphoblasts acutely infected with HIV-1. J. Clin Invest 1991; 87:1710-5

453. Tersmette M, Gruters RA, de Wolf F, et al. Evidence for a role of virulent human immunodeficiency virus (HIV) variants in the pathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome: studies of sequential HIV isolates. J Virol 1989; 63:2118-25

454. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999; 340:977-87

455. Tindall B, Barker S, Barnes T, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1988; 148:945-9

456. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. AIDS 1991;5:1-14

457. Tirelli U, Errante D, Vaccher E, et al. Hodgkin's disease in 92 patients with HIV infection: the Italian experience. GICAT (Italian Cooperative Group on AIDS and Tumours). Ann Oncol 1992; 3:69-72

458. Tirelli U, Vaccher E, Sinicco A, et al. Forty-nine unusual HIV-related malignant tumours. Program of the Vth International Conference on AIDS. Montreal (Canada). 1989; 600

459. Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. Ann Intern Med 1993; 118:913-9

460. Tornatore C, Chandra R, Berger JR, et al. HIV-1 infection of sub-cortical astrocytes in the pediatric central nervous system. Neurology 1994; 44:481-7

461. Tyor WR, Glass JD, Griffin JW, et al. Cytocine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Neurol 1992; 31:349-60

462. UNAIDS/WHO. Report on the global HIV/AIDS epidemic - June 1998; 67-9

463. Vamvakas EC, Taswell HF. Long-term survival after blood transfusion. Transfusion 1994; 34:471-7

464. Van de Perre P, Simonon A, Mselatti P, et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. N Engl J Med 1991; 325:593-8

465. Vella S, Giuliano M, Floridia M, et al. Effect of sex, age and transmission category on the progression to AIDS and survival of zidovudine-treated symptomatic patients. AIDS 1995; 9:51-6

466. Vernon SD, Zaki SR, Reeves WC. Localisation of HIV-1 to human papillomavirus associated with cervical lesions (Letter). Lancet 1994; 344:954-5

467. Viscarello RR, Cullen MT, DeGennaro, et al. Fetal blood sampling in human immunodeficiency virus-seropositive women before elective midtrimester termination of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1075-9

468. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection: prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS clinical trials group. JAMA 1994; 272:437-42

469. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990; 322:941-9

470. Walker BD, Chakrabarti S, Moss B, et al. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. Nature 1987; 328:345-8

471. Ward JW, Grindon AJ, Feorino PM, et al. Laboratory and epidemiologic evaluation of an enzyme immunoassay for antibodies to HTLV-III. JAMA 1986; 256:357-61

472. Ward JW, Holmberg SD, Allen JR, et al. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. N Engl J Med 1988; 318:473-8

473. Watkins BA, Klotman ME, Gallo RC. Human immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practices of Infectious Diseases. 4th edition. Churchill Livingstone 1995; 1590-606

474. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 1995; 373: 117-22

475. Wilcox CM, Diehl DL, Cello JP, et al. Cytomegalovirus esophagitis in patients with AIDS. A clinical, endoscopic and pathologic correlation. Ann Intern Med 1990; 113:589-93

476. Wilcox CM, Schwartz DA. A pilot study of oral corticosteroid therapy for idiopatic esophageal ulcerations associated with human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1992; 93:131-4

477. Wilcox CM, Schwartz DA. Etiology of esophageal ulcers (EU) in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection: a prospective study. Am J Gastroenterol 1991; 86:1307

478. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: a prospective evaluation of clinical response to ganciclovir therapy, relapse rate, and long-term outcome. Am

J Med 1995; 98:169-76

479. Wilcox CM. Esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome: etiology, diagnosis, and management. Am J Med 1992; 92:412-21

480. Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, et al. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. Obstet Gynecol 1994; 83:205-11

481. Williams GJ, Colby CB. Recombinant human interferon-β suppresses the replication of HIV and acts synergistically with AZT. J Interferon Res 1989; 9:709-18

482. Winger EE, Mohan R, Hargrove D, et al. A sensitive method for monitoring efficacy of antiretroviral therapy in HIV infected individuals: A high sensitive p24 antigen assay. VIIIth International Conference on AIDS, Florence, Italy, June 1991, abstract MB38

483. Winkelstein A, Klein RS, Evans TL, et al. Defective in vitro T cell colony formation in the acquired immune deficiency syndrome. J Immunol 1985; 134:151-6

484. Wiznia AA, Lambert G, Pavlakis S. Pediatric HIV infection. Med Clin North Am 1996; 80 (Nr 6):1309-36

485. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome - December 1995. Wkly Epidem Rec 1995; 70 (50):355-6

486. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Wkly Epidem Rec 1987; 30:221-3

487. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Proposed WHO criteria for interpreting results from western blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. Wkly Epidem Rec 1990; 65:281-8

488. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). WHO/CDC case definition for AIDS. Wkly Epidem Rec 1986; 61:69-73

489. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). 1987 revision of CDC/WHO case definition for AIDS. Wkly Epidem Rec 1988; 63:1-7

490. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Recommendations for the interpretation of HIV-2 Western-blot results. Wkly Epidem Rec 1990; 10:74-5

491. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Proposed WHO criteria for interpreting results from Western-blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. Wkly Epidem Rec 1990; 65:281-3

492. World Health Organization. Global AIDS surveillance - June 1997. Wkly Epidem Rec 1997; 72(27):197-204

493. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. Global tuberculosis control. WHO Report 1998. WHO/TB/98-237

494. World Health Organization. HIV/AIDS surveillance in Europe - September 1997. Qtly Rep 1997; 3:55

495. World Health Organization. HIV/AIDS: the global epidemic - December 1996. Wkly Epidem Rec 1997; 72(4):17-21

496. World Health Organization. Report on the global HIV/AIDS epidemics - June 1998; 67-9

497. World Health Organization. The HIV/AIDS pandemic. 1994 overview. Global Programme on AIDS. WHO/GPA/TCO/SEF/94.4

498. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - July 1992. Wkly Epidemiol Rec 1992;67:201-3

499. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Wkly Epidem Rec 1987; 30:221-3

500. World Health Organization. Report on the global HIV/AIDS epidemics - December 1997. Wkly Epidem Rec 1997; 72 (48):357-60

501. Wright T Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of Papanicolau smears. New York Cervical Disease Study. Obstet Gynecol 1994; 84:591-7

502. Wright TC Jr, Koulos J, Schnoll F, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. Obstet Gynecol 1994; 55:253-8

503. Yamamoto JK, Barré-Sinoussi F, Bolton V, et al. Human alpha- and beta-interferon but not gamma- suppress the in vitro replication of LAV, HTLV-III, and ARV-2. J Interferon Res 1986; 6:243-52

504. Yarchoan R, Venzon DJ, Pluda JM. CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy. Ann Intern Med 1991; 115:184-9

505. Yerly S, Chamot E, Déglon JJ, et al. Absence of chronic human immunodeficiency virus infection without seroconversion in intravenous drug users: a prospective and retrospective study. J Infect Dis 1991; 164:965-8

506. Zaaijer HL, Exel-Oehlers PV, Kraaijeveld T, et al. Early of detection of antibodies to HIV-1 by third generation assays. Lancet 1992; 340:770-2

507. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, et al. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. Cell 1990; 61:213-22

508. Zack JA, Haislip AM, Krogstad P, et al. Incompletely reverse-transcribed human immunodeficiency virus type 1 genomes in quiescent cells can function as intermediates in the retroviral life cycle. J Virol 1992; 66:1717-25

509. Zaitseva M, Blauvelt A, Lee S, et al. Expression and function of CCR5 and CXCR4 on human Langerhans cells and macrophages: implications for HIV primary infection. Nat Med 1997; 3:1369-75

510. Ziegler JB. Breast feeding and HIV. Lancet 1994; 342:1437-8

Agradecimentos

Um trabalho não é obra duma só pessoa.

Como em tantos outros foram vários os intervenientes dum processo que culminou neste trabalho de investigação epidemiológica e clínica com duração superior a uma década, tantos quantos o da evolução da epidemia da SIDA, e que agora se apresenta na candidatura ao grau de Doutor pela Faculdade de Medicina do Porto.

Seria exaustivo e naturalmente sujeito a falhas enumerar todos os que, de um modo ou de outro, contribuíram para a concretização deste projecto. No entanto, devo mencionar aqueles que mais marcaram a minha carreira médica e de docente da Faculdade de Medicina.

Ao Professor Henrique Lecour, orientador desta tese de doutoramento, manifesto o meu sincero agradecimento. A ele é devida a minha formação em Infecciologia, na vertente clínica e docente, pois desde 1976 que com ele trabalho e convivo, facto que permitiu estabelecer laços de grande amizade. Foi sob a sua direcção que decorreu a maior parte da minha carreira docente e hospitalar. Também a maioria dos projectos de investigação e dos trabalhos publicados em que participei teve o seu aval e, por conseguinte, contribuiu para o prestígio do Serviço que desde há muitos anos dirige com sabedoria e rigor. O meu reconhecimento pelos seus ensinamentos e por todo o apoio e estímulo que sempre me deu, fundamentais para a realização deste trabalho. Dedicar-lhe esta dissertação é pois o modo de lhe exprimir a minha gratidão.

O meu agradecimento ao Professor Cerqueira Magro, sob cuja direcção iniciei a minha formação hospitalar no Serviço de Clínica Médica e, mais tarde, no Serviço de Doenças Infecciosas enquanto seu Director.

Reconhecimento igualmente extensivo ao Professor Tomé Ribeiro. Quando regente da disciplina de Clínica das Doenças Infecciosas foi por seu convite que encetei em 1978 a carreira docente como monitor.

De igual modo o meu agradecimento ao Dr. Arménio Rocha Marques, sob cuja orientação comecei a trabalhar no Serviço de Doenças Infecciosas, e ao Dr. Alberto Freitas Seara, médico prestigiado do Serviço e com uma cultura científica e formação humana ímpares, e que tanta influência teve na minha formação, assim como na de tantos outros médicos que tiveram o privilégio de com ele conviver.

Também o agradecimento aos médicos do Serviço de Doenças Infecciosas pelo apoio, estímulo e confiança que sempre me deram. A realização deste trabalho seria impensável sem essa inexcedível colaboração. Permito-me salientar, entre todos, a Dra Maria Helena Gomes, pela amizade, dedicação e empenhamento que manifestou ao longo de todos estes anos.

Aos médicos das várias especialidades médicas e cirúrgicas do Hospital de S.João, que colaboraram no estudo dos doentes, igualmente agradeço a sua colaboração.

Ao pessoal de enfermagem do Serviço de Doenças Infecciosas o reconhecimento pelo empenhamento e dedicação exemplar no tratamento dos doentes com SIDA, sem recear os riscos profissionais inerentes à doença. Em particular, o meu agradecimento à Enfermeira Teresa Afonso pela sua total disponibilidade e colaboração nos registos de informação, e pelo modo como sempre desempenhou as suas funções no Hospital de Dia de Doenças Infecciosas.

À Sra D. Conceição Cabral e, em particular, à Sra D. Cristina Mota, secretárias do Serviço de Doenças Infecciosas, o agradecimento pela sua colaboração, permitindo a obtenção da documentação clínica e a introdução da informação em base de dados o que muito facilitou as tarefas de análise dos elementos epidemiológicos e clínicos necessários a este estudo.

A todos os que de qualquer outro modo também contribuíram para a realização do trabalho, o nosso reconhecimento.