

LUCIANA MENDES FERNANDES

O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO (DEMOGRÁFICO E LABORATORIAL)
DA INFECÇÃO PELO *VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA* NA
CIDADE DE BELÉM, PARÁ, BRASIL.

Belém
2006

LUCIANA MENDES FERNANDES

O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO (DEMOGRÁFICO E LABORATORIAL)
DA INFECÇÃO PELO VÍRUS *DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA*
NA CIDADE DE BELÉM, PARÁ, BRASIL.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ishak.

Belém
2006

LUCIANA MENDES FERNANDES

O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO (DEMOGRÁFICO E LABORATORIAL)
DA INFECÇÃO PELO *VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA* NA
CIDADE DE BELÉM, PARÁ, BRASIL.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ishak
Departamento de Patologia, CCB, UFPA.

Banca examinadora: Prof. Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak
Departamento de Patologia, CCB, UFPA.

Prof. Dr. Luiz Fernando Almeida Machado
Departamento de Patologia, CCB, UFPA.

Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues Lemos
Departamento de Genética, CCB, UFPA.

Belém, 29 de setembro de 2006

A Deus, pela sua eterna companhia, guiando-me e protegendo-me em todos os momentos de minha vida;

Aos meus pais, Lúcia e Felipe, exemplos de força, honestidade e coragem;

Às minhas irmãs Adriana e Cristiana, que tanto amo;

Ao meu namorado Franck pelo seu amor, companheirismo e incentivo para a conclusão deste trabalho.

“Ao portador do vírus HIV é garantido o exercício dos direitos ao trabalho, ao estudo, ao lazer, bem como o usufruto de todos os outros direitos sociais, sendo vedada sua demissão, suspeição, afastamento ou impedimento do exercício do direito de qualquer natureza, tendo por base o fato de ser portador do referente vírus”.

(Legislação sobre DST & AIDS no Brasil, Lei nº12.595. Art. 4º)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Ishak pela atenção e confiança depositada em mim. Gostaria de lhe fazer um agradecimento muito especial pelo carinho que me dedicou todos esses anos em que pude fazer parte da “família do Laboratório de Virologia” e garantir-lhe a reciprocidade deste sentimento. Ainda, especialmente, pela extrema paciência e compreensão da necessidade do meu afastamento no último ano de pós-graduação, dispondo-se a me orientar à distância.

À Profa. Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak que me concedeu a oportunidade de ingressar nesta grande “família” que foi o Laboratório de Virologia, acolhendo-me durante toda a minha graduação e pós-graduação. Em particular, agradeço-lhe pelo enorme carinho, que é mútuo.

Aos professores que são, antes de tudo, grandes amigos do Laboratório de Virologia: Antonio Vallinoto, Luiz Fernando e Vânia Azevedo, os quais sempre estiveram dispostos a ensinar e ajudar. Agradeço especialmente a amizade e carinho dispensado a mim durante toda a minha história acadêmica. Ao coordenador da Pós-graduação, Antonio Vallinoto, a compreensão pela morosidade necessária na defesa e conclusão deste trabalho. Ao professor Luiz Fernando, que garantiu o empréstimo de muitos dados do seu doutorado a conclusão desta dissertação de mestrado.

Aos meus queridos e saudosos amigos do Laboratório de Virologia: Di Paula, Elizabeth, Fernando, Ívina, Izete, Líliam, Marcos, Maria Helena, Paula, Renato, Rogério, Rosemar

e Sandra pelo carinho todo especial que destinaram a mim esses anos que tivemos a oportunidade de trabalhar junto. Sinto muitas saudades de nossas conversas, nossos passeios e nossas comemorações. Adoro todos vocês.

À minha grande irmã de coração Greice de Lemos Cardoso pelo carinho e contribuição neste trabalho, sua família que tanto amo e seu namorado e meu amigo, Ney Santos pelo carinho e amizade.

Aos meus grandes “amigos-irmãos”: Mauro Renan, Gemilson Soares e Nilton Muto, por sua amizade e incentivo para a conclusão deste trabalho. Apesar da distância que se fez necessária nos últimos tempos, sempre estiveram em meu coração.

A Universidade Federal do Pará pelo apoio dispensado à realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS	Xi
LISTA DE TABELAS	Xii
RESUMO	Xiii
ABSTRACT	Xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 HIV E AIDS.....	1
1.1.1 Histórico.....	1
1.1.2 Taxonomia.....	4
1.1.3 Biologia.....	6
1.1.3.1 Aspectos Morfológicos do HIV-1.....	6
1.1.3.2 Organização Genômica.....	7
1.1.4 Replicação.....	10
1.1.5 Manifestações Clínicas.....	13
1.1.6 Epidemiologia.....	18
1.1.6.1 Uma visão geral sobre a epidemia no mundo.....	18
1.1.6.2 Epidemiologia no Brasil.....	23
1.1.7 Diagnóstico Laboratorial.....	27
1.1.8 Tratamento.....	33
1.1.9 Prevenção e Controle.....	36
1.2 OBJETIVOS.....	38
1.2.1 Objetivo Geral.....	38
1.2.2 Objetivos Específicos.....	38

2	MATERIAL E MÉTODOS	39
2.1	POPULAÇÃO EXAMINADA.....	39
2.2	MÉTODOS LABORATORIAIS.....	40
2.2.1	Contagem de linfócitos T CD4+/CD8+ e Quantificação da carga viral plasmática	40
2.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	46
3	RESULTADOS	47
3.1	POPULAÇÃO EXAMINADA.....	47
3.1.1	Sexo	47
3.1.2	Faixa Etária	48
3.1.3	Contagem de linfócitos T CD4+	50
3.1.4	Carga viral plasmática	54
3.1.5	Carga viral plasmática x contagens de linfócitos T CD4+	57
3.1.6	Estágio Clínico	58
3.1.7	Tratamento	59
3.1.8	Esquema Terapêutico	61
3.1.9	Drogas Empregadas	63
3.2	ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO PARA DEFINIÇÃO DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (SPEARMAN).....	73
3.2.1	Contagem de Linfócitos CD4, CD8, CD4/CD8 x Carga Viral (log)	73
3.2.2	Contagem de Linfócitos CD4, CD8, CD4/CD8 x Carga Viral (log) x Grupo	74
4	DISCUSSÃO	77
4.1	POPULAÇÃO EXAMINADA.....	77

4.1.1	Sexo.....	78
4.1.2	Faixa Etária.....	79
4.1.3	Contagem de células T CD4+.....	80
4.1.4	Carga viral plasmática.....	81
4.1.5	Carga viral plasmática x contagens de linfócitos T CD4+.....	84
4.1.6	Estágio Clínico.....	85
4.1.7	Tratamento.....	85
4.1.8	Esquema Terapêutico.....	86
4.1.9	Drogas Empregadas.....	88
4.2	ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO PARA DEFINIÇÃO DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (SPEARMAN).....	89
4.2.1	Contagem de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ x carga viral (log).....	89
4.2.2	Contagem de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ x carga viral (log) x grupo.....	91
5	CONCLUSÕES.....	92
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94
7	ANEXOS.....	113

LISTA DE FIGURAS

	páginas
Figura 1 – Ilustração esquemática do HIV-1.....	7
Figura 2 – Organização genômica do <i>Vírus da imunodeficiência humana 1</i> (HIV-1).....	8
Figura 3 – Representação esquemática da ligação da gp120 viral com a molécula CD4 e CCR5. Mudanças conformacionais permitem a entrada do vírus através da fusão das membranas.....	12
Figura 4 – Representação esquemática do ciclo replicativo do HIV-1 e apresentação do sítio de ação dos principais antiretrovirais.....	13
Figura 5 – Resumo mundial da epidemia em 2004.....	19
Figura 6 – Número estimado de pessoas que viviam com HIV entre 2000 e 2004.....	20
Figura 7 – Fluxograma para detecção de anticorpos anti-HIV.....	32
Figura 8 – Distribuição das amostras dos pacientes do Laboratório de Virologia utilizadas para realização dos exames da carga viral e contagem de linfócitos T CD4+/ T CD8+, de acordo com o sexo. Belém, 1998 a 2002.....	47
Figura 9 – Distribuição percentual dos pacientes atendidos na URE-DIPE e selecionados do Laboratório de Virologia, de acordo com a faixa etária. Belém, 1998 a 2002.....	48
Figura 10 – Distribuição quantitativa dos pacientes atendidos na URE-DIPE e selecionados do Laboratório de Virologia, de acordo com a faixa etária e o sexo. Belém, 1998 a 2002.....	50
Figura 11 – Distribuição percentual das solicitações do exame de contagem de linfócitos T CD4+/ T CD8+. Belém, 1998 a 2002.....	51
Figura 12 – Distribuição das solicitações do exame de contagem de linfócitos T CD4+/ T CD8+, de acordo com os resultados e o sexo. Belém, 1998 a 2002.....	52
Figura 13 – Distribuição das solicitações do exame de contagem de linfócitos T CD4+/ T CD8+, de acordo com os resultados, sexo e faixa etária. Belém, 1998 a 2002.....	54
Figura 14 – Distribuição percentual das solicitações do exame de carga viral plasmática. Belém, 1998 a 2002.....	55

Figura 15 – Distribuição das solicitações do exame de carga viral, de acordo com os resultados e o sexo. Belém, 1998 a 2002.....	56
Figura 16 – Distribuição das solicitações de exames de contagens de linfócitos T CD4+ de acordo com a carga viral plasmática. Belém, 1998 a 2002.....	57
Figura 17 – Distribuição das solicitações de exames, de acordo com o item estágio clínico. Belém, 1998 a 2002.....	58
Figura 18 – Distribuição percentual das solicitações de exames, de acordo com o item tratamento. Belém, 1998 a 2002.....	60
Figura 19 – Distribuição percentual das solicitações de exames, de acordo com o motivo da solicitação. Belém, 1998 a 2002.....	61
Figura 20 – Distribuição percentual das solicitações de exames, de acordo com o esquema terapêutico. Belém, 1998 a 2002.....	62
Figura 21 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Monoterapia. Belém, 1998 a 2002.....	64
Figura 22 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Duploterapia. Belém, 1998 a 2002.....	65
Figura 23 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Duploterapia – entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.....	66
Figura 24 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Triploterapia. Belém, 1998 a 2002.....	67
Figura 25 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Triploterapia – entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.....	69
Figura 26 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Outros (mais que três drogas). Belém, 1998 a 2002.....	70
Figura 27 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Outros (mais que três drogas) entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.....	72
Figura 28 – Distribuição das solicitações de exames caracterizada como ‘sem informação’ quanto ao esquema terapêutico no item tratamento. Belém, 1998 a 2002.....	73

LISTA DE TABELAS

páginas

Tabela 1 – Distribuição quantitativa dos pacientes atendidos na URE-DIPE e selecionados do Laboratório de Virologia, de acordo com a faixa etária e o sexo.....	49
Tabela 2 – Distribuição das solicitações do exame de contagem de linfócitos T CD4+/ T CD8+, de acordo com os resultados e o sexo.....	51
Tabela 3 – Distribuição das solicitações do exame de contagem de linfócitos T CD4+/ T CD8+, de acordo com os resultados, sexo e faixa etária.....	53
Tabela 4 – Distribuição das solicitações do exame de carga viral, de acordo com os resultados e o sexo.....	56
Tabela 5 – Distribuição das solicitações de exames, de acordo com o item estágio clínico. Belém, 1998 a 2002.....	59
Tabela 6 – Distribuição das solicitações de exames, de acordo com o item tratamento. Belém, 1998 a 2002.....	60
Tabela 7 – Distribuição das solicitações de exames, de acordo com o esquema terapêutico. Belém, 1998 a 2002.....	63
Tabela 8 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico - Monoterapia. Belém, 1998 a 2002.....	64
Tabela 9 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Duploterapia – entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.....	66
Tabela 10 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Triploterapia – entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.....	68
Tabela 11 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – outros (mais que três drogas) entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.....	71
Tabela 12 – Medidas de associação de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ com o logaritmo da carga viral plasmática dos pacientes masculinos (n=827) atendidos no Laboratório de Virologia. Belém, 1998 a 2002.....	74
Tabela 13 – Medidas de associação de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ com o logaritmo da carga viral plasmática dos pacientes femininos (n=439) atendidos no Laboratório de Virologia. Belém, 1998 a 2002.....	74

Tabela 14 – Medidas de associação de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ com o logaritmo da carga viral plasmática dos pacientes femininos (n=439) atendidos no Laboratório de Virologia, de acordo com os grupos de estudo. Belém, 1998 a 2002.....	75
Tabela 15 – Medidas de associação de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ com o logaritmo da carga viral plasmática dos pacientes masculinos (n=827) atendidos no Laboratório de Virologia, de acordo com os grupos de estudo. Belém, 1998 a 2002.....	76

RESUMO

O *Vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1)*, agente etiológico responsável pela pandemia de Sida/Aids, apresenta ampla distribuição geográfica. No Brasil, segundo país em número de notificações nas Américas, o número de indivíduos registrados com a doença alcançou 371.827 casos desde o início da epidemia até 2005. O presente trabalho teve como objetivo principal realizar a caracterização epidemiológica – demográfica (sexo e faixa etária), clínica (estágio clínico, tratamento e drogas utilizadas) e laboratorial (contagens de linfócitos T CD4+/CD8+ e carga viral plasmática no primeiro atendimento) – de portadores do *HIV-1* e/ou pacientes com Sida/Aids na população de Belém do Pará. Foram selecionados 1.266 pacientes provenientes da Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas e Parasitárias Especiais (URE-DIPE), cujas amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Virologia da Universidade Federal do Pará para realização dos testes laboratoriais referidos acima. Os principais resultados revelaram uma prevalência de infecção pelo *HIV-1* na faixa etária mais jovem da população (13-30 anos e 30-49 anos), o uso preferencial de triploterapia (três drogas combinadas) e duploterapia (duas drogas combinadas) para o tratamento, bem como a resposta imunológica dos indivíduos portadores do *HIV-1* e/ou com Sida/Aids da população de Belém entre os anos de 1998 e 2002.

Palavras Chaves: *HIV-1*, caracterização epidemiológica, clínica e laboratorial.

ABSTRACT

The Virus of human immunodeficiency 1 (*HIV-1*), responsible etiological agent for the pandemic of Sida/Aids, presents wide geographical distribution. In Brazil, according to country in number of notifications in America, the number of individuals registered with the disease reached 371.827 cases since the beginning of the epidemic up to 2005. The present work had as main objective to accomplish the epidemic characterization - demographic (sex and age group), clinic (clinical apprenticeship, treatment and used drugs) and laboratorial (countings of lymphocytes T CD4+/CD8+ and load plasmatic viral in the first service) - of carriers of the *HIV-1* and/or patients with Sida/Aids in the population of Belem of Para. 1.266 patients were selected coming of the Unit of Reference Specialized in Infectious and Parasitic Diseases Special (URE-DIPE), whose samples had been directed to the Laboratory of Virology of the Federal University of Para for accomplishment of the related laboratorial tests above. The main results revealed a prevalence of infection for the *HIV-1* in the age group more youth of the population (13-30 years and 30-49 years), the preferential use of triploterapia (three combined drugs) and duploterapy (two combined drugs) for the treatment, as well as the immunological reply of the individuals bearers of the *HIV-1* and/or with Sida/Aids of the population of Belem among the years of 1998 and 2002.

Words Keys: *HIV-1*, characterization epidemiological, clinic and laboratorial.

1. INTRODUÇÃO

1.1 HIV E AIDS

1.1.1 Histórico

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Sida) ou *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (Aids) é caracterizada por uma imunodeficiência profunda que conduz à infecções oportunistas, neoplasias secundárias e manifestações neurológicas (Cotran *et al.*, 2000).

A Sida/Aids somente foi reconhecida como doença no primeiro semestre de 1981, quando um artigo intitulado “Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles” apresentado em *Morbidity and Mortality weekly Report* descrevia os primeiros casos em pacientes jovens homossexuais, nas cidades de Nova Iorque, Los Angeles e São Francisco (EUA), com quadros de imunodeficiência associados à pneumonia por *Pneumocystis carinii* e formas severas de Sarcoma de Kaposi (Gottlieb *et al.*, 1981; Leão *et al.*, 1997; PN-DST/AIDS, 1999; Trindade *et al.*, 2001; Prusiner, 2002). Em seguida, relatos semelhantes foram também descritos e, em poucos meses, o perfil da epidemia foi estabelecido (Sepkowitz, 2001; 2002; Quadro 1).

Embora a doença tenha sido primeiramente descrita entre homens que fazem sexo com homens (HSH) e usuários de droga injetável, os grupos de risco logo incluíram hemofílicos, crianças e prisioneiros (Sepkowitz, 2001).

As primeiras indicações de que o causador da Sida/Aids era um retrovírus surgiram em 3 de janeiro de 1983, a partir do isolamento de um vírus, que apresentava a enzima transcriptase reversa, do linfonodo de um jovem paciente homossexual com linfadenopatia generalizada progressiva (PGL) por Françoise Sinoussi (Barré-Sinoussi), num estudo em colaboração com Luc Montaigne do Instituto

Pauster, em Paris. Simultaneamente, um americano do Instituto Nacional do Câncer, Robert Gallo, que já havia identificado outros dois retrovírus, HTLV-1 e HTLV-2, fez descobertas semelhantes (Steinbrook, 2002).

Todavia, os créditos pela descoberta do vírus foram dados ao grupo do pesquisador americano, desencadeando inúmeras discussões e questionamentos perante a comunidade científica ou mesmo entre a imprensa. Em novembro de 1989, o Jornal americano *Tribune* publicou, com detalhes, passagens do livro produzido por John Crewdson, um repórter americano que trabalhava para o “*Chicago Tribune*”, onde ele escrevia críticas severas sobre o papel de Gallo na descoberta do HIV (Steinbrook, 2002).

A existência do estado de portador foi demonstrada com o isolamento do mesmo agente a partir de indivíduos assintomáticos por Levy *et al.* (1984).

Em face à confusão causada pelas várias terminologias para o mesmo agente – o vírus foi inicialmente designado LAV (*Lymphadenopathy – associated virus*), HTLV-III (*Human T Cell leukemia lymphotropic virus type III*) e ARV (*AIDS associated retrovirus*) – o Comitê Internacional de Taxonomia Viral (CITV), em 1986, recomendou a denominação *Vírus da imunodeficiência humana 1* (HIV-1) (Veronesi *et al.*, 1999; 2002; Wigg *et al.*, 2002).

Nesse mesmo ano, um outro retrovírus foi isolado de dois pacientes com Sida/Aids originários da África Ocidental, sendo denominado *Vírus da imunodeficiência humana 2*, HIV-2 (Clavel *et al.*, 1986).

Os anos seguintes à sua descoberta foram marcados pelo rápido avanço científico em informações concernentes ao vírus, tais como: seqüenciamento do genoma do *HIV-1*, descobertas das variações antigênicas do vírus e de variações na seqüência

genômica em populações virais de um mesmo paciente, o macrófago como alvo do vírus, definição de todos os genes e proteínas do *HIV-1*, identificação do CD4 como receptor, entre outros (Kulstad, 1986; Gallo, 2002).

Quadro 1- Principais acontecimentos na 1ª década de epidemia de Aids.

Datas	Eventos reportados
5 de junho de 1981	Cinco casos de pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> em homens que fazem sexo com homens (HSH)
3 de julho de 1981	Vinte e seis casos adicionais da nova síndrome de imunodeficiência
9 de julho de 1982	Casos iniciais em 34 Haitianos
16 de julho de 1982	Casos iniciais em 3 pessoas com hemofilia
24 de setembro de 1982	O termo “ <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> ” foi usado pela 1ª vez
Outubro de 1982	Cinco casos de mulheres, incluindo 1 com exposição heterossexual
5 de Novembro de 1982	Primeiras precauções publicadas para clínica e laboratórios
10 de dezembro de 1982	Primeiro caso de infecção relacionado com transfusão sanguínea em crianças
17 de dezembro de 1982	Quatro casos de transmissão vertical em crianças
7 de janeiro de 1983	Transmissão heterossexual entre duas mulheres usuárias de drogas injetáveis
7 de janeiro de 1983	Casos iniciais em 16 prisioneiros
4 de março de 1983	CDC* publica primeiras recomendações preventivas
19 de março de 1983	Casos iniciais entre 5 pessoas da África Central
20 de maio de 1983	Isolamento do vírus em paciente com Aids
15 de julho de 1983	Quatro possíveis casos de transmissão ocupacional entre trabalhadores de saúde
13 de janeiro de 1984	Primeira publicação de Aids como “doença de notificação compulsória”

4 de maio de 1984	Detecção freqüente do <i>HTLV-III</i> em pacientes de risco
Março de 1985	FDA** aprova teste comercial para detecção do <i>HIV</i>
1986	Identificação do <i>HIV-2</i>
1987	Aprovada a 1ª droga anti-retroviral: AZT (zidovudina)

(Adaptado de Sepkowitz, 2001)

*CDC: *Centers for Disease Control*

**FDA: *Food and Drug Administration*

1.1.2 Taxonomia

Os retrovirus, descritos por Ros *et al.* (1911), compreendem um grupo de grande interesse clínico uma vez que se encontram associados à uma variedade de desordens neurológicas e neoplasias em mamíferos (Cotran *et al.*, 2000).

Etimologicamente, recebem esta denominação por serem vírus de RNA que, através da enzima DNA polimerase dependente de RNA (Transcriptase Reversa – TR), são capazes de copiar seu genoma, constituído de duas cópias idênticas de RNA de fita simples, com polaridade positiva, em uma fita simples de DNA a qual, posteriormente, será duplicada e integrada ao genoma da célula hospedeira (Veronesi *et al.*, 1999).

Esses vírus pertencem à família *Retroviridae* e dividem-se, taxonomicamente, em sete gêneros distintos, atualmente reconhecidos pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral: *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* e *Spumavirus*. Destes, dois gêneros possuem vírus que são patogênicos ao homem e, portanto, assumem maior importância clínica: *Deltaretrovirus*, cujo representante é o Vírus linfotrópico de células T humanas 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2), responsável por leucemia, linfoma e distúrbios

neurológicos; e os *Lentivirus*, tendo o *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV) como representante (Murphy, 1996; Cotran *et al.*, 2000).

Análises filogenéticas indicam que múltiplas transmissões interespecíficas, entre primatas não-humanos e humanos, introduziram dois tipos geneticamente distintos de HIV na população humana: o *HIV-1*, intimamente relacionado ao *Vírus da imunodeficiência de símios* de chimpanzés (*SIV_{cpz}*) e o *HIV-2*, geneticamente semelhante ao *Vírus da imunodeficiência de símios* que é endêmico entre macacos mangabeys - *SIV_{sm}* (Gao *et al.*, 1999; Sharp *et al.*, 1999; Lemey *et al.*, 2003).

Enquanto o *HIV-1* se apresenta com ampla distribuição geográfica sendo, portanto, responsável pela pandemia global da Sida/Aids; o *HIV-2* parece restrito ao Oeste Africano e a poucas áreas da Ásia (Hughes & Conte, 1998; Marx *et al.*, 2000; Yamaguchi *et al.*, 2000; Wigg *et al.*, 2002).

Esta diferença na distribuição epidemiológica entre os subtipos pode ser justificada pela baixa carga viral e transmissibilidade do *HIV-2* (Hughes & Conte, 1998; Popper *et al.*, 1999; Shanmugam *et al.*, 2000; Wigg *et al.*, 2002).

1.1.3 Biologia

1.1.3.1. Aspectos Morfológicos do HIV-1

À microscopia eletrônica de transmissão, o *HIV-1* apresenta-se com, aproximadamente, 110 nm de diâmetro, contendo em sua superfície um envelope lipoglicoprotéico oriundo da membrana externa da célula do hospedeiro modificada por glicoproteínas virais de superfície (gp120, SU) ancoradas ao envelope pela interação com glicoproteína transmembrana (gp41, TM), ambas derivadas do precursor gp160. Existem também proteínas adicionais, derivadas da célula hospedeira, como às do complexo principal de histocompatibilidade - CPH (Turner & Summers, 1999; Veronesi *et al.*, 2002).

As glicoproteínas virais são crucias para a infecção das células pelo HIV (Robbins *et al.*, 2000), tendo em vista que são responsáveis pela adsorção do vírus à célula hospedeira e funcionam como determinantes antigênicos (Leão *et al.*, 1997). A região central da gp41 liga-se covalentemente à parte externa da gp120, que contém os sítios de ligação ao receptor celular, a proteína de superfície CD4 (Wigg *et al.*, 2002).

Mais internamente tem-se a matriz protéica, formada pela proteína p17 e o capsídeo viral de forma cônica composto pela proteína p24 (Turner & Summers, 1999). Encontram-se dentro deste último: duas cópias do genoma de RNA de fita simples, proteínas e as enzimas necessárias para os principais eventos da replicação (protease, integrase e a transcriptase reversa). Ao conjunto de genoma viral e capsídeo denomina-se nucleocapsídeo (Veronesi *et al.*, 1999; Figura 1).

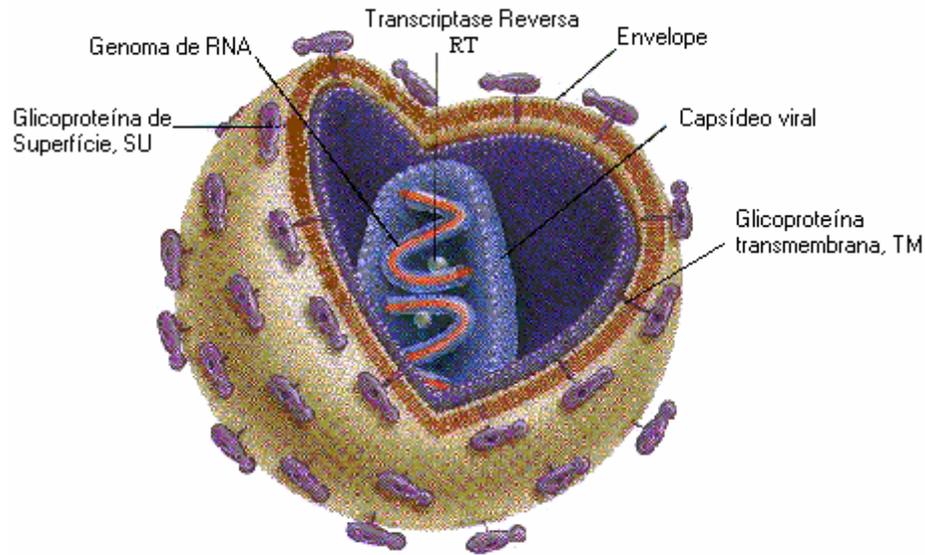


Figura 1- Ilustração esquemática do *HIV-1* (adaptado de www.sirinet.net/~jgjohnso/aboutviruses.html).

1.1.3.2. Organização Genômica

O genoma do HIV-1, de aproximadamente 10 Kb, é constituído por nove genes flanqueados por duas regiões denominadas LTR (*Long Terminal Repeats*), onde estão presentes elementos de controle para integração do DNA proviral ao genoma da célula hospedeira, transcrição e poliadenilação dos mRNA (Veronesi *et al.*, 1999; Snustad & Simmons, 2001; Figura 2).

Os genes podem ser divididos em dois grupos: os que codificam proteínas estruturais: *gag*, *pol* e *env* (Freed *et al.*, 1998; Turner & Summer, 1999) e os que codificam proteínas não-estruturais: *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu* e *vpr* (Emerman & Malim, 1998; Sleasman & Goodenow, 2003). Estes últimos recebem ainda a seguinte classificação: regulatórios ou funcionais (*tat* e *rev*), que são necessários para a replicação viral *in vitro*, e acessórios (*vif*, *vpu*, *vpr* e *nef*), que embora não essenciais para replicação *in vitro*, contribuem para o processo *in vivo*. Este último grupo de genes é exclusivo do gênero *Lentivirus*, estando ausente no genoma de outros retrovirus

(Trono, 1995). As funções de cada gene estão resumidas no Quadro 2 (Veronesi *et al.*,1999; Wigg *et al.*, 2002).

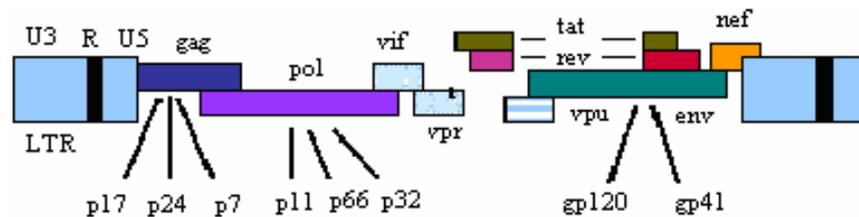


Figura 2- Organização genômica do *Vírus da imunodeficiência humana 1* (HIV-1). (Adaptado de <http://www.hivmedicine.com/textbook/images/image12.gif>)

Semelhante à outros retrovírus, o *HIV-1* apresenta elevada variabilidade genética (Veronesi *et al.*, 2002). Estas mutações ocorrem, principalmente, durante a transcrição reversa do RNA viral em DNA e refletem os erros da ação da enzima transcriptase reversa viral, para a qual falta uma função de revisão (Hughes & Conte, 1998). Essa diversidade é justificada por uma elevada taxa de mutação no genoma viral - ao redor de $3,4 \times 10^{-5}$ nucleotídeos por sitio/ ciclo replicativo (Blackard *et al.*,1999; Sharp *et al.*, 1999; Jetzt *et al.*, 2000).

Quadro 2- Função dos genes do *HIV-1*

Gene	Produto(s)	Tamanho	Funções
<i>gag</i>	MA	p17	Proteína de matriz, interação com <i>env</i>
	CA	p24	Proteína do capsídeo
	NC	p6	Ligação com Vpr
		p7	Ligação com RNA viral
<i>pol</i>	PRO	p15	Clivagem do complexo gag/pol e maturação viral
	TR, RNase H	p66, p51	Transcrição reversa e ação de RNase
	Integrase	p32	Integração do DNA proviral
<i>env</i>	Env	gp120	Glicoproteína de superfície viral que se liga ao CD4
		gp41	Glicoproteína transmembrana viral
<i>tat</i>	Tat	p16	Transativador transcricional viral dentro das <i>LTR</i>
<i>rev</i>	Rev	p19	Transporte do RNA viral facilitando transcrição do gene
<i>vif</i>	Vif	p23	Promove maturação e infectividade do vírus
<i>vpr</i>	Vpr	p10	Inibe a divisão celular e promove a localização do complexo de pré-integração
<i>vpu</i>	Vpu	p16	É responsável pela saída das partículas virais e degradação do CD4 no retículo endoplasmático rugoso
<i>nef</i>	Nef	p27	Promove a redução de moléculas de CD4 e CPH I

(Adaptado de Kuiken *et al.*, 2001).

*MA (matriz), CA (capsídeo), NC (Nucleocapsídeo), PRO (Protease), TR (transcriptase reversa), CPH (Complexo Principal de Histocompatibilidade).

1.1.4 Replicação

A molécula CD4 é, de fato, um receptor de alta afinidade para o *HIV-1*, o que justifica o tropismo seletivo do vírus pelas células T CD4+ e outras células que expressam esse marcador de superfície celular, particularmente monócitos/macrófagos e células de Langerhans/dendríticas. A molécula CD4 é necessária para adsorção viral à célula hospedeira, todavia, é insuficiente para assegurar a entrada do *HIV-1* que, então, requer co-receptores (Doranz *et al.*, 1996; Feng *et al.*, 1996; Chapham & Weiss, 1997; Moore, 1997; Snustad & Simmons, 2001).

Os dois principais co-receptores, CCR5 e CXCR4, respectivamente receptores de β -quimiocina e α -quimiocinas, são expressos diferentemente em subpopulações de células CD4+, incluindo linfócito T, timócitos e células dendríticas (Doms, 1997; Snustad & Simmons, 2001).

Os vírus diferem na habilidade de atacar os grupos de co-receptores. Por exemplo, aqueles que usam CCR5 infectam preferencialmente macrófagos e subpopulações de células T de memória. Têm o crescimento relativamente lento *in vitro* e são infectados principalmente durante a fase assintomática da infecção, sendo essa linhagem denominada macrófago trópica (M- trópico) ou não indutores de sincício - NSI (Samson *et al.*, 1996; Cecília *et al.*, 2000; Sleasman & Goodnow, 2003).

Já os vírus que usam CXCR4 têm tropismo preferencial por linfócito T CD4+ e células T transformadas. São altamente citopáticos e têm crescimento acelerado, sendo essa linhagem denominada linfócito trópica (T- trópico) ou indutores de sincícios - SI (Luster *et al.*, 1998; Garzino-Demo *et al.*, 2000).

O'Brien e colaboradores (1997) revelaram que as quimiocinas, quando ocupam seus receptores, impedem estericamente a infecção pelo HIV-1, assim como

indivíduos que apresentam mutações no gene receptor de CCR5 desenvolvem resistência à Sida/Aids. Essa deleção está presente em caucasianos em uma frequência alélica de aproximadamente 10% (Samson *et al.*, 1996). Estudos revelaram, porém, que indivíduos homossexuais heterozigotos para a mutação no gene CCR5 (CCR5- Δ 32) não estão protegidos contra a infecção após o contato homossexual, todavia exibem baixa progressão dos estágios clínicos da Aids (Paxton *et al.*, 1996; Wigg *et al.*, 2002).

A interação dos receptores e co-receptores celulares com a glicoproteína de superfície viral gp120 dá início à infecção pelo HIV-1 através de uma seqüência de mudanças conformacionais que possibilitarão a entrada do vírus na célula hospedeira (Figura 3). Outra possível via de entrada na célula é a endocitose com fusão tardia de membranas (Turner & Summers, 1999).

Após entrada do vírus na célula hospedeira, ocorre a perda do capsídeo com liberação do genoma viral no citoplasma desta célula. Todavia, estas etapas não são completamente esclarecidas (Turner & Summers, 1999; Cotran *et al.*, 2000). Uma vez internalizado este genoma sofre ação da enzima TR que utiliza um tRNA do hospedeiro como iniciador (Marquet *et al.*, 1995; Beerens & Berkhout, 2002) e transcreve o RNA em um cDNA de polaridade negativa. Simultaneamente, esta mesma enzima atuará como uma Ribonuclease H degradando a fita de RNA, com posterior duplicação da fita de DNA de duplo filamento. Este DNA é então transportado para o núcleo da célula onde será integrado covalentemente ao genoma celular através da atividade catalítica da enzima viral integrase (Turner & Summers, 1999; Snustad & Simmons, 2001). Neste momento o genoma viral pode permanecer integrado (provírus) e estabelecer persistência viral por toda a vida, ou então, ser ativado e transcrito em RNA mensageiro: um mRNA subgenômico que funcionará como RNA genômico e mRNA,

que servirá como fonte de tradução das proteínas regulatórias e estruturais, as quais farão parte da constituição das novas partículas virais (Turner & Summers, 1999). Em seguida ocorre a montagem e brotamento das partículas virais que, ao sair da célula, levam consigo parte da membrana celular e as glicoproteínas virais que formarão o envelope dos novos vírus (Wigg *et al.*, 2002; Figura 4).

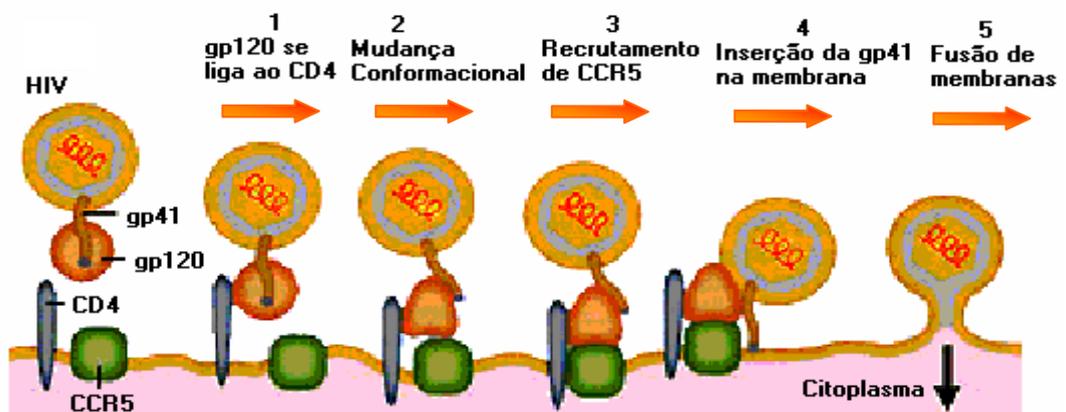


Figura 3- Representação esquemática da ligação da gp120 viral com a molécula CD4 e CCR5. Mudanças conformacionais permitem a entrada do vírus através da fusão das membranas (adaptado de www.biology.arizona.edu/.../AIDS/biology.html).

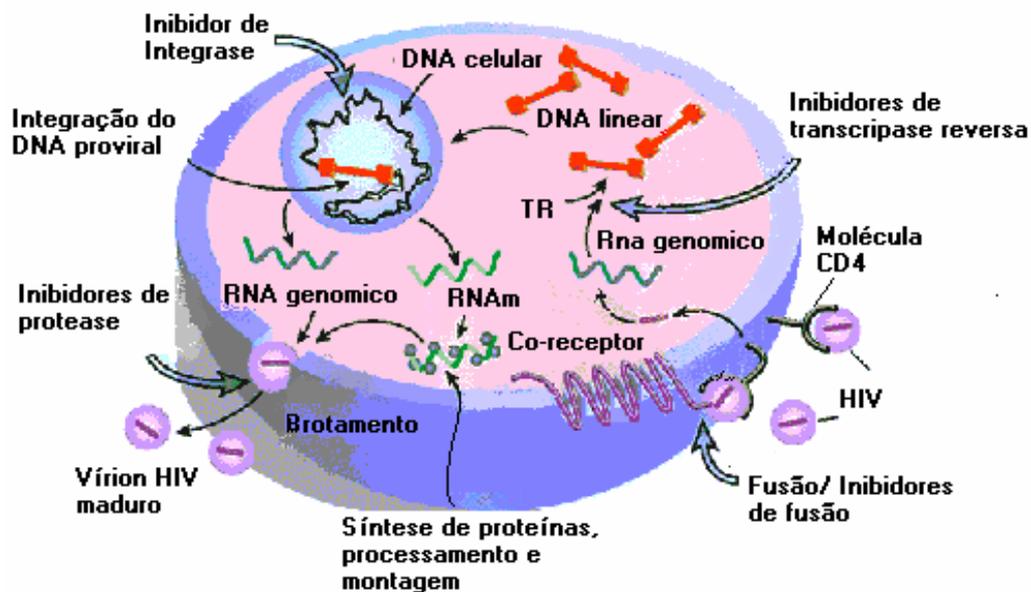


Figura 4 - Representação esquemática do ciclo replicativo do HIV-1 e apresentação do sítio de ação dos antiretrovirais (adaptado de www.biology.arizona.edu/.../AIDS/treatment.html).

1.1.5 Manifestações Clínicas

O espectro clínico da infecção pelo HIV-1 é amplo, variando desde formas assintomáticas até as bem estabelecidas, com riquezas de sintomas e evolução para o óbito (Leão *et al.*, 1997; Grant & Cock, 2001).

Em geral as manifestações clínicas iniciais caracterizam-se por uma infecção retroviral aguda ou sintomática primária semelhante à mononucleose, com viremia intensa e queda transitória do número de linfócitos T CD4+ periféricas, usualmente duas a quatro semanas após a exposição (Veronesi *et al.*, 2002). Os sintomas são inespecíficos e abrangem, mais freqüentemente, dor de garganta, febre, mialgias, cefaléia, perda de peso, fadiga, além de exantema, adenopatia cervical e

outros. A soroconversão normalmente ocorre três a doze semanas após a transmissão (Cotran *et al.*, 2000).

Na fase posterior, segue-se um período de latência clínica, durante o qual a maioria dos pacientes não apresenta sinais ao exame (infecção assintomática) ou alguns podem vir a desenvolver linfadenopatia generalizada persistente. O sistema imune está em grande parte intacto, porém há replicação contínua do vírus, predominantemente nos tecidos linfóides, que pode durar vários anos (Sá, 1997; Veronesi *et al.*, 2002).

Nos estágios finais, ocorre diminuição da defesa imune do hospedeiro, um aumento do número de vírus no plasma e, conseqüentemente, o aparecimento de doença no indivíduo. Tipicamente o paciente se apresenta com febre prolongada (> 1 mês), fadiga, perda ponderal, diarreia e a contagem de linfócitos T CD4+ reduz abaixo de 500 células/mm³ de sangue (Cotran *et al.*, 2000). As infecções oportunistas encontradas em pacientes com infecção avançada pelo HIV-1, como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, criptosporidíase, encefalite por *Toxoplasma gondii* e outras, ocorrem quando há imunossupressão profunda e são raras antes da contagem de linfócitos T CD4+ diminuir para menos de 200 células/mm³ de sangue (Cotran *et al.*, 2000).

A apresentação clínica da infecção pelo HIV-1 em crianças é distinta daquela encontrada no adulto e no adolescente. Os sinais e sintomas da doença já instalada são principalmente decorrentes da imunodeficiência secundária à infecção pelo vírus. As manifestações iniciais são inespecíficas e incluem dificuldade de ganhar peso, adenomegalia, febre, entre outros. As neoplasias são pouco frequentes nas

crianças com Sida/Aids e o Sarcoma de Kaposi, comum nos adultos, é muito raro na doença pediátrica (Tonelli & Freire, 2000).

De acordo com o tipo de manifestações clínicas observadas nos pacientes portadores do HIV bem como seu diagnóstico laboratorial, o *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC estabeleceu critérios para determinar se o indivíduo soropositivo havia evoluído para Sida/Aids.

Identificados como “*Crítérios para definição de caso de Sida/Aids*”, eles foram estabelecidos pela primeira vez em 1982. No Brasil, foi estabelecido em 1987, e denominou-se “*Crítério CDC Modificado*”. Desde então, a definição do caso de Aids em adultos no país vem sofrendo revisões sucessivas que tiveram como principal objetivo a adequação dos critérios às condições diagnósticas laboratoriais e ao perfil de morbidade do país (CN-DST/AIDS, 2004).

Um grande avanço para aumentar a sensibilidade da definição de caso foi a inclusão, em 1998, de um marcador laboratorial de imunossupressão, baseado na contagem de linfócitos T CD4+ (menor que 350 células/mm³). Ressalta-se que o CDC estabeleceu desde 1993, como critério para definição de caso, o ponto de corte na contagem de linfócitos T CD4+ em 200 células/mm³. Essa diferença se justifica pela maior sensibilidade que se pretendeu conferir ao critério brasileiro. A atual revisão (2004) para os critérios de definição de caso de Aids em adultos e crianças está embasada na experiência acumulada nesses 16 anos de vigilância da Aids no Brasil (CN-DST/AIDS, 2004; Quadros 3 e 4).

Quadro 3- Critérios para definição de caso em adultos.

RESUMO DOS CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASO DE AIDS EM INDIVÍDUOS COM 13 ANOS DE IDADE OU MAIS
<p>CRITÉRIO CDC ADAPTADO</p> <p>Existência de dois (2) testes de triagem¹ reagentes ou um (1) confirmatório¹ para detecção de anticorpos anti-HIV</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Evidência de imunodeficiência: Diagnóstico de pelo menos uma (1) doença indicativa de Aids²</p> <p style="text-align: center;">e/ou</p> <p>Contagem de linfócitos T CD4+ <350 células/mm³</p>
E/OU
<p>CRITÉRIO RIO DE JANEIRO/ CARACAS</p> <p>Existência de dois (2) testes de triagem reagentes ou um (1) confirmatório para detecção de anticorpos anti-HIV</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Somatório de pelo menos dez (10) pontos, de acordo com uma escala de sinais, sintomas ou doenças³</p>
OU
<p>CRITÉRIO EXCEPCIONAL ÓBITO</p> <p>Menção a Sida/Aids (ou termos equivalente) em algum dos campos da Declaração de Óbito (DO)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Investigação epidemiológica inconclusiva⁴</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>Menção a infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum dos campos da DO, além de doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Investigação epidemiológica inconclusiva⁴</p>

(Adaptado de CN-DST/AIDS, 2004).

¹ são testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV: *Enzyme Immuno Assay* (ELISA) e *Enzyme Immuno Assay* (EIA);

¹ são testes confirmatórios: Imunofluorescência indireta, *Western Blot*, *Polimerase Chain Reaction* (PCR) e *Nucleic Acid Sequence Based Amplification* (NASBA);

² Ver anexo 1;

³ Ver anexo 2;

⁴ Quando após a busca em prontuários, o caso não puder ser descartado ou incluído em um dos critérios principais.

Quadro 4- Critérios para definição de caso em crianças.

RESUMO DOS CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASO DE AIDS EM INDIVÍDUOS MENORES DE 13 ANOS DE IDADE
<p>CRITÉRIO CDC ADAPTADO</p> <p>Evidência laboratorial da infecção pelo HIV em crianças para fins de vigilância epidemiológica¹</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Evidência de imunodeficiência:</p> <p>Diagnóstico de pelo menos duas (2) doenças indicativas de Aids de caráter leve²</p> <p style="text-align: center;">e/ou</p> <p>Diagnóstico de pelo menos uma (1) doença indicativa de Aids de caráter moderado ou grave²</p> <p style="text-align: center;">e/ou</p> <p>Contagem de linfócitos T CD4+ menor do que o esperado para a idade atual³</p>
OU
<p>CRITÉRIO EXCEPCIONAL ÓBITO</p> <p>Menção a Sida/Aids (ou termos equivalentes) em algum dos campos da Declaração de Óbito (DO)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Investigação epidemiológica inconclusiva⁴</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>Menção a infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum dos campos da DO, além de doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Investigação epidemiológica inconclusiva⁴</p>

(Adaptado de PN-DST/AIDS, 2004).

¹ para crianças **menores de 18 meses de idade**, expostas ao HIV por transmissão vertical, considera-se infectada quando houver a presença de RNA ou DNA viral detectável acima de 1000 cópias/mL em duas amostras (teste de carga viral) obtidas em momentos diferentes. Crianças com **18 meses ou mais de idade**, expostas ao HIV por transmissão vertical, são consideradas infectadas quando uma amostra de soro for reativa em (2) testes de triagem ou (1) confirmatório para pesquisa de anticorpos anti-HIV. Em crianças de qualquer idade, sem que a exposição tenha sido por transmissão vertical, são consideradas infectadas quando uma amostra de soro for reativa em (2) testes de triagem ou (1) confirmatório para pesquisa de anticorpos anti-HIV;

² Ver anexo 3;

³ Contagem de linfócito T CD4+ definidora de imunodeficiência de acordo com a idade: inferior a 12 meses (<1.500 células/mm³ ou <25%), 1 a 5 anos (<1000 células/mm³ ou <25%) e de 6 a 12 anos (<500 células/mm³ ou <25%);

⁴ idem Tabela 3.

1.1.6 Epidemiologia

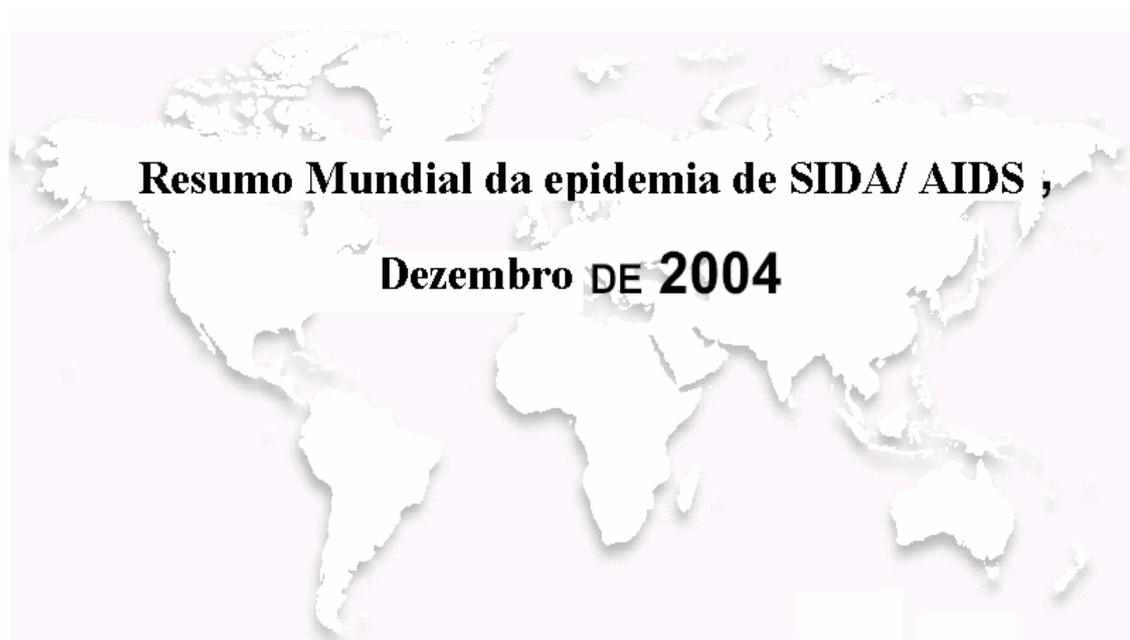
1.1.6.1 – Uma visão geral sobre a epidemia no mundo

Em mais de 20 anos desde sua identificação, a epidemia de HIV/Sida continua a superar todas as expectativas em relação à gravidade e a escala de impacto, tornando-se uma das doenças mais preocupantes da atualidade, pela morbidade e mortalidade atingidas (Brígido, 1999; ONUSIDA, 2004a). Todavia, com os conhecimentos acumulados ao longo dos últimos anos sobre o tratamento dos pacientes infectados pelo HIV, observou-se uma melhora em sua qualidade de vida (Contran *et al.*, 2000).

Embora tenha sido descrita pela primeira vez nos Estados Unidos e esse país tenha a maioria dos casos notificados, a Sida/Aids já foi relatada em mais de 193 países em todo o mundo e continua em avanço. A Organização Mundial de Saúde (OMS) projeta que 90% dos casos e das infecções pelo HIV estão localizados nos países em desenvolvimento, colocando o Brasil em relevância (Contran *et al.*, 2000).

Até dezembro de 2004, mais de 39,4 milhões de homens, mulheres e crianças encontravam-se infectados pelo HIV no mundo, segundo estimativas divulgadas pelo Programa das Nações Unidas para a Aids (UNAIDS) e pela OMS (Trindade & Schiavo, 2001; Figura 5).

Em nível mundial, o número de pessoas que vivem com o HIV continua crescendo, de 35 milhões em 2001 a 38 milhões em 2003 (Figura 6). Desde que foram identificados os primeiros casos de Sida/Aids, em 1981, 20 milhões de pessoas faleceram vítimas da epidemia (ONUSIDA, 2004a).



Pessoas que viviam com HIV em 2004	Total	39,4 milhões (35,9–44,3 milhões)
	Adultos	37,2 milhões (33,8–41,7 milhões)
	Mulheres	17,6 milhões (16,3–19,5 milhões)
	Menores de 15 anos	2,2 milhões (2,0–2,6 milhões)
Novas infecções pelo HIV em 2004	Total	4,9 milhões (4,3–6,4 milhões)
	Adultos	4,3 milhões (3,7–5,7 milhões)
	Menores de 15 anos	640 000 (570 000–750 000)
Mortes causadas pela SIDA em 2004	Total	3,1 milhões (2,8–3,5 milhões)
	Adultos	2,6 milhões (2,3–2,9 milhões)
	Menores de 15 anos	510 000 (460 000–600 000)

Figura 5 – Resumo mundial da epidemia em 2004 (adaptado de http://www.unaids.org/wad2004/EPI_1204_pdf_sp/Chapter0-1_intro_sp.pdf).

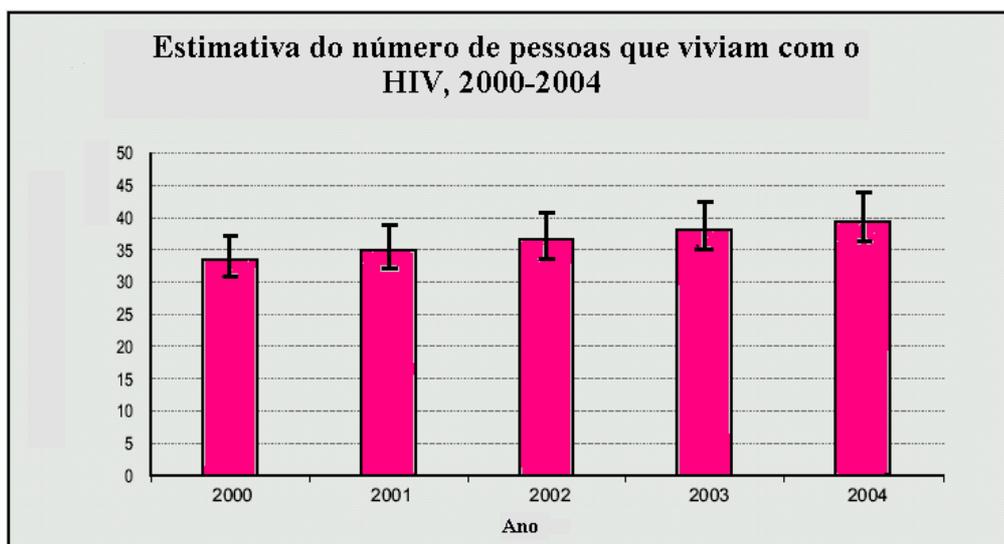


Figura 6 – Número estimado de pessoas que viviam com HIV entre 2000 e 2004 (adaptado de http://www.unaids.org/wad2004/EPI_1204_pdf_sp/Chapter1_intro_sp.pdf).

A epidemia não é homogênea quanto à magnitude ou impacto dentro das regiões, alguns países estão mais ou menos afetados que outros, e dentro dos próprios países se observam variações nos níveis de infecção entre as províncias, estados ou distritos (UNAIDS, resumo analítico, 2004).

Ásia

A epidemia de crescimento rápido da Ásia, uma região com 60% da população mundial, tem implicações de grande alcance.

Nesse continente, a epidemia está concentrada entre usuários de drogas injetáveis (UDI), homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, seus clientes e suas esposas (ONUSIDA, 2004a).

Entre 2002 e 2004 a epidemia cresceu 50%, principalmente por causa do crescimento acelerado na China.

África

A África Subsaariana tem pouco mais de 10% de população mundial, mas possui 60% de todas as pessoas que vivem com HIV no mundo, aproximadamente, 25 milhões de pessoas. Em 2004 estima-se 3,1 milhões de pessoas contraíram a infecção e 2,3 milhões faleceram de Sida/Aids (Piot *et al.*, 2001).

A prevalência do vírus em adultos tem se mantido mais ou menos estável durante os últimos anos. Todavia, estabilização não significa necessariamente que a epidemia está diminuindo de velocidade, ao contrário, pode mascarar as piores fases de uma epidemia, já que há um número de pessoas contraindo a infecção bem como falecendo em decorrência da doença (ONUSIDA, 2004b).

A prevalência feminina neste continente atingiu níveis elevados desproporcionalmente. Há, pelo menos, 13 mulheres infectadas para cada 10 homens e essa diferença continua a crescer. Entre os jovens (15-24 anos) os números apresentam-se ainda mais discrepantes: 36 mulheres para cada 10 homens. Em Ghana, há pelo menos 9 mulheres para cada homem (Meehan *et al.*, 2004).

A expectativa de vida ao nascer diminuiu para menos de 40 anos em 9 países africanos: Botswana, Lesoto, Malawi, Mozambique, República Centro Africano, Ruanda, Swazilândia, Zâmbia e Zimbábue (PNUD, 2004).

Caribe

Com uma prevalência de 2,3%, o Caribe é a segunda região do mundo que possui o maior número de pessoas infectadas pelo HIV. Segundo ONUSIDA, em 2004 mais de 440.000 pessoas foram infectadas com o vírus nessa região e 36.000 faleceram de Sida/Aids.

Vários países e territórios cujas economias dependem do turismo estão entre os mais infectados pela epidemia no Caribe, como: Bahamas, Barbados, Bermudas, Jamaica, República Dominicana e Trinidad & Tobago (Stanecki *et al.*, 2004).

A epidemia no Caribe é, principalmente, heterossexual e em muitas partes está concentrada entre trabalhadoras do sexo (ONUSIDA, 2004b).

Europa Oriental e Ásia Central

Nessa região a epidemia avança principalmente impulsionada pelo consumo de drogas intravenosas. Atualmente, existem cerca de 1,3 milhões de pessoas vivendo com o HIV na Europa e na Ásia Central. Ressalta-se ainda que 80% das pessoas não chegam aos 30 anos de idade (ONUSIDA, 2004b).

América Latina

Na América Latina, vivem em torno de 1,7 milhões de pessoas. A epidemia concentra-se entre os grupos de alto risco de infecção pelo HIV, como os usuários de drogas intravenosas, e entre homens que fazem sexo com homens (ONUSIDA, 2004b).

As prevalências nacionais escondem graves epidemias locais. Por exemplo, no Brasil (país mais povoado da região) a prevalência nacional é inferior a 1%, mas em algumas cidades 60% dos UDI estão infectados (ONUSIDA, 2004b).

1.1.6.2 – Epidemiologia no Brasil

O Brasil é o segundo país em números de notificações das Américas (Veronesi *et al.*, 2002) e acumulou um total de 362.364 casos de 1980 a junho de 2004 (Boletim Epidemiológico, 2004). Neste mesmo período, indivíduos do sexo masculino com idade igual ou superior a treze anos, registraram 251.050 casos contra 111.314 casos femininos na mesma faixa etária. Os indivíduos menores de treze anos totalizaram 10.917 casos no período correspondente. Os casos de óbitos registrados somaram 121.005 nos indivíduos homens e 39.828, nas mulheres (Boletim Epidemiológico, 2004).

Todavia, estes números não representam a realidade do país devido às subnotificações. Vários fatores contribuem para que isto ocorra, tais como: desconhecimento dos profissionais de saúde sobre quais doenças devem ser notificadas, quando notificar (caso suspeito ou confirmado), como e para onde remeter a informação, além da crença de que outro profissional já o tenha feito (Carvalho *et al.*, 1997; Boletim Epidemiológico, 1998; 2001). No mundo, estima-se que a subnotificação dos casos de Aids varie de 10 a 43% (Oliveira, 2000).

Do total de casos notificados de 1980 a junho de 2004 no Brasil, a Região Norte do país contribuiu com 8.763 casos registrados (Boletim Epidemiológico, 2004). No Pará, de 1985 a 2004 a SESPA (Secretaria de Estado de Saúde Pública) notificou um total de 3.759 casos de Sida/Aids, sendo 2.614 casos verificados no sexo

masculino e 1.145 casos no sexo feminino. O número de óbitos registrados no período correspondente totalizou 1.264 casos, com 961 casos em indivíduos do sexo masculino e 303 no sexo feminino.

Na primeira metade da década de 1980, a característica era a predominância de casos de pessoas infectadas com o HIV entre homossexuais e bissexuais masculinos, com progressiva redução na participação destes indivíduos em 1999/2000 e até junho de 2004 registravam 70.615 casos notificados do total de 220.943 casos de transmissão sexual (Boletim Epidemiológico, 2004; ONUSIDA, 2004b). A partir do final da década de 80, surgiu a transmissão sanguínea e a inclusão dos UDI, iniciando-se também o processo de juvenização, pauperização e interiorização da epidemia. Estes usuários registraram 49.277 casos do total de 51.594 casos registrados na categoria transmissão sanguínea do Boletim Epidemiológico até setembro de 2001. Então, de 1992 até o início de 2000, a epidemia de Sida/Aids se caracterizou por um aumento do número de casos de transmissão heterossexual, com ênfase nos casos femininos (Trindade & Schiavo, 2001; Boletim Epidemiológico, 2004).

O aumento progressivo dos casos de Sida/Aids em mulheres tem sido uma das características recentes da epidemia no Brasil (Boletim Epidemiológico, 1998). Segundo dados do Ministério da Saúde, em 1985, para cada mulher contaminada havia 27 homens infectados. Em 2000 essa relação apresentou-se de 2:1, ou seja, para cada dois homens infectados havia uma mulher portadora do vírus, mostrando uma clara tendência da infecção comprometer homens e mulheres em proporções iguais em um curto período de tempo (Boletim Epidemiológico, 1998; 2000; Azevedo, 2001).

No país, a relação heterossexual é a forma de transmissão que mais tem contribuído para a feminização da Sida/Aids, em função das relações com parceiros

heterossexuais que tiveram contatos sexuais com múltiplas parceiras, que são usuários de drogas injetáveis, ou que mantém relacionamentos homossexuais fora do casamento, acentuando a inclusão de uma “ponte bissexual”, hoje considerada uma das mais importantes vias de acesso do HIV ao universo feminino (Trindade & Schiavo, 2001).

Segundo a UNAIDS (1999), 40% das novas infecções que ocorrem diariamente, no mundo, atingem mulheres, comprometendo predominantemente a população entre 15 e 25 anos, ou seja, a faixa etária reprodutiva (Lambert *et al.*, 1999). Como consequência direta, observa-se o aumento progressivo de mulheres grávidas portadoras do HIV, bem como o crescente número de crianças infectadas (Brígido, 1999; Azevedo, 2001).

No Brasil, até 1986, mais de 80% dos casos de Sida/Aids entre crianças menores de treze anos, notificados ao Ministério da Saúde, eram de infecções adquiridas por via sanguínea (transfusão de sangue ou derivados). Contudo, no ano 2003 apenas dois casos com esta forma de transmissão foram notificados, correspondendo a 1% do total de casos entre menores de treze anos notificados ao Ministério da Saúde neste período e apenas um caso em 2004 (Boletim Epidemiológico, 2004).

O primeiro caso de transmissão vertical da doença foi notificado em 1985, mas a partir de 1987 essa categoria passou a responder cada vez mais por novos casos entre crianças, representando 90,2% dos casos notificados no ano 2000 (Azevedo, 2001).

A transmissão do vírus pode ocorrer em qualquer fase do ciclo grávido-puerperal, sendo o período periparto o momento mais crítico, quando ocorre a contaminação de 70% dos bebês. Quanto maior a exposição da criança ao sangue e às secreções maternas, maior é sua chance de contaminação. Portanto, trabalho de parto

laborioso, com manobras invasivas, representa grandes riscos de transmissão (Newell *et al.*, 1997; Azevedo, 2001), além de haver evidências de que a ruptura de membranas amnióticas por mais de quatro horas antes do nascimento do bebê e a presença de corioamnionite também aumentam as chances de transmissão do vírus (Van Dyke *et al.*, 1999). Este último consiste em um processo infeccioso que estimula a produção e liberação de diversas citocinas, que além de estimularem as contrações uterinas, recrutam leucócitos maternos, possivelmente infectados pelo HIV, para o interior do útero. Com a ruptura prematura das membranas, antes do início do trabalho de parto, há uma maior exposição subsequente ao HIV presente nas secreções cervico-vaginais (Calvet *et al.*, 2000).

Durante a gestação, também há riscos de contaminação pelo vírus quando a mãe apresenta doença em fase avançada, elevada carga viral, baixo número de linfócitos T CD4+, está na fase aguda da doença ou com presença de doenças sexualmente transmissíveis (DST). Vinte a 30% das crianças se contaminam nesse período (Newell *et al.*, 1997; O'Shea *et al.*, 1998; Garcia *et al.*, 1999; Mofenson *et al.*, 1999; Calvet *et al.*, 2000; Azevedo, 2001). Tem-se ainda que 14% das crianças se infectam durante o período puerpério, através do aleitamento materno, fator relacionado à duração da amamentação e é devido à imaturidade do trato gastrointestinal do recém-nascido, com menor acidez e motilidade gástrica (Bobat *et al.*, 1997; Leroy, 1998). Sendo assim, o Ministério da Saúde recomenda a substituição do aleitamento materno pelo leite artificial ou por leite pasteurizado (62,5°C por 30 minutos) disponível nos bancos de leite, que inativa as partículas do HIV presentes no leite humano (Boletim Epidemiológico, 1999).

A transmissão ocupacional é mais rara, tendo sido notificado somente um caso confirmado de infecção por esta via de transmissão em profissionais da área de saúde desde o início da infecção até junho de 2004 (Boletim Epidemiológico, 2004).

O risco de transmissão ocorre através da ocorrência de ferimentos perfuro-cortantes, exposição à lesão de pele, mucosas e sangue. Os acidentes mais comumente observados com perfuro-cortantes ocorrem no reencapamento de agulhas e/ou manipulação, pelo profissional da limpeza, de agulhas usadas. Em alguns estudos, estima-se que o risco de soroconversão é de 3/1000 ocorrências. Ou ainda, 1:40.000 e 1:400.000 (Campos, 1999).

Por questões trabalhistas, a avaliação sorológica para o HIV faz-se no momento do acidente, a cada três meses até doze meses. Recomenda-se também a profilaxia com antiretrovirais, os quais já tiveram sua eficácia comprovada nos casos de acidentes ocupacionais (CDC, 1996).

1.1.7 Diagnóstico Laboratorial

Vários métodos laboratoriais estão disponíveis para o exame de sangue, o diagnóstico de infecções e monitoramento de progressão da doença em indivíduos infectados pelo HIV (Constantine, 1998). Baseiam-se diretamente na demonstração da presença do vírus e de seus constituintes, ou indiretamente evidenciando a resposta imune anti-HIV do hospedeiro (Auto *et al.*, 2002), sendo, portanto, classificados como: (1) teste para detecção de anticorpos; (2) teste para detecção de antígenos; (3) amplificação do ácido nucléico viral e (4) determinação do número de linfócitos T CD4+.

(1) Teste para detecção de anticorpos

Rotineiramente, as técnicas laboratoriais de triagem inicial mais utilizadas no diagnóstico da infecção pelo HIV, são baseadas na detecção de anticorpos contra o vírus, em virtude de apresentarem excelentes resultados e por serem menos dispendiosas (Constantine, 1998). Todavia, estes testes são incapazes de identificar pessoas infectadas recentemente devido à janela imunológica, período em que o indivíduo já está infectado, mas a quantidade de anticorpos não está no limite de detecção do teste imuno-enzimático empregado (Wigg *et al.*, 2002).

O tempo decorrido para a sorologia anti-HIV tornar-se positiva é de seis a doze semanas após a aquisição do vírus. No entanto, o tempo exato depende de fatores do hospedeiro - estado imunológico, nutricional - e de características virais - patogenicidade, virulência (Constantine, 1998).

O teste de ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assays*) é um ensaio imuno-enzimático bastante utilizado para a avaliação do nível de anticorpos do indivíduo em teste de triagem (Wigg *et al.*, 2002), principalmente em função de sua elevada sensibilidade, especificidade e possibilidade de automação, permitindo a análise de um grande número de amostras em um pequeno intervalo de tempo (Boletim Epidemiológico, 1997). Este teste utiliza antígenos virais produzidos em cultura de células (testes de primeira geração) ou através de tecnologia molecular recombinante (testes de segunda geração). Testes de aglutinação em látex e hemaglutinação também podem ser usados e são denominados “testes simples”. Mais recentemente foram descobertos testes que permitem a análise de sangue, saliva e urina em menos de trinta minutos, são os chamados “testes rápidos”, e incluem os “*dot blot*” (Merson *et al.*, 1997; Constantine, 1998).

Ocasionalmente, o teste de ELISA pode apresentar resultado falso-positivo, portanto, sendo necessária a utilização de procedimentos mais específicos na confirmação da reatividade, como o emprego das técnicas de *Western blot*, imunofluorescência indireta e radioimunoprecipitação (Boletim Epidemiológico, 1997; Constantine, 1998).

O Ministério da Saúde, através da Portaria nº488, de 17 de junho de 1998, estabeleceu a obrigatoriedade de um conjunto de procedimentos seqüenciados para os testes em indivíduos com idade acima de dois anos, na tentativa de minimizar a ocorrência de resultados falso-negativos ou falso-positivos e maximizar o grau de confiabilidade na emissão dos resultados dos testes para presença de anticorpos anti-HIV. Os procedimentos são agrupados em três etapas: Etapa I- triagem sorológica; Etapa II- confirmação sorológica pelo teste de imunofluorescência indireta para *HIV-1*; Etapa III- confirmação sorológica pelo teste de *Western blot* para o HIV (Wigg *et al.*, 2002; Figura 7).

(2) Teste para detecção de antígenos

A técnica de ELISA é comumente utilizada para a detecção de antígenos do HIV (p24 no HIV-1 e p26 no HIV-2), quantificando a concentração da proteína viral presente no plasma ou no sobrenadante de cultura de tecido (Veronesi *et al.*, 1999). Embora a proteína p24 esteja presente no plasma de pacientes em todos os estágios da infecção pelo HIV, sua maior prevalência ocorre antes da soroconversão e nas fases mais avançadas da doença (CN-DST/AIDS, 1999; Auto, 2002).

(3) Teste de Amplificação do Ácido Nucléico Viral

A carga viral plasmática, detectada na forma de RNA do HIV, reflete a dinâmica desse vírus nos indivíduos infectados, quantificando as partículas que estão sendo produzidas e lançadas na circulação sanguínea (Informe técnico-DST, 1999).

A análise quantitativa direta da carga viral plasmática é realizada através de técnicas baseadas na amplificação do ácido nucléico viral, tais como a reação em cadeia de polimerase (PCR) quantitativa, amplificação do DNA em cadeia ramificada (*branched-chain DNA* ou *bdNA*) e amplificação seqüencial do ácido nucléico (*nucleic acid sequence-based amplification* ou NASBA). Embora as técnicas sejam diferentes, o PCR quantitativo e o NASBA apresentam alta sensibilidade, permitindo o acompanhamento da resposta terapêutica antiretroviral (CN-DST/AIDS, 1999; Wigg *et al.*, 2002).

Na técnica NASBA a amplificação do material genético é direta, ou seja, ocorre um aumento da quantidade de ácido nucléico e detecta-se o produto final amplificado. Atualmente, esta técnica foi substituída pelo *Nuclisens*, que se apresenta com o mesmo princípio e uma melhora na sensibilidade do teste com a detecção de até 40 cópias/mL (CN-DST/AIDS, 1999).

A carga viral apresentada pelo indivíduo pode ser utilizada como valor prognóstico da evolução da doença (Wigg *et al.*, 2002). Assim, valores elevados de partículas virais detectados ao PCR quantitativo ou NASBA parecem estar relacionados com um maior risco de progressão da doença, independente da contagem de linfócitos T CD4+. Sugere-se sua monitoração a cada três a quatro meses e, em caso de início ou mudança de terapia antiretroviral, sugere-se uma dosagem de carga viral com um a dois meses de tratamento, para avaliação de resposta ao esquema (CN-DST/AIDS, 1999).

(4) Contagem do número de linfócitos T CD4+ em sangue periférico

Desde os primeiros anos da epidemia, a monitorização dos linfócitos T CD4+ vem sendo utilizada como um parâmetro laboratorial preditivo do prognóstico da doença causada pelo HIV, bem como um excelente indicador da magnitude do risco para as principais infecções oportunistas, principalmente em pacientes com doença assintomática. No caso da avaliação seriada, esta é utilizada tanto na indicação como na verificação da necessidade de modificação dos esquemas antiretrovirais (CN-DST/AIDS, 1999; Informe Técnico-DST, 1999).

Recentemente alguns especialistas têm utilizado também a análise do percentual de linfócitos T CD4+ ao invés de considerar somente a contagem absoluta em mm^3 , em virtude da primeira sofrer uma menor influência nos seus valores (Informe Técnico-DST, 1999).

De maneira geral, pacientes com contagens abaixo de 200 células/ mm^3 (ou < 14 -16%) apresentam um risco bastante aumentado para infecção oportunista, como a pneumocistose e a toxoplasmose. Já pacientes com contagens abaixo de 50-100 células/ mm^3 (ou < 5-10%) apresentam um quadro de imunodeficiência mais grave e um risco bastante elevado para infecções disseminadas, como as doenças por citomegalovírus e microbactérias atípicas (CN-DST/AIDS, 1999).

Como no adulto, a presença de anticorpos séricos contra o HIV faz o diagnóstico de infecção pelo vírus em crianças acima dos 18 meses de idade. Todavia, como os anticorpos maternos da classe IgG atravessam a placenta, os testes sorológicos mais comumente utilizados nos adultos, como o imunoenzimático (ELISA), ou mais específicos, como a imunofluorescência indireta e o *Western blot*, não podem ser utilizados para o diagnóstico em crianças com menos de 18 meses de idade. Neste caso,

são úteis: a produção *in vitro* de anticorpos IgG específicos anti-HIV pelos linfócitos periféricos em cultura (IVIAP); a detecção de anticorpos das classes IgA ou IgM específicos em sangue, saliva ou lágrima; a cultura do vírus em células sanguíneas mononucleares; a presença de antígeno p24 e a detecção de ácido nucléico viral, utilizando a PCR (Lambert *et al.*, 1999; Tonelli & Freire, 2000).

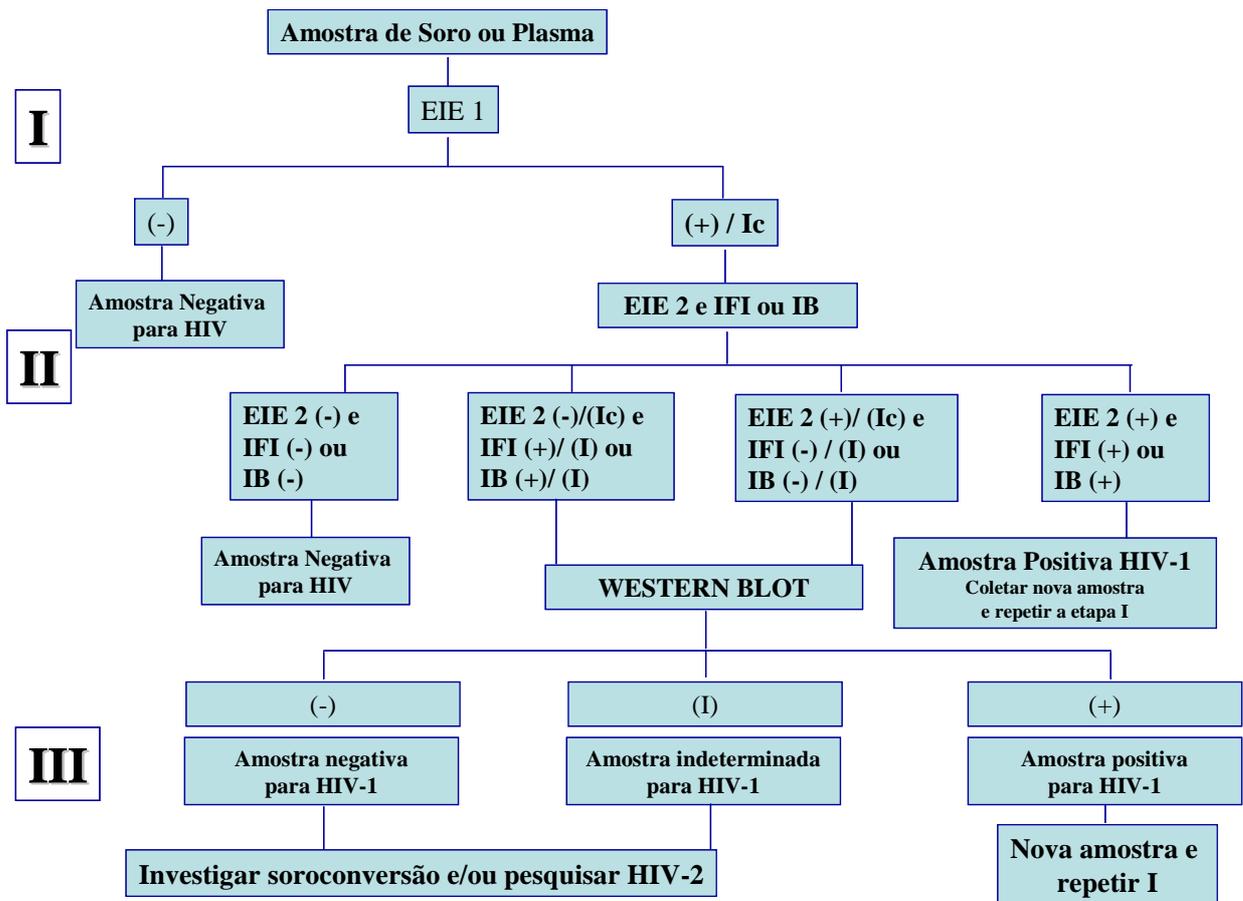


Figura 7- Fluxograma para detecção de anticorpos anti-HIV (adaptado de www.aids.gov.br).

1.1.8 Tratamento

Apesar do aumento do financiamento, do compromisso político e dos progressos realizados na ampliação do acesso ao tratamento do HIV, a epidemia da Sida/Aids segue à frente da resposta, mantendo seu grande dinamismo e crescimento (ONUSIDA, 2004a).

Segundo estimativas da ONUSIDA/OMS, em 2004, o financiamento mundial para combater a Aids aumentou de US\$2,100 milhões para US\$6,100 milhões. Na América do Sul e em alguns países do Caribe, a maioria das pessoas que necessitam de tratamento pode se assegurar dos mesmos. No final de 2004, a OMS, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Sida (ONUSIDA) e seus associados lançaram a campanha “Três milhões para 2005” com a promessa de aumentar a cobertura do tratamento antiretroviral oferecido.

Apesar da melhora nos investimentos, a cobertura é desigual e, em alguns aspectos, extremamente deficiente. Nos países de situação econômica média e baixa (a maioria deles na África Subsaariana), aproximadamente 440.000 pessoas receberam tratamento com ARV em junho de 2004, apenas 7% dos que necessitam de tratamento (ONUSIDA, 2004a).

A terapia antiretroviral tem experimentado enorme evolução desde o lançamento da primeira droga com ação contra o HIV, em 1987, a zidovudina (AZT). Somente foi possível seu advento a partir do conhecimento do ciclo de replicação viral na célula do hospedeiro. Também os avanços nos estudos da fisiopatogenia da infecção por este agente permitiram a formulação de estratégias capazes de melhorar a função imunológica, assim como controlar a replicação viral (Veronesi *et al.*, 1999; Sepkowitz, 2001).

Embora nenhuma terapêutica seja curativa, vários estudos têm comprovado o aumento do tempo e da qualidade de vida dos pacientes infectados pelo HIV-1 após a introdução dos antiretrovirais e do emprego rotineiro de profilaxia das infecções oportunistas (Auto *et al.*, 2002). Estudos realizados em pacientes com infecção crônica que foram tratados com o inibidor de protease ritonavir tiveram uma diminuição nos níveis sanguíneos de RNA HIV, refletindo em uma interrupção abrupta da replicação viral (bilhões de cópias diariamente), bem como um aumento na contagem de linfócitos T CD4+, revelando a capacidade regenerativa desse grupo celular (Ho *et al.*, 1995).

A terapia antiretroviral tem como principal objetivo o retardamento da evolução da imunodeficiência no indivíduo, bem como a restauração da imunidade (Manual do Ministério da Saúde, 2001).

O primeiro grupo de medicamentos antiretrovirais introduzidos no mercado foi o da família dos inibidores da transcriptase reversa análogos dideoxynucleosídeos que incluem: zidovudina (AZT), didanosina (DDI), zalcitabina (DDC), estavudina (D4T) e lamivudina (3TC). Recentemente, foi introduzido o primeiro inibidor da transcriptase reversa análogo da desoxiguanosina: o abacavir (ABC). O segundo grupo é constituído dos inibidores da protease: saquinavir (SQV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV) e o amprenavir (APV), este último aprovado muito recentemente para uso clínico. O mais recente grupo em utilização clínica é constituído dos inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa: nevirapina (NVP), delavirdina (DVP) e efavirenz (EFV). Nestes últimos dez anos esse tipo de terapia evoluiu do uso simples de um único medicamento para a combinação de drogas, de três ou mais agentes e, usualmente incluindo o inibidor de protease (Detels *et*

al., 1998; Palella *et al.*, 1998; Gebo *et al.*, 1999; Vittinghoff *et al.*, 1999). Tais combinações são conhecidas como terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) e, quando do seu advento, as expectativas iniciais eram que ela erradicasse a infecção, o que não tem sido bem sucedido uma vez que o vírus pode persistir latente em um reservatório por muitos anos, apesar da terapia efetiva (Finzi *et al.*, 1999).

Dezesseis drogas anti-HIV são agora licenciadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e tem revertido com sucesso a extensão da doença em muitos pacientes com infecção avançada, bem como prevenido a progressão da mesma naqueles indivíduos que são relativamente saudáveis. Todavia, muitos indivíduos infectados não têm resposta adequada ao regime ou apresentam intolerância aos efeitos tóxicos dos mesmos (Fauci, 1999).

O desenvolvimento de uma nova geração de terapias continua como prioridade para erradicar a doença e, apesar de todas as medicações licenciadas atualmente estarem direcionadas a uma das duas enzimas virais (protease ou transcriptase reversa), novas têm sido desenvolvidas e testadas, incluindo o uso de drogas que previnem a entrada do vírus na célula hospedeira (inibidores de fusão, como T-20) e a integração do provírus no DNA celular (inibidores da integrase), além do tratamento com IL-2 para aumentar os níveis de T CD4+ em pacientes que apresentam a contagem dessas células profundamente diminuída e que não possuem resposta à HAART (Cooper *et al.*, 1999; Pomerantz *et al.*, 2002).

O Ministério da Saúde preconiza que o tratamento antiretroviral deve ser para pacientes portadores do HIV sintomáticos ou assintomáticos que apresentam contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³. Quando o paciente assintomático apresenta contagem de linfócitos T CD4+ entre 200-350/ mm³, o início

do tratamento pode ser considerado conforme a evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T CD4+), virológicos (carga viral) e outras características do paciente (motivação, capacidade de adesão, outras co-morbidades), sendo necessária a sua monitorização mais freqüente para tomada de decisão (Manual do Ministério da Saúde, 2001a; 2001b).

1.1.9 Prevenção e Controle

Nos países em desenvolvimento, no qual a distribuição de renda *per capita* para os gastos com cuidados de saúde são de poucos dólares por ano, as terapias anti-HIV estão invariavelmente fora do alcance de todos e são, para poucos privilegiados, exceto no Brasil. E, ainda que as terapias fossem viáveis em escala global, torna-se evidente que o tratamento não é a solução para o problema do HIV em escala global (Fauci, 1999).

Resultados evidenciam que várias medidas preventivas, quando adequadamente executadas, podem ser efetivas. As principais estratégias para prevenção e controle da infecção pelo HIV-1, empregadas pelas autoridades sanitárias, incluem: educação e modificação do comportamento; esclarecimento à população sobre as formas de transmissão da infecção e maneiras de prevenção; incentivo ao uso de preservativos, tanto masculinos quanto femininos; esclarecimento quanto ao uso de agulhas e seringas descartáveis; controle do sangue e hemoderivados; adoção de cuidados na exposição ocupacional a materiais biológicos, com a orientação sistemática das normas de biossegurança; o tratamento de outras doenças sexualmente transmissíveis, que podem facilitar a infecção pelo HIV; e o uso de drogas

antiretrovirais para interromper a transmissão do vírus da mãe para a criança (Connor *et al.*, 1994).

A prevenção da transmissão vertical foi estabelecida pelo Ministério da Saúde como uma das prioridades para o Programa Nacional de DST/AIDS e as recomendações, incluem: oferecimento universal do teste anti-HIV para gestantes no pré-natal, uso de zidovudina (AZT) pela gestante a partir da 14^a semana de gestação (via oral), durante o trabalho de parto (injetável) e pelo recém-nascido (via oral), além da substituição do aleitamento materno pelo leite artificial ou por leite humano pasteurizado, disponível nos bancos de leite (Boletim Epidemiológico, 1999).

Outras drogas podem ser utilizadas. Na Uganda um estudo, demonstrou que 2 doses de Nevirapina – 1 dada à mãe no início do parto e outra à criança dentro de 72h após o nascimento – pode reduzir marcadamente a incidência de tratamento do HIV (Guay *et al.*, 1999; Fauci, 1999).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Realizar a caracterização epidemiológica, clínica e laboratorial de portadores do HIV-1 e de pacientes com Sida/Aids na população de Belém do Pará, entre 1998 e 2002.

1.2.2 Objetivos Específicos

✓ Descrever as características demográficas de um grupo de portadores do HIV-1 e/ou com Sida/Aids de acordo com variáveis de sexo e faixa etária;

✓ Descrever o perfil clínico dos pacientes envolvidos no estudo, segundo as variáveis estágio clínico e tratamento. Nesse último caso, foram descritos ainda o esquema terapêutico e as drogas utilizadas;

✓ Descrever as características laboratoriais de acordo com as possibilidades de agrupamentos e as possíveis classificações das amostras, segundo:

- a contagem de linfócitos T CD4⁺ no primeiro atendimento.

- a carga viral no primeiro atendimento.

✓ Descrever a relação entre linfócitos T CD4⁺/CD8⁺ e os valores de carga viral plasmática.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 POPULAÇÃO EXAMINADA

Foram selecionados pacientes soropositivos para o HIV-1 (n=1.266) procedentes da Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas e Parasitárias Especiais (URE-DIPE, Belém, Pará, Brasil). No período de 1998 a 2002 as amostras de sangue total foram encaminhadas ao Laboratório de Virologia, do Centro de Ciências Biológicas, da Universidade Federal do Pará, para a realização dos exames: contagem de linfócitos T CD4+/CD8+ e quantificação da carga viral plasmática, como parte integrante da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos T CD4+/CD8+ e da Rede de Quantificação da Carga Viral Plasmática para pacientes portadores do HIV e/ou com Sida/Aids, da Coordenação de DST/Aids do Ministério da Saúde.

As informações pessoais (sexo e faixa etária) e clínicas (sintomatologia e existência de tratamento com antiretrovirais) da amostra da população examinada foram obtidas dos prontuários médicos da URE-DIPE e compiladas na forma de um banco de dados para o Laboratório de Virologia.

Somente foram incluídos no estudo aqueles indivíduos que obedeciam aos seguintes critérios: contagem de linfócitos T CD4+/CD8+ realizada no Laboratório de Virologia, no mesmo período da determinação da carga viral plasmática, podendo este período oscilar com uma margem de trinta dias para mais ou para menos. Foram excluídos do estudo aqueles pacientes cujas informações das contagens de linfócitos T CD4+/CD8+ e a medida da carga viral no 1º atendimento não constavam no banco de dados.

O não preenchimento dos campos na ficha de solicitação de exame em qualquer um dos itens foi analisado como “sem informação”.

Os pacientes foram classificados e agrupados de acordo as contagens de linfócitos T CD4+ e carga viral no primeiro atendimento. Para a contagem de T CD4+, os grupos foram: >500 células/mm³ (grupo 1); 500-350 células/mm³ (grupo 2); 350-200 células/mm³ (grupo 3); 200-100 células/mm³ (grupo 4); 100-150 células/mm³ (grupo 5) e <50 células/mm³ (grupo 6). Para as contagens da carga viral plasmática, os grupos foram: <80 cópias/mL (grupo 1); 80-1.000 cópias/mL (grupo 2); 1.000-10.000 cópias/mL (grupo 3); 10.000-100.000 cópias/mL (grupo 4); 100.000-1.000.000 cópias/mL (grupo 5) e >1.000.000 cópias/mL (grupo 6).

2.2 MÉTODOS LABORATORIAIS

2.2.1 Contagem de linfócitos T CD4+/CD8+ e Quantificação da carga viral plasmática

As amostras de sangue total dos 1.266 pacientes foram submetidas à contagem de linfócitos T CD4+/CD8+ utilizando-se a citometria de fluxo (FACSCounttm Reagents - Becton Dickinson). A quantificação da carga viral plasmática seguiu a metodologia padrão (NUCLISENS[®] - NASBA Diagnostics).

Contagem de linfócitos T CD4+/CD8+

A quantificação das subpopulações de linfócitos T CD4+/CD8+ em sangue periférico tem implicações prognósticas na evolução da infecção pelo HIV-1 posto que representa a medida da imunocompetência celular, portanto, sendo muito útil no acompanhamento de pacientes infectados pelo HIV-1, bem como pode servir como indicador para a terapêutica.

Para determinar a contagem dessas células, as amostras de sangue total foram submetidas à técnica de citometria de fluxo, considerada a mais confiável para a realização deste exame. A técnica consiste em permitir simultâneas medidas de características físicas múltiplas de uma única célula, tais como seu tamanho relativo, a granulosidade (complexidade interna) e a intensidade de fluorescência. Permitindo, assim, a identificação do linfócito T CD4⁺/CD8⁺.

Para a reação foram utilizados: uma estante de trabalho (*workstation*); dispositivo de abrir tubos dos reagentes (*coring station*); pipeta eletrônica; tubos de reagentes (contendo anticorpos monoclonais anti-CD3 e anti-CD4 – tampa verde, bem como anti-CD3 e anti-CD8 – tampa branca); solução fixadora (5% de paraformaldeído em tampão fosfato); conjunto de controles FACSCount (com concentrações celulares conhecidas); solução isotônica (FacsFlow); papel filtro para proteção da bancada de trabalho; descartes de paredes rígidas e com hipoclorito a 2% para as amostras, entre outros.

Meia hora antes de iniciar o teste, todos os reagentes a serem utilizados foram retirados da geladeira para que estivessem à temperatura ambiente, bem como foram observadas as condições físicas das amostras testadas (se estavam geladas ou congeladas, hemolisadas, com presença de coágulo e/ou com volume menor do que o volume que o tubo de coleta a vácuo deve conter para que a concentração de K₃EDTA fique correta - volume igual a 5 mL para o adulto e 3 mL para crianças). Também, seguindo as recomendações do teste, as amostras foram coletadas em no máximo oito horas antes da execução do mesmo.

O tubo de reagente fora agitado em um aparelho tipo vórtex, durante cinco segundos, aberto na *coring station* e colocado na *workstation* para receber duas

alíquotas de 50 μ L de sua respectiva amostra de sangue total (uma para o tubo CD3/CD4 e outra para CD3/CD8), a qual foi previamente invertida repetidas vezes para sua completa homogeneização. Após a adição da alíquota, este era fechado e novamente homogeneizado no vórtex. Todo este procedimento foi repetido sucessivamente para cada amostra, bem como para a amostra utilizada como controle (de um indivíduo com perfil hematológico normal, ou seja, hemograma normal).

A função dos controles era a de ajustar automaticamente o aparelho, conferir a linearidade da concentração das partículas e a atividade dos anticorpos. Para tanto foram usados dois tubos de reagente para os controles, sendo identificados como: “zero”, “baixo”, “médio” e “alto”. Todos com concentrações conhecidas e estabelecidas pelo teste. Em seguida, as amostras permaneceram na *workstation*, protegidas da luz (uma vez que os reagentes continham substâncias fluorescentes) e à temperatura ambiente durante uma hora. Este período era chamado de incubação, no qual os anticorpos monoclonais marcados se ligaram ao respectivo marcador de superfície celular.

Por fim, foram acrescentados 50 μ L de solução fixadora em cada amostra, incluindo os controles, a qual parou as reações nos tubos dos reagentes. Em seguida, fora procedida a leitura individual e ordenada das amostras no aparelho FacsCount® que funciona como um contador celular compacto computadorizado e, como foi dito, utiliza a técnica de citometria de fluxo para fornecer o número absoluto de linfócitos T-auxiliares (CD3+/CD4+) e de linfócitos T-citotóxicos (CD3+/CD8+).

Quantificação da carga viral plasmática

O teste de quantificação da carga viral plasmática compreende uma análise quantitativa direta da carga viral (número de partículas circulantes no sangue periférico por mm^3 de sangue), através de uma técnica baseada na amplificação seqüencial de ácidos nucléicos Nuclisens *HIV-1* QT. Portanto, a carga viral é detectada na forma de RNA do HIV-1, e por se tratar de um teste que apresenta alta sensibilidade, permite o acompanhamento da resposta terapêutica antiviral.

Compreende quatro fases distintas: liberação, isolamento de ácidos nucléicos, amplificação e detecção do RNA viral.

A primeira fase tem como finalidade a desintegração de qualquer partícula viral e células, bem como a inativação de quaisquer RNAses e DNAses presentes na amostra, liberando o ácido nucléico. Para tanto, as amostras de sangue total sofreram um processo de centrifugação e uma alíquota de 1 mL do plasma foi acrescida em 0,9 mL de tampão de lise (*Nuclisens Lyses Buffer*), o qual continha tiocianato de guanidina e detergente Triton X-100.

Na segunda fase, foram adicionados ao tampão de lise 20 μL dos calibradores que compreendem três RNAs sintéticos (Qa, Qb, Qc) de concentrações conhecidas (alta, média e baixa, respectivamente). Estes RNA serviram como calibradores internos e cada um difere do HIV do tipo selvagem (*wild type* – WT) em uma pequena seqüência de 20 nucleotídeos. Previamente estes calibradores foram reconstituídos com 220 μL de tampão de eluição, uma vez que eles vieram liofilizados. Após breve agitação no vórtex, foi adicionado 50 μL de solução de sílica. Em meio salino todos os ácidos nucléicos presentes no tampão, incluindo os calibradores, ligam-se às partículas de dióxido de silício. Durante dez minutos os tubos de tampão de lise

foram incubados à temperatura (25°C), sendo agitados a cada dois minutos. Após uma breve centrifugação, removeu-se o sobrenadante e transferiu cada material para um respectivo eppendorff. A sílica que ficou precipitada contendo os calibradores e o RNA do *HIV-1* passou então, por várias lavagens (duas vezes com tampão de lavagem, duas com etanol 70% e uma vez com acetona) para remover todos os restos celulares. A acetona residual foi removida e os sedimentos de sílicas secados no termobloco a uma temperatura de 56°C durante 10 minutos. Por fim, adicionou-se 50 µL do tampão de eluição em cada eppendorf para “soltar” os calibradores e o RNA do HIV-1 que estavam ligados à sílica e, após breve centrifugação à 10.000rpm, uma alíquota de 5 µL do sobrenadante com os ácidos nucleicos foi transferida para um novo eppendorff.

Na terceira fase, qualquer RNA de *HIV-1* WT presente nos ácidos nucleicos diluídos foi co-amplificado juntamente com os três calibradores internos. A amplificação baseou-se na transcrição repetida, onde foram sintetizadas múltiplas cópias de cada WT e da seqüência alvo do calibrador de RNA, pela polimerase do RNA do T7 através de uma molécula de DNA intermediária que continha o promotor de cadeia dupla para a polimerase de RNA do T7. Para que este processo fosse possível, foram adicionados 10 µL de solução de primers (previamente diluído com 120 µL de diluente de primers) em cada eppendorf com àqueles 5 µL de sobrenadante da fase de isolamento. Em seguida, estes primers foram incubados em um termobloco à 65°C durante 5 minutos e, logo após, arrefecidos à 41°C por mais 5 minutos. Uma alíquota de 5 µL de solução de enzimas, previamente diluída com 50 µL de diluente de enzima, fora adicionada em cada eppendorff e este, incubado por 30 ou 90 minutos à 41°C.

A última fase está baseada no princípio de electroquimioluminescência. Para diferenciar os amplificados (WT, Qa, Qb, Qc) foram adicionadas alíquotas da

amostra amplificada a quatro soluções de hibridização, cada uma específica para cada tipo de amplificados. Os respectivos amplificados foram hidratados com uma esfera oligo, e uma sonda marcada com rutênio. As esferas magnéticas que transportam os complexos amplificados hidratado/sonda foram capturadas à superfície de um eletrodo por meio de um campo magnético. A voltagem aplicada a este eletrodo desencadeou a reação de eletroquimioluminescência. A luz emitida pelas sondas hibridizadas marcadas com rutênio eram proporcionais à quantidade de amplificação. Os cálculos baseados nas quantidades relativas dos quatro amplificados revelaram as quantidades de RNA-HIV WT originalmente presentes nessa amostra.

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação demográfica da amostra estudada foi realizada utilizando-se o BioEstat 3.0 (Ayres *et al.*, 2003).

A apresentação dos resultados foi realizada, considerando-se:

✓ Para variáveis quantitativas (sexo e faixa etária), medidas descritivas envolvendo média, mediana e porcentagem. Também foram incluídas neste tipo de análise as amostras que foram estratificadas em grupos de acordo com as contagens de linfócitos T CD4+ e carga viral no primeiro atendimento.

✓ Para variáveis qualitativas (sintomatologia e tratamento antiretroviral), a distribuição percentual das categorias de respostas relacionadas aos prontuários médicos.

O teste do qui-quadrado foi aplicado para avaliar diferença estatística entre as variáveis de interesse analisadas. Ainda, para estas variáveis, considerou-se também a apresentação gráfica dos resultados.

O estudo da associação entre o logaritmo da carga viral plasmática e linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ foi realizado considerando o coeficiente de correlação de Spearman.

Todas as conclusões, no presente trabalho, foram discutidas no nível de 5% de significância.

3. RESULTADOS

3.1 POPULAÇÃO EXAMINADA

3.1.1 Sexo

Um total de 1.266 indivíduos da cidade de Belém/Pará foram incluídos no estudo, sendo 827 do sexo masculino (média 33,82; mediana 33 anos) e 439 do sexo feminino (média 30,18; mediana 31 anos; Figura 8).

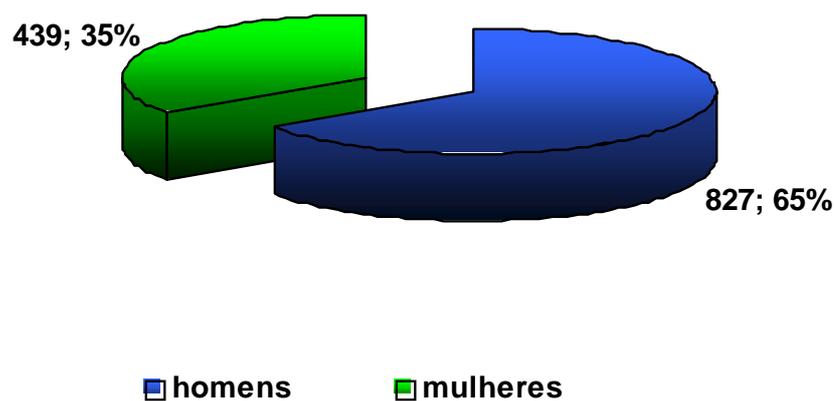


Figura 8 – Distribuição das amostras dos pacientes do Laboratório de Virologia utilizadas para realização dos exames da carga viral e contagem de linfócitos T CD4+/T CD8+, de acordo com o sexo. Belém, 1998 a 2002.

3.1.2 Faixa Etária

As faixas etárias consideradas foram assim dispostas: crianças (<13 anos) e adultos (13-30 anos, 31-49 anos e ≥ 50 anos; Figura 9).

Observou-se que 662 (52,29%) dos exames realizados eram de indivíduos com idade de 30 a 49 anos, 432 (34,12%) referentes àqueles entre 13 a 30 anos, 83 (6,56%) aos com idade superior a 50 anos, 76 (6%) às crianças menores de 13 anos e, ainda em 13 (1,03%) não se definiu a idade do paciente devido ao não preenchimento deste item na ficha de solicitação.

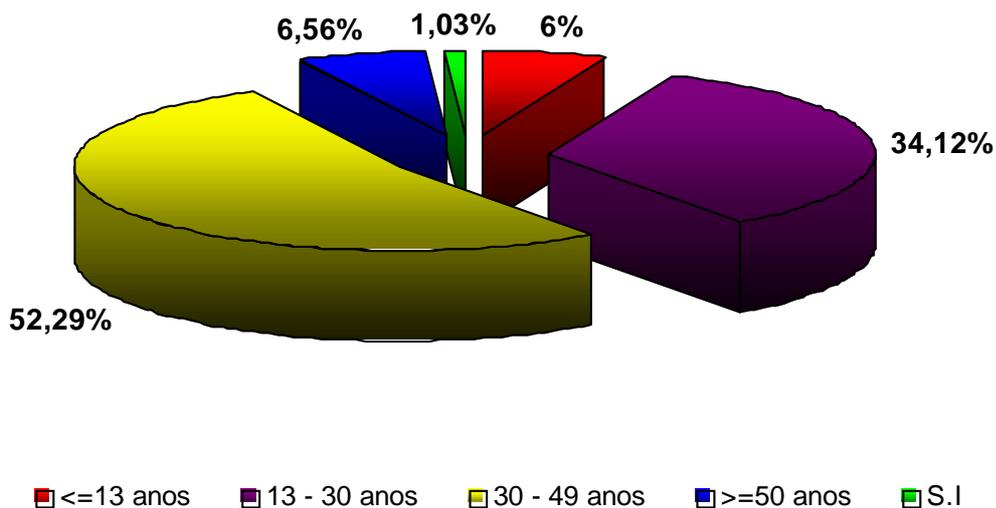


Figura 9 – Distribuição percentual dos pacientes atendidos na URE-DIPE e selecionados do Laboratório de Virologia, de acordo com a faixa etária. Belém, 1998 a 2002.

A distribuição de acordo com o sexo e a faixa etária está descrita na Tabela 1 e Figura 10. Observou-se que o número de solicitações foi maior nas faixas etárias de 13-30 e 30-49 anos e, ainda, que foram para os homens a maior disponibilidade do número de solicitações. Apesar da aparente semelhança no número de pacientes nas duas faixas etárias – menos elevada (<13 anos) e mais elevada (≥50 anos) – em ambos os grupos (homem e mulher), o estudo estatístico revelou nítida e significativa diferença para todas as faixas etárias entre os dois grupos ($p=0,000$).

Tabela 1 – Distribuição quantitativa dos pacientes atendidos na URE-DIPE e selecionados no Laboratório de Virologia, de acordo com a faixa etária e o sexo.

Faixa etária	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
< 13 anos	32	(42,1)	44	(57,9)	76
13 – 30 anos	262	(60,6)	170	(39,4)	432
30 – 49 anos	464	(70,1)	198	(29,9)	662
≥ 50 anos	61	(73,5)	22	(26,5)	83
Sem informação	8	(61,5)	5	(38,5)	13
TOTAL	827	(65,3)	439	(34,7)	1266

$\chi^2=31,359$ e $p=0,000$

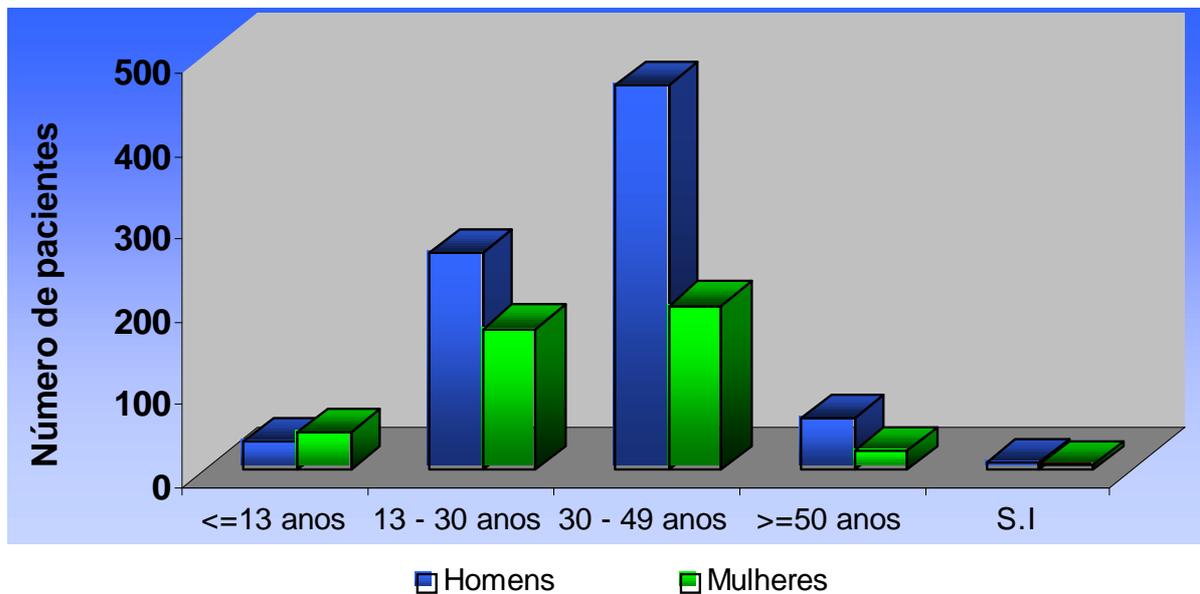


Figura 10 – Distribuição quantitativa dos pacientes atendidos na URE-DIPE e selecionados do Laboratório de Virologia, de acordo com a faixa etária e o sexo. Belém, 1998 a 2002.

3.1.3 Contagem de linfócitos T CD4+

Os pacientes foram agrupados de acordo com as contagens de linfócitos T CD4+ e T CD8+ no primeiro atendimento em: grupo 1 (G1): > 500 células CD4/mm³, grupo 2 (G2): 500-350 células CD4/mm³, grupo 3 (G3): 350-200 células CD4/mm³, grupo 4 (G4): 200-100 células CD4/mm³, grupo 5 (G5): 100-50 células CD4/mm³ e grupo 6 (G6): <50 células CD4/mm³.

Observou-se que 301 (24%) solicitações para o referido exame eram de pacientes pertencentes ao grupo 1; 241 (19%) ao grupo 2; 330 (26%) ao grupo 3; 204 (16%) ao grupo 4; 71 (6%) ao grupo 5 e 119 (9%) ao grupo 6 (Figura 11).

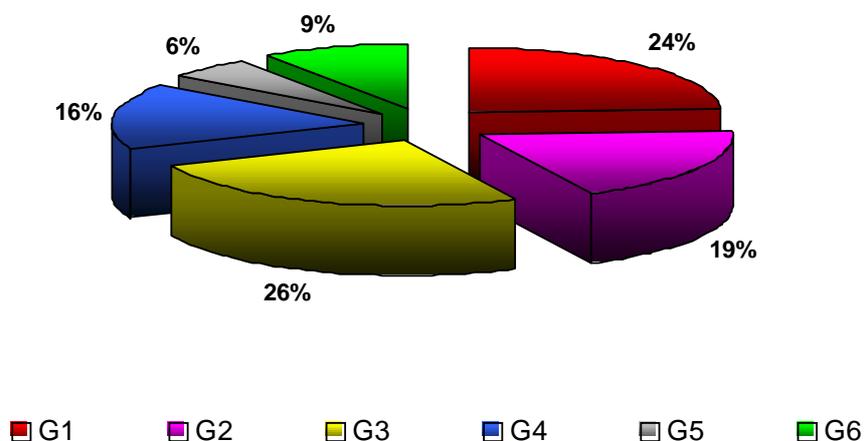


Figura 11 – Distribuição percentual das solicitações do exame de contagem de linfócitos T CD4+/ T CD8+. Belém, 1998 a 2002.

Observou-se que em ambos, homens e mulheres, não houve diferença estatística quanto ao número de solicitações estratificadas segundo as contagens de linfócitos T CD4+ ($p=0,3102$), excetuando-se o grupo 6 ($\chi^2=4,3143$ e $p=0,0378$) e, ainda, que o número de solicitações foi maior para os pacientes classificados como grupo 3 e grupo 1 nas contagens de linfócitos T CD4+, tanto para os homens quanto para as mulheres (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das solicitações do exame de contagem de linfócitos T CD4+/ T CD8+, de acordo com os resultados e o sexo.

Grupos CD4	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
G1	187	(62,1)	114	(37,9)	301
G2	155	(64,3)	86	(35,7)	241
G3	213	(64,5)	117	(35,5)	330

Grupos CD4	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
G4	138	(67,7)	66	(32,3)	204
G5	46	(64,8)	25	(35,2)	71
G6	88	(73,9)	31	(26,1)	119
TOTAL	827	(65,3)	439	(34,7)	1266

$\chi^2=5,959$ e $p=0,3102$

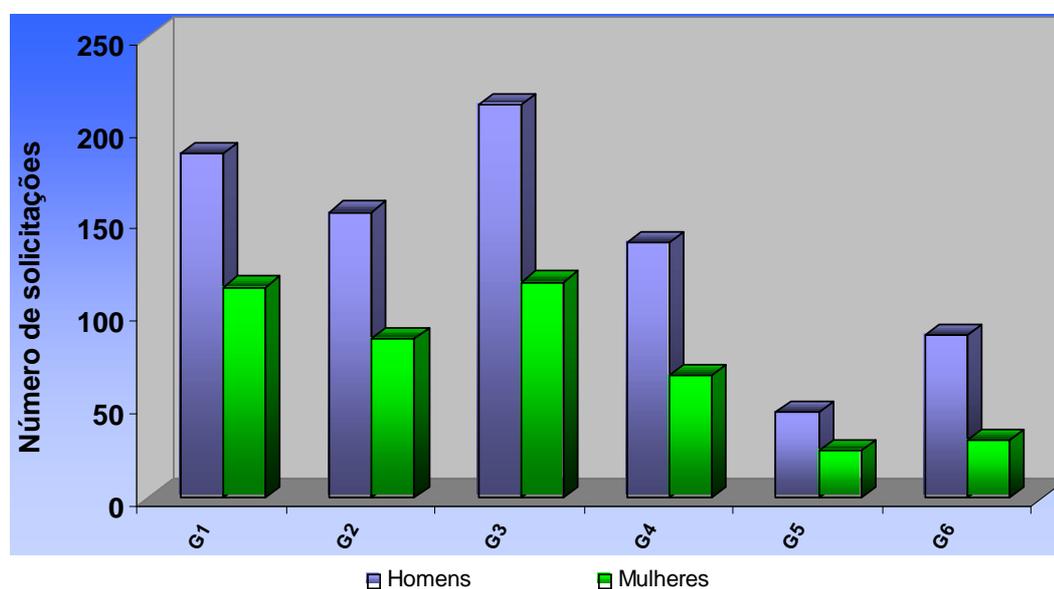


Figura 12 – Distribuição das solicitações do exame de contagem de linfócitos T CD4+/T CD8+, de acordo com os resultados e o sexo. Belém, 1998 a 2002.

Quando considerada a gravidade da doença com base nos valores de linfócitos CD4 [(G1+G2+G3) e (G3+G4+G5)], tivemos um perfil de distribuição das solicitações de exames que estão descritos na Tabela 3 e Figura 13.

Percebeu-se que nas faixas etárias dos adultos (13-30, 30-49 anos e ≥ 50 anos) e nos pacientes cuja idade não foi identificada (S.I), independentemente da gravidade, houve um predomínio de solicitações para pacientes do sexo masculino,

enquanto que na faixa etária das crianças (<13 anos), essa situação só se configurou nos pacientes com gravidade mais elevada (G4+G5+G6).

Pela análise da gravidade da doença relacionada ao sexo observou-se ainda, em todas as faixas etárias, que tanto entre os homens quanto entre as mulheres, o maior número de solicitações de exames ocorreu nos grupos menos imunocomprometidos - G1+G2+G3, apesar de não apresentar diferença estatística significativa ($\chi^2=43,848$ e $p=0,000$).

Tabela 3 – Distribuição das solicitações do exame de contagem de linfócitos T CD4+/ T CD8+, de acordo com os resultados, sexo e faixa etária.

Faixa Etária	Sexo		TOTAL	
	Grupo CD4	Masculino		Feminino
<13 anos	G1+G2+G3	19	35	54
	G4+G5+G6	12	9	21
13-30 anos	G1+G2+G3	167	128	295
	G4+G5+G6	96	42	138
30-49 anos	G1+G2+G3	320	132	452
	G4+G5+G6	144	66	210
≥ 50 anos	G1+G2+G3	42	18	60
	G4+G5+G6	19	4	23
Sem informação	G1+G2+G3	7	4	11
	G4+G5+G6	1	1	2

$\chi^2=43,848$ e $p=0,000$

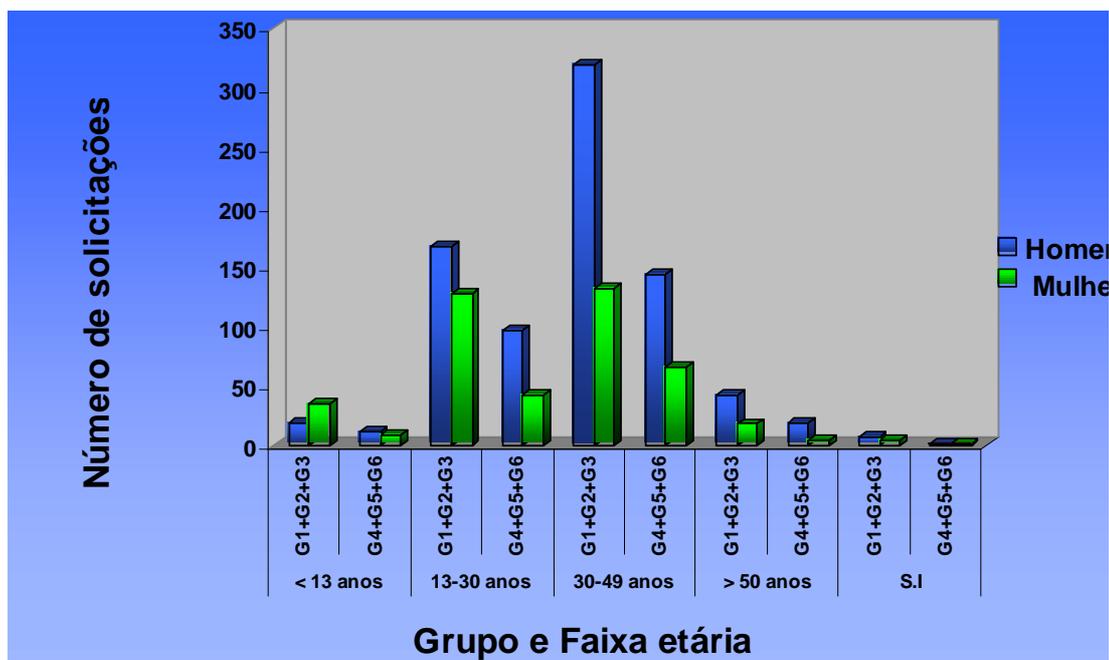


Figura 13 – Distribuição das solicitações do exame de contagem de linfócitos T CD4+/T CD8+, de acordo com os resultados, sexo e faixa etária. Belém, 1998 a 2002.

3.1.4 Carga viral plasmática

Os pacientes foram agrupados de acordo com a quantificação da carga viral plasmática no primeiro atendimento em: grupo 1 (G1): < 80 cópias/mL, grupo 2 (G2): 80-1.000 cópias/mL, grupo 3 (G3): 1.000-10.000 cópias/mL, grupo 4 (G4): 10.000-100.000 cópias/mL, grupo 5 (G5): 100.000-1.000.000 cópias/mL e grupo 6 (G6): >1.000.000 cópias/mL.

Do total das 1.266 solicitações do referido exame, observou-se que 276 (22%) apresentaram resultados abaixo do limite de detecção da técnica, ou seja, pertenciam ao grupo 1; 137 (11%) ao grupo 2; 232 (18%) ao grupo 3; 347 (27%) ao grupo 4; 241 (19%) ao grupo 5 e 33 (3%) eram pertencentes ao grupo 6 (Figura 14).

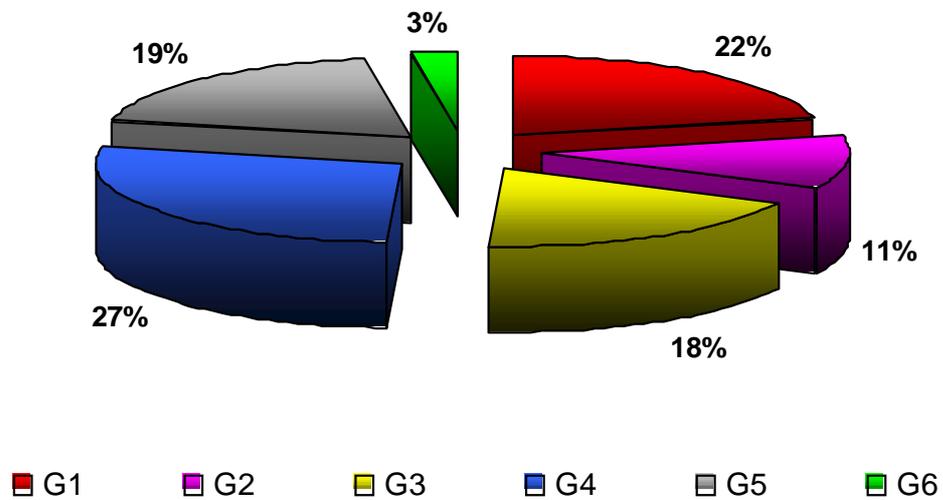


Figura 14 – Distribuição percentual das solicitações do exame de carga viral plasmática. Belém, 1998 a 2002.

Observou-se que entre homens e mulheres, não houve diferença estatística significativa quanto ao número de solicitações feitas entre os grupos de carga viral ($p=0,6304$) e, ainda, que o número de solicitações foi maior para os pacientes classificados como grupo 4 e grupo 1, tanto para os homens quanto para as mulheres (Tabela 4; Figura 15).

Tabela 4 – Distribuição das solicitações do exame de carga viral, de acordo com os resultados e o sexo.

Grupos carga viral	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
G1	187	(67,8)	89	(32,2)	276
G2	81	(59,1)	56	(40,9)	137
G3	149	(64,2)	83	(35,8)	232
G4	231	(66,6)	116	(33,4)	347
G5	158	(65,6)	83	(34,4)	241
G6	21	(63,6)	12	(36,4)	33
TOTAL	827	(65,3)	439	(34,7)	1266

$$\chi^2=3,453 \text{ e } p=0,6304$$

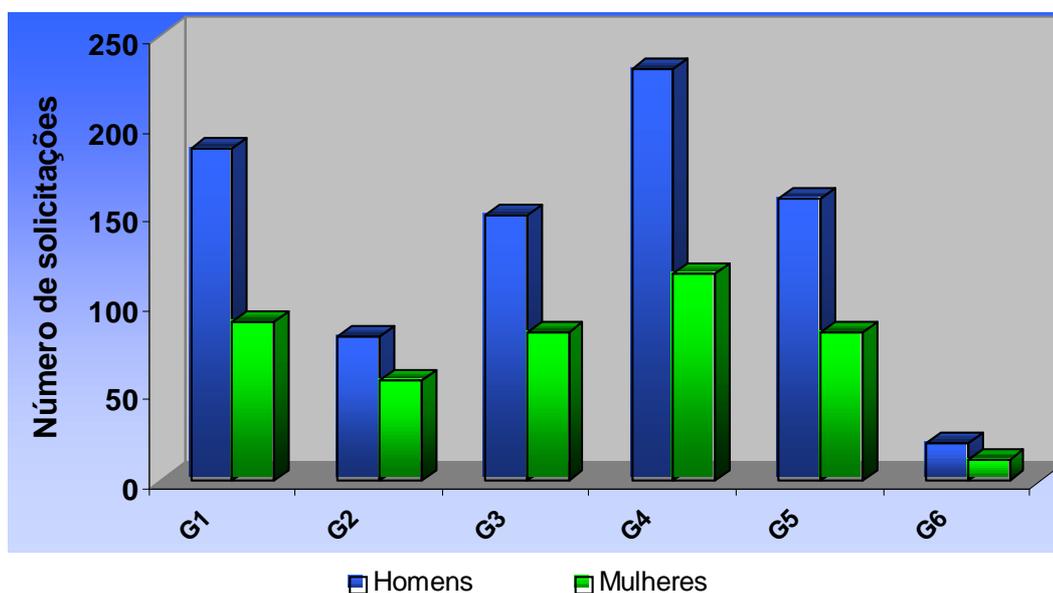


Figura 15 – Distribuição das solicitações do exame de carga viral, de acordo com os resultados e o sexo. Belém, 1998 a 2002.

3.1.5 Carga viral plasmática x contagens de linfócitos T CD4+

Observou-se que no grupo >500 células/ mm^3 houve um predomínio de valores <80 cp/mL. No grupo $500-350$ células/ mm^3 e no grupo $200-100$ células/ mm^3 os valores de carga viral se apresentaram em diferentes níveis. No grupo $350-200$ células/ mm^3 houve um predomínio de valores $10.000-100.000$ cp/mL. Ainda, os grupos mais imunocomprometidos ($100-50$ células/ mm^3 e < 50 células/ mm^3) apresentaram elevados os valores de carga viral plasmática de $100.000-1.000.000$ cp/mL (Figura 16).

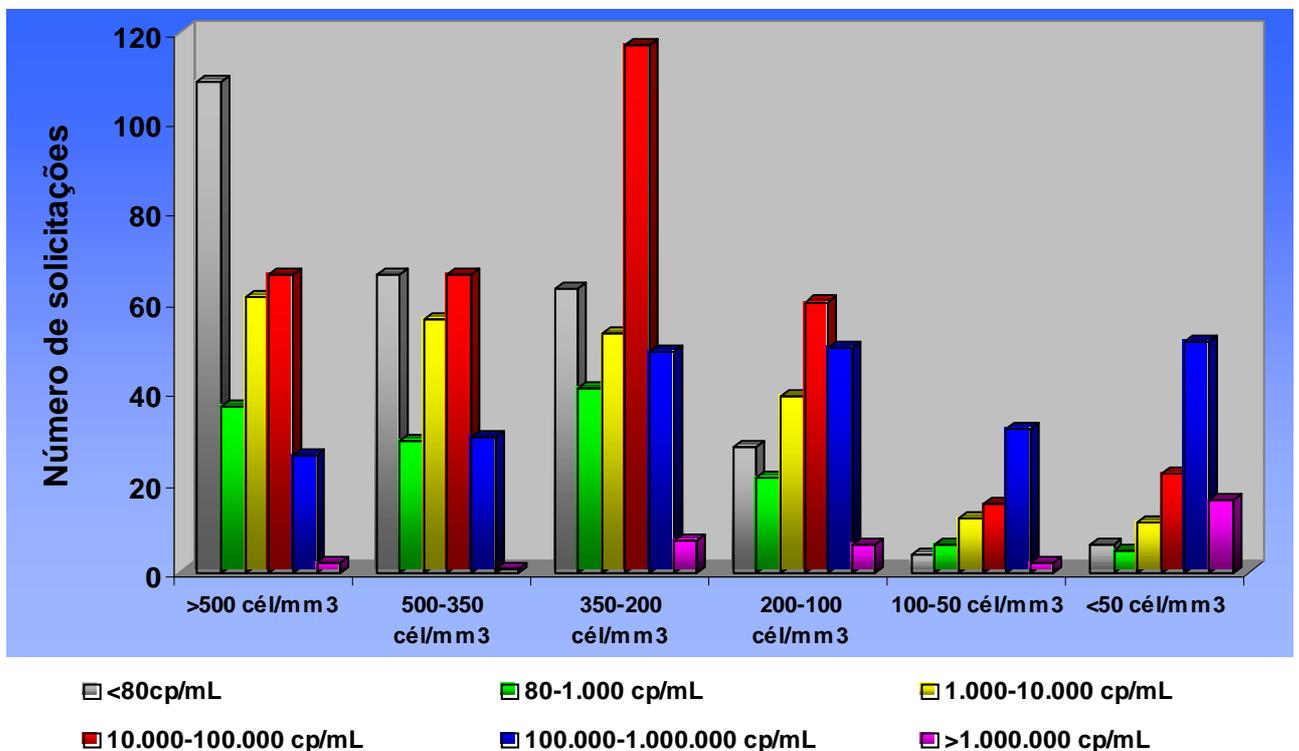


Figura 16 – Distribuição das solicitações de exames de contagens de linfócitos T CD4+ de acordo com a carga viral plasmática. Belém, 1998 a 2002.

3.1.6 Estágio Clínico

No item estágio clínico (assintomático/sintomático) presente nas requisições de exames dos pacientes que foram enviadas ao Laboratório de Virologia, observou-se que 628 (50%) referiam-se aos pacientes assintomáticos, 562 (44%) àqueles sintomáticos e 76 (6%) aos pedidos sem informação (Figura 17).

Não se observou diferença estatística entre o número de pacientes sintomáticos e assintomáticos entre os dois grupos (homem x mulher) da amostra em estudo ($p=0,2859$; Tabela 5).

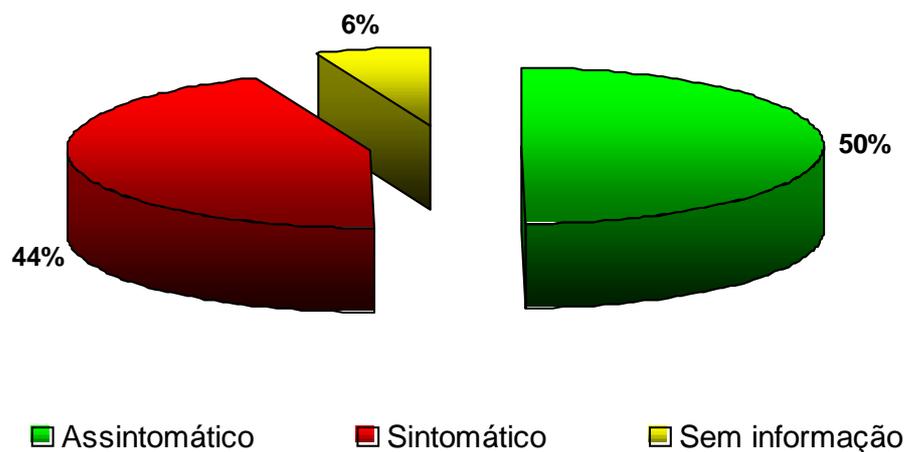


Figura 17 – Distribuição das solicitações de exames, de acordo com o item estágio clínico. Belém, 1998 a 2002.

Tabela 5 – Distribuição das solicitações de exames, de acordo com o item estágio clínico. Belém, 1998 a 2002.

Estágio Clínico	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
Assintomático	424	(67,5)	204	(32,5)	628
Sintomático	362	(64,4)	200	(35,6)	562
Sem informação	41	(56,9)	35	(46,1)	76
TOTAL	827	(65,3)	439	(34,7)	1266

$\chi^2=1,139$ e $p=0,2859$

3.1.7 Tratamento

Na análise do item tratamento presente nas 1.266 requisições de exame, obteve-se que 644 (51%) dos pacientes estavam em tratamento no momento da solicitação do exame, 574 (45%) não estavam e em 48 (4%) não constavam às informações relacionadas ao referido item (Figura 18).

Na tabela 6, observou-se que o número de pacientes que estavam ou não em tratamento quando analisado entre os dois grupos (homem x mulher) difere estatisticamente ($p=0,000$).

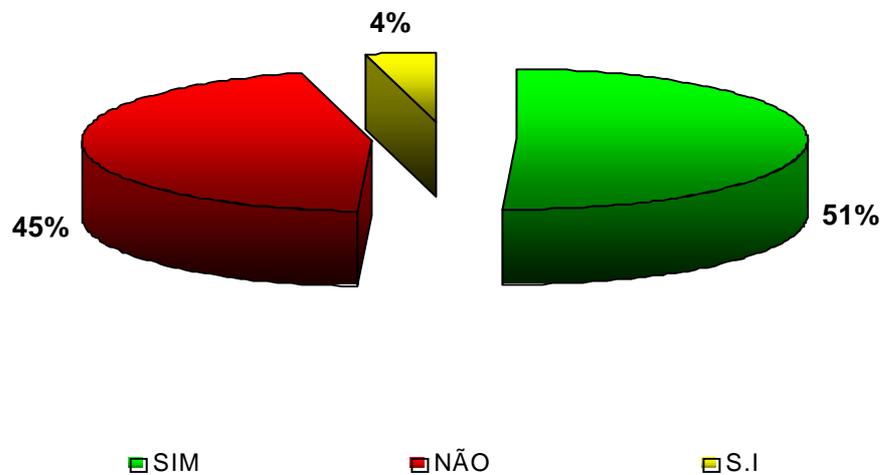


Figura 18 – Distribuição percentual das solicitações de exames, de acordo com o item tratamento. Belém, 1998 a 2002.

Tabela 6 – Distribuição das solicitações de exames, de acordo com o item tratamento. Belém, 1998 a 2002.

Tratamento	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
SIM	456	(70,8)	188	(29,2)	644
NÃO	339	(64,4)	235	(35,6)	574
Sem informação	32	(59,1)	16	(40,9)	48
TOTAL	827	(65,3)	439	(34,7)	1266

$$\chi^2=17,964 \text{ e } p=0,000$$

Uma vez que os itens relacionados aos motivos pelo qual era solicitado o exame – avaliar indicação de tratamento, monitorar tratamento ou sem informação na requisição – estão intimamente relacionados à presença ou não de tratamento, observaram-se, graficamente, resultados semelhantes ao item tratamento (Figura 19).

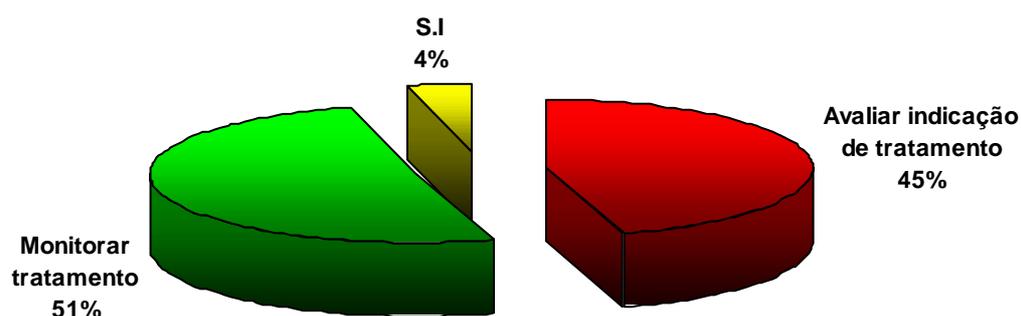


Figura 19 – Distribuição percentual das solicitações de exames, de acordo com o motivo da solicitação. Belém, 1998 a 2002.

3.1.8 Esquema Terapêutico

Na figura 20, segue a análise gráfica do esquema terapêutico a que o paciente estava submetido constante no item tratamento.

Observou-se que duas (0%) das solicitações referiam-se a pacientes que estavam fazendo uso da monoterapia, 73 (11%) utilizavam a duploterapia, 307 (48%) faziam uso da triploterapia, 26 (4%) utilizavam outros (mais que três drogas) e, ainda, um número de 236 (37%) pacientes cuja informação sobre o esquema terapêutico utilizado não estava preenchida na requisição do exame.

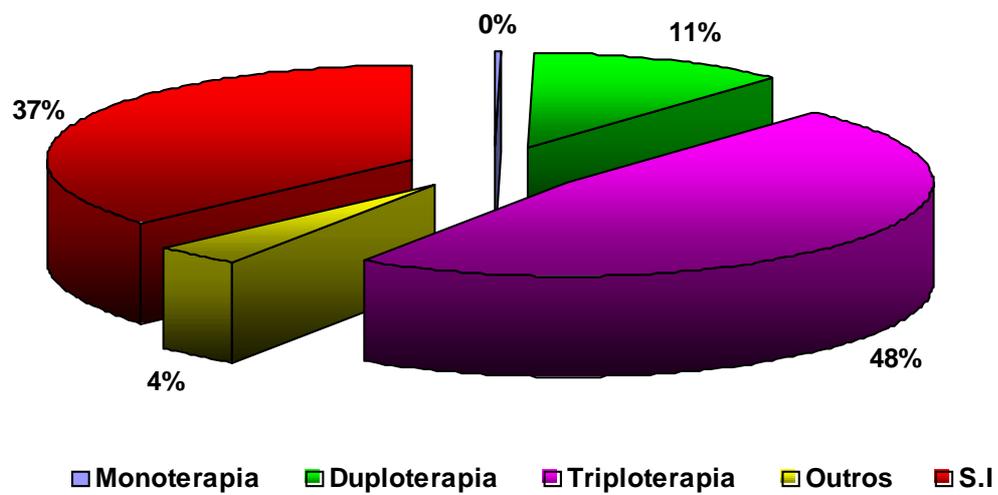


Figura 20 – Distribuição percentual das solicitações de exames, de acordo com o esquema terapêutico. Belém, 1998 a 2002.

Não se observa diferença estatística em relação ao número de homens e mulheres e os esquemas terapêuticos adotados ($p=0,4411$), ressaltando-se o uso preferencial da triploterapia e duploterapia pelos dois grupos em estudo (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição das solicitações de exames, de acordo com o esquema terapêutico. Belém, 1998 a 2002.

Tratamento	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
Monoterapia	1	(50,0)	1	(50,0)	2
Duploterapia	46	(63,0)	27	(37,0)	73
Triploterapia	220	(71,7)	87	(28,3)	307
Outros	17	(65,4)	9	(34,6)	26
Sem informação	172	(72,9)	64	(27,1)	236
TOTAL	456	(70,8)	188	(29,2)	644

$\chi^2=2,695$ e $p=0,4411$

3.1.9 Drogas Empregadas

Segue a análise das drogas empregadas no esquema terapêutico constante nas requisições.

Do total de 2 solicitações que usavam o esquema da monoterapia, 1 continha um inibidor de transcriptase reversa análogo nucleosídeo, a zidovudina – AZT e 1 inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa, o Efavirenz –EFV (Figura 21; Tabela 8).

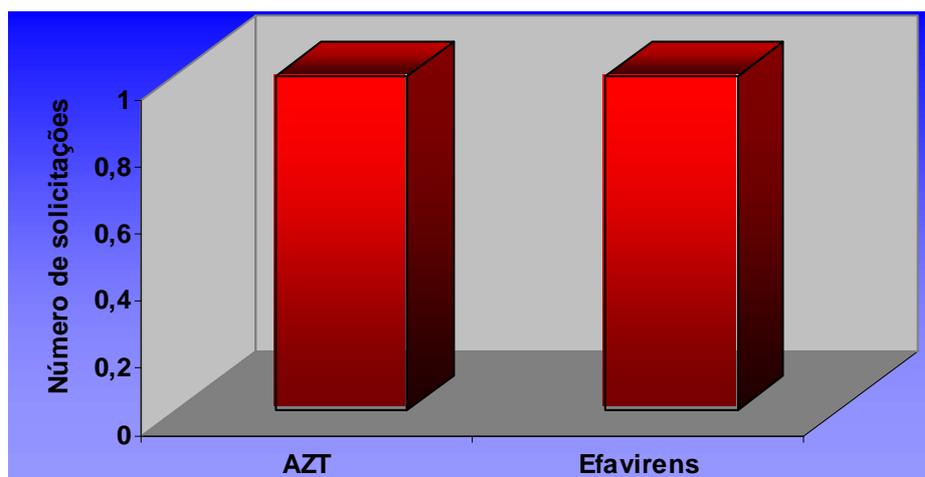


Figura 21 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Monoterapia. Belém, 1998 a 2002.

Tabela 8 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico - Monoterapia. Belém, 1998 a 2002.

Monoterapia	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
AZT	0	(0,0)	1	(100,0)	1
EFV	1	(100,0)	0	(0,0)	1
TOTAL	1	(50,0)	1	(50,0)	2

$\chi^2=0,000$ e $p=1,0000$

Na figura 22, observa-se que entre as 73 drogas utilizadas no esquema duploterapia, as solicitações continham as seguintes associações: AZT+3TC (29), AZT+ddC (3), AZT+ddI (21), d4T+3TC (8), d4T+ddI (10), SQV+RTV (1) e 3TC+IDV (1).

Observa-se que apesar de não haver diferença estatística ($p=0,6438$), mais mulheres fizeram uso do esquema da duploterapia que os homens. E, ainda, tanto um como outro optaram preferencialmente pelo uso das associações: AZT+3TC e AZT+ddI (Tabela 9; Figura 23).

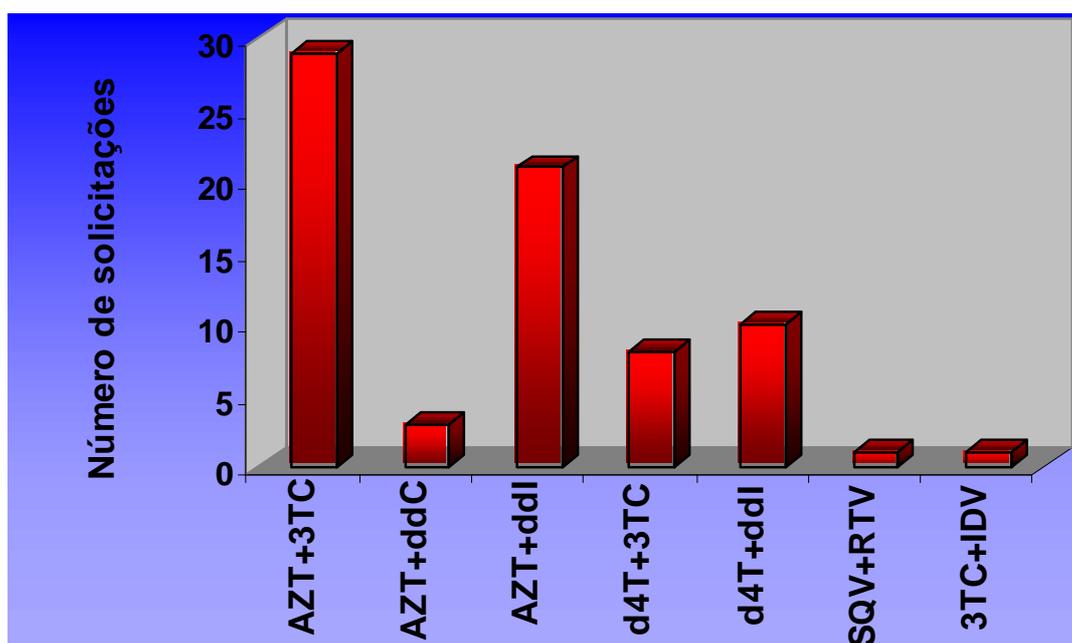


Figura 22 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Duploterapia. Belém, 1998 a 2002.

Tabela 9 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Duploterapia – entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.

Duploterapia	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
AZT+3TC	13	(44,8)	16	(55,2)	29
AZT+ddC	2	(66,7)	1	(33,3)	3
AZT+ddI	6	(0,0)	15	(100,0)	21
d4T+3TC	2	(100,0)	6	(0,0)	8
d4T+ddI	4	(0,0)	6	(100,0)	10
SQV+RTV	0	100,0)	1	(0,0)	1
3TC+IDV	0	(50,0)	1	(50,0)	1
TOTAL	27	(37,0)	46	(63,0)	73

$$\chi^2=4,243 \text{ e } p=0,6438$$

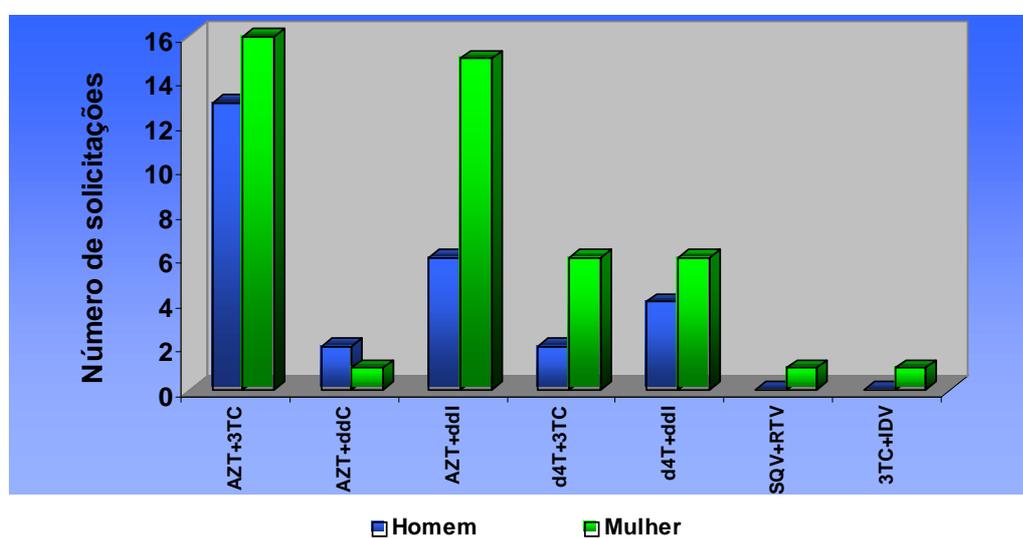


Figura 23 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Duploterapia – entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.

Na figura 24, observa-se que entre as 307 drogas utilizadas no esquema triploterapia, as solicitações continham as seguintes associações: AZT +3TC+IDV (112), AZT+3TC+SQV (8), AZT+3TC+RTV (9), AZT+3TC+NFV (21), AZT+3TC+ddI (2), AZT+3TC+NVP (9), AZT+3TC+EFV (12), AZT+d4T+NFV (1), AZT+ddI+IDV (14), AZT+ddI+SQV (2), AZT+ddI+RTV (4), AZT+ddI+NFV (4), AZT+ddI+NVP (4), AZT+ddI+EFV (1), AZT+ddI+3TC (1), AZT+d4T+IDV (3), AZT+ddC+RTV (1), d4T+3TC+IDV (66), d4T+3TC+SQV (2), d4T+3TC+RTV (3), d4T+3TC+NFV (9), d4T+3TC+NVP (6), d4T+3TC+EFV (5), d4T+ddI+IDV (3), d4T+ddI+SQV (1), d4T+ddI+NVP (2), ddI+3TC+RTV (1), ddI+ddC+NVP (1).

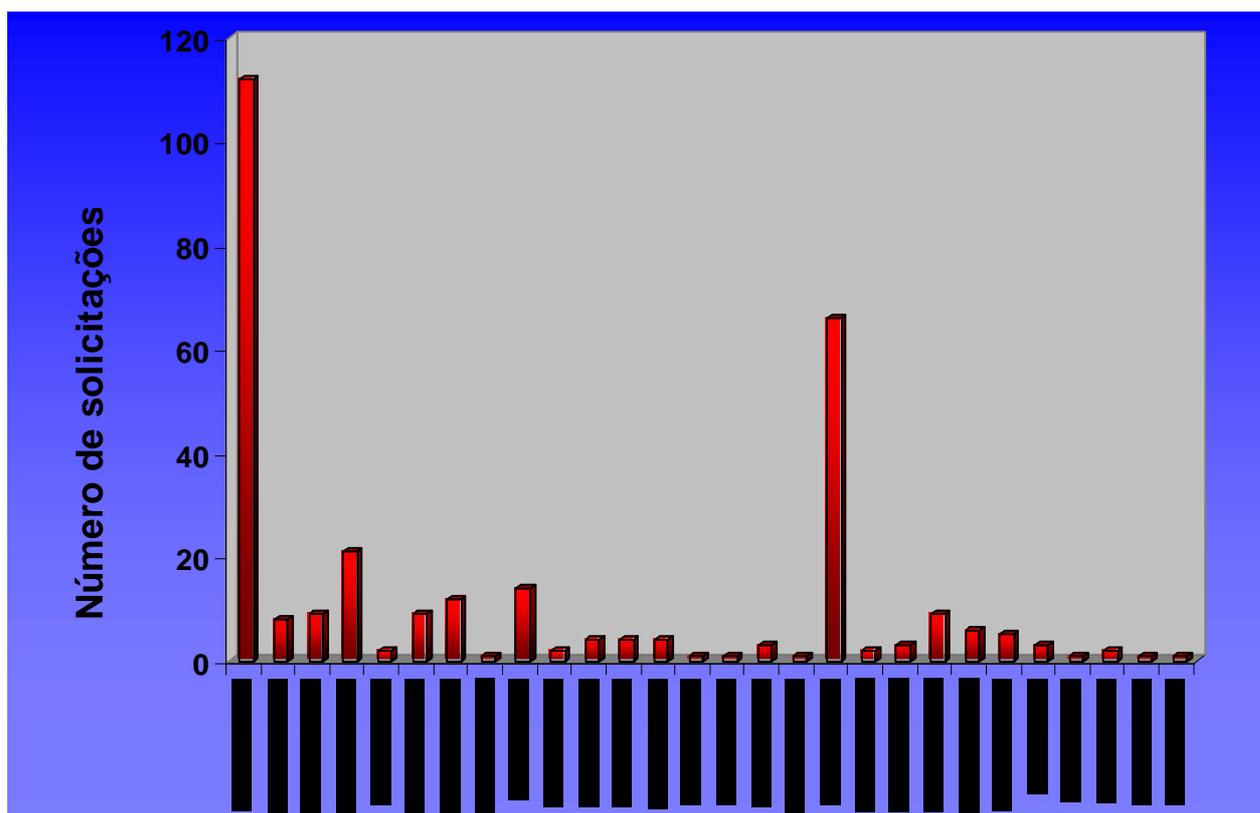


Figura 24 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Triploterapia. Belém, 1998 a 2002.

Observa-se que apesar de não haver diferença estatística ($p=0,1643$) nas solicitações dos esquemas de três drogas combinadas, mais homens fizeram uso deste tipo de esquema terapêutico do que as mulheres. E, ainda, tanto um como outro, optaram preferencialmente pelo uso das associações: AZT+3TC+IDV e d4T+3TC+IDV, as únicas associações cujas diferenças entre homens e mulheres mostraram-se significativas – $p=0,0032$ e $p=0,0064$, respectivamente (Tabela 10; Figura 25).

Tabela 10 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Triploterapia – entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.

Triploterapia	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
AZT+3TC+IDV	91	(81,3)	21	(18,7)	112
AZT+3TC+SQV	8	(100,0)	0	(0,0)	8
AZT+3TC+RTV	7	(77,8)	2	(22,2)	9
AZT+3TC+NFV	13	(61,9)	8	(38,1)	21
AZT+3TC+ddI	2	(100,0)	0	(0,0)	2
AZT+3TC+NVP	6	(66,7)	3	(33,3)	9
AZT+3TC+EFV	6	(50,0)	6	(50,0)	12
AZT+d4T+NFV	0	(0,0)	1	(100,0)	1
AZT+ddI+IDV	9	(64,3)	5	(35,7)	14
AZT+ddI+SQV	2	(100,0)	0	(0,0)	2
AZT+ddI+RTV	3	(75,0)	1	(25,0)	4
AZT+ddI+NFV	3	(75,0)	1	(25,0)	4
AZT+ddI+NVP	4	(100,0)	0	(0,0)	4
AZT+ddI+EFV	1	(100,0)	0	(0,0)	1
AZT+ddI+3TC	0	(0,0)	1	(100,0)	1
AZT+d4T+IDV	3	(100,0)	0	(0,0)	3
AZT+ddC+RTV	1	(100,0)	0	(0,0)	1
d4T+3TC+IDV	39	(59,1)	27	(40,9)	66

Triploterapia	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
d4T+3TC+SQV	1	(50,0)	1	(50,0)	2
d4T+3TC+RTV	2	(66,7)	1	(33,3)	3
d4T+3TC+NFV	7	(77,8)	2	(22,2)	9
d4T+3TC+NVP	3	(50,0)	3	(50,0)	6
d4T+3TC+EFV	4	(80,0)	1	(20,0)	5
d4T+ddI+IDV	2	(66,7)	1	(33,3)	3
d4T+ddI+SQV	1	(100,0)	0	(0,0)	1
d4T+ddI+NVP	1	(50,0)	1	(50,0)	2
ddI+3TC+RTV	1	100,0)	0	(0,0)	1
ddI+ddC+NVP	0	(0,0)	1	(100,0)	1
TOTAL	220	(71,7)	87	(28,3)	307

$\chi^2=34,061$ e $p=0,1643$

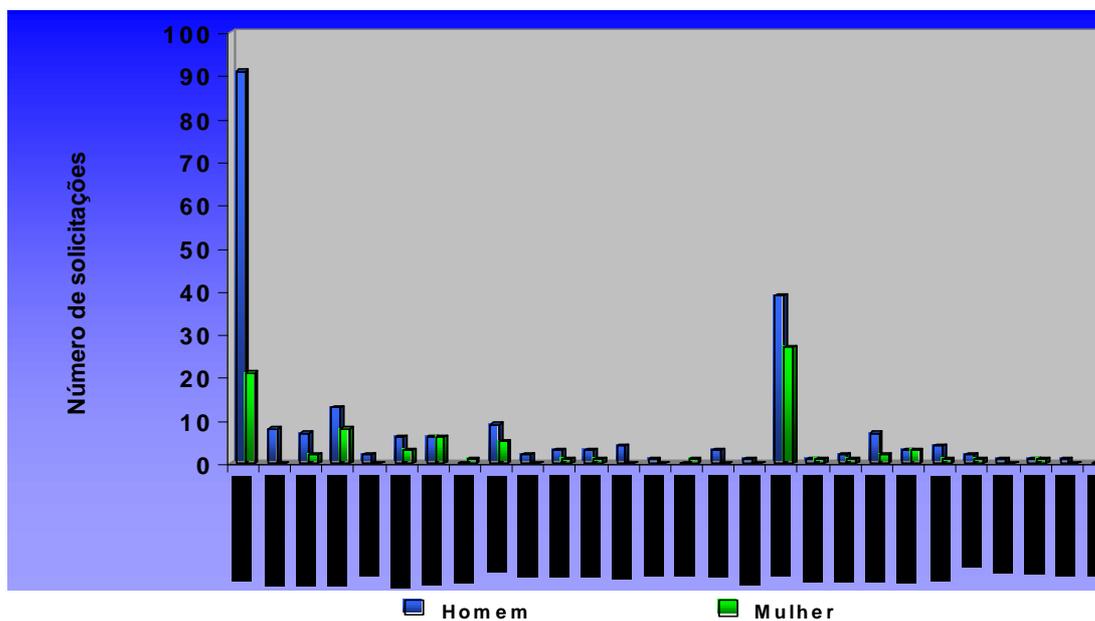


Figura 25 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Triploterapia – entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.

Na figura 26, observa-se que entre as 26 drogas utilizadas no esquema ‘outros’ (mais que três drogas combinadas), as solicitações continham as seguintes associações: AZT +3TC+SQV+RTV (2), AZT+3TC+IDV+EFV (1), AZT+3TC+ddI+SQV (1), AZT+3TC+ddI+IDV (1), AZT+ddI+SQV+RTV (1), AZT+ddI+ddC+RTV (1), AZT+ddC+3TC+NFV (1), AZT+ddC+RTV+IDV (1), d4T+3TC+SQV+RTV (11), d4T+3TC+IDV+NVP (1), d4T+3TC+NFV+NVP (1), d4T+ddI+SQV+RTV (2) e 3TC+ddI+SQV+NFV (2).

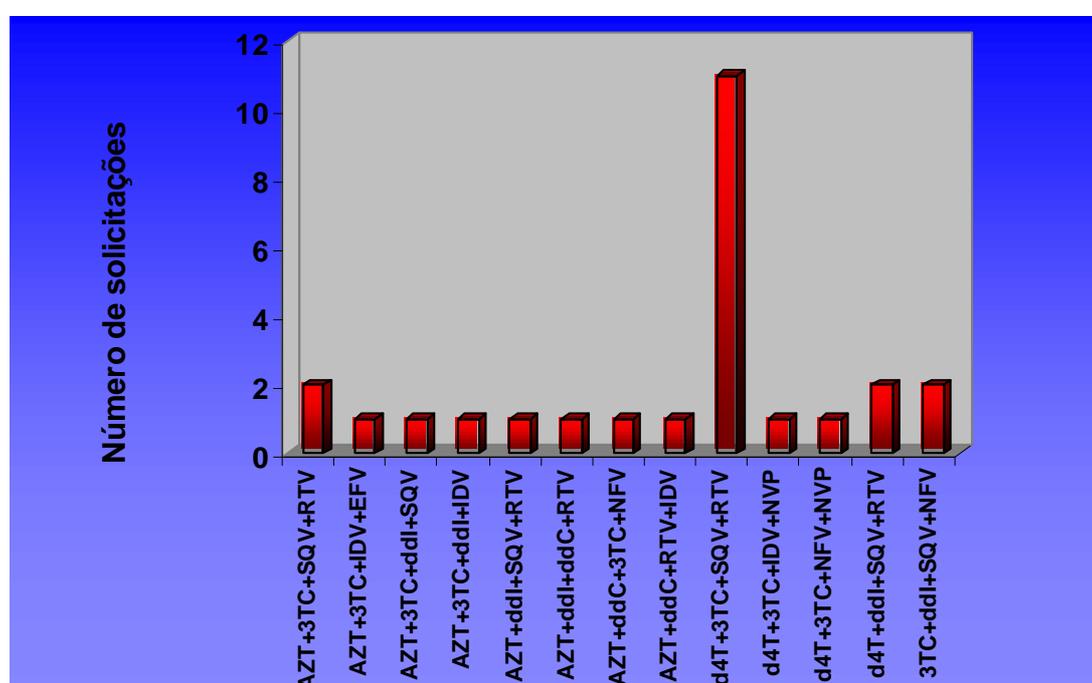


Figura 26 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Outros (mais que três drogas). Belém, 1998 a 2002.

Apesar de não haver diferença estatística ($p=0,4504$) nas solicitações dos esquemas de mais de três drogas combinadas entre os sexos, mais homens fizeram uso deste tipo de esquema terapêutico do que as mulheres. E, ainda, tanto um como outro, optaram preferencialmente pelo uso da associação: d4T+3TC+SQV+RTV (Tabela 11; Figura 27).

Tabela 11 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – outros (mais que três drogas) entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.

Outros	Sexo				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
AZT+3TC+SQV+RTV	2		0		2
AZT+3TC+IDV+EFV	0		1		1
AZT+3TC+ddI+SQV	1		0		1
AZT+3TC+ddI+IDV	1		0		1
AZT+ddI+SQV+RTV	1		0		1
AZT+ddI+ddC+RTV	1		0		1
AZT+ddC+3TC+NFV	0		1		1
AZT+ddC+RTV+IDV	0		1		1
d4T+3TC+SQV+RTV	8		3		11
d4T+3TC+IDV+NVP	0		1		1
d4T+3TC+NFV+NVP	1		0		1
d4T+ddI+SQV+RTV	1		1		2
3TC+ddI+SQV+NFV	1		1		2
TOTAL	17	(65,4)	9	(34,6)	26

$\chi^2=11,942$ e $p=0,4504$

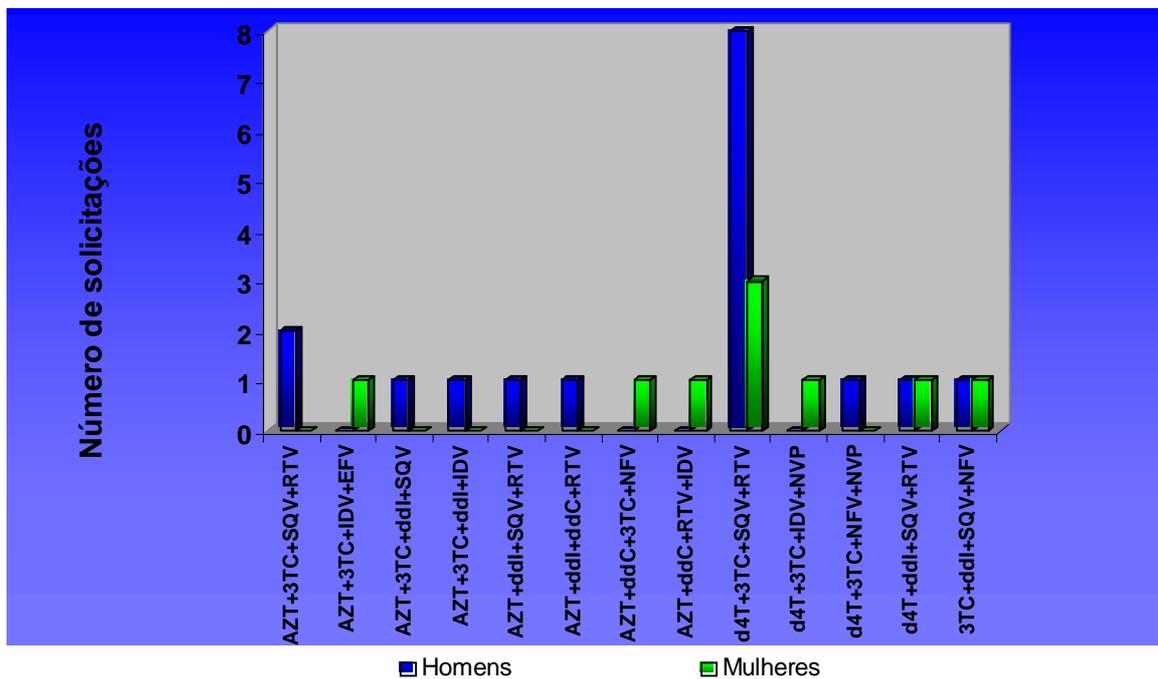


Figura 27 – Distribuição das drogas empregadas no esquema terapêutico – Outros (mais que três drogas) entre homens e mulheres. Belém, 1998 a 2002.

Na figura 28, observou-se que 236 dos 644 pacientes que estavam em tratamento no momento da solicitação dos exames de carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ eram aqueles cujas informações sobre o esquema terapêutico utilizado estavam ausentes na requisição. Verifica-se um número maior de homens (72,9%) do que de mulheres (27,1%) nesta situação.

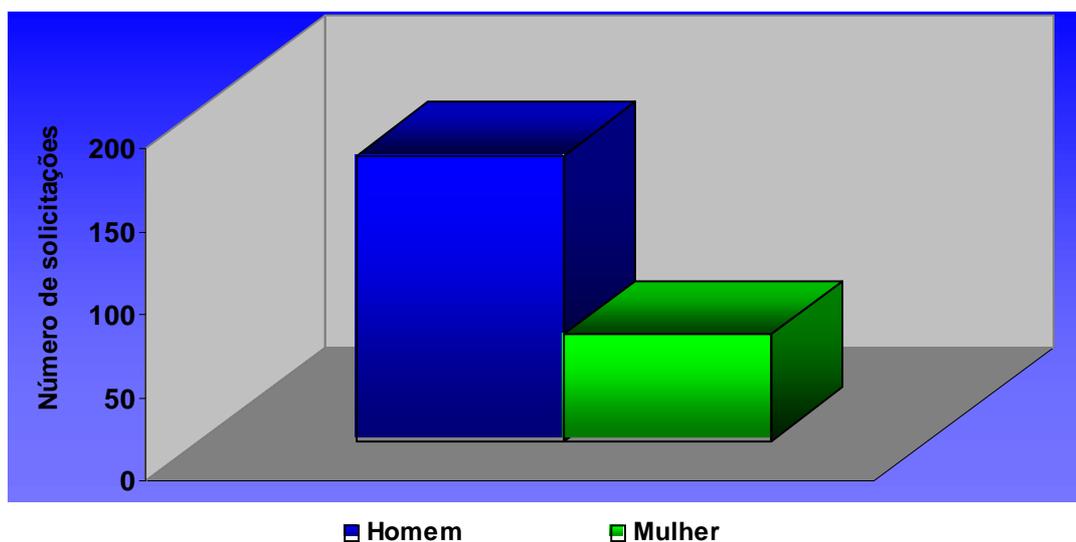


Figura 28 – Distribuição das solicitações de exames caracterizada como ‘sem informação’ quanto ao esquema terapêutico no item tratamento. Belém, 1998 a 2002.

3.2 ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO PARA DEFINIÇÃO DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (SPEARMAN)

3.2.1 Contagem de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ x carga viral (log)

Nas tabelas 12 e 13, observou-se uma correlação negativa estatisticamente significativa entre as contagens de linfócitos T CD4+ e o logaritmo decimal da carga viral plasmática ($p=0,0000$) e o mesmo entre a relação T CD4+/CD8+ e logaritmo da carga viral plasmática ($p=0,0000$) tanto nos homens quanto nas mulheres e, ainda, uma correlação positiva entre as contagens de linfócitos T CD8+ e o logaritmo da carga viral plasmática.

Tabela 12 – Medidas de associação de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ com o logaritmo da carga viral plasmática dos pacientes *masculinos* (n=827) atendidos no Laboratório de Virologia. Belém, 1998 a 2002.

Associação	Correlação (r)	Nível descritivo(p)
CD4	-0,5219	0,0000
CD8	0,0228	0,0257
CD4/CD8	-0,4166	0,0000

Tabela 13 – Medidas de associação de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ com o logaritmo da carga viral plasmática dos pacientes *femininos* (n=439) atendidos no Laboratório de Virologia. Belém, 1998 a 2002.

Associação	Correlação	Nível descritivo
CD4	-0,4906	0,0000
CD8	0,0082	0,0630
CD4/CD8	-0,4423	0,0000

3.2.2 Contagem de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ x carga viral (log) x grupo

Quando se analisou a correlação das mesmas variáveis linfócitos T CD4+, T CD8+, relação T CD4+/CD8+ com o logaritmo decimal da carga viral plasmática dentro dos grupos de pacientes segundo suas contagens de linfócitos T CD4+, não foi encontrado o resultado esperado, ou seja, não houve correlação negativa do CD4 com a carga viral plasmática (Tabela 14 e Tabela 15).

Tabela 14 – Medidas de associação de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ com o logaritmo da carga viral plasmática dos pacientes *femininos* (n=439) atendidos no Laboratório de Virologia, de acordo com os grupos de estudo. Belém, 1998 a 2002.

Grupos CD4	Variável		
	CD4	CD8	CD4/CD8
G1 (>500cél/mm3)	-0,1109	0,2339	-0,2408
	0,2400	0,0122	0,0098
G2 (500-350 cél/mm3)	-0,1119	0,1085	-0,1396
	0,3200	0,3349	0,2137
G3 (350-200 cél/mm3)	-0,0793	0,1068	-0,1211
	0,3956	0,2515	0,1934
G4 (200-100 cél/mm3)	-0,1239	0,1961	-0,1895
	0,3293	0,1203	0,1335
G5 (100-50 cél/mm3)	0,0443	-0,1176	0,0409
	0,8409	0,5930	0,8531
G6 (<50 cél/mm3)	0,0466	-0,0944	0,1796
	0,8034	0,6136	0,3335

Tabela 15 – Medidas de associação de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ com o logaritmo da carga viral plasmática dos pacientes *masculinos* (n=827) atendidos no Laboratório de Virologia, de acordo com os grupos de estudo. Belém, 1998 a 2002.

Grupos CD4	Variável		
	CD4	CD8	CD4/CD8
G1 (>500cél/mm3)	-0,2156	0,0962	-0,0492
	0,0030	0,1900	0,5037
G2 (500-350 cél/mm3)	-0,1115	0,1212	0,0465
	0,1715	0,1369	0,5695
G3 (350-200 cél/mm3)	-0,1251	0,1361	0,0576
	0,1161	0,0871	0,4709
G4 (200-100 cél/mm3)	-0,0010	0,0401	-0,0473
	0,9905	0,6408	0,5817
G5 (100-50 cél/mm3)	0,2640	0,0875	-0,0179
	0,0667	0,5498	0,9026
G6 (<50 cél/mm3)	-0,1083	0,0423	0,0558
	0,3150	0,6953	0,6054

4. DISCUSSÃO

4.1 POPULAÇÃO EXAMINADA

Este estudo relata de forma única, a caracterização epidemiológica, demográfica, clínica e laboratorial dos portadores do *HIV-1* na cidade de Belém, Pará. A presente série histórica inclui um período de coleta dos dados, quando o atendimento aos portadores do *HIV-1* em Belém era feito somente na Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas e Parasitárias Especiais (URE-DIPE) e no Centro de Atenção e Saúde a Doenças Infecciosas e Adquiridas (CASA DIA), com o atendimento de ambulatório, e no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), onde os pacientes eram internados. Portanto, diferentemente da situação atual, cerca de 90% da população de portadores do HIV do Estado do Pará era atendida nestes lugares, além de considerar, no mesmo período, que 65% da população de portadores do Estado se concentrava na capital Belém (SESMA/PA). Considerando-se que as amostras sanguíneas dos pacientes *HIV-1* que fizeram parte do estudo eram provenientes destas instituições, pode-se afirmar que foi feita a reunião de uma amostra representativa da população de soropositivos da cidade de Belém, Pará.

O trabalho levou em consideração algumas variáveis como sexo, faixa etária, contagens de linfócitos T CD4 +, quantificação da carga viral plasmática, estágio clínico, tratamento e esquema terapêutico para a população em estudo.

4.1.1 Sexo

De um modo geral, a epidemia manteve um padrão ascendente entre homens até meados da década de 90, em que se considera a grande parcela de transmissão da infecção entre homossexuais, quando após uma ligeira queda tendeu à estabilização (Marins *et al.*, 2003; Boletim Epidemiológico, 2004; UNAIDS, 2004). Entre as mulheres, a epidemia ainda encontra-se em fase ascendente na maioria das regiões pela exposição crescente a diferentes parceiros sexuais e uso de drogas injetáveis (Boletim Epidemiológico, 1998), com a relação homem x mulher nitidamente alterada de 27:1, em 1985, para 2:1 em 2000, respectivamente (Araújo, 1997; Boletim Epidemiológico, 1998, 2000; Sherlock & Vieira, 1999).

No tocante à variável sexo, dos 1.266 pacientes incluídos no estudo, observou-se um predomínio de homens em relação às mulheres, na proporção de 2:1, corroborando nitidamente com a proporção nacional observada para o mesmo período do estudo, 1998 a 2002. Para o presente estudo foram analisados na amostra 827 pacientes do sexo masculino e 439 pacientes femininas. Calvet reportou que na faixa etária de 15 a 19 entre as mulheres, a razão no Brasil já era de 1:1 em 1997 (Calvet *et al.*, 2000).

Em números mais recentes, a cidade de Belém, que conta com 26 municípios e uma população de 2.951.891 habitantes, tem registrado 3.759 casos notificados, com 2.614 homens e 1.145 mulheres infectadas. A capital Belém tem 65% do total de 3.898 casos registrados no Estado pela Secretaria Executiva de Saúde do Estado do Pará (SESPA) até 05 de setembro de 2005. Só no ano passado foram 525 novos casos e, diferentemente do que se observa nas outras regiões do Brasil, em 2005 a

relação homem x mulher já se inverteu com 1:2 homem x mulher infectada, respectivamente (SESMA, 2005).

4.1.2 Faixa Etária

O presente estudo revelou que a maioria dos pacientes atendidos pelo Laboratório de Virologia pertencia às faixas etárias de 13 a 30 anos (34,12%) e 30 a 49 anos (52,29%), portanto, a mesma estimativa mencionada em outros trabalhos epidemiológicos na região (Machado, 2005).

Mais recentemente, o Ministério da Saúde notificou em seus boletins do início da epidemia até 2005, 324.834 casos (223.174 homens e 101.660 mulheres) do total de 371.827 casos registrados no período, ou seja, aproximadamente 85,5% eram de pessoas que se encontravam na faixa etária de 13 a 49 anos (Boletim Epidemiológico, 2005).

De acordo com o Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil (Atlas, 2004) até o ano 2000 a faixa etária predominante na cidade de Belém era constituída de indivíduos entre 15 a 50 anos, com aproximadamente 2.000.000 hab. Tal fato pode justificar o maior número de solicitações observadas no estudo neste intervalo de faixa etária.

Neste sentido muitos estudos referem a faixa etária jovem da população (13-40 anos) como a que tem apresentado progressivo crescimento desde o início da epidemia (UNAIDS, 1999; Boletim Epidemiológico, 2001b). Todavia, Matsushita & Santana (1999) em sua análise da incidência dos casos de Aids por faixa etária no Brasil, revelaram que a taxa dos casos ainda está em crescimento, mas com

desaceleração em todas as faixas etárias a partir de 1995 (Boletim Epidemiológico, 2001b).

Em que pese a nítida significância estatística ($p=0000$) foi possível notar que foram para os homens a maior disponibilidade do número de solicitações, uma vez que existiram mais homens que mulheres na amostra estudada.

4.1.3 Contagem de linfócitos T CD4 +

A depleção de linfócitos T CD4+ é uma característica patogênica central da infecção pelo *HIV-1* é responsável, em grande parte, pela profunda imunodeficiência característica dos estágios finais da doença pelo vírus (Neves & Morgado, 2000; Blanco *et al.*, 2000; Arthos *et al.*, 2002). Embora os mecanismos que conduzam ao declínio destas células ainda estejam em contínua descrição, são dignos de nota a citólise resultante da infecção viral direta, os mecanismos de citotoxicidade e um aumento das taxas de apoptose deste tipo celular (Arthos *et al.*, 2002). Para este último caso, alguns autores acreditam na existência de mecanismos adicionais associados com a replicação viral e independentes da infecção direta, envolvendo proteínas virais (Tat, Vpr e proteínas do envelope) na apoptose de linfócitos T CD4 + (Cicala *et al.*, 2000; Stewart *et al.*, 2000).

Para avaliar a evolução da infecção pelo *HIV-1* bem como sugerir intervenções no tratamento, a contagem de linfócitos T CD4+ é utilizada como o teste de escolha, uma vez que se relaciona à imunocompetência celular (Kana, 1998; Boletim Epidemiológico, 1999a). Sendo assim, vários estudos relacionam este parâmetro laboratorial como um excelente marcador da progressão clínica da infecção pelo HIV na medida que provê uma boa estimativa da função imune – ou estágio da doença (Kutok

et al., 1998; O'Shea *et al.*, 1998; Informe técnico DST, 1999; Quinn *et al.*, 2000; Vanhems *et al.*, 2000; Arthos *et al.*, 2001; McCune, 2001; Pinto-Neto *et al.*, 2002).

Observou-se na amostra estudada que para a grande maioria das solicitações de exame de contagens de linfócitos T CD4⁺ os pacientes (homens e mulheres) eram pertencentes ao grupo 1 (24%), grupo 2 (19%) e grupo 3 (26%), ou seja, possuíam T CD4⁺ maior do que 200 células CD4/mm³. Estes resultados sugerem uma relativa preservação do perfil imunológico dos pacientes atendidos no Laboratório de Virologia no período do estudo.

Quando os pacientes foram agrupados de acordo com a gravidade da doença com base nos valores de CD₄ (G1+G2+G3= grupo *menos* comprometido imunologicamente) e (G3+G4+G5= grupo *mais* comprometido imunologicamente), esta afirmação foi ratificada e revelou, como já esperado dado as características da amostra, um predomínio de pacientes do sexo masculino entre os adultos (13-30, 30-49 anos e ≥ 50 anos) em ambos os grupos (G1+G2+G3 e G3+G4+G5). Todavia, na faixa etária das crianças (<13 anos), essa situação só se configurou nos pacientes com a gravidade mais elevada (G4+G5+G6). Resultados semelhantes foram encontrados por Henriques (2004) com um grupo de pacientes atendidos no Hemocentro de Botucatu – SP.

4.1.4 Carga viral plasmática

O nível de RNA do HIV no plasma é um marcador clínico importante. O número de partículas virais é mais elevado durante a infecção primária e mais baixo na fase crônica assintomática. Alguns estudos referem uma relação direta entre a quantidade de HIV detectada e a rapidez com que a infecção progride. Níveis elevados

de replicação do vírus e consequente aumento da carga viral estão associados à deteriorização acelerada do sistema imune (Soyeon *et al.*, 2000).

Semelhante à contagem de linfócitos T CD4+, a medida da carga viral do *HIV-1* no plasma de indivíduos infectados tem sido considerada um marcador muito útil para assegurar a probabilidade de progressão da doença e de transmissão do *HIV-1* para pessoas não-infectadas previamente (Quinn *et al.*, 2000; Pinto-Neto *et al.*, 2002) bem como para avaliar o início da terapia e determinar a eficácia dos anti-retrovirais (Informe técnico, 1999; Masel *et al.*, 2000).

Alguns autores, todavia, consideram que este marcador clínico fornece um prognóstico mais preciso da progressão da doença do que a contagem de linfócitos T CD4+ materna, como sugere O'Shea em um estudo de transmissão vertical (O'Shea *et al.*, 1998).

No presente estudo do total das 1.266 solicitações de exame de carga viral plasmática, observou-se que a amostra apresentou resultados numéricos entre os grupos de pacientes ($p=0,6304$). Todavia, a maioria das solicitações (tanto para homens quanto para as mulheres) foi para os grupos 4 (com 347 pacientes, 27%) e o grupo 1 (com 276 pacientes, 22%), ou seja, apresentavam entre 10.000-100.000 cópias/mL e níveis de viremia abaixo do limite de detecção da técnica (<80 cópias/mL), respectivamente. Estes resultados certificam a sugestão do bom perfil imunológico dos pacientes atendidos no Laboratório de Virologia entre os anos de 1998 e 2002.

Estudos sobre uma possível diferença entre os níveis de RNA *HIV-1* no plasma de homens e mulheres têm tido resultados conflitantes. Alguns estudos longitudinais têm encontrado níveis mais baixos de RNA *HIV-1* no plasma de mulheres do que de homens após o controle da contagem de linfócitos T CD4+ (Katzenstein *et*

al., 1996; Evans *et al.*, 1997; Lyles *et al.*, 1999; Anastos *et al.*, 2000), entretanto, outros autores não encontraram esta diferença (Moore *et al.*, 1999). Esta desigualdade pode ser justificada pelo pequeno número de amostras usadas no estudo (Evans *et al.*, 1997) ou ainda pelo uso de diferentes testes para determinar a carga viral entre homens e mulheres (Anastos *et al.*, 2000).

Sterling, entretanto, observou em seus estudos que esta diferença é verificada somente no início da soroconversão e diminui com o tempo, sugerindo diferente dinâmica viral em homens e mulheres (Sterling *et al.*, 1997). Em 2001, entretanto, voltou atrás em suas afirmações sugerindo que esta diferença persistia por vários anos após a soroconversão.

Com esta distinção entre os níveis de RNA *HIV-1* no plasma de homens e mulheres era de se esperar que as mulheres tivessem um menor risco de progressão para Sida/Aids, uma vez que apresentavam níveis menores de RNA *HIV-1* no plasma, no entanto, vários estudos têm demonstrado não haver diferenças significativas no risco de evolução para Aids entre homens e mulheres (Chaisson *et al.*, 1996; Sterling *et al.*, 2001). Os mecanismos pelos quais a infecção pelo HIV-1 progride para a Sida/Aids em mulheres na mesma taxa que em homens, apesar dos níveis mais baixos de carga viral nas mesmas, ainda não estão esclarecidos.

Em nosso estudo nenhuma diferença foi observada nos resultados de carga viral entre homens e mulheres dentro dos grupos estudados ($\chi^2=3,453$ e $p=0,6304$).

Não fez parte do estudo o acompanhamento das várias contagens de linfócitos T CD4 + bem como da carga viral plasmática para um mesmo paciente a fim de avaliar o maior ou menor risco da progressão para Sida/Aids entre homens e mulheres.

4.1.5 Carga viral plasmática x contagens de linfócitos T CD4+

A interação entre as contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral é altamente dinâmica durante o curso natural da infecção pelo *HIV-1* podendo variar desde diminuição rápida dos linfócitos T CD4+ e viremia intensa (infecção aguda) à estabilização dos níveis de viremia (período assintomático) ou ainda há a queda da contagem de linfócitos T CD4+ e o aumento abrupto do vírus plasmático – fase sintomática (Masel *et al.*, 2000).

Os dois marcadores são constantemente usados para o monitoramento da progressão da doença. Muitos estudos demonstram que quanto menor a carga viral plasmática de um paciente soropositivo para o *HIV-1* e maior o número de linfócitos T CD4+, melhor será o prognóstico.

No estudo de Soyeon *et al.*, 2000 indivíduos com contagens de linfócitos T CD4+ acima de 200 cel/mm³ e <10.000 cp/mL (<1 - 2% desenvolveram Sida/Aids ou morte). Entretanto, indivíduos com menos que 200 cél/mm³ e >10.000 cp/mL tiveram claro aumento no risco de progressão da doença bem como anos subseqüentes com baixos níveis de CD4+ e alto número de cópias RNA HIV-1.

No presente estudo esta associação parece ser corroborada haja vista que se observou nos resultados que indivíduos com CD4 >500 células/mm³ (grupo menos imunocomprometido) tiveram um predomínio de valores <80 cp/mL na quantificação da carga viral plasmática. E, ainda, os grupos mais imunocomprometidos (indivíduos com contagens entre 100-50 células/mm³ e < 50 células/mm³) apresentaram elevados os valores de carga viral plasmática (100.000-1.000.000 cp/mL).

4.1.6 Estágio Clínico

O Ministério da Saúde recomenda a utilização do parâmetro clínico para avaliar a necessidade de introdução ou modificação de um esquema terapêutico associado aos parâmetros laboratoriais atualmente utilizados (Brasil, 1999a).

Nas fichas de solicitação de exame utilizadas para análise do presente estudo constava um item ‘estágio clínico’ em que o paciente assinalava ser assintomático ou sintomático. Não foi encontrada diferença estatística entre os pacientes assintomáticos e sintomáticos da amostra envolvida no estudo ($\chi^2=5,880$ e $p=0,0529$). Todavia, quando estratificados por sexo essa diferença evidenciou-se entre os pacientes assintomáticos, sintomáticos e resultado “sem informação” ($\chi^2=1,273$ e $p=0,2591$). Resultados semelhantes foram encontrados por Henriques R.M.S (2004) com um grupo de pacientes atendidos no Hemocentro de Botucatu – SP.

4.1.7 Tratamento

Parâmetros laboratoriais tais como: contagens de linfócitos T CD4+ e carga viral plasmática, associados aos parâmetros clínicos, constituem a base para a indicação de um tratamento anti-retroviral e/ou a sua modificação (Simonetti *et al.*, 2003).

Atualmente as opções de tratamento incluem a administração de algumas drogas anti-retrovirais, tais quais: inibidor de transcriptase reversa nucleosídico (NRTI), inibidor de transcriptase reversa não-nucleosídico (NNRTI) e inibidores de protease (PI) (Brenner *et al.*, 2002).

Os NRTI correntemente aprovados são a zidovudina (AZT), estavudina (d4T), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), didanosina (ddI) e abacavir (ABC). Os NNRTI em uso são a delavirdina (DLV), efavirenz (EFV) e nevirapina (NVP). Os PI são amprenavir (APV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV) e saquinavir (SQV) [Simonetti *et al.*, 2003].

No presente estudo, observou-se significativa diferença estatística entre os pacientes que estavam em tratamento no momento da solicitação do exame (644, 51%), os que não estavam (574, 45%) e entre aqueles ditos “S.I” (48, 4%), ou seja, onde não constava a informação relacionada ao item tratamento ($\chi^2=18,532$ e $p=0,0001$).

4.1.8 Esquema Terapêutico

No início da terapêutica anti-retroviral, utilizava-se o esquema de monoterapia com o emprego predominante do AZT. Entretanto a supressão completa da replicação *HIV-1* é raramente alcançada com a monoterapia e duploterapia, as quais possuem um efeito transiente devido à resistência às drogas adquirida pelos vírus (Boden *et al.*, 2003). Assim como com outras drogas anti-retrovirais, estudos com monoterapia de inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídico (NNRTI) revelou a rápida emergência de cepas resistentes *in vitro* (Mellors *et al.*, 1992) e *in vivo* (Demeter *et al.*, 2000).

O desenvolvimento recente de uma nova geração de drogas contra o HIV conduz a uma drástica mudança na terapia anti-retroviral e no tratamento da Sida/Aids. Por esta razão, o guia atual de terapia anti-retroviral do Ministério da Saúde recomenda pelo menos a combinação de três drogas, conhecido como terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) (Carpenter *et al.*, 1996; Bacherler *et al.*, 2000; Caride *et al.*,

2000). A combinação de drogas anti-retrovirais inclui dois inibidores de transcriptase reversa nucleosídico (NRTI) e/ou inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídico (NNRTI) e um ou mais inibidores de protease, reduzindo a carga viral plasmática a níveis indetectáveis com benefícios clínicos duradouros (Collier *et al.*, 1996; Caride *et al.*, 2000; Boden *et al.*, 2003).

Nem todos os pacientes respondem a HAART e o desenvolvimento de resistência ainda permanece como um dos mais sérios obstáculos para completa supressão do HIV-1 (Shafer *et al.*, 1998; Ledergerber *et al.*, 1999; Caride *et al.*, 2000). Alguns autores têm observado a emergência de resistência viral acima de 30-50% dos indivíduos tratados (Deeks *et al.*, 1999).

No presente estudo, observou-se que a grande maioria (307, 48%) dos pacientes fazia uso da triploterapia (uso de três drogas) e duploterapia (73, 11%), reiterando o uso preferencial desse tipo de esquema terapêutico para o tratamento de pacientes com Sida/Aids.

Nenhuma diferença estatística foi observada em relação ao esquema terapêutico utilizado entre os homens e mulheres da amostra ($\chi^2=3,533$ e $p=0,4728$). O estudo revelou ainda um número grande (236, 37%) de pacientes cuja informação sobre o esquema terapêutico utilizado não constava na requisição do exame, ressaltando a importância do preenchimento correto da solicitação de exame para avaliação do médico sobre o esquema anti-retroviral utilizado. Vale ressaltar que, com a implantação do Siscel (Sistema de controle de exames laboratoriais), houve uma melhora ao longo dos anos, pois quando o médico recebe o laudo da carga viral plasmática do paciente, recebe também o próximo pedido de exame, parcialmente preenchido, assim o número de requisições sem as devidas informações diminuiu consideravelmente.

4.1.9 Drogas Empregadas

Para a terapia anti-retroviral ser eficaz é necessária à prescrição de várias classes medicamentosas bloqueando a reprodução viral. Com a prescrição de uma combinação de drogas que interferem em diferentes locais e em diferentes estágios do processo de replicação torna-se mais difícil a mutação viral (Smith, 1998).

No estudo foram identificados pacientes que faziam uso de diferentes drogas e esquemas terapêuticos, tais como:

- ✓ Quanto à monoterapia: apenas dois (2) pacientes fizeram uso desse tipo de esquema e usavam um inibidor de transcriptase reversa análogo nucleosídeo (o AZT) e um inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (o EFV).
- ✓ Quanto à duploterapia: setenta e três (73) pacientes fizeram uso desse tipo de esquema, ressaltando o uso preferencial desse tipo de esquema entre as mulheres ($\chi^2=4,243$ e $p=0,6438$) mesmo não havendo diferença estatística significativa; bem como o uso preferencial das associações AZT+3TC (29) e AZT+ddI (21).
- ✓ Quanto à triploterapia: trezentos e sete (307) pacientes fizeram uso desse esquema terapêutico, ressaltando o uso preferencial desse tipo de esquema entre os homens ($\chi^2=34,061$ e $p=0,1643$) mesmo não havendo diferença estatística significativa; bem como o uso preferencial das associações AZT+3TC+IDV (112) e d4T+3TC+IDV (66), as únicas associações cujas diferenças entre homens e mulheres mostraram-se significativas ($p=0,0032$ e $p=0,0064$, respectivamente).
- ✓ Quanto ao esquema 'outros' (mais que três drogas utilizadas): vinte e seis (26) pacientes fizeram uso desse esquema terapêutico, ressaltando o uso preferencial desse esquema entre os homens ($\chi^2=11,942$ e $p=0,4504$) mesmo não havendo

diferença estatística significativa; bem como o uso preferencial das associações d4T+3TC+SQV+RTV (11).

- ✓ Ainda fizeram parte da amostra 236 pacientes que estavam em tratamento, mas as informações sobre o esquema terapêutico utilizado estavam ausentes na ficha de requisição. Ressalta-se o maior número de homens nessa situação, apesar de não haver diferença estatística significativa ($\chi^2=0,7751$ e $p=0,3786$).

4.2 ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO PARA DEFINIÇÃO DO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (SPEARMAN)

4.2.1 Contagem de CD4, CD8, CD4/CD8 x Carga Viral (log)

A intensa replicação do HIV nos linfócitos T CD4+ destrói progressivamente essas células, aumentando a carga viral, ou seja, o número de partículas virais no sangue periférico (Brasil, 1999a). Dessa forma, espera-se uma correlação negativa entre as variáveis CD4+ e carga viral plasmática. Vários estudos têm comprovado esse tipo de correlação (Masel *et al.*, 2000).

Ocorrem variações nas contagens de linfócitos T CD4+ e na carga viral ao longo da infecção pelo HIV. Durante o pico da viremia ocorre diminuição rápida dos linfócitos T CD4+, que posteriormente aumentam, mas geralmente não retornam aos níveis prévios à infecção. Observa-se também, aumento do número absoluto de linfócitos T CD8+ circulantes, com a inversão da relação T CD4+/CD8+ que se torna menor que um. Este aumento de células T CD8+ provavelmente reflete uma resposta T citotóxica potente, que é detectada antes do aparecimento de anticorpos neutralizantes.

Existem evidências de que a imunidade celular desempenhe papel fundamental no controle da viremia na infecção primária. No contexto geral, pacientes que apresentam carga viral baixa mostram contagens de células CD4+ alta, evidenciando imunocompetência celular e supressão da replicação viral, relacionadas com o melhor prognóstico a longo prazo (Mellors *et al.*, 1996; Masel *et al.*, 2000).

No presente estudo se observou uma correlação negativa estatisticamente significativa entre as contagens de linfócitos T CD4 + e o logaritmo decimal da carga viral plasmática ($p=0,0000$) e o mesmo entre a relação T CD4+/CD8+ e logaritmo da carga viral plasmática ($p=0,0000$) tanto nos homens quanto nas mulheres e, ainda, uma correlação positiva entre as contagens de células T CD8+ e o logaritmo da carga viral plasmática.

4.2.2 Contagem de linfócitos T CD4+, T CD8+, T CD4+/CD8+ x carga viral (log) x grupo

Quando se analisou a correlação das mesmas variáveis CD4, CD8, relação CD4/CD8 com o logaritmo decimal da carga viral plasmática dentro dos grupos de pacientes segundo suas contagens de células CD4, não foi encontrado o resultado esperado, ou seja, não houve correlação negativa do CD4 com a carga viral plasmática.

Para os pacientes *femininos* da amostra os grupos mais imunocomprometidos (G5 e G6) apresentaram um perfil de correlação diferenciado, indicando a existência de um maior número de pacientes com CD4 baixos, mais que tinham carga viral em diferentes níveis. Este fato sugere que a resposta imune deve ser “qualitativamente” avaliada, do ponto de vista de produção de citocinas, pois frente a uma situação crítica,

um pequeno número de células poderia ser capaz de uma boa resposta imune, tendendo a um perfil Th1, mesmo nessas condições de baixo número de CD4. A dosagem de citocinas seria, nesse ponto, um excelente marcador de prognóstico, auxiliando o clínico na opção terapêutica (Almeida, 2003).

Para os pacientes *masculinos e femininos* da amostra para os quais a correlação negativa não foi observada, isto pode ser sugestivo do aparecimento de resistência ao esquema anti-retroviral utilizado pelo paciente. A genotipagem desses vírus nas regiões de protease e transcriptase reversa, poderia ser um bom indicador desse fenômeno (Grotto *et al.*, 2002).

5. CONCLUSÕES

- 1) **Sexo:** Quanto ao sexo a população estudada era constituída mais de homens (827) do que de mulheres (439).
- 2) **Faixa etária:** As maiores solicitações de carga viral ocorreram na faixa etária de 13 a 30 anos (34,12%) e 30 a 49 anos (52,29%), além de ter sido para os homens o maior número de solicitações.
- 3) **Contagem de células CD4+:** Observou-se que o maior número de solicitações tanto em homens quanto nas mulheres foram para os pacientes do G1 (301, 24%) e G3 (330, 26%), ou seja, apresentavam $CD4+ > 200$ células $CD4/mm^3$.
- 4) **Gravidade:** Quando analisada a gravidade da doença, juntando-se os grupos de acordo com contagem de $CD4+$ (G1+G2+G3) e (G4+G5+G6), observamos que tanto em homens quanto em mulheres, o maior número de solicitações ocorreu no grupo menos imunocomprometido (G1+G2+G3), sugerindo uma relativa preservação do perfil imunológico dos pacientes atendidos na URE-DIPE e selecionados do Laboratório de Virologia no período do estudo.
- 5) **Carga Viral Plasmática:** Observou-se que o maior número de solicitações tanto para os homens quanto para as mulheres foram para indivíduos pertencentes ao G1 (276, 22%) e G4 (347, 27%), ou seja, apresentavam valores de carga viral plasmática abaixo do limite de detecção da técnica ($<80cp/mL$) e entre 10.000-100.000 cópias/mL, respectivamente.
- 6) **Estágio Clínico:** Não foi encontrada diferença estatística entre os pacientes assintomáticos (628, 50%) e sintomáticos (562, 44%) da amostra envolvida no estudo ($\chi^2=5,880$ e $p=0,0529$).

- 7) **Tratamento:** Observou-se diferença estatística significante entre os pacientes que estavam recebendo tratamento (644, 51%) e que não estavam em tratamento (574, 45%) da amostra envolvida no estudo ($\chi^2=17,964$ e $p=0,0000$).
- 8) **Esquema Terapêutico:** Observou-se que a grande maioria (307, 48%) dos pacientes fazia uso da triploterapia (uso de três drogas) e duploterapia (73, 11%).
- 9) **Drogas Empregadas:** Observou-se uma grande variedade de drogas utilizadas, dependendo do esquema terapêutico adotado para cada paciente, ressaltando o uso preferencial das associações AZT+3TC+IDV e d4T+3TC+IDV.
- 10) **Contagem de linfócitos T CD4+ e Carga Viral Plasmática (Coeficiente de Correlação de Spearman):** Observou-se uma correlação negativa, estatisticamente significante entre contagens de linfócitos T CD4+ e logaritmo decimal da carga viral plasmática para a amostra estudada. Este perfil só não foi uniforme quando a correlação foi analisada dentro de cada grupo de pacientes T CD4+.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUCHI, J.Y., DEVARE, S.G. & BRENNAN, C.A. Sequence Note: Identification of a New *HIV-2* Subtype Based on Phylogenetic Analysis of Full-Length Genomic Sequence. **Aids Research and Human Retroviruses**, **16**: 925-930, 2000.
- ANASTOS, K., GANGE, S.J., LAU, B., WEISER, B., DETELS, R., GIORGI, J.V., MARGOLICK, J.B., COHEN, M., PHAIR, J., MELNICK, S., RINALDO, C.R., KOVACS, A., LEVINE, A., LANDESMAN, S., YOUNG, M., MUNOZ, A., GREENBLATT, R. Association of Race and Gender With *HIV-1* RNA Levels and Immunologic Progression. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **24**: 218-226, 2000.
- AUTO, H.J.F. *et al.* Doenças Infecciosas e Parasitárias. In: **AIDS (SIDA)**. Monteiro, M.D.M (ed.). Rio de Janeiro, Revinter, 2002. p.87-120.
- ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL [On line]. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/atlas/>. Acesso em: 17 de abril de 2006.
- AZEVEDO, K.M.L. Transmissão Vertical do Vírus da Imunodeficiência Humana: Como reduzir o risco?. **DST- Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, **13**: 49-53, 2001.
- BARRE-SINOUSSE, F. *et al.* Isolation of a T-lymphotropic Retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). **Science**, **220**: 868-870, 1983.
- BACHELER, L.T., ANTON, E.D., KUDISH, P., BAKER, D., BUNVILLE, J., KRAKOWSKI, K., BOLLING, L., WANG, X.V., ELLIS, D., BECKER, M.F., LASUT, A.L., GEORGE, H.J., SPALDING, D.K., HOLLIS, G., ABREMSKY, K.

- Human Immunodeficiency Virus Type 1 Mutations Selected in Patients failing Efavirenz Combination Therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, **44**: 2475-2484, 2000.
- BEERENS, N. & BERKHOUT, B. The tRNA primer activation signal in the Human Immunodeficiency Virus Type 1 genome is important for initiation and processive elongation of reverse transcription. **Journal of Virology**, **76**: 2329 – 2339, 2002.
- BIOLOGY I – ALL ABOUT VIRUSES [On line]. Disponível em: MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY [On line]. Disponível em: www.sirinet.net/~jgjohnso/aboutviruses.html. Acessado em: 07 de fevereiro de 2005.
- BLACKARD, J.T., RENJIFO, B.R., MWAKAGILE, D., MONTANO, M.A., FAWZI, W.W. & ESSEX, M. Transmission of Human Immunodeficiency type 1 Viruses with intersubtype recombinant long terminal repeat sequences. **Virology**, **254**: 220 – 225, 1999.
- BLANCO, J., BARRETINA, J., CABRERA, C., GUTIÉRREZ, A., BONAVENTURA, C., ESTE, J.A. CD4+ and CD8+ T Cell Death during Human Immunodeficiency Virus Infection *in vitro*. **Virology**, **285**: 355-356, 2001.
- BOBAT, R., MOODLEY, D., COUTSOUDIS, A. *et al.* Breastfeeding by HIV-1 infected women and outcome in their infants: a cohort study from Durban, South Africa. **AIDS**, **11**: 1627- 1633, 1997.
- BODEN, D., HURLEY, A., ZHANG, L., CAO, Y., GUO, Y., JONES, E., TSAY, J., IP, J., FARTHING, C., LIMOLI, K., PARKIN, N., MARKOWITZ, M. *HIV-1* Drug Resistance in Newly Infected Individuals. **The Journal of American Medical Association**, **282**: 1135-1141, 1999.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico AIDS**. Ano X. Nº 04.

Semana Epidemiológica 36/97 a 48/97.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico AIDS**. Ano XI. Nº 03.

Semana Epidemiológica 22/98 a 34/98.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico AIDS**. Ano XII. Nº 03.

Semana Epidemiológica 22/99 a 34/99.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico AIDS**. Ano XIII. Nº

03. Semana Epidemiológica Out/00 a Dez/00.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico AIDS**. Ano XIV Nº02.

Semana Epidemiológica Abr/01 a Jun/01.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico AIDS**. Ano I. Nº 01.

Semana Epidemiológica Jan/04 a Jun/04.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico AIDS**. Ano II. Nº 01.

Semana Epidemiológica Jan/05 a Jun/05.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coordenação Nacional de casos de DST e AIDS**. Casos de AIDS em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, para fins de vigilância epidemiológica. Brasília, 1998.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coordenação Nacional de casos de DST e AIDS**. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo o território nacional. Diário oficial da União. p.35, 24 de outubro de 2001a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes infectados pelo HIV. **Série Manuais, 02**. Brasília, 2001.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em crianças. **Série Manuais, 18**. Brasília, 2001.

BRENNER, B.G., ROUTY, J.P., PETRELLA, M., MOISI, D., OLIVEIRA, M., DETORINO, M., SPIRA, B., ESSABAG, V., CONWAY, B., LALONDE, R., SEKALY, R.P., WAINBERG, M.A. Persistence and fitness of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 acquired in primary infection. **Journal Virology**, **76**: 1753-1761, 2002.

BRÍGIDO, H.A.Z. **AIDS – Aspectos Éticos**. Belém, Supercoros, 1999. 56p.

CALVET, G., FILHO, E.C.J.F., SALGADO, L.A.T., MACHADO, G.B., FERRAZ, G.S., D'ÍPPOLITO, M., SILVA, S.M.S. Transmissão Vertical do HIV e Recentes Avanços. **Revista Médica HSE**, **34**: 81- 86, 2000.

CAMPOS, M.A. O trabalhador da saúde portador do HIV: lições para biossegurança e ética. **Revista da Associação Médica Brasileira**, **45**: 163- 168, 1999.

CARIDE, H., BRINDEIRO, R., HERTOOGS, K., LARDER, B., DEHERTOGH, P., MACHADO, E., SÁ, C.A.M., EYER-SILVA, W.A., SION, F.S., PASSIONI, L.F.C., MENEZES, J.A., CALAZANS, A.R., TANURI, A. Drug-resistance Reverse transcriptase Genotyping and Phenotyping of B and Non-b Subtypes (F and A) os Human Immunodeficiency Virus Type 1 found in Brazilian patients failing HAART. **Virology**, **275**: 107-115, 2000.

CARPENTER, C.C., FISCH, M.A., HAMMER, S.M. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. **The Journal of American Medical Association**, **280**: 78-86, 1998.

CARVALHO, D.M. Grandes Sistemas Nacionais de Informação em saúde: revisão e discussão da situação atual. Informe Epidemiológico do SUS, Brasília, Ano VI, nº4, p 7-46, out-dez 1997.

- CECILIA, D., KULKARNI, S.S., TRIPATHY, S.P., GANGAKHEDKAR, R.R.,
PARANJAPE, R.S. & GADKAU, D.A. Absence of coreceptor switch with disease
progression in Human immunodeficiency Virus infections in India. **Virology**, **271**:
253 – 258, 2000.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. HTLV-I Screening in
volunteer blood donors – United States. **Morbidity and Mortality Weekly
Report**, **39**: 915- 924, 1998.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Update: Provisional
Public health service recommendations for chemoprophylaxis after occupational
exposure to HIV. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **45**: 468- 472, 1996.
- CHAPHAM, P.R. & WEISS, R.A. Spoilt choice of co-receptors. **Nature**, **388**: 230 –
231, 1997.
- CICALA, C., ARTHOS, J., RUBBERT,, A., SELIG, S., WILAT, C.O.J, FAUCE, A.S.
HIV-1 envelope induces activation of caspases-3 and cleavage of focal adhesion
kinase in primary human CD4+ T cells. **Nature**, **97**: 1178-1183, 2000.
- CLAVEL, F.D., GUETARD, D., BRUN-VIZINET, F. *et al.* Isolation of a new
retrovirus from West Africa patients with AIDS. **Science**, **233**: 343- 346, 1986.
- CN- DST/AIDS. “**Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento**” [on line]. Brasil,
1999. [acessado em 02.07.1999]. disponível em: <http://www.aids.gov.br>.
- CONSTANTINE, N. HIV Antibody Assays. **HIV Insite Knowledge Base Chapter**.
February, 1998.
- CONNOR, E.M., SPERLING, R.S., GELBER, R., *et al.* Reduction of maternal-infant
transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment.
The New England Journal Medical, **331**: 1173 – 1180, 1994.

- COOPER, D.A., EMERY, S. Latent reservoirs of HIV infection: flushing with IL-2. **Nature Medicine**, **5**: 611 – 612, 1999.
- COTRAN, R., HUMAN, V., COLLINS, T. *et al.* Robbins – Patologia Estrutural e Funcional. In: **Doenças da Imunidade**. Rio de Janeiro, Guanabara- Koogan, 2000. p. 211- 224.
- DEEKS, S.G., HECHT, F.M., SWANSON, M. *HIV-1* RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban Aids clinics: response to both initial and salvage therapy. **Aids Research and Human retroviruses**, **13**: 35-43, 1999.
- DETELS, R., MUNOZ, A., MCFARLANE, G. *et al.* Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. **The Journal of the American medical Association**, **280**: 1497 – 503, 1998.
- DEMETER, L.M., SHAFER, R.W., MECHAM, P.M., HOLDEN-WITSE, J., FISCHI, M.A., FREIMUTH, W.W., PAIA, M.F., REICHMAN, R.C. Delavirdine susceptibilities and associated reverse transcriptase mutations in human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients in a phase I/II trial of delavirdine monotherapy. **The New Journal Medical**, **44**: 794-797, 2000.
- DOMS, R.W., PEIPER, S.C. Unwelcomed guest with máster keys: how HIV uses chemokine receptors for cellular entry. **Virology**, **235**: 179, 1997.
- DORANZ, B.J., RUCKER, J., YI, Y., SMYTH, R.J., SANSON, M., PEIPER, S.C., PARMENTIER, M., COLLMAN, R.G. & DOMS, R.W. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the b-chemokine receptors CKR-5, CKR-3 and CKR-2b as fusion cofactors. **Cell**, **85**: 1149 – 1158, 1996.

- EMERMAN, M. & MALIM, M. HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology. **Science**, **280**: 1880 – 1884, 1998.
- FAUCI, A.S. The AIDS Epidemic – Considerations for the 21st Century. **The New England Journal Medical**, 1046- 1050, 1999.
- FENG, F., BRODER, C.C., KENNEDY, P.E. & BERGER, E.A. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. **Science**, **272**: 872 – 877, 1996.
- FINZI, D., BLANKSON, J., SILICIANO, J.D. *et al.* Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, evening patients on effective combination therapy. **Nature Medicine**, **5**: 512 – 517, 1999.
- FREED, E.O., ENGLUND, G., MALDARELLI, F. & MARTIN, M.A. Phosphorylation of residue 131 of HIV-1 matrix is not required for macrophage infection. **Cell**, **88**: 171 – 173, 1997.
- FREED, E.O. HIV-1 Gag Proteins: Diverse functions in the virus Life Cycle. **Virology**, **251**: 1- 15, 1998.
- GALLO, R.C., SARIN, P.S., GELMAN, E.P., ROBERT-GUROFF, M., RICHARDSON, E., KALYANARAMAN, V.S., MANN, D., SIDHU G.D., STAHL, R.E., ZOLLA-PAZNER, S., LEIBOWITCH, J., POPOVIC, M.. Isolation of a T-cell leukemia virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). **Science**, **220**: 865- 867, 1983.
- GALLO, R.C. The Early years of HIV/AIDS. **Science**, **298**: 1728 – 1730, 2002.
- GAO, F., SHARP, P.M., BAILES, E., ROBERTSON, D.L., HAHN, B.H., DOOLITTLE, R. Origins and Evolution of AIDS Viruses. **The Biological Bulletin**, **196**: 338 – 342, 1999.

- GARCIA, P.M., KALISH, L.A., PITT, J., MINKOFF, H., QUINN, T.C., BURCHETT, S.K., KORNEGAY, J., JACKSON, B., MOYE, J., HANSON, C., ZORRILLA, C., LEW, J.F. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. **The New England Journal Medical**, **341**: 385- 393, 1999.
- GARZINO-DEMO, A., DE VICO, A.L., CONANT, K.E., GALLO, R.C., The role of chemokine in Human Immunodeficiency Virus infection. **Immunological Reviews**, **177**: 79 – 87, 2000.
- GEBO, K.A., CHAISSON, R.E., FOLKEMER, J.G., BARTLETT, J.G., MOORE, R.D. Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. **Aids Research and Human Retroviruses**, **13**: 963 – 969, 1999.
- GOTTLIEB M.S., SCHROFF, R., SCHANKER, H.M., WEISMAN, J.D., FAN, P.T., WOLF, R.A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **The New England Journal Medical**, **305**: 1425 - 1431, 1981.
- GRANT, A.D. & COCK, K.M. ABC of AIDS – HIV infection and AIDS in the developing world. **British Medical Journal**, **322**: 1475 – 1478, 2001.
- GUAY, L.A., MUSOKE, P., FLEMING, T., BAGENDA, D., ALLEN, M., NAKABIITO, C., SHERMAN, J., BAKAKI, P., DUCAR, C., DESEYVE, M., EMEL, L., MIROCHINICK, M., FOWLER, M.G., MOFENSON, L., MIOTTI, P., DRANSFIELD, K., BRAY, D., MMIRO, F., JACKSON, J.B. Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in kampaba, Uganda. HIVNET 012 randomised trial. **Lancet**, **354**: 795 – 802, 1999.

HIV MEDICINE [On line]. Disponível em:
www.hivmedicine.com/textbook/images/image12.gif . Acessado em: 10 de
fevereiro de 2005.

HENRIQUES, R.M.S. **Perfil dos pacientes HIV positivos atendidos no Hemocentro de Botucatu, pertencentes ao Programa Nacional de Carga Viral.** Dissertação (Doutorado em fisiopatía em Clínica Médica) – Botucatu, Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista, 2004.

HO, D.D., NEUMAN, A.U., PERELSON, A.S., CHEN, W., LEONARD, J.M., MARKOWITZ, M. Rapid turnover of plasma virions and CD4+ lymphocytes in HIV-1 infection. **Nature**, **37**: 123 – 126, 1995.

HUGHES, J.M. & CONTE, J.E. Infectious Disease Clinics of North America. In: **Group O Human Immunodeficiency Virus -1 Infections**, **12**: 39- 44, 1998.

INFORME TÉCNICO. Contagens de Células T CD4+ e Testes de Carga Viral: principais marcadores laboratoriais para indicação e monitorização do tratamento anti-retroviral. **DST- Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, **11**: 33- 35, 1999.

JETZT, A.E., YU, H., KLARMANN, G.J., RON, Y., PRESTON, B.D. & DOUGHERTY, J.P. High rate of recombination throughout the Human immunodeficiency Vírus type 1 genome. **Journal of Virology**, **74**: 1234 – 1240, 2000.

KATZENSTEIN, D.A, HAMMER, S.M., HUGHES, M.D., GUNDACKER, H., JACKSON, J.B., FISCUS, S., RASHEED, S., ELBEIK, T., REICHMAN, R., JAPOUR, A., MERIGAN, T.C., HIRSCH, M.S. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infeted

- adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. Aids Clinical Trial Group Study 175 Virology Study Team. **The New England Journal Medical**, **335**: 1091-1098, 1996.
- KUIKEN, C. Landmark of the Genome. **Compendium**, 2001.
- KULSTAD, R. AIDS: Papers from science, 1982 – 1985. **Advancing Science Serving Society, Washington**, 1986.
- LAMBERT, J.S., NOGUEIRA, S.A., ABREU, T.F. **Manual para Acompanhamento da Criança Infectada pelo HIV**. Rio de Janeiro, 1999. 111p.
- LEÃO, R.N.Q. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico. In: **Síndrome da Imunodeficiência Adquirida**. Belém, Cejup, 1997. p. 423- 443.
- LEMEY, P., PYBUS, O.G., WANG, B., SAKSENA, M., SALEMI, M. and VANDAMME, A.M. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. **Proceedings of the National Academy of Science**, **100**: 6588 – 6592, 2003.
- LEROY, V., NEWELL, M.L., DABIS, F., PECKHAM, C., VAN DE PERRE, P., BULTERYS, M., KIND, C., SIMONDS, R.J., WIKTOR, S., MSELLATI, P. International Multcenter pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. **Lancet**, **352**: 579- 600, 1998.
- LEVY, J.A., HOFFMAN, A.D., KRAMER, S.M., LANDIS, J., SHIMABUKURO, J., OSHIRO, L. Isolation of lymphocytopathic retrovirus from San Francisco patients with AIDS. **Science**, **225**: 840- 842, 1984.
- LUSTER, A.D. Chemokines: chemotactic cytokines that mediate inflammation. **The New England Journal of Medicine**, **338**: 436- 445, 1998.
- MACHADO, L.F.A. **Epidemiologia Molecular do Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (HIV-1) nas cidades de Belém (Pará) e de Macapá (Amapá), Brasil**.

Doutorado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários – Belém, Universidade Federal do Pará, 2005.

MARINS, J.R.P., JAMAL, L.F., CHEN, S.Y., BARROS, M.B., HUDES, E.S., BARBOSA, A.A., CHEQUER, P., TEIXEIRA, P.R., HEARST, N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian Aids patients. **Official Journal of the International AIDS Society**, **17**: 1675-1682, 2003.

MARQUET, R., ISEL, C., EHRESMANN, C., EHRESMANN, B. tRNAs as primer of reverse transcriptases. **Biochimic**, **77**: 113 – 124, 1995.

MARX, P.A., ALCABES, P.G & DRUCKER, E. **Philosophical Transactions The Royal Society. London**, **356**: 911 – 920, 2000.

MASEL, J., ARNAOUT, R.A., O'BRIEN, T.R., GOEDERT, J.J., LLOYD, A.L. Fluctuations in *HIV-1* Viral Load are Correlated to CD4+ T-Lymphocyte Count During The Natural Course of Infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, **23**: 375-379, 2000.

MATSUSHITA, R.Y. 7 SANTANA, R.S. Uma análise da incidência dos casos de Aids por faixa etária. **Boletim Epidemiológico**. Ministério da Saúde, 2001.

MCCUNE, J.M. The dynamics of CD4+ T-Cell depletion in HIV disease. **Nature**, **410**: 974-979, 2001.

MEEHAN, A., CHIDANYIKA, A., NAIDOO, S., DIDIER, L., RAMJEE, G., CHIPATO, T., DINAT, N., ELLERTSON, C., PADIAN, N. Prevalence and risk factors for HIV in Zimbabwean and south African women. **Decimoquinta Conferencia internacional sobre el SIDA**. Resume mOpEc3468, 11-16 DE JULIO 2004.

- MELLORS, J.W., DUTSCHMAN, G.E., IM, G.J., TRAMONTANO, E., WINKLER, S.R., CHENG, Y.C. In vitro selection and molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 resistance to non-nucleosid inhibitors of reverse transcriptase. **Molecular Pharmacological**, **41**: 446-451, 1992.
- MERSON, M.H., FELDMAN, E.A., BAYER, R., STRYKER, J. Rapid self testing from HIV infection. **Lancet**, **349**: 352- 353, 1997.
- MOFENSON, L.M., LAMBERT, J.S., STIEHM, E.R., BETHEL, J., MEYER, W.A., WHITEHOUSE, R.N., MOYE, J., REICHELDERFER, P., HARRIS, D.R., FOWLER, M.G., MATHIESON, B.J., NEMO, G.J. Risk factors for perinatal transmission of Human immunodeficiency Virus type 1 in women with zidovudine. **The New England Journal Medical**, **341**: 385- 393, 1999.
- MOORE, J.P. Coreceptors: implications for HIV pathogenesis and therapy. **Science**, **276**: 51 – 52, 1997.
- MOORE, J.P., CHAISSON, R.E. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. **Official Journal The International AIDS Society**, **13**: 1933-1942, 1999.
- MURPHY, F.A. Virus taxonomy. In: **Fundamental virology**. Fields, B.N., Knipe, D.M., Howley, A.M., Chanock, R.M., Melnick, J.L., Monath, J.P., Roizman, P., Strauss, S.E. (eds). Philadelphia, Lippincott Raven, 1996. p. 15-57.
- NEWELL, M.L., DUNN, D.T., PECKHAM, C.S., SEMPRINI, A.E., PARDI, G. Vertical Transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors The European Collaborative Study. **AIDS Research and Human retroviruses**, **10**: 1675- 1681, 1996.

O'BRIEN, S.J., DEAN, M. In search of AIDS resistance genes. **Scientific American**, **277**: 46, 1997.

O'SHEA, S., NEWELL, M-L., DUNN, D.T., RODRIGUES, M-C.G., BATES, I., MULLEN, J., ROSTRON, T., CORBETT, K., ALYER, S., BUTLER, K., SMITH, R., BANATVALA, J.E. Maternal Viral Load, CD4 Cell Count and Vertical Transmission of HIV-1. **Journal of Medical Virology**, **54**: 113- 177, 1998.

OLIVEIRA, M.T.C. A subnotificação de casos de AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais: uma aplicação da técnica de captura-recaptura. Programa de Pos-graduação em Saúde Pública/ Epidemiologia, Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2000.

ONUSIDA. **Informe sobre la epidemia mundial de SIDA: Resumen Analítico**. Ginebra, 2004a

ONUSIDA. Situacion de la epidemia de SIDA. 2004b.

PALELLA, F.J., DELANCY, K.M., MOORMAN, A.C., LOVELESS, M.O., FUHRER, J., SATTEN, G.A., ASCHMAN, D.J., HOLMBERG, S.D. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **The New England Journal Medical**, **338**: 853- 860, 1998.

PAXTON, W.A., MARTIN, S.R., TSE, D., O'BRIEN, T.R., SKURNICK, J., VANDEVANTER, N.L. *et al.* Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes multiple high-risk sexual exposure. **Nature Medicine**, **2**: 412 – 417, 1996.

PINTO-NETO, L.F.S., VIEIRA, N.F.R., SOPRANI, M., CUNHA, C.B., DIETZE, R., RIBEIRO-RODRIGUES, R. Lack of Correlation between Seminal and Plasma

- HIV-1* Viral Load is Associated with CD4 T Cell Depletion in therapy-naïve *HIV-1* patients. **Memorial Instituto Oswaldo Cruz**, **97**: 563-567, 2002.
- PIOT, P., BASTOS, M., GHYS, P.D., WALKER, N., SCHWARTLANDER, B. The global impact of HIV/AIDS. **Nature**, **410**: 968 – 973, 2001.
- PNUD. Informe sobre desarrollo humano. Nueva York, 2004.
- POMERANTZ, R.J. Residual HIV-1 disease in the era of highly active antiretroviral therapy. **The New England Journal Medical**, **340**: 1672- 1674, 1999.
- POPPER, S.J., SARR, A.D., TRAVERS, K.U., GUEYE-NDIAYE, A., MBOUP, S., ESSEX, M.E. & KANKI, P.J. **Journal Infectious Disease**, **180**: 1116 – 1121, 1999.
- PRUSINER, S.B. Discovering the cause of AIDS. **Science**, **298**: 1726 – 1727, 2002.
- QUINN, T.C., WAWER, M.J., SEWANKAMBO, N., SERWADDA, D., LI, C., WABWIRE-MANGEN, F., MEEHAN, M.O., LUTALO, T., GRAY, R.H. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. **New England Journal Medical**, **342**: 921-929, 2000.
- SÁ, C.A.M., SION, F.S., RUBINI, N.P., PINTO, J.F.C. Fatores de Integração com a Progressão da Infecção HIV. **DST- Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, **9**: 15- 22, 1997.
- SAMSON, M., LIBERT, F., DORANZ, B.J., RUCKER, J., LIESNARD, C., FARBER, C.M., SARAGOSTI, S., LAPOUMEROLIE, C., COGNAUX, J., FORCEILLE, C., MUYLDERMANS, G., VERHOFSTEDÉ, C., BURTONBOY, G., GEORGES, M., IMAIT, ROMA, S., YI, Y., SMYTH, R.J., COLLMAN, R.G., DOMS, R.W., VASSART, G. & PARMENTIER, M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian

individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene. **Nature**, **382**: 722 – 725, 1996.

SESMA FECHA CERCO À AIDS EM 2005 [On line]. Disponível em: http://www.cinbesa.com.br/áginas/noticia.php?id_noticia=800. Acesso em: 11 de abril de 2006.

SESPA CASOS DE AIDS NO MUNICÍPIO EM 2005 [On line]. Disponível em: <http://portal.sespa.pa.gov.br/>. Acesso em: 12 de abril de 2006.

SHAFER, R.W., WINTERS, M.A., PALMER, S., MERIGAN, T.C. Multiple concurrent reverse transcriptase and protease mutations and multidrug resistance of *HIV-1* isolates from heavily treated patients. **The Journal of the American Medical Association**, **128**: 906-911, 1998.

SHANMUGAM, V., SWITZER, W.M., NKENGARONG, J.N., GARCIA-LERMA, G., GREEN, T.A., EKPINI, E., SASSAN-MOROKRO, M., ANTUNES, F., MANSHINO, K., SORIANO, V., WIKTOR, S.Z., HENEINE, W. Lower *HIV-2* Plasma Viral Loads May Explain Differences Between the Natural Histories of *HIV-1* and *HIV-2* Infections. **Jornal Acquired Immune Defic. Syndr.**, **24**: 257 – 263, 2000.

SHARP, P.M. & ROBERTSON, D.L., GAO, F. *et al.* Origins and diversity of human immunodeficiency viruses. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **8**: 27 – 42, 1994.

SIMONETI, S.R.R., SHATZMAYR, H.G., SIMONETTI, J.P. Human Immunodeficiency Virus Type 1: Drug resistance in treated and untreated Brazilian Children. **Memorial Instituto Oswaldo Cruz**, **98**: 831-837, 2003.

- SEPKOWITZ, K.A. Aids – The first 20 Years. **The New England Journal of Medicine**, **344**: 1764- 1772, 2001.
- SLEASMAN, J.W. & GOODENOW, M.M. HIV-1 infection. **J. Allergy Clin. Immunol.**, **111**: 582 – 592, 2003.
- SNUSTAD, D.P & SIMMONS, M.J. A Genética dos Vírus. In: **Fundamentos de Genética**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A, 2001. p. 386 – 391.
- SOYEON, K., BUSSUMANN, H., WESTER, C.W, MASUPU, K.V, PETER, T., GAOLEKWE, S.M, REICH, A.M, AHN, S., WU, Y., THIOR, T., ESSEX, M., MARLINK, P. Low CD4[†] T- Lymphocyte Values in Human Immunodeficiency Virus – Negative Adults in Botswana. **Clinical and Vaccine Immunology**, **11**: 930-935, 2004.
- STANECKI, K. The AIDS pandemic in the 21st century. WASHINGTON, USAID, US Census Bureau. Marzo, 2004.
- STEINBROOK, R. Scientific mystery, a massive cover-up, and the dark legacy of Robert gallo. **The New England Journal Medical**, **347**: 771- 772, 2002.
- STERLING, T.R., PISELL – NOLAND, T., PEREZ, J.L., ASTEMBORSKI, J., MCGRUFF, J.R, NUTTING, L., HOOVER, D.R, VLAHOV, D. & BOLLINGER, R.C. Sex – Based Differences in T Lymphocyte Responses in HIV-1 – Seropositive Individuals. **The Journal of Infectious Diseases**, **191**: 881-885, 2005.
- STERWARD, S.A, POON, B., SONG, J.Y. & CHEN, I.S. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vpr induals apoptosis through caspases activation. **Journal Virology**, **74**: 3105-3111, 2000.

THE UNIVERSITY OF ARIZONA- THE BIOLOGY PROJECT [On line]. Disponível em: www.biology.arizona.edu/.../ AIDS/treatment.html. Acessado em: 13 de fevereiro de 2005.

THE UNIVERSITY OF ARIZONA- THE BIOLOGY PROJECT [On line]. Disponível em: www.biology.arizona.edu/.../ AIDS/biology.html. Acessado em: 13 de fevereiro de 2005.

TONELLI, E. & FREIRE, L.M.S. Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência. **In: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS)**. Succi, R. C.M (ed.). 2000. p. 1199- 1209.

TRINDADE, M.P. & SCHIAVO, M.R. Comportamento Sexual das Mulheres em Relação ao HIV/AIDS. **DST- Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, **13**: 17- 22, 2001.

TRONO, D. HIV accessory proteins: leading roles for the supporting cast. **Cell**, **82**: 189 – 192, 1995.

TURNER, B.G. & SUMMERS, M.F. Structural biology of HIV. **JMB**, **285**: 1- 32, 1999.

UNAIDS. **Fatos e Números: Campanha Mundial de AIDS**. Genebra, 1999.

UNAIDS [On line]. Disponível em: www.unaids.org/wad2004/EPI_1204_pdf_sp/Chapter1_intro_sp.pdf. Acessado em: 15 de fevereiro de 2005.

UNAIDS [On line]. Disponível em: www.unaids.org/wad2004/EPI_1204_pdf_sp/Chapter0-1_intro_sp.pdf . Acessado em: 15 de fevereiro de 2005.

- VAN DYKE, R.B., KORBERT, B.T., POPEK, E. *et al.* The Ariel Project: A prospective cohort study of maternal-child transmission of Human Immunodeficiency Vírus Type 1 in the será of maternal antiretroviral therapy. **Journal Infectious Diseases**, **179**: 319- 320, 1999.
- VANHEMS, P., HUGHES, J., COLLIER, A.C, VIZZARD, J., PERRINI, L., COOPER, D.A, HIRSCHHEL, B. & COREY, L. Comparasion of clinical features, CD4 and CD8 responses among patients with acute HIV-I Infection from Geneva, Seattle and Sidney. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **14**: 375-381., 2000.
- VERONESI, R., FOCACCIA, R., LOMAR, V. **HIV/AIDS: etiologia, patogenia e patologia clínica, tratamento e prevenção**. São Paulo, Atheneu, 1999. 436p.
- VERONESI, R., FOCCACIA, R. Tratado de Infectologia. In: **Doenças Causadas por Vírus**. São Paulo, Atheneu, 2002. p.83-171.
- VITTINGHOFF, E., SCHEER, S., O'MALLEY, P., COLFAX, G., HOLMBERG, S.D., BUCHBINDER, S.P. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. **J. Infectious Disease**, **179**: 717 – 720, 1999.
- WIGG, M.D., SANTOS, N.S.O., ROMANOS, M.T.V. Introdução à Virologia Humana. In: **Vírus da Imunodeficiência Humana**. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2002. p.183- 197.
- YAMAGUCHI, J., DEVARE, S.G. & BRENNAN, C.A. **AIDS**, **16**: 925 – 930, 2000.

ANEXOS

ANEXO 01:

CRITERIO CDC ADAPTADO

LISTA DE DOENÇAS INDICATIVAS DE SIDA/AIDS

1. Criptococose extra pulmonar;
2. Câncer cervical invasivo;
3. Candidose de esôfago;
4. Candidose de traquéia, brônquios ou pulmões;
5. Citomegalovirose em qualquer outro local que não seja o fígado, baço e linfonodos; como a retinite por citomegalovírus (CMV);
6. Criptosporidiose intestinal crônica (período superior a 1 mês);
7. Herpes simples mucocutâneo, por um período superior a 1 mês;
8. Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não exclusivamente em pulmões ou em linfonodos cervicais/hilaris);
9. Isosporidiose intestinal crônica (período superior a 1 mês);
10. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus);
11. Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) e Linfoma maligno imunoblástico, sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico);
12. Linfoma primário do cérebro;
13. Pneumonia por *Pneumocysti carinii*;
14. Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não sejam o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilaris (exceto tuberculose ou hanseníase);
15. reativação de doenças de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite);
16. Sepses recorrentes por bactérias do gênero *Salmonella* (não tifóide);
17. Toxoplasmose cerebral.

ANEXO 02:

CRITERIO RIO DE JANEIRO/CARACAS ESCALA DE SINAIS, SINTOMAS OU DOENÇAS

Sinais/ Sintomas/ Doenças	Descrição	Pontos
Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia	Anemia: hematócrito inferior a 30% em homens e 25% em mulheres; e/ou hemoglobina inferior a 6,80mmol/L (menos de 11,0g/dL) em homens e inferior a 6,20 mmol/L (menos de 10g/dL) em mulheres. Linfopenia: contagem absoluta de linfócitos inferior a $1 \times 10^9/L$ (menos de 1.000 células/mm ³). Trombocitopenia: contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ (menos de 100.000 células/mm ³).	2
Astenia	Por um período igual ou superior a um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Caquexia	Perda de peso involuntária superior a 10% do peso habitual do paciente com ou sem emaciação, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Dermatite persistente	Lesões eczematosas localizadas ou generalizadas de evolução crônica, lesões papulovesiculosas disseminadas sem etiologia definida ou micoses superficiais de evolução crônica resistente ao tratamento habitual.	2
Diarréia	Constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um (1) mês	2
Febre	Igual ou superior a 38°C, de forma constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Linfadenopatia	Maior ou igual a um (1) centímetro acometendo dois (2) ou mais sítios extra-inguinais, por um período igual ou superior a um (1) mês.	2
Tosse	Tosse persistente associada ou não a qualquer	2

	pneumonia (exceto tuberculose) ou pneumonite, determinadas radiologicamente ou por qualquer outro método diagnóstico.	
Candidose oral ou leucoplasia pilosa	<p>Candidose oral: inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos.</p> <p>Leucoplasia pilosa: placas brancas não-removíveis na língua.</p>	5
Disfunção do SNC – Sistema nervoso central	Confusão mental, demência, diminuição do nível de consciência, convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia conhecida (exceto por <i>Cryptococcus neoformans</i>) ou desconhecida, mielites e/ou cerebelares anormais, excluídas as disfunções originadas por causas externas.	5
Herpes zoster em indivíduos com até 60 anos de idade	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas de dor, acometendo um ou mais dermatômos.	5
Tuberculose pulmonar, pleural ou de linfonodos localizados numa única região	Tuberculose de linfonodos com localização única, pleural, pulmonar não especificada ou cavitária diagnosticada por padrão radiológico específico, inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígenos em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	5
Outras formas de tuberculose	Tuberculose de linfonodos localizados em mais de uma cadeia, disseminada, atípica, ou extra-pulmonar diagnosticada por padrão radiológico específico (miliar, infiltrado intersticial, não cavitário) e/ou inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido	10

Sarcoma de Kaposi	afetado ou de fluidos desse tecido. Diagnóstico definitivo (inspeção microscópica: histologia ou citologia) ou presuntivo (reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações e/ou placas eritematosas/violáceas características na pele e/ou mucosas).	10
-------------------	--	----

ANEXO 03:

CRITÉRIO CDC ADAPTADO EM MENORES DE 13 ANOS DE IDADE

São doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de carácter LEVE:

1. Aumento crônico das parótidas;
2. Dermatite persistente;
3. Esplenomegalia;
4. Hepatomegalia;
5. Linfadenopatia;
6. Infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

São doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de carácter MODERADO:

1. Anemia por mais de 30 dias;
2. Candidose oral resistente ao tratamento persistindo por mais de 2 meses em maiores de 6 meses de idade;
3. Diarréia recorrente ou crônica;
4. Febre persistente com duração superior a 1 mês;
5. Gengivo-estomatite herpética recorrente com mais de 2 episódios em 1 ano;
6. Hepatite;
7. Herpes zoster, com pelo menos 2 episódios distintos ou mais de 1 dermatomo acometido;
8. Infecção por citomegalovírus iniciada antes de 1 mês de idade;
9. Leiomiosarcoma;
10. Miocardiopatia;
11. Nefropatia;
12. Netropenia por mais de 30 dias;
13. Nocardiose;
14. Pneumonia linfóide intersticial;
15. Toxoplasmose iniciada antes de 1 mês de idade;
16. Trombocitopenia por mais de 30 dias;

17. Tuberculose pulmonar;
18. Varicela disseminada.

São doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de carácter GRAVE:

1. Candidose de esôfago;
2. Candidose de traquéia, brônquios ou pulmão;
3. Citomegalovirose em qualquer outro local que não seja o fígado, baço e linfonodos em maiores de 1 mês de idade; como a retinite em citomegalovírus;
4. Criptococose extrapulmonar;
5. Criptosporidiose com diarreia persistindo por um período superior a 1 mês;
6. Encefalopatia determinada pelo HIV;
7. Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal;
8. herpes simples mucocutâneo, por um período superior a 1 mês em crianças com mais de 1 mês de idade;
9. Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgão que não seja exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais/hilaris);
10. Infecções bacterianas graves e recorrentes (pelo menos dois episódios no intervalo de 2 anos, confirmados bacteriologicamente): sepse, pneumonia, meningite, osteoartrites, abscessos em órgãos internos;
11. Isosporidiose intestinal crônica por um período superior a 1 mês;
12. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus);
13. Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos tipos histológicos, Linfoma maligno de células grandes ou pequenas não crivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) ou Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: Sarcoma imunoblástico, Linfoma maligno de células grandes ou Linfoma imunoblástico);
14. Linfoma primário do cérebro;
15. Pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
16. Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilaris (exceto tuberculose ou hanseníase);
17. Sarcoma de Kaposi;
18. Sepse recorrente por bactérias do gênero *Salmonella* (não tifóide);

19. Síndrome de Emaciação (AIDS Wasting Syndrome);

20. Toxoplasmose cerebral em crianças com mais de um mês de idade.