

SORONDA

*revista
de
estudos
quincenes*

Número Especial SIDA E TUBERCULOSE



Instituto Nacional de Estudos e Pesquisa

Novo Série n° 4

Abril 2002

SORONDA

revista de estudos guineenses

Nova Série nº 4
Abril 2002



Instituto Nacional de Estudos e Pesquisa

ÍNDICE

- Editorial 7
- Introdução 9
- Para uma melhor compreensão da epidemiologia do VIH-2
Maarten F. Schim van der Loeff e Peter Aaby 17
- Idade da esposa como maior determinante de transmissão conjugal da infecção VIH-2
Peter Aaby, Koya Ariyoshi, Margie Buckner, Henrik Jensen, Neil Berry, Andrew Wilkins, Dominique Richard, Olav Larsen, Francisco Dias, Mads Melbye e Hilton Whittle 45
- Declínio da prevalência e da incidência do VIH-2 em homens num estudo comunitário da Guiné-Bissau
Olav Larsen, Zacarias da Silva, Anita Sandström, Per K. Andersen, Sören Andersson, Anne-Grethe Poulsen, Mads Melbye, Francisco Dias, Anders Naucélér e Peter Aaby 63
- Padrões clínicos, radiográficos e bacteriológicos em pacientes com tuberculose intratorácica activa positivos e negativos para as infecções VIH-1 e VIH-2 na Guiné-Bissau
Víctor Francisco Gomes 85

- Tendências e interacção de VIH-1 e VIH-2 na Guiné-Bissau: nenhuma protecção de VIH-2 contra a infecção de VIH-1

*Hans Norrgren, Sören Andersson, António Biague,
Zacarias J. da Silva, Francisco Dias, Anders Nauckér e
Gunnel Biberfeld*

117

- Estudo comunitário do impacto relativo do VIH-1 e VIH-2 sobre a epidemiologia da tuberculose intratorácica

*Rémonie Seng, Per Gustafson, Victor F. Gomes,
Cesaltina S. Vieira, Margarida Teixeira, Paulo Rabna,
Mali Jalo, Peter Johansson, Olav Larsen, Anita
Sandström, Bernard Larouzé, Francisco Dias, Renée
Norberg, John F. Murray, Peter Aaby, Ida M. Lisse,
Anders Nauckér e Badara Samb*

141

OS AUTORES

Peter Aaby

Antropólogo, DMSc, Professor Universitário, Departamento de Pesquisa Epidemiológica, Centro Dinamarquês de Ciências Epidemiológicas, Statens Seruminstitut, Copenhaga, e coordenador no Projecto de Saúde de Bandim.

Olav Larsen

Médico, PhD, Departamento de Pesquisa Epidemiológica, Centro Dinamarquês de Ciências Epidemiológicas, Statens Seruminstitut, Copenhaga, Dinamarca. Foi pesquisador no Projecto de Saúde de Bandim.

Hans Norrgren

Médico, PhD, Departamento de Doenças Infecciosas, Hospital Universitário de Lund, Suécia. Foi pesquisador no Laboratório Nacional de Saúde Pública.

Maarten Schim van der Loeff

Médico, Medical Research Council Laboratories, Banjul, The Gambia.

Víctor Gomes

Médico, mestrado em Saúde Internacional, Universidade de Copenhaga, Dinamarca. É director do Hospital Raoul Follereau e pesquisador no Projecto de Saúde de Bandim.

Rémonie Seng

Médica, pesquisadora no Projecto de Saúde de Bandim e afiliada a IMEA e INSERM, Paris.

Editorial

O Projecto de Saúde de Bandim (PSB), geograficamente situado entre os bairros de Bandim e Belém, nos subúrbios da capital, Bissau, é fruto da cooperação entre o Ministério da Saúde da Guiné-Bissau (MINSA) e o *Statens Serum Institut* (SSI) de Copenhaga, Dinamarca. A sua história data de 1976, quando o então Comissariado de Estado de Saúde e Assuntos Sociais (hoje denominado Ministério da Saúde) da Guiné-Bissau contactou a SAREC (*Swedish Agency for Research Co-operation with Developing Countries*) para a realização de um estudo sobre os factores que influenciam a situação nutricional das crianças menores de cinco anos.

Esta iniciativa teve como resultado a organização de um projecto de investigação sobre a saúde e nutrição infantil, com início em 1978, nas principais regiões do país (SAREC, 1986). Ao longo dos últimos vinte anos, o Projecto de Saúde de Bandim vem-se envolvendo igualmente em pesquisas epidemiológicas de determinantes de morbilidade e de mortalidade das crianças, monitoramento de indicadores sociodemográficos e de intervenções de saúde, especialmente vacinação e utilização dos serviços de saúde, com especial ênfase na formação de pesquisadores locais.

Durante os 22 anos de pesquisa na Guiné-Bissau, o Projecto de Saúde de Bandim realizou vários estudos de seguimento das intervenções de saúde e pesquisas epidemiológicas. Tem actuado em cinco bairros de Bissau: Bandim 1 (1978), Bandim 2 e Belém (1984), Mindará (1994) e Cuntum (1999) e em mais de 100 aldeias rurais das cinco regiões demograficamente mais importantes do país (Bafatá,

Biombo, Cacheu, Gabú e Oio) desde 1990. A população recenseada nestas áreas é formada por cerca de 110 mil indivíduos e constitui a base de todas as pesquisas. Os recenseamentos são actualizados anualmente, controlando assim todos movimentos demográficos da população de seguimento.

Os resultados são apresentados ao Ministério da Saúde e publicados em várias revistas científicas estrangeiras. Infelizmente há muito pouco leitor guineense que conhece estes estudos e os resultados são sub-utilizados para intervenções concretas.

Com o intuito de divulgar os resultados e promover debates sobre os factores determinantes da saúde demonstrados por diversas pesquisas e por conseguinte influenciar a planificação das intervenções, em 1995 e em 1997 o Projecto de Saúde de Bandim, em colaboração com o Ministério da Saúde Pública, organizou dois ciclos de conferências.

Com este número especial da revista *Soronda* destinado ao VIH/SIDA e Tuberculose, o Projecto de Saúde de Bandim pretende iniciar uma nova fase da sua contribuição para o melhoramento da saúde na Guiné-Bissau, colocando em debate público uma questão de extrema importância para o futuro desenvolvimento do país. Por isso, esta será a primeira de uma série de publicações de várias pesquisas feitas ao longo destes anos.

Às vezes caímos no pessimismo de pensar que nunca foi feito algo de bom ou não há mais nada a fazer, sem tentar procurar o que nós temos e o que devemos fazer para obter o melhor. É bom que estejamos informados e atentos ao que se passa com a nossa saúde e avaliar as nossas intervenções.

Peter Aaby
Francisco Dias
Amabélia Rodrigues

Introdução

A descoberta do vírus da imunodeficiência humana (VIH) data de há vinte anos. Descrita pela primeira vez nos Estados Unidos da América em 1981, a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), provocada pelo VIH, constitui hoje, à escala mundial, um dos maiores problemas da saúde pública. Actualmente a etiologia da doença e os padrões de transmissão estão totalmente esclarecidos. Os conhecimentos acumulados sobre a história natural da infecção pelo VIH e a sua patogénese permitem supor que a pandemia teria começado nos anos 70, ou talvez antes, por um silencioso período de propagação. Após a descrição dos primeiros casos de SIDA, realizaram-se diversos estudos epidemiológicos, clínicos e virológicos. O vírus pode ser isolado a partir de diferentes líquidos orgânicos, como o sangue, o esperma, as secreções vaginais, a saliva, o leite materno, a urina e os líquidos cefalorraquidiano, amniótico e broncoalveolar. A transmissão da infecção, da pessoa infectada a uma outra saudável, ocorre quando, durante o contacto com esses líquidos, o vírus consegue vencer as barreiras orgânicas, atingindo a corrente sanguínea.

Na África a transmissão ocorre predominantemente por via sexual, transplacentária (de mãe para filho), transfusão sanguínea, injeções ou manipulações cirúrgicas com instrumentos infectados e mal esterilizados (agulhas, bisturis, tesouras, etc.). Face ao VIH somos todos potencialmente vulneráveis, a infecção não conhece

fronteiras nacionais, sexo, idade ou estatuto social. Todavia, baseando-nos nos conhecimentos das diferentes formas de transmissão, podemos admitir a existência de grupos de alto risco, tais como heterossexuais com múltiplos parceiros, trans-fusionados e recém-nascidos de mães infectadas. Presentemente, estudos realizados em alguns países africanos apontaram a idade de 40 anos, nas mulheres, como um factor de maior vulnerabilidade ao VIH-2, e que a infecção prévia por este vírus aumenta o risco de contrair o VIH-1.

Actualmente são conhecidos dois tipos do VIH: o VIH-1 e o VIH-2, ambos isolados em 1983 [1] e em finais de 1985 [2], respectivamente, pelos investigadores franceses do grupo L. Montagnier e seus colaboradores. O maior foco de endemia do VIH-2 foi registado, desde o início da epidemia, na costa ocidental da África, sendo a Guiné-Bissau o país de maior prevalência [3, 4], seguido da Gâmbia e do Senegal. O VIH-2 é igualmente endémico nos países das ex-colónias de Portugal; esta razão levou os investigadores a suporem que a propagação do vírus teria começado a partir da Guiné-Bissau.

Os padrões mundiais de distribuição do VIH outrora descritos estão a sofrer alterações, principalmente nos países da África Ocidental: o VIH-1, considerado, no princípio da pandemia, muito raro na Guiné-Bissau, onde apenas o VIH-2 era predominante, está a propagar-se de forma galopante.

Segundo estudos efectuados pelo Laboratório Nacional de Saúde Pública (LNSP), a prevalência do VIH-1 passou, entre 1989 e 1999, de 0,4% para 5,2%, respectivamente, enquanto que a do VIH-2 tende a estabilizar-se, situando-se actualmente em 4,2 % contra 5,5%, registada em 1989 [5]. Numa amostra de 1500 mulheres que foram atendidas, no momento do parto, em 1995

e 1999, no Hospital Nacional Simão Mendes, registou-se uma prevalência global das infecções pelo VIH de 6,9% e 10,4%, respectivamente [5].

Os estudos efectuados na população geral e no seio dos doentes de tuberculose (TB) de 1989 a 1992 apontaram um aumento do excesso de morbilidade por TB atribuída ao VIH-2, que passou de 9% em 1989 para 15% em 1992 [6]. Isso significa que a epidemia do VIH iria provocar um aumento importante de casos de TB dentro de poucos anos. Estudos efectuados recentemente demonstraram que, em indivíduos VIH-1 positivos, a taxa de incidência da TB é 18,3 vezes maior, 13,7 vezes maior em indivíduos com dupla infecção (VIH-1 + VIH-2) e 3,0 vezes maior em indivíduos VIH-2 positivos, todos eles comparados com indivíduos seronegativos [7]. Essa situação está a ter actualmente um impacto bastante negativo no sistema nacional de saúde.

A vigilância epidemiológica efectuada no seio de pacientes de TB internados em diversos hospitais da Guiné-Bissau entre 1989 e 1995 assinalou que a prevalência do VIH-1 estava a aumentar de uma forma vertiginosa, passando de cerca de 0,4%, em 1989, para 3,9% em 1995* [8]. A mesma tendência já tinha sido constatada em relação à dupla infecção (VIH-1 e 2), que passava de 1%, em 1991, para 4,9% em 1995 [8]. Durante esta vigilância foi constatado que, anos depois do início da epidemia, a prevalência do VIH-2 começara a declinar, assumindo uma certa estabilidade: em 1989 ela era de 14,9%, atingindo o pico de 21% em 1992, para depois situar-se em 17% em 1995*[8]. Em termos

* Os dados do ano 1995 não foram incluídos na publicação referenciada aqui por [8], ainda que sejam a sequência do mesmo estudo.

de vulnerabilidade em relação às infecções, não existem diferenças entre a população urbana e a rural [8].

As autoridades sanitárias mantiveram-se silenciosas ao longo destes vinte anos de epidemia. As campanhas de sensibilização da população iniciadas em finais dos anos 80 e princípios dos 90, para além de serem muito discretas, privilegiaram o VIH-2 em detrimento do VIH-1. Em lugar de levar as pessoas a comportarem-se como se a epidemia do VIH-1 fosse também importante, proporcionaram às pessoas um certo conforto pelo facto de o VIH-2 ser menos agressivo em relação ao VIH-1.

Aos clínicos faltaram o apoio e a orientação necessários para enfrentar os seus pacientes de uma forma aberta. A sociedade civil e o Governo, por sua vez, comportaram-se como se o problema dissesse respeito apenas às autoridades sanitárias. Nos princípios dos anos 90, junto ao Programa Nacional de Luta contra a Sida, foi criado um gabinete de aconselhamento, cuja existência foi efémera. A partir daquela data o aconselhamento caiu no esquecimento.

A SIDA não é apenas um problema biomédico, mas também sexual; tudo o que está ligado a esta esfera da vida é delicado, sobretudo num contexto cultural extremamente complexo, como é o nosso, aliado a um desenvolvimento socioeconómico desfavorável.

Na nossa sociedade até hoje são poucas as pessoas que reconhecem a existência do VIH; não é raro ouvir pessoas a afirmar nunca terem visto um doente de SIDA. A interpretação da doença continua a ter nas sociedades africanas, e a Guiné-Bissau não é uma excepção, uma forte conotação holística, facto esse que dificulta a explanação da SIDA e de outras doenças do ponto de vista da medicina moderna. Indivíduos com um nível

de compreensão mínima das causas do VIH/SIDA ainda não dominam suficientemente os aspectos da sua prevenção.

Nesta pequena introdução não parece haver espaço para a discussão sobre as causas mais óbvias da negação da existência da doença e do silêncio a que nos referimos acima. Face ao desafio que o VIH/SIDA nos coloca, resta apenas mobilizarmo-nos para dar uma resposta eficiente e eficaz à epidemia. Isto deve passar pela adopção de uma nova abordagem do VIH/SIDA. Esta nova abordagem deve partir do plano individual, para depois ser adoptado à escala global. O esforço que a ALTERNAG, ONG nacional sediada em Bissau, está a desenvolver através do seu Centro de Informação, Despistagem, Aconselhamento e Apoio, poderá contribuir para dar uma resposta mais apropriada ao VIH/SIDA.

Nas nossas mensagens de educação para a saúde temos de encorajar as pessoas a recusar os erros e preconceitos; a SIDA não é uma fatalidade, é uma doença que pode ser evitada desde que se esteja bem informado e se tomem medidas adequadas. Por isso é necessário que as pessoas compreendam o seguinte:

- Contra o VIH/SIDA ainda não existe cura radical, por isso a profilaxia é a arma mais eficaz;
- O VIH transmite-se através de relações sexuais com parceiro ou parceira seropositivo(a), de mãe seropositiva para o seu bebé através da placenta ou do leite materno, de transfusão de sangue infectado pelo VIH, de objectos penetrantes e cortantes infectados;
- A mais promissora de todas as medidas de luta contra o VIH/SIDA é o preservativo, não obstante as controvérsias de ordem moral;
- A adopção de um comportamento de 'baixo' risco é o ideal,

apesar de ser pouco realista, mas quando adoptado, é a mais eficaz de todas as medidas.

Actualmente os nossos hospitais estão repletos de doentes de SIDA; são poucos os profissionais da saúde que se interessam por uma abordagem séria do problema; alguns julgam que o problema não lhes diz respeito. O número de casos de SIDA notificado anualmente no nosso país é apenas uma ponta do *iceberg*. Quanta gente morre anualmente de SIDA sem ser diagnosticada?

As nossas unidades de prestação de cuidados sanitários não estão dotadas das condições necessárias para o rastreio do VIH; o envolvimento das autoridades superiores na concretização das medidas preconizadas pela OMS para os programas nacionais de luta contra o VIH/SIDA é fraquíssimo, para não dizer nulo.

Dos resultados de estudos efectuados no país no domínio do VIH pouco se sabe. Os resultados desses estudos tiveram fraco impacto na eficácia dos programas de sensibilização da população sobre o VIH/SIDA.

É com a intenção de colmatar essa lacuna que o grupo de pesquisadores do Projecto de Saúde de Bandim publica aqui os resultados de algumas investigações efectuadas no domínio do VIH/SIDA e tuberculose a nível do país, contribuindo desta forma para aumentar o conhecimento e a tomada de consciência dos profissionais da saúde e dos decisores sobre a 'real' dimensão do drama.

A verdade é que os jornais trazem notícias "*quase sempre quando já é tarde de mais para emendar os erros, os perigos*", dizia José Saramago. "*...o bom jornal seria aquele que, no dia um de Janeiro de mil novecentos e catorze tivesse anunciado o rebentar da guerra para o dia vinte e quatro de Julho, disporíamos então de quase*

sete meses para conjurar a ameaça, quem sabe se não iríamos a tempo, e melhor seria ainda se aparecesse publicada a lista dos que iriam morrer, milhões de homens e mulheres a ler no jornal da manhã, ao café com leite, a notícia da sua própria morte, destino marcado e a cumprir, dia, hora e lugar, o nome por inteiro, que iriam fazer eles sabendo que os iam matar, que faria Fernando Pessoa se pudesse ler, dois meses antes, O autor da mensagem morrerá no dia trinta de Novembro próximo, de cólica hepática, talvez fosse ao médico e deixasse de beber, talvez desmarcasse a consulta e passasse a beber o dobro, para poder morrer antes” [9].

Referências

- [1] *Convegno interregionale su: AIDS etiopatogenesi, epidemiologia, sistemi di sorveglianza, prospettive*, Verona, 24 ottobre 1987, p. 122.
- [2] *Manual sobre infecção pelo vírus da imunodeficiência humana*, Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde, Editores F. Antunes e M. Forte, Lisboa, 1993, pp. 1-3.
- [3] Poulsen AG, Kvinesdal B, Aaby P, Mølbak K *et al.*: «Prevalence of and mortality from human immunodeficiency virus type 2 in Bissau, West Africa». *Lancet* 1989; 1:827-831.
- [4] Larsen O, da Silva Z, Sandström A, Andersson AK, Andersson S, Poulsen AG *et al.*: «Declining HIV-2 prevalence and incidence among men in a community study from Guinea-Bissau». *AIDS*, 1998; 12:1707-1714.
- [5] Laboratório Nacional de Saúde Pública, dados não publicados.
- [6] Sabbatani S, Mangiarotti V, Fabbri A *et al.*: «Fraction of excess of tuberculosis morbidity attributable to HIV-2 infection in a population of Bissau District» (*Abstract*). Comunicação apresentada à VI Conferência Internacional sobre SIDA, San Francisco, California, junho 1990.
- [7] Rémonie Seng, Per Gustafson, Víctor F. Gomes, Cesaltina S. Vieira *et al.*: «Community study of the relative impact of HIV-1 and HIV-2 on the epidemiology of intrathoracic tuberculosis». *AIDS*, 2002 (*no prelo*).
- [8] Sergio Sabbatani, António Ferro, Victor Gomes, Lúcia Lacerda, Emanuela Pipitone, Giovanni Rezza: «Tubercolosi ed infezioni HIV 1-2 in Guinea-Bissau. Aggiornamento epidemiologico e stima delle sopravvivenze in una coorte di pazienti tubercolotici con infezione da HIV-2». *Le Infezioni in Medicina*, 1, 38-43, 1995.
- [9] José Saramago: *O ano da morte de Ricardo Reis*, Editorial Caminho, Lisboa, 1998, 14a. edição, pp. 49-50.

Para uma Melhor Compreensão da Epidemiologia do VIH-2¹

Maarten F. Schim van der Loeff e Peter Aaby

Introdução

Três anos após a descoberta do VIH em 1983, um vírus relativamente distinto foi isolado em pacientes de SIDA na África Ocidental, chamado vírus de imunodeficiência humana tipo 2 (VIH-2) [1, 2]. Este vírus não se propagou muito fora da África Ocidental, a sua presumível região de origem. Esta revisão bibliográfica elucida momentos-chave no desenvolvimento da compreensão da epidemiologia do VIH-2 desde a última maior actualização sobre o tópico publicada em 1996 [3]. Entre estes constam a demonstração de limitado excesso de mortalidade devido ao VIH-2, o desenvolvimento de um método a base de Reacção em Cadeia de Polimerase (PCR) para quantificar a carga viral no plasma, estudos de distribuição do subtipo e o eventual efeito protector do VIH-2 contra a infecção subsequente pelo VIH-1. Enfatizámos comparações entre VIH-1 e VIH-2 (ver quadro 1).

¹ Os autores gostariam de agradecer a Koya Ariyoshi, Neil Berry, Roel Coutinho, Olav Larsen, Jane Rowley e Hilton Whittle pelos seus comentários úteis sobre esboços preliminares deste artigo, e a Neil Berry e Olav Larsen pela partilha de dados não publicados.

Quadro 1
Diferenças e similitudes na epidemiologia do VIH-1 e do VIH-2

	<i>VIH-1</i>	<i>VIH-2</i>
Taxa de transmissão mãe-filho	20-35%	0 - 4%
Geografia	Todo o mundo	África Ocidental; Áreas com ligações com Portugal ou com a África Ocidental; Índia
Pico de idade	20 - 34 anos	45-55
Excesso de mortalidade	10-vezes	2-vezes
Vias de transmissão	Heterossexual; homossexual; UDIV; TS; mãe-filho; agulhas	Heterossexual; homossexual; UDIV; TS; mãe-filho
Diferenças rural-urbano	Altas prevalências urbanas	Prevalências urbana e rural similares
Tendências	Prevalências em aumento na maioria dos países	Prevalências estáveis na maioria dos países

UDIV=uso de droga intravenosa

TS= transfusão sanguínea

Epidemiologia

Geografia

Os primeiros casos de infecção pelo VIH-2 foram encontrados em pacientes de SIDA na África Ocidental [1, 2, 4], e estudos de grande escala confirmaram que a África Ocidental é o epicentro do VIH-2 [5-12]. Existem provas de que o VIH-2 já existia na África Ocidental desde os meados dos anos 1960 [13-15]. As mais altas prevalências do VIH-2 foram encontradas na Guiné-Bissau, tanto na população urbana (8,9% no seio de residentes adultos na capital, Bissau) [7] como na rural (7,9% num inquérito na comunidade realizado numa zona rural no noroeste da Guiné-Bissau) [16]. Ser «originário da Guiné-Bissau» era um importante factor de risco para a infecção pelo VIH-2 em trabalhadoras do sexo em Ziguinchor, Senegal [11]. Muitos lugares fora da África Ocidental com casos de VIH-2 têm laços históricos com Portugal (Brasil, Angola, Mocambique, Índia). O declínio recentemente observado na prevalência em Bissau sugere que os níveis anteriores teriam sido catalisados pela guerra colonial portuguesa na Guiné-Bissau (1963-1974) [17]. Uma análise geográfica de casos de VIH-2 detectados na Europa mostrou que uma maioria esmagadora de pacientes eram oeste-africanos ou europeus com parceiros sexuais oeste-africanos [18].

A Guiné-Bissau continua a registar as prevalências mais elevadas em mulheres grávidas (4,3% na capital, em 1995) [19]; 9,2% nas mães que frequentaram as consultas materno-infantis na região de Bafatá [20, 21]). Noutros países da África Ocidental, as prevalências no seio de mulheres grávidas variam de 0,5% a 1,6% em estudos recentes [22-25]. Em trabalhadoras do sexo na

África Ocidental, as recentes prevalências do VIH-2 e dupla seropositividade variam de 8,1% no Mali [26] a 27,5% na Gâmbia [27-30]. É impressionante que a Serra Leoa, país com a mais alta diversidade de subtipos do VIH-2 [31, 32], tenha a mais baixa seroprevalência da subregião: 0,02% num inquérito em 1993 entre 9309 indivíduos das zonas rurais [32]; entre 259 pacientes adultos com TB em 1994, foi detectado apenas 1 caso com VIH-2 [33]. Estudos efectuados fora da África Ocidental nunca mencionaram a positividade pelo VIH-2. Todavia, em recentes inquéritos de grande escala efectuados nos Camarões [34], na Guiné Equatorial [35], no Gabão [36, 37], e na República Democrática do Congo [38], não foi detectado nenhum caso do VIH-2, nem de dupla infecção, ou casos esporádicos; isto sugere que o VIH-2 não se espalhou substancialmente a outras regiões da África.

Na América do Norte e na Europa o VIH-2 não teve forte presença: nos Estados Unidos, 67 casos foram identificados até 1996 [39] - citado por Sullivan *et al.* [40]. Na Europa, muitos países tinham menos de 100 casos acumulados até meados dos anos 90 (Inglaterra e Gales 33 casos [41] citado por Nandwani *et al.* [42], França 98 [43], Espanha 72 [44]). Em Portugal a prevalência do VIH-2 é consideravelmente mais alta: 13% de todos os pacientes de doenças sexualmente transmissíveis (DST) positivos e 29% de todos os pacientes de TB positivos estão infectados pelo VIH-2 [45]. Na América do Sul o VIH-2 continua a ser raro [46-48]. Um inquérito realizado no seio de 3525 prisioneiros no Paquistão em 1994 não conseguiu detectar quaisquer infecções pelo VIH-2 [49].

Existem duas possíveis excepções a esta observação: o Zimbabwe e a Índia. Um estudo no seio de mulheres grávidas em

Harare, no Zimbabwe, encontrou uma prevalência de 22,8% para o VIH-1, e de 7,6% para a dupla infecção, mas não foi detectada uma única infecção pelo VIH-2 [50]. Ainda que os autores tivessem mencionado que Western Blot e ELISA recombinante foram utilizados para confirmação, os critérios precisos para o diagnóstico da dupla infecção não são claros. O surpreendente resultado de 89 duplas infecções e nenhuma infecção pelo VIH-2, combinado com a ausência de qualquer outro relatório recente do Zimbabwe sobre casos de VIH-2 (por exemplo na 12ª Conferência Mundial sobre SIDA em Genebra), sugere que a reacção cruzada de anticorpos do VIH-1 poderia estar na origem do alto número de amostras duplamente reactivas e, assim, que o VIH-2 não é muito comum no Zimbabwe.

Estudos de vários estados e cidades da Índia documentaram infecções pelo VIH-2, sobretudo em grupos de alto risco, tais como pacientes de doenças sexualmente transmissíveis (DST) e doadores profissionais de sangue [51-54]. Alguns autores defendem que o VIH-2 está a propagar-se rapidamente na Índia [55-57]. No entanto, não há estudos longitudinais que demonstrem uma prevalência crescente ou documentem a incidência do VIH-2 [58-61]. Um estudo filogenético que sugere uma «entrada recente» do VIH-2 na Índia foi baseado apenas em cinco amostras [55]. Portanto, uma conclusão acerca da propagação rápida do VIH-2 na Índia não está justificada: a prevalência é baixa e a incidência é desconhecida.

Prevalência estável e incidência

O VIH-2 tem sido endémico na África Ocidental durante um período desconhecido. Em países onde há disponíveis dados de estudos transversais repetidos, a prevalência do VIH-2 tem sido

estável ou tem diminuído; nas mesmas populações, a prevalência do VIH-1 aumentou (ver quadro 2). Estas tendências foram observadas em grupos de baixo risco, tais como nas mulheres grávidas na Guiné-Bissau [19] e na Costa do Marfim [63, 65], e em grupos de alto risco, tais como trabalhadoras do sexo na Gâmbia [10, 27, 57, 58]. O Projecto RETRO-CI, em Abidjan, Costa do Marfim, recolheu um conjunto impressionante de dados longitudinais desde 1987 sobre 10 grupos de risco [65]. A prevalência do VIH-2 foi notavelmente estável na maioria. Ao mesmo tempo, o VIH-1 tem aumentado e mais recentemente mantém-se estável, por exemplo entre pacientes de TB e mulheres grávidas. O declínio da dupla sero-reactividade entre as trabalhadoras do sexo ao longo dos anos é impressionante (de 38% em 1992 para 13% em 1997).

Há dados de incidência a partir do estudo de uma coorte de trabalhadoras do sexo em Dakar, Senegal, durante o período 1985-1994. Ele demonstrou uma incidência estável do VIH-2 e um claro aumento da incidência do VIH-1 [66, 67]. Em duas coortes de baixo risco na Guiné-Bissau observou-se um declínio na incidência do VIH-2 [56] e uma incidência crescente do VIH-1 [19, 68] (ver quadro 3).

Estes dados mostram que o VIH-2 é endémico na África Ocidental, que está provavelmente a declinar lentamente e que o VIH-1, dantes desconhecido em muitas partes da África Ocidental, está a aumentar, prevalecendo sobre o VIH-2 como um vírus de imunodeficiência dominante. Isto sugere uma baixa transmissibilidade do VIH-2 pela via heterossexual [71, 72] e coincide com os resultados de um modelo matemático que tem sugerido que numa população em que ambos os vírus estão a ser transmitidos sexualmente, o VIH-1 afastará competitivamente o VIH-2 a longo prazo [73].

Quadro 2
VIH-1 e VIH-2 na África Ocidental: dados de repetidos estudos transversais sobre a prevalência 1983 - 1997

País	População	Tamanho	Período	Seroprevalência (%)			Referências
				VIH-1	VIH-2	DuplaY Reactividade	
Guiné-Bissau	100 casas em áreas semi-urbanas	652	1987	0	8,9	0	[56]
		603	1989	0	10,0	0,2	
		779	1992	0,5	7,7	0,6	
		796	1996	1,5	7,4	1,1	
Guiné-Bissau, Bissau	Mulheres grávidas	707	1987	0	8,3	0	[19]
		2539	1988	0,1	6,0	0	
		1514	1989-91	0,4	5,5	0	
		1485	1992	0,8	6,0	0	
		1078	1993	0,9	4,1	0,3	
		1059	1994	1,4	6,7	0,3	
		1496	1995	1,9	4,3	0,7	
Gâmbia	Trabalhadoras do sexo	355	1988	0,6	24,5	1,1	[57]
		241	1989	2,1	26,1	2,5	[58]
		104	1990-91	5,8	13,5	1,9	[10]
		207	1992-3	8,2	21,7	5,8	[27]
Gâmbia	Pacientes de DST	117	1983-4	0	0	0	[59]
		185	1986	0	5,4	0	[59]
		443	1988-90	0,1	4,7	0	[60]
Mali, Bamako	Trabalhadoras do sexo	ND	1987	10	15	13	[61]
							citado por [26]
Costa do Marfim, Abidjan	Mulheres grávidas	176	1995	35,8	3,9	6,2	[26]
		200	1987	7	2	1	[62]
		537	1988	5	1	3	
		3153	1990	9	2	1	

País	População	Tamanho	Período	Seroprevalência (%)			Referências
				VIIH-1	VIIH-2	D Y R	
Costa do Marfim, Abidjan	Adultos com TB	10134	1991	10	1	1	[63]
		5363	1992	9	2	1	
		ND	1995	12	1	1	
		ND	1996	13	1	1	
		ND	1997	12	1	1	[62]
		200	1987	16	4	8	
		ND	1988	12	3	9	
		1994	1989	28	5	10	
		3843	1990	32	4	9	[63]
		3495	1991	35	4	8	
		3736	1992	35	3	9	
		3380	1993	35	3	9	
		ND	1994	36	2	7	[63]
		ND	1995	37	2	6	
		ND	1996	38	2	7	
		ND	1997	36	2	6	
Costa do Marfim, Abidjan	Pacientes de DST	114	1987	27	7	17	[62]
		752	1988	30	5	14	
		3123	1990	43	4	13	
		2225	1991	45	4	11	[63, 64]
		720	1992	53	2,5	16,5	
		250	1995	64	4	11	
Costa do Marfim, Abidjan	Trabalhadoras do sexo	ND	1992	49	3	38	[63]
		ND	1993	47	2	30	
		ND	1994	43	2	23	
		ND	1995	37	2	14	
		ND	1996	39	1	12	
		ND	1997	48	2	13	

TB = tuberculose; ND = não disponível; DST = doença sexualmente transmissível

Quadro 3
Taxa de incidência do VIH-1 e VIH-2 em três coortes

<i>País</i>	<i>População</i>	<i>Tamanho*</i>	<i>Período</i>	<i>Incidência expressa por 100 pao</i>		<i>Referências</i>
				<i>VIH-1</i>	<i>VIH-2</i>	
Guiné-Bissau	100 casas em áreas semi-urbanas	330	1987-89	ND	1,0	[69]
		209	1989-92	ND	0,3	
		2050 pao	1987-91	0,04	ND	[56]
		2089 pao	1991-6	0,64	ND	
Guiné-Bissau, Bissau	Agentes de polícia	819	1990-2	0,7	1,6	[68]
		ND	1990-5	0,8	0,8	[19]
Senegal, Dakar	Trabalhadoras do sexo	187 pao	1985	0	1,1	[66]
		448 pao	1986	0	1,1	
		552 pao	1987	0,7	0,9	
		609 pao	1988	0,7	0,7	
		704 pao	1989	0,7	1,1	
		732 pao	1990	1,2	1,6	
		640 pao	1991	2,8	1,3	
		274 pao	1992	2,2	0,7	
		ND	1993	1,3	0,3	[67]
		ND	1994	2,1	0,9	
		ND	1996	3,9	1,0	[70]

pao = pessoa-anos de observação; ND = não disponível

* em número de indivíduos, salvo outra indicação

Distribuição etária

O pico de idade da prevalência do VIH-2 é nitidamente mais alto do que o do VIH-1. A mais alta prevalência nas mulheres é normalmente observada nos grupos etários de 35-45 [9, 16] ou 50-59 anos [7], e nos homens à volta dos 50 anos [7, 9, 16]. Um recente estudo realizado no seio de residentes maiores de 50 anos de idade numa zona semi-urbana de Bissau constatou que o pico de idade torna-se alto dos 60 aos 69 anos nos homens (13,1% positivos), e dos 50 aos 59 anos nas mulheres (18,0 % positivos) (Larsen, manuscrito em preparação). Isto contrasta com o pico de idade para o VIH-1 na África subsahariana, que é dos 20 aos 34 anos tanto para homens como para mulheres [74-76]. O mais elevado pico de idade para o VIH-2 reflecte vários aspectos do VIH-2: baixa transmissibilidade heterossexual, baixa taxa de mortalidade, e introdução precoce nas populações estudadas. É possível que um efeito de coorte seja responsável pelo declínio gradual do VIH-2 no seio dos homens em Bissau [17].

Uma análise de factores de risco sobre a concordância de mulheres com os seus maridos VIH-2 seropositivos numa zona rural na Guiné-Bissau concluiu que a idade da mulher superior a 45 anos era o único factor predictivo significativo [77]. Esta conclusão, mais a elevada incidência observada no seio de mulheres maiores de 45 anos de idade numa povoação urbana na Guiné-Bissau, levanta a questão de se as mulheres mais velhas seriam mais susceptíveis a retrovíroses em geral.

Modos de transmissão e factores de risco

Relativamente às vias clássicas de transmissão, existem fortes evidências sobre a transmissão vertical e heterossexual, boas para

a transfusão sanguínea, circunstanciais para a utilização intravenosa de drogas (IVDU) e a via homossexual, e inexistentes no caso de lesões provocadas por agulhas (ver quadro 4). É plausível que os três últimos modos de transmissão também ocorram, mas não existem estudos formais que os demonstrem.

A eficiência da transmissão heterossexual está teoricamente dependente da quantidade de vírus nas secreções cervico-vaginais ou no sêmen, e da imunidade local específica e não específica nos tractos reprodutivos femininos e masculinos [89]. Na Costa do Marfim, investigadores amplificaram o ARN viral nas secreções cervico-vaginais (SCV) de trabalhadoras do sexo [29]. Em 24% de mulheres infectadas pelo VIH-1 (96/404) o vírus foi encontrado nas SCV, mas apenas em 5% das mulheres infectadas pelo VIH-2 (1/21). Em mulheres duplamente infectadas, 26% (53/205) abrigavam o VIH-1, e somente 3% (6/205) o VIH-2. Em mulheres com VIH-1, a depreensão de vírus foi consideravelmente mais frequente nas mulheres com baixa percentagem de células CD4 e carga viral plasmática mais elevada. Devido ao reduzido número, isto não pôde ser analisado para VIH-2. Dois estudos de pequeno tamanho realizados em trabalhadoras do sexo em Dakar, Senegal, forneceram resultados idênticos [30, 90]. Estas conclusões podem explicar a diferença de transmissibilidade entre o VIH-1 e o VIH-2. Parece que a baixa presença do VIH-2 tem a ver com a baixa carga viral no plasma da maioria das mulheres infectadas pelo VIH-2. A concordância serológica de mulheres casadas de um grupo de 48 homens infectados pelo VIH-2 hospitalizados num estágio avançado da doença era de 44% [91]. Estudos comparativos sobre a presença viral no sêmen são necessários.

Quadro 4
Evidências sobre as vias de transmissão do VIH-2

<i>Modo de transmissão</i>	<i>Qualidade das evidências</i>	<i>Eficiência comparada com o VIH-1</i>	<i>Referências</i>
Heterossexual	++	1/5 to 1/9 [188]	[29, 66, 77, 78, 79]
Homossexual	±	?	[43, 44, 46, 80-81]
Mãe-filho	++	1/7	[82, 83, 84]
UDIV	±	?	[44, 45]
Transfusão sanguínea	+	?	[7, 85, 86, 87]
Agulhas	--	?	[88]

UDIV = uso de droga intravenosa

-- = nenhuma evidência

± = circunstancial

+ = alguma evidência

++ = evidência convincente

? = desconhecido

Os factores de risco estabelecidos para a infecção pelo VIH-2 são a idade avançada [16, 92] (Larsen, manuscrito), a história de doenças sexualmente transmissíveis (DST) [9, 12, 60, 78], a prova serológica de doenças genitais ulcerosas [57, 60], ter tido relações sexuais com trabalhadoras do sexo [78], ter sido ou ser trabalhadora do sexo, a falta de circuncisão nos homens (Larsen, manuscrito) [78], e vários indicadores para um número crescente de parceiros sexuais durante a vida [11, 92].

Transmissão vertical (mãe-criança)

Um diagnóstico serológico da infecção pelo VIH-2 numa criança não pode ser feito antes da idade de 15 meses devido à presença de anticorpos da mãe; com técnicas de Reacção em Cadeia de Polimerase (PCR) ou isolamento do vírus, pode ser feito um diagnóstico antes daquela idade, embora a sensibilidade destes métodos seja desconhecida. A transmissão mãe-criança de VIH-2 foi detectada em vários estudos epidemiológicos [93, 82], e recentemente foi convincentemente demonstrada num estudo molecular [94, 83]. Muitos estudos prospectivos comparativos indicam que a transmissão é um evento muito mais raro do que no VIH-1: menos de 5% versus 20-25% (ver quadro 5).

O maior estudo comunitário, realizado na Gâmbia, encontrou uma transmissão mãe-criança de 4% (8 crianças de 201 mulheres infectadas de VIH-2; 99% de IC: 1,7 - 7,7) [84]. Duas crianças que eram VIH negativas por PCR, com a idade de 9 meses, tornaram-se VIH-2 positivas por PCR aos 18 meses de idade; assim, a transmissão pós-natal tardia pode ser responsável por 2/8 dos eventos de transmissão (H. Whittle, comunicação pessoal). Nenhum caso de transmissão pós-natal (> 6 meses de idade) de

Quadro 5
Estudos sobre a transmissão mãe-filho do VIH-2

<i>País</i>	<i>Período</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Definição da infecção na criança</i>	<i>Nº de crianças de mulheres infectadas pelo VIH-2 com dados de seguimento completos</i>	<i>Nº de casos de VIH-2 confirmados entre crianças</i>	<i>Taxa de transmissão mãe-filho do VIH-2</i>	<i>Taxa de transmissão do VIH-1</i>	<i>Comentários</i>	<i>Referências</i>
Gâmbia	1993-97	prospectivo, urbano & rural, recrutado na primeira CPN	serologia positiva aos 18 meses; PCR positivo aos 9 ou 18 meses	201	8	4,0% (1,7 - -7,7)	21% (12,7 -- 31,5)	20% perda de seguimento no grupo de VIH-2 e 26% no grupo de VIH-1	[84]
Abidjan, Costa do Marfim	1990-92	prospectivo; recrutamento no parto	serologia positiva > 15 mes; ou PCR positivo antes de 5 meses	86	1	1,2% (0 -- 3,5%)	24,7% (15,8 - -33,7)	11 crianças de 58 mães duplamente infectadas foram infectadas: 10 VIH-1 e 1 dupla	[82]
Bissau, Guiné-Bissau	1987-90	prospectivo; recrutamento no parto no hospital	Serologia positiva aos 20 meses	51	0	0%	--	Grande perda de seguimento e alta TMI	[95]
França	1986-94	prospectivo; recrutamento no parto	Serologia positiva > 48 meses	41	0	0% (0 -- 11%)	21% (16 -- 26)	Ambos os grupos consistem em mulheres africanas	[96]

<i>País</i>	<i>Período</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Definição da infecção na criança</i>	<i>Nº crianças de mulheres infect. pelo VIH-2 com dados de seguimento completos</i>	<i>Nº de casos de VIH-2 confirmados entre crianças</i>	<i>Taxa de transmissão mãe-filho do VIH-2</i>	<i>Taxa de transmissão do VIH-1</i>	<i>Comentários</i>	<i>Referências</i>
Portugal	1989 -97	prospectivo; no hospital	Serologia positiva aos 18 meses ou duas culturas virais independentes positivas	37	2	5,4% (0 - - 12,7)	--	Dados de transmissão identificada retrospectivamente excluídos (viés de selecção evidente)	[97]
Gâmbia	1988-89	retrospectivo; recrutamento a partir de inquérito serológico nacional	Serologia positiva aos 17 meses	24	3	12,5%	--	Uma criança possivelmente infectada por transmissão sanguínea da mãe excluída	[93]
Abidjan, Costa do Marfim	1980-90	retrospectivo; estudo da concordância de pares mãe-filho	Serologia positiva na idade > 1 ano	21	0	0%	11,7%	mortalidade antes da data do estudo poderia ter levado a uma subestimação	[98]
Bissau, Guiné-Bissau	1987-88	retrospectivo, procura de crianças de mulheres identificadas no inquérito comunitário	Serologia positiva > 8 meses	18	0	0%	--		[7]

<i>País</i>	<i>Período</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Definição da infecção na criança</i>	<i>Nº crianças de mulheres infect. pelo VIH-2 com dados de seguimento completos</i>	<i>Nº de casos de VIH-2 confirmados entre crianças</i>	<i>Taxa de transmissão mãe-filho do VIH-2</i>	<i>Taxa de transmissão do VIH-1</i>	<i>Comentários</i>	<i>Referências</i>
Banfora, Burkina Faso	1987-93	prospectivo, urbano; recrutamento no parto	Serologia positiva aos 18 meses	12	3	25% (0,5 -- 49,5)	19% (11 -- 27)	O artigo dá altas taxas de transmissão usando definições mais flexíveis	[99]
França	1986-90	prospectivo, hospitalar	Isolamento do vírus	9	2	22%	--	Viés de selecção possível; vírus isolado na idade de 28 e 29 meses em duas crianças infectadas	[100]
Bissau, Guiné-Bissau	1987-89	prospectivo	Serologia positiva	7	0	0% (0 -- 41%)	--	Sem perda de seguimento Sem óbitos antes dos 14 meses	[101]
Gâmbia	1988-89	transversal: pares mãe-filho	Serologia positiva aos 13 - 17 meses	7	0	0%	--	Possível viés de selecção	[102]

TMI = Taxa de mortalidade infantil; PCR = *polymerase chain reaction*; CPN = consulta pré-natal

VIH-2 foi detectado no seio de 122 crianças de mulheres infectadas pelo VIH-2, e 49 crianças de mulheres duplamente infectadas num estudo da Costa do Marfim [103]. Estas taxas de transmissão pós-natal tardia são de 1,0 % e 0% (comparadas) a 3% para VIH-1, calculadas numa análise de três estudos africanos [104].

O estudo gambiano mostrou também que a carga viral do VIH-2 do plasma nas mães que infectaram os seus filhos era consideravelmente mais alta do que nas que não infectaram os seus filhos.

História Natural e Prognóstico

Infecção pediátrica pelo VIH-2

A infecção pelo VIH-2 é rara em crianças; em 12 referências encontrámos dados sobre apenas 63 crianças [69, 82, 87, 93-94, 97-100, 105-107]. Os dois principais modos de transmissão são da mãe à criança e através de transfusões sanguíneas não rastreadas [69, 87, 93]. O curso da infecção pelo VIH-2 em crianças parece ser mais lento do que o da infecção pelo VIH-1, com uma mortalidade mais baixa. No seio de oito crianças perinatalmente infectadas na Gâmbia, Ota não observou nenhum óbito até ao fim do seguimento, aos 18 meses de idade, comparado com a morte de 6/17 crianças infectadas pelo VIH-1 [107]. Várias crianças foram descritas como ainda vivas após 16 anos de infecção [87, 97, 107].

Conclusões

O VIH-2 é menos patogénico, menos transmissível, e menos propagante do que o VIH-1. O prognóstico para um indivíduo assintomático infectado pelo VIH-2 é fundamentalmente diferente do de um paciente assintomático de VIH-1. Durante o aconselhamento de pacientes deve-se ter em conta estas diferenças. Dentro de poucos anos, estudos clínicos e epidemiológicos devem fornecer mais informações sobre porque é que o VIH-2 é um comensal em alguns e patogénico noutros. O esclarecimento desta questão ajudará a compreender a imunidade protectora do VIH em geral. Por o VIH-2 ser um agente patogénico lento, os estudos de coorte devem contar em décadas e não em anos.

Referências

- [1] Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F *et al.*: «Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS». *Science* 1986, 233:343-346.
- [2] Brun-Vezinet F, Rey MA, Katlama C *et al.*: «Lymphadenopathy-associated virus type 2 in AIDS and AIDS-related complex. Clinical and virological features in four patients». *Lancet* 1987, 1:128-132.
- [3] Marlink R: «Lessons from the second AIDS virus, HIV-2» [editorial]. [Review] [217 refs]. *AIDS* 1996, 10:689-699.
- [4] Clavel F, Mansinho K, Chamaret S *et al.*: «Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa». *New England Journal of Medicine* 1987, 316:1180-1185.
- [5] Fultz PN, Switzer WM, Schable C, Desrosiers RC, Silva DP, McCormick JB: «Seroprevalence of HIV-1 and HIV-2 in Guinea Bissau in 1980». *AIDS* 1988, 2:129-132.
- [6] Odehouri K, De Cock KM, Krebs JW *et al.*: «HIV-1 and HIV-2 infection associated with AIDS in Abidjan, Cote d'Ivoire». *AIDS* 1989, 3:509-512.
- [7] Poulsen AG, Kvinesdal B, Aaby P *et al.*: «Prevalence of and mortality from human immunodeficiency virus type 2 in Bissau, West Africa». *Lancet* 1989, 1:827-831.
- [8] Romieu I, Marlink R, Kanki P, M'Boup S, Essex M: «HIV-2 link to AIDS in West Africa». [Review] [84 refs]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1990, 3:220-230.
- [9] Wilkins A, Hayes R, Alonso P *et al.*: «Risk factors for HIV-2 infection in The Gambia». *AIDS* 1991, 5:1127-1132.
- [10] Wilkins A, Oelman B, Pepin J *et al.*: «Trends in HIV-1 and HIV-2 infection in The Gambia» [letter]. *AIDS* 1991, 5:1529-1530.
- [11] Kanki P, M'Boup S, Marlink R *et al.*: «Prevalence and risk determinants of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in West African female prostitutes». *American Journal of Epidemiology* 1992, 136:895-907.
- [12] Poulsen AG, Aaby P, Gottschau A *et al.*: «HIV-2 infection in Bissau, West Africa, 1987-1989: incidence, prevalences, and routes of transmission». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1993, 6:941-948.

- [13] Bryceson A, Tomkins A, Ridley D *et al.*: «HIV-2-associated AIDS in the 1970s» [letter]. *Lancet* 1988, 2:221-222.
- [14] Kawamura M, Yamazaki S, Ishikawa K, Kwofie TB, Tsujimoto H, Hayami M: «HIV-2 in West Africa in 1966» [letter]. *Lancet* 1989, 1:385-385.
- [15] Le Guenno B: «HIV1 and HIV2: two ancient viruses for a new disease?». *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 1989, 83:847-847.
- [16] Wilkins A, Ricard D, Todd J, Whittle H, Dias F, Paulo Da Silva A: «The epidemiology of HIV infection in a rural area of Guinea- Bissau». *AIDS* 1993, 7:1119-1122.
- [17] Larsen O, da Silva Z, Sandstrom A *et al.*: «Declining HIV-2 prevalence and incidence among men in a community study from Guinea-Bissau». *AIDS* 1998, 12:1707-1714.
- [18] Smallman-Raynor M, Cliff A: «The spread of human immunodeficiency virus type 2 into Europe: a geographical analysis». *International Journal of Epidemiology* 1991, 20:480-48.
- [19] Norrgren H, Andersson S, Dias F, Naucier A, Biberfeld G: «Trends of incidence and prevalence of HIV-1 and HIV-2 in Guinea-Bissau, West Africa». *Xth International Conference on AIDS and STD in Africa*. Abidjan, 1997 [Abstract B.045].
- [20] Cassama L, Alvarenga I, Drouin M, Laroque I, Milord F, Frost EH: «Detection of antibodies to HIV-1 and HIV-2 dried blood spots using liquid and solid phase enzyme immunoassays». *Xth International Conference on AIDS and STD in Africa*. Abidjan, 1997 [Abstract A.632].
- [21] Cassama L, Alvarenga I, Drouin M *et al.*: «Prevalence of HIV-1, HIV-2, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and genital warts in women living in Bafata province, Guinea-Bissau». *Xth International Conference on AIDS and STD in Africa*. Abidjan, 1997 [Abstract B.492].
- [22] Whittle H, Yamuah LK, O'Donovan D, Milligan P, Harding E, Wilkins HA: «HIV-1 and HIV-2 infection in pregnant women in The Gambia: risk factors». *12th World AIDS Conference*. Geneva, 1998 [Abstract 23164].
- [23] Kassim S, Wiktor SZ, Maurice C, Lawson A, Coulibaly IM: «Prevalence of HIV and syphilis infections among pregnant women attending urban antenatal clinics in Cote d'Ivoire, 1997». *12th World AIDS Conference*. Geneva, 1998 [Abstract 13111].
- [24] Obisesan KA, Olaleye OD, Adeyemo AA: «The increasing prevalence of HIV-1 and HIV-2 infections in a low risk antenatal population in south west Nigeria». *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 1997, 56:271-273.

- [25] UNAIDS and WHO. «Report on the global HIV/AIDS epidemic. 1998». Geneva, UNAIDS & WHO. Ref Type: Report.
- [26] Peeters M, Koumare B, Mulanga C *et al.*: «Genetic subtypes of HIV type 1 and HIV type 2 strains in commercial sex workers from Bamako, Mali». *AIDS Research & Human Retroviruses* 1998, 14:51-58.
- [27] Hawkes S, West B, Wilson S, Whittle H, Mabey D: «Asymptomatic carriage of *Haemophilus ducreyi* confirmed by the polymerase chain reaction». *Genitourinary Medicine* 1995, 71:224-227.
- [28] Langley CL, Benga-De E, Critchlow CW *et al.*: «HIV-1, HIV-2, human papillomavirus infection and cervical neoplasia in high-risk African women». *AIDS* 1996, 10:413-417.
- [29] Ghys PD, Fransen K, Diallo MO *et al.*: «The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire». *AIDS* 1997, 11:F85-F93.
- [30] Samb ND, Seck K, Samb B *et al.*: «Cervico-vaginal shedding of HIV and STD among prostitutes and AIDS patients in Senegal». *Xth International Conference on AIDS and STD in Africa*. Abidjan, 1997 [Abstract B.178].
- [31] Gao F, Yue L, Robertson DL *et al.*: «Genetic diversity of human immunodeficiency virus type 2: evidence for distinct sequence subtypes with differences in virus biology». *Journal of Virology* 1994, 68:7433-7447.
- [32] Chen Z, Luckay A, Sodora DL *et al.*: «Human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) seroprevalence and characterization of a distinct HIV-2 genetic subtype from the natural range of simian immunodeficiency virus-infected sooty mangabeys». *Journal of Virology* 1997, 71:3953-3960.
- [33] Boillot F, Peeters M, Kosia A, Delaporte E: «Prevalence of the human immunodeficiency virus among patients with tuberculosis in Sierra Leone, established from dried blood spots on filter paper». *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1997, 1:493-497.
- [34] Kouinche Matagne A, Tapko JBT, Kamdem TK, Zokong BZ, Tookam MT, Kaptue LNK: «Evolution of HIV seroprevalence in the General Hospital Yaounde». *12th World AIDS Conference*. Geneva, 1998 [Abstract 13126].
- [35] Zekeng L, Obiang Sima J, Hampl H *et al.*: «Update on HIV-1 group O infection in Equatorial Guinea, Central Africa». *AIDS* 1997, 11:1410-1412.
- [36] Tevi-Benissan C, Okome M, Makuwa M *et al.*: «HIV-2 infection and HIV-1/HIV-2 dual reactivity in patients with and without AIDS-related symptoms in Gabon» [letter]. *Emerging Infectious Diseases* 1998, 4:130-131.
- [37] Delaporte E, Janssens W, Peeters M *et al.*: «Epidemiological and molecular

- characteristics of HIV infection in Gabon, 1986-1994». *AIDS* 1996, 10:903-910.
- [38] Mulanga-Kabeya C, Nzilambi N, Edidi B *et al.*: «Evidence of stable HIV seroprevalences in selected populations in the Democratic Republic of the Congo». *AIDS* 1998, 12:905-910.
- [39] Anonymous: «HIV-1 and HIV-2 infections in England and Wales». *Communicable Disease Report* 1993, CDR Weekly. 3:181-181.
- [40] Sullivan MT, Guido EA, Metler RP *et al.*: «Identification and characterization of an HIV-2 antibody-positive blood donor in the United States». *Transfusion* 1998, 38:189-193.
- [41] Anonymous: «Facts about human immunodeficiency virus type 2. 1997». Atlanta, Ga, Centers for Disease Control and Prevention. Ref Type: Report.
- [42] Nandwani R, Shanson D, Coleman JC: «Missed HIV-2 infection in a bisexual man» [letter]. *International Journal of STD & AIDS* 1998, 5:155-Apr.
- [43] Matheron S, Puyeo S, Lepretre A *et al.*: «HIV-2 infection in adult patients: the French national cohort». *XI International Conference on AIDS*. Vancouver, 1996 [Abstract Mo.C.1665].
- [44] Soriano V, Machuca A, Gutierrez M, Aguilera A, Caballero E: «HIV-2 in Spain: Data from the National Registry up to December 1997». *12th World AIDS Conference*. Geneva, 1998 [Abstract 11207].
- [45] Cazein F, Hamers FF, Alix J, Brunet JB: «HIV-2 seroprevalence in Europe: a review of existing data». *XI International Conference on AIDS*. Vancouver, 1996 [Abstract Mo.C.1664].
- [46] Pieniazek D, Peralta JM, Ferreira JA *et al.*: «Identification of mixed HIV-1/HIV-2 infections in Brazil by polymerase chain reaction». *AIDS* 1991, 5:1293-1299.
- [47] Carvalho MB, Hamerschlak N, Vaz RS, Ferreira OC, Jr.: «Risk factor analysis and serological diagnosis of HIV-1/HIV-2 infection in a Brazilian blood donor population: validation of the World Health Organization strategy for HIV testing». *AIDS* 1996, 10:1135-1140.
- [48] Libonatti O, Avila M, Zlatkes R *et al.*: «First report of HIV-2 infection in Argentina» [letter]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 1998, 18:190-191.
- [49] Baqi S, Nabi N, Hasan SN *et al.*: «HIV antibody seroprevalence and associated risk factors in sex workers, drug users, and prisoners in Sindh, Pakistan». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 1998, 18:73-79.

- [50] Mbizvo MT, Mashu A, Chipato T, Makura E, Bopoto R, Fottrell PF: «Trends in HIV-1 and HIV-2 prevalence and risk factors in pregnant women in Harare, Zimbabwe». *Central African Journal of Medicine* 1996, 42:14-21.
- [51] Rubsamen-Waigmann H, Briesen HV, Maniar JK, Rao PK, Scholz C, Pfutzner A: «Spread of HIV-2 in India» [letter]. *Lancet* 1991, 337:550-551.
- [52] Pfutzner A, Dietrich U, von Eichel U *et al.*: «HIV-1 and HIV-2 infections in a high-risk population in Bombay, India: evidence for the spread of HIV-2 and presence of a divergent HIV-1 subtype». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1992, 5:972-977.
- [53] Rodrigues JJ, Mehendale SM, Shepherd ME *et al.*: «Risk factors for HIV infection in people attending clinics for sexually transmitted diseases in India». *BMJ* 1995, 311:283-286.
- [54] Neogi D, Chakrabarti T, Bhattacharya N: «Prevalence of HIV-2 infection in Calcutta (India) with a special reference to blood donors». *12th World AIDS Conference*. Geneva, 1998 [Abstract 42130].
- [55] Grez M, Dietrich U, Balfe P *et al.*: «Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 and 2 (HIV-1 and HIV-2) mixed infections in India reveals a recent spread of HIV-1 and HIV-2 from a single ancestor for each of these viruses». *Journal of Virology* 1994, 68:2161-2168.
- [56] Larsen O, da Silva Z, Sandstrom A *et al.*: «Rapid spread of HIV-1 infection among adults in Guinea-Bissau: does previous HIV-2 infection offer protection?». *Submitted* 1998.
- [57] Pepin J, Dunn D, Gaye I *et al.*: «HIV-2 infection among prostitutes working in The Gambia: association with serological evidence of genital ulcer diseases and with generalized lymphadenopathy». *AIDS* 1991, 5:69-75.
- [58] Pepin J, Morgan G, Dunn D *et al.*: «HIV-2-induced immunosuppression among asymptomatic West African prostitutes: evidence that HIV-2 is pathogenic, but less so than HIV-1». *AIDS* 1991, 5:1165-1172.
- [59] Mabey DC, Tedder RS, Hughes AS *et al.*: «Human retroviral infections in The Gambia: prevalence and clinical features». *British Medical Journal* 1988, 296:83-86.
- [60] Pepin J, Quigley M, Todd J *et al.*: «Association between HIV-2 infection and genital ulcer diseases among male sexually transmitted disease patients in The Gambia». *AIDS* 1992, 6:489-493.
- [61] Pichard E, Guindo A, Grosette G, *et al.*: «L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au Mali». *Medecine Tropicale* 1988, 48:345-349.

- [62] Djomand G, Greenberg AE, Sassan-Morokro M *et al.*: «The epidemic of HIV/AIDS in Abidjan, Cote d'Ivoire: a review of data collected by Projet RETRO-CI from 1987 to 1993». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 1995, 10:358-365.
- [63] Greenberg A, Coulibaly IM, Kadio A *et al.*: «Trends in the HIV-1 and HIV-2 epidemics in Abidjan, Cote d'Ivoire: 11 years of HIV serosurveillance at Project RETRO-CI». *Xth International Conference on AIDS and STD in Africa*. Abidjan, 1997 [Abstract B.041].
- [64] Grant AD, Djomand G, Smets P *et al.*: «Profound immunosuppression across the spectrum of opportunistic disease among hospitalized HIV-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire». *AIDS* 1997, 11:1357-1364.
- [65] Djomand G, Greenberg AE, Sassan-Morokro M *et al.*: «The epidemic of HIV/AIDS in Abidjan, Cote d'Ivoire: a review of data collected by Projet RETRO-CI from 1987 to 1993». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 1995, 10:358-365.
- [66] Kanki PJ, Travers KU, Mboup S *et al.*: «Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1». *Lancet* 1994, 343:943-946.
- [67] Dia MC, M'Boup S, Traore I *et al.*: «10-year incidence trends of HIV-1 and HIV-2 in Senegal». *XI International Conference on AIDS*. Vancouver, 1996 [Abstract We.C.223].
- [68] Norrgren H, Andersson S, Naucier A, Dias F, Johansson I, Biberfeld G: «HIV-1, HIV-2, HTLV-I/II and *Treponema pallidum* infections: incidence, prevalence, and HIV-2-associated mortality in an occupational cohort in Guinea-Bissau». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 1995, 9:422-428.
- [69] Poulsen AG, Aaby P, Larsen O *et al.*: «9-year HIV-2-associated mortality in an urban community in Bissau, West Africa». *Lancet* 1997, 349:911-914.
- [70] Marlink R, Mboup S, Thior I *et al.*: «Incidence of disease after HIV-2 infection as compared to HIV-1 infection». *12th World AIDS Conference*. Geneva, 1998 [Abstract 13319].
- [71] De Cock KM, Adjorlolo G, Ekpini E *et al.*: «Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic» [a errata publicada aparece in JAMA 19 Jan 1994; 271(3): 196] [ver comentários]. *JAMA* 1993, 270:2083-2086.
- [72] Kanki PJ, De Cock KM: «Epidemiology and natural history of HIV-2». *AIDS* 1994, 8:S85-S93.
- [73] Anderson RM, May RM: «The population biology of the interaction between

HIV-1 and HIV-2: coexistence or competitive exclusion?». *AIDS* 1996, 10:1663-1673.

- [74] Killewo J, Nyamuryekunge K, Sandstrom A *et al.*: «Prevalence of HIV-1 infection in the Kagera region of Tanzania: a population-based study». *AIDS* 1990, 4:1081-1085.
- [75] Wawer MJ, Serwadda D, Musgrave SD, Konde-Lule JK, Musagara M, Sewankambo NK: «Dynamics of spread of HIV-1 infection in a rural district of Uganda». *BMJ* 1991, 303:1303-1306.
- [76] Wagner HU, Kamali A, Nunn AJ, Kengeya-Kayondo JF, Mulder DW: «General and HIV-1-associated morbidity in a rural Ugandan community». *AIDS* 1993, 7:1461-1467.
- [77] Aaby P, Ariyoshi K, Buckner M *et al.*: «Age of wife as a major determinant of male-to-female transmission of HIV-2 infection: a community study from rural West Africa». *AIDS* 1996, 10:1585-1590.
- [78] Sassan-Morokro M, Greenberg AE, Coulibaly IM *et al.*: «High rates of sexual contact with female sex workers, sexually transmitted diseases, and condom neglect among HIV-infected and uninfected men with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 1996, 11:183-187.
- [79] Gao F, Yue L, Sharp PM, Hahn BH: «Genetic typing of HIV-2 from a Senegalese/German heterosexual transmission». *AIDS Research & Human Retroviruses* 1993, 9:703-704.
- [80] Brucker G, Brun-Vezinet F, Rosenheim M, Rey MA, Katlama C, Gentilini: «HIV-2 infection in two homosexual men in France »[letter]. *Lancet* 1987, 1:223-
- [81] Marquart K-H, Muller HAG, Brede HD: «HIV-2 in West Germany». *AIDS* 1988, 2:141-141.
- [82] Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E *et al.*: «Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast» [ver comentários] [a errata publicada aparece in JAMA 16 Nov 1994; 272(19):1482]. *JAMA* 1994, 272:462-466.
- [83] Cavaco-Silva P, Taveira NC, Rosado L *et al.*: «Virological and molecular demonstration of human immunodeficiency virus type 2 vertical transmission». *Journal of Virology* 1998, 72:3418-3422.
- [84] Whittle H, Ariyoshi KA, Ngom PTN *et al.*: «A community based study of perinatal transmission of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia». *12th World AIDS Conference*. Geneva, 1998 [Abstract 23284].

- [85] Dufoort G, Courouce AM, Ancelle-Park R, Bletty O: «No clinical signs 14 years after HIV-2 transmission via blood transfusion» [letter]. *Lancet* 1988, 2:510-.
- [86] Mota-Miranda A, Gomes MH, Serrao MR *et al.*: «Long term nonprogressive HIV-2 infection». *XI International Conference on AIDS*. Vancouver, 1996 [Abstract We.C.3469].
- [87] Faye A, Burgard M, Crosnier H, Retbi JM, Blanche S: «Human immunodeficiency virus type 2 infection in children». *Journal of Pediatrics* 1997, 130:994-997.
- [88] Heredia A, Vallejo A, Soriano V *et al.*: «Genetic analysis of an HIV type 2 subtype B virus from a Spanish individual with AIDS». *AIDS Research & Human Retroviruses* 1997, 13:899-900.
- [89] Critchlow CW, Kiviat NB: «Detection of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 in the female genital tract: implications for the understanding of virus transmission». [Review] [73 refs]. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1997, 52 :315-324.
- [90] Sankale JL, Mboup S, Essex ME, Kanki PJ: «Genetic characterization of viral quasiespecies in blood and cervical secretions of HIV-1 and HIV-2 infected women». *12th World AIDS Conference*. Geneva, 1998 [Abstract 60652].
- [91] N'Gbichi JM, De Cock KM, Batter V *et al.*: «HIV status of female sex partners of men reactive to HIV-1, HIV- 2 or both viruses in Abidjan, Cote d'Ivoire». *AIDS* 1995, 9:951-954.
- [92] Abbott RC, NDour-Sarr A, Diouf A *et al.*: «Risk factors for HIV-1 and HIV- ? infection in pregnant women in Dakar, Senegal». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1994, 7:711-717.
- [93] Morgan G, Wilkins HA, Pepin J, Jobe O, Brewster D, Whittle H: «AIDS following mother-to-child transmission of HIV-2». *AIDS* 1990, 4:879-882.
- [94] Cavaco-Silva P, Taveira NC, Lourenco MH, Santos Ferreira MO, Daniels, RS: «Vertical transmission of HIV-2» [letter]. *Lancet* 1997, 349:177-178.
- [95] Andreasson PA, Dias F, Naucier A, Andersson S, Biberfeld G: «A prospective study of vertical transmission of HIV-2 in Bissau, Guinea-Bissau». *AIDS* 1993, 7:989-993.
- [96] Anonymous: «Comparison of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission in the French prospective cohort. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group». *Pediatric Infectious Disease Journal* 1994, 13:502-506.
- [97] Rosado L, Neves C, Bessa A *et al.*: «Survival among HIV-2 perinatally infected

- infants». *XI International Conference on AIDS*. Vancouver, 1996 [Abstract We.C.3436].
- [98] De Cock KM, Zadi F, Adjorlolo G *et al.*: «Retrospective study of maternal HIV-1 and HIV-2 infections and child survival in Abidjan, Cote d'Ivoire» [ver comentários]. *BMJ* 1994, 308:441-443.
- [99] Prazuck T, Yameogo JM, Heylinck B *et al.*: «Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 and dual infection: a cohort study in Banfora, Burkina Faso». *Pediatric Infectious Disease Journal* 1995, 14:940-947.
- [100] Matheron S, Courpottin C, Simon F *et al.*: «Vertical transmission of HIV-2» [letter]. *Lancet* 1990, 335:1103-1104.
- [101] Poulsen AG, Kvinesdal BB, Aaby P *et al.*: «Lack of evidence of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 2 in a sample of the general population in Bissau». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1992, 5:25-30.
- [102] Del Mistro A, Chotard J, Hall AJ, Whittle H, De Rossi A, Chieco-Bianchi L: «HIV-1 and HIV-2 seroprevalence rates in mother-child pairs living in The Gambia (West Africa)». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1992, 5:19-24.
- [103] Ekpini ER, Wiktor SZ, Satten GA *et al.*: «Late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire» [ver comentários]. *Lancet* 1997, 349:1054-1059.
- [104] Leroy V, Newell ML, Dabis F *et al.*: «International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection». *Lancet* 1998, 352:597-600.
- [105] Lucas SB, Peacock CS, Hounnou A *et al.*: «Disease in children infected with HIV in Abidjan, Cote d'Ivoire» [ver comentários]. *BMJ* 1996, 312:335-338.
- [106] Vetter KM, Djomand G, Zadi F *et al.*: «Clinical spectrum of human immunodeficiency virus disease in children in a west African city. Project RETRO-CI». *Pediatric Infectious Disease Journal* 1996, 15:438-442.
- [107] Ota M, O'Donovan D, Yamuah LK *et al.*: «Influence of maternal HIV-1 and HIV-2 on child survival in Gambia». *12th World AIDS Conference*. Geneva, 1998 [Abstract 12153].

Abstract

The first cases of HIV-2 infection were found in people from West Africa, the epicentre of HIV-2. HIV-2 already existed in West Africa in the mid-1960s and the virus has not spread much outside West Africa. The highest prevalence of HIV-2 infection has been found in Guinea-Bissau. The HIV-2 prevalence has been stable or declining, while HIV-1 has increased in the same population. These trends have been observed both in low-risk groups like pregnant women and in high-risk groups like Commercial Sexual Workers (CSW).

The age peak of HIV-2 prevalence is distinctly higher than that of HIV-1, with the highest prevalence in women being in age groups 35-45 years or 50-59 years, and in men around the age of 50.

All classical transmission routes are present for HIV-2, however mother-to-child transmission is a much rare event than in HIV-1: less than 5% vs 20-25%. The course of HIV-2 infection in children seems to be slower than that of HIV-1 infection with a lower mortality.

HIV-2 is less pathogenic, less transmissible, and less widespread than HIV-1.

In the next few years, clinical and epidemiological studies should provide more information on the question why HIV-2 is a commensal pathogen in some, and a virulent pathogen in others. Elucidating this question will enhance the understanding of protective immunity in HIV in general.

Idade da Esposa como Maior Determinante de Transmissão Conjugal da Infecção VIH-2

Um estudo comunitário de África Ocidental rural

*Peter Aaby, Koya Ariyoshi, Margie Buckner, Henrik Jensen, Neil
Berry, Andrew Wilkins, Dominique Richard, Olav Larsen,
Francisco Dias, Mads Melbye e Hilton Whittle*

Introdução

Estudos comunitários realizados na Guiné-Bissau concluíram que 30 a 40% dos cônjuges de indivíduos infectados de VIH-2 estavam também infectados [1, 2]. Estudos sobre factores de risco para a concordância serológica em infecção pelo VIH podem contribuir para uma melhor compreensão da transmissibilidade e das possibilidades de prevenção. Estudos anteriores de casais com infecção pelo VIH-1 sugeriram que a transmissão está relacionada com o estado de doença ou imuno-supressão no caso índice [3-9], relação sexual via ânus [5-9], relação sexual durante a menstruação [8], infecção genital na mulher [3, 7-9], frequência sexual e tempo de exposição [8, 9], e idade da mulher superior a 45 anos [8]. A prática do coito interrompido [3] e a utilização de preservativos [3, 6, 8, 9] foram protectivos.

Não foi efectuado nenhum estudo sobre os factores de risco para a concordância em infecção pelo VIH-2. Por isso, realizámos estudos sobre os factores para a seropositividade das esposas de homens infectados pelo VIH-2 e para maridos de mulheres infectadas pelo VIH-2 em conexão com um inquérito comunitário de infecção pelo VIH-2 nas zonas rurais da Guiné-Bissau. Não dispomos de nenhuma informação sobre quem infectou quem nos pares concordantes. Daí, ao medir a concordância serológica de esposas de homens infectados pelo VIH-2, a causalidade poderia de facto ser o contrário, ou ambos poderiam ter sido independentemente infectados. Assim sendo, através deste método só podem ser identificados potenciais factores de risco para a transmissibilidade.

Relatámos anteriormente da mesma comunidade que a mortalidade estava fortemente associada à carga pró-viral de VIH-2 [11]. Se a carga é também uma maior determinante de transmissibilidade, significaria que qualquer tratamento ou imunização que reduza a carga de vírus poderia ter um grande impacto sobre os efeitos negativos da infecção pelo VIH-2. Examinámos, portanto, se a carga pró-viral estava relacionada com a taxa de concordância serológica em casais infectados pelo VIH-2.

Materiais e Métodos

Área de estudo e população

A área de estudo situa-se na Região de Cacheu, a 80 km da capital, Bissau. A área consiste em dez tabancas dispersas nas matas, com uma população de 6.500 habitantes em 1990. As principais produções são arroz, óleo de palma e vinho de palma.

Muitos membros da comunidade são migrantes noutras partes da Guiné-Bissau ou no estrangeiro. Durante as estações secas de 1989-1991, 2.770 dos 3.775 adultos registados na comunidade foram rastreados para a infecção pelo VIH. O resto estava ausente, tendo viajado ou estando a viver temporariamente noutra sítio. Das 2.770 amostras testadas, 234 (8,5%) eram positivas a VIH, sendo VIH-2 (N=220), VIH-1 (N=4) ou VIH-2 mais VIH-1 (N=10) [1]. Entre janeiro e maio de 1991, os casos - indivíduos seropositivos ao VIH - e os controles foram convidados a participar num estudo caso-controle clínico e imunológico que foi descrito algures [12]. Aos indivíduos que estiveram ausentes durante os inquéritos de 1989-91 foi proposta a realização de testes outra vez na primavera de 1992; 266 foram testados, dos quais 15 (5,6%) eram VIH-2 positivos. Determinámos a carga viral somente dos indivíduos que tomaram parte no estudo imunológico em 1991 [11]. Os cônjuges foram considerados VIH-2 positivos se durante os inquéritos de 1989-91 ou de 1992 eram positivos.

Informação social

Dos recenseamentos efectuados em 1989-90 foi obtida informação sobre o estado civil actual, a idade, a faixa etária (isto é, o grupo etário), o número de filhos e o número de casamentos anteriores. As faixas etárias incluem os indivíduos nascidos durante um período de 4-5 anos. A pertença a faixas etárias permite escolher um ano aproximativo de nascimento, o que preferimos utilizar para todos os indivíduos, em vez de idades isoladas, que geralmente não são fidedignas. A duração do casamento actual foi estimado a partir da idade do primeiro filho comum. Para os 15% de casais que não tiveram filhos no seu

casamento actual, estimou-se que as mulheres casaram-se ou casaram-se de novo na mesma idade que outros casais considerados no estudo, ou seja uma idade média de vinte anos para os primeiros casamentos, de 31 anos para os segundos casamentos e de 41 anos para os terceiros e seguintes.

Muitas mulheres na área do estudo estiveram a trabalhar como trabalhadoras do sexo na capital (Bissau) ou nos países vizinhos (Senegal, Gâmbia). Tanto prostituições autodeclaradas, como mulheres assinaladas pelos assistentes como sendo trabalhadoras de sexo comercial, foram consideradas ter uma história de prostituição.

Métodos laboratoriais

Foram rastreados soros para a detecção de anticorpos de VIH nos laboratórios de MRC na Gâmbia, utilizando testes de VIH tipo-específicos chamados *competitive enzyme immunoassays* (EIA) e/ou *Western blots*. Células criopreservadas de 127 amostras seropositivas de VIH-2 estavam disponíveis para Reacção em Cadeia de Polimerase (PCR) qualitativa. Como foi previamente descrito, foram levadas a cabo amplificações qualitativas e quantitativas de PCR, e foram determinados subconjuntos de linfócitos com *flow* citómetro fluorescente [12]. Os dados sobre o subgrupo CD4 de 19 dos 127 indivíduos VIH-2 positivos foram rejeitados devido a dificuldades técnicas com a coloração das células [11]. Foram detectados anticorpos de sífilis utilizando o teste Microsph-TP (TPHA, Porton Cambridge) e o teste RPR de Becton Dickinson. Se ambos os testes eram positivos, foi diagnosticada sífilis activa; a sífilis latente ou tratada foi definida por um teste de TPHA positivo e um teste negativo de RPR.

Métodos estatísticos

Os métodos estatísticos convencionais assumem independência entre as observações e são inapropriados se, por exemplo, várias mulheres são casadas com o mesmo homem. O presente estudo foi complicado pelo facto de que muitos dos homens tinham várias mulheres representadas na análise. Assim, adaptámos um modelo linear generalizado que permite a dependência das observações via equações de estimativas generalizadas (GEE) [13].

Aprovação ética

Os estudos na Guiné-Bissau foram aprovados pelo Comité dos Laboratórios do *Medical Research Council* na Gâmbia e pelo Programa Nacional de Luta contra a SIDA na Guiné-Bissau.

Resultados

A proporção de cônjuges de indivíduos infectados pelo VIH-2 que foram também infectados pelo VIH-2, isto é, a razão de concordância, foi examinada nos cônjuges de 121 indivíduos infectados pelo VIH-2, 37 homens e 84 mulheres, que tinham a sua carga pró-viral determinada. Vinte e sete dos homens (73%) e 41 das mulheres (49%) tinham pelo menos um cônjuge que fora também submetido a um teste de despistagem da infecção pelo VIH. Os 27 homens infectados pelo VIH-2 tinham 52 esposas actuais, das quais 17 (33%) eram seropositivas pelo VIH-2; 15 homens tinham 1 esposa, 8 tinham 2 esposas, 2 tinham 3 esposas, 1 tinha 4 esposas e 1 tinha 11 esposas. As 41 mulheres

infectadas pelo VIH-2 eram casadas com 36 homens; em cinco famílias, duas mulheres infectadas pelo VIH-2 eram casadas com o mesmo marido. Nove (25%) dos 36 homens casados com mulheres VIH seropositivas eram eles próprios VIH-2 positivos.

Concordância serológica de esposas de homens seropositivos

As razões de concordância serológica são demonstradas para vários factores de base no quadro 1. Nas análises univariadas (quadro 2), a concordância foi significativamente associada à idade da mulher, à falta de diferença de idade entre os cônjuges, ao número de maridos anteriores, ao número de esposas actuais e anteriores, à história de prostituição e à carga pró-viral. A idade do marido, a duração do casamento actual, o número de filhos comuns, a percentagem de CD4 e a infecção de sífilis não foram significativamente associados à concordância. Estas tendências foram essencialmente as mesmas quando cônjuges com um passado de prostituição foram excluídos da análise (quadro 1). A idade da esposa e a prostituição foram factores importantes em todas as análises multivariadas, enquanto que a carga viral não foi significativa quando analisada com a idade da esposa no modelo (quadro 2). Nas análises que excluíam as trabalhadoras do sexo, os resultados permaneceram essencialmente os mesmos (não apresentados aqui).

Nas análises multivariadas, a idade da esposa e a carga pró-viral foram respectivamente utilizadas como variáveis discretas e contínuas para avaliar se existia o fenómeno de limiar na operação destes factores de risco. Para a carga pró-viral teve pouca importância se foi analisada como discreta ou contínua. Porém, para a idade da esposa, pareceu haver uma diferença significativa da

Quadro 1
Concordância serológica de VIH-2 em esposas de homens VIH-2 seropositivos
em relação a vários factores básicos e imunológicos
Guiné-Bissau, 1989-1991

Quine Dossu, 1987-1991						
	Razão de concordância (%)			Trabalhadoras do sexo excluídas		p-valor@
	Todos		p-valor			
<i>Idade da esposa (anos)</i>						
17-30	1/19	(5%)	0,001	0/16	(0%)	0,002
31-44	2/9	(22%)		1/7	(14%)	
45-79	14/24	(58%)		8/17	(47%)	
<i>Idade do marido (anos)</i>						
-45	4/17	(24%)	0,360	2/13	(15%)	0,199
46-65	6/20	(30%)		2/15	(13%)	
66-90	7/15	(47%)		5/12	(42%)	
<i>Casamentos da mulher</i>						
1	8/35	(23%)	0,030	5/30	(17%)	0,190
2-4	9/17	(53%)		4/10	(40%)	
<i>Somente primeiros casamentos, idade da mulher (anos)</i>						
17-24	0/6	(0%)	0,001	0/5	(0%)	0,012
25-34	0/13	(0%)		0/12	(0%)	
35-44	0/2	(0%)		0/2	(0%)	
45-54	6/12	(5%)		4/10	(40%)	
55-	2/2	(100%)		1/1	(100%)	
<i>Número total de mulheres do marido</i>						
1-3	5/28	(18%)	0,014	3/24	(13%)	0,120
4-14	12/24	(50%)		6/16	(38%)	

<i>Duração do casamento actual (anos)</i>					
0 a 6	3/17	(18%)		0/10	(0%)
7 a 20	7/18	(39%)		4/15	(27%)
21 a 37	7/17	(41%)	0,270	5/15	(33%)
<i>História de prostituição</i>					
Sim	8/12	(67%)			
Não	9/40	(23%)	0,011		
<i>Diferença de idade entre os cônjuges*</i>					
-10 a -1	5/9	(56%)		2/5	(40%)
0 a 9	4/10	(40%)		2/8	(25%)
10 a 19	7/21	(33%)		4/17	(24%)
20 a 47	1/12	(8%)	0,284	1/10	(10%)
<i>Número de filhos comuns</i>					
0	6/8	(75%)		2/4	(50%)
1-3	8/33	(24%)		4/25	(16%)
4-7	3/11	(27%)	0,027	3/11	(27%)
<i>Carga pró-viral no marido</i>					
1-19 cópias#	1/20	(5%)		1/19	(5%)
20-199 cópias	8/15	(53%)		4/9	(44%)
200+ cópias	8/17	(47%)	0,003	4/12	(33%)
<i>Percentagem de CD4 no marido</i>					
4-20	4/12	(33%)		3/10	(30%)
21-28	7/21	(33%)		4/17	(24%)
29-51	4/14	(29%)	0,950	2/11	(18%)
<i>Infecção de sífilis no marido</i>					
Activa	6/12	(50%)		4/9	(44%)
Latente	5/20	(25%)		3/16	(19%)
Ausente	6/20	(30%)	0,327	2/15	(13%)

* valores negativos significam que a mulher é a mais velha; # cópias pró-virais/10⁵ células; @ teste exacto de Fisher quando apropriado.

Quadro 2
Riscos relacionais estimados (95% limites de confiança)
da concordância serológica em esposas de homens VIH-2 seropositivos#
Guiné-Bissau, 1989-1991

	<i>Riscos relacionais (95% limites de confiança)</i>	
	<i>Todos</i>	<i>Trabalhadoras do sexo excluídas</i>
<i>Análises univariadas</i>		
Idade da mulher	5,12 (2,11-12,44)	8,68 (2,34-32,22)
Idade do marido	1,83 (0,82-4,06)	2,27 (0,67-7,66)
Casamentos da mulher	4,12 (1,11-15,30)	3,33 (0,92-12,5)
Nº de esposas do marido	4,81 (1,36-17,10)	4,55 (0,87-25,00)
Duração do casamento	1,73 (0,90-3,33)	2,45 (0,78-7,64)
Diferença de idade	0,47 (0,27-0,81)	0,60 (0,30-1,19)
Nº de filhos comuns	0,37 (0,12-1,20)	0,80 (0,20-3,26)
Prostituição	6,41 (1,62-25,41)	
Carga pró-viral no marido	3,16 (1,38-7,26)	2,60 (1,04-6,51)
% CD4 no marido	0,87 (0,36-2,11)	0,72 (0,23-2,31)
Sífilis no marido*	2,92 (0,57-14,92)	4,74 (0,69-32,76)
<i>Análises multivariadas</i>		
Modelo 1		
Idade da mulher	5,91 (2,53-13,84)	8,68 (2,34-32,22)
Prostituição	9,39 (1,68-52,46)	
Modelo 2		
Idade da mulher	3,97 (1,81-8,69)	6,38 (2,11-19,31)
Carga pró-viral no marido	2,59 (0,90-7,46)	1,98 (0,62-6,31)

Os riscos relacionais estimados para factores com três níveis, por exemplo idade da mulher, exprimem os riscos relacionais entre os níveis 1 e 2 e, similarmemente, entre os níveis 2 e 3, enquanto que os riscos relacionais entre os níveis 1 e 3 são os riscos relacionais estimados ao quadrado. O risco relacional entre mulheres de 17-30 anos e 45-79 anos é $5,12^2 = 26,21$.

* Activo versus latente ou sem sífilis.

idade no efeito, sendo a concordância maior nas mulheres com 45 anos ou mais (14/24) do que nas mulheres menores de 45 anos de idade (3/28), sendo o $OR=12,40$ (3,70-41,59). Num modelo que controla a duração do casamento actual, o efeito de idade da esposa aumentou, sendo o risco relacional de 23,72 (5,21-107,93).

Concordância serológica de homens casados com mulheres seropositivas

A razão de concordância serológica de homens com esposas infectadas pelo VIH-2 é apresentada no quadro 3. No caso de o marido ter duas esposas positivas, foi seleccionada aquela com carga pró-viral mais elevada. A concordância de VIH-2 nos homens não foi relacionada com qualquer factor de base, incluindo a idade da esposa, a prostituição no passado ou a carga pró-viral na mulher. Homens com duas esposas infectadas pelo VIH-2 eram mais susceptíveis de ser VIH-2 positivos (4/5) do que aqueles com apenas uma esposa infectada (5/31) (Teste exacto de Fisher, $p=0,015$).

Discussão

O presente estudo de concordância para VIH-2 sugere que a idade da esposa é uma determinante de maior importância para a transmissão homem-mulher. Como era de se esperar, uma história de trabalhadora do sexo foi igualmente associada à concordância. Contudo, isto parece mais reflectir o facto de estas mulheres terem sido infectadas fora do casamento actual e não pelos seus maridos. Nenhum outro factor de base se revelou

Quadro 3
Concordância serológica de maridos com VIH-2 de mulheres
seropositivas em relação a vários factores básicos e imunológicos
Guiné-Bissau, 1989-1991

	Razão de concordância		p-valor@
<i>Idade da mulher (anos)</i>			
25-44	3/11	(27%)	0,999
45-54	3/11	(27%)	
55-69	3/14	(21%)	
<i>Idade do marido (anos)</i>			
32-59	2/12	(17%)	0,092
60-69	6/12	(50%)	
70-90	1/12	(8%)	
<i>Casamentos da mulher</i>			
1	5/14	(36%)	0,267
2-4	4/22	(18%)	
<i>Número total de mulheres do marido</i>			
1-3	3/18	(17%)	0,443
4-14	6/18	(33%)	
<i>História de prostituição</i>			
Sim	4/16	(25%)	0,999
Não	5/20	(25%)	
<i>Duração do casamento actual (anos)</i>			
0 a 9	3/7	(43%)	0,308
10 a 9	1/11	(9%)	
20 a 48	5/18	(28%)	
<i>Diferença em idade dos cônjuges (anos)*</i>			
-13 a -1	2/8	(25%)	0,951
0 a 9	3/12	(25%)	
10 a 19	3/9	(33%)	
20 a 47	1/7	(14%)	
<i>Número de filhos comuns</i>			
0	3/6	(50%)	0,409
1-2	3/15	(20%)	
3-6	3/15	(20%)	
<i>Carga pró-viral na mulher</i>			
1-15 cópias#	2/12	(17%)	0,798
15-59 cópias	3/11	(27%)	
60-729 cópias	4/13	(31%)	

	Razão de concordância		p-valor@
Percentagem de CD4 na mulher			
17-27	3/9	(33%)	0,999
28-33	3/12	(25%)	
34-45	3/11	(27%)	
Infecção de sífilis na mulher			
Activa	3/6	(50%)	0,351
Latente	2/11	(18%)	
Ausente	4/19	(21%)	

Nota: No caso de o marido ter duas mulheres positivas, foi seleccionada aquela com a carga pró-viral mais elevada. Os resultados eram essencialmente os mesmos quando foi seleccionada a mulher com carga mais baixa.

* Valores negativos significam que a mulher é a mais velha.

Cópias pró-virais/10⁵ células.

@ Valor chi-quadrado ou teste exacto de Fisher quando apropriado.

significativo nas análises multivariadas. Embora a carga pró-viral mostrasse uma tendência de predição na análise univariada, já na análise multivariada não se manteve significativa. Estudos sobre a transmissão do VIH-1 tinham indicado que o estado da doença ou o grau de imuno-supressão eram determinantes importantes, e parece, portanto, que a carga de vírus é importante para a infectividade [3-9]. Estudos maiores serão necessários para demonstrar se a carga pró-viral é importante para a transmissão homem-mulher do VIH-2. Nenhum dos factores examinados no presente estudo estava associado com a probabilidade de os maridos de mulheres infectadas pelo VIH-2 serem concordantes serologicamente para a infecção pelo VIH-2.

Um grande problema nas análises sincrónicas de dados de concordância serológica é que os casais podem de facto não se terem infectado uns aos outros. De mais a mais, enquanto os modelos assumem a transmissão tanto de homem-mulher como de mulher-homem, em qualquer transmissão de casal concordante pode ter ocorrido o inverso, levando a uma redução da força da

associação. A única forma de controlar a «causalidade invertida» seria excluir as mulheres com alto risco de terem sido infectadas por outra pessoa que não os seus maridos, por exemplo trabalhadoras do sexo ou mulheres anteriormente casadas. Embora tal redução dos dados pudesse levar a uma diminuição da significação estatística, a idade da esposa manteve-se fortemente significativa quando trabalhadoras do sexo ou mulheres anteriormente casadas foram excluídas da análise.

No presente estudo, a associação entre a idade da esposa e a concordância não reflectiu apenas o tempo de exposição a um marido infectado, visto que a associação não se alterou quando a duração do casamento actual foi controlado na análise. A ausência de infecção nas esposas menores de 45 anos que só se casaram uma vez (quadro 1, «Somente primeiros casamentos») é notável, pois deveria deduzir-se que tanto a actividade sexual marital como a extramarital é mais alta nas mulheres jovens [14].

Existe a possibilidade de a prevalência nas mulheres mais velhas no presente estudo reflectir um efeito de coorte e não uma susceptibilidade relacionada com a idade, porquanto a transmissão poderia ter sido particularmente intensa nos anos sessenta, em conexão com a guerra colonial e a prostituição. No entanto, num estudo sobre a seroconversão de VIH-2 nas áreas urbanas de Bissau, observámos que a seroconversão é ainda comum nos anos noventa. Apoiando a ideia de susceptibilidade relacionada com a idade, a incidência era 5 vezes mais elevada nas mulheres com idade compreendida entre 45 e 64 anos do que nas mulheres menores de 45 anos de idade [15]. Há indicações de que este padrão é similar para HTLV-1; adultos mais jovens de ambos os sexos têm prevalências similares de infecção pelo HTLV-1 em Bissau [16], enquanto que mulheres maiores de 50 anos de idade

têm uma prevalência três vezes mais elevada do que os homens. Dados de uma coorte japonesa indicam também maior susceptibilidade ao HTLV-1 nas mulheres após os 50 anos de idade [17].

A importância da idade da esposa pode dever-se à alta susceptibilidade à infecção pelo VIH, devida a mudanças na imunidade da mucosa vaginal. Um estudo recente de vírus de imunodeficiência dos símios (VIS) sugere que a regulação hormonal da imunidade da mucosa vaginal pode ser muito importante para a susceptibilidade, visto que a infecção por via vaginal aumentou de 10% (1/10) para 78% (14/18) quando aos macacos foram feitos implantes de progesterona [19]. Daí, a alteração do equilíbrio hormonal aquando da menopausa pode enfraquecer a camada epitelial vaginal, provocando um incremento da susceptibilidade à infecção pelo VIH.

Estudos epidemiológicos sobre o VIH-2 têm demonstrado várias diferenças marcantes com a epidemiologia da infecção pelo VIH-1; a mais notável é a baixa incidência da transmissão vertical [20], e o aumento tardio na prevalência da infecção entre os 30 e 50 anos de idade [1, 2]. Estas características podem estar relacionadas com a transmissão tardia de homens para mulheres. Se as mulheres são infectadas tardiamente no período fértil, a probabilidade de a infecção pelo VIH-2 ter progredido suficientemente para que a transmissão vertical possa ocorrer é obviamente mais baixa. A baixa frequência da infecção de VIH-2 antes dos 30 anos de idade pode não ser resultado de as mulheres mais jovens terem relações sexuais principalmente com homens mais jovens que são também não infectados. Isto é claramente indicado pelos presentes dados, tendo em conta que nenhuma das mulheres menores de 45 anos de idade, casadas pela primeira vez com um homem VIH-2 positivo, eram VIH-2 positivas. Daí que a carac-

terística da incidência e da prevalência do VIH-2 pode reflectir diferenças na susceptibilidade relacionadas com a idade e não diferenças em características ou práticas sexuais.

Dada a limitada dimensão do estudo, ele deve ser interpretado com cuidado; vários outros factores poderiam ser importantes em estudos maiores. Porém, pode ser importante continuar a investigar esta característica da susceptibilidade relacionada com a idade, por ser capaz de dar soluções em termos de intervenções. Se os níveis decrescentes de CTL são responsáveis por isso, a actividade do CTL pode ser provavelmente reforçada pela vacinação. Se a hipotética alteração hormonal do epitélio vaginal é o maior factor de aumento da susceptibilidade, as mulheres que vivem com um marido infectado poderiam receber um suplemento de estrogénio após a menopausa. Uma vez que as intervenções convencionais tais como a utilização de preservativos nos casais estáveis provou ser difícil nos países em desenvolvimento, outras intervenções que possam reforçar a imunidade vaginal poderão assim ser importantes.

Referências

- [1] Wilkins A, Ricard D, Todd J, Whittle H, Dias F, da Silva AP. «The epidemiology of HIV infection in a rural area of Guinea-Bissau». *AIDS* 1993; 7:1119-1122.
- [2] Poulsen AG, Kvinesdal B, Aaby P, *et al.* «Prevalence of and mortality from Human Immunodeficiency Virus Type 2 in Bissau, West Africa». *Lancet* 1989; 1:827-831.
- [3] de Vincenzi I, for the European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. «A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners». *N Engl J Med* 1994; 331:341-6.
- [4] O'Brien TR, Busch MP, Donegan E, *et al.* «Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 from transfusion recipients to their sex partners». *J AIDS* 1994; 7:705-710.
- [5] Nicolosi A, Musicco M, Saracco A, Lazzarin A, for the Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. «Risk factors for woman-to-man sexual transmission of the human immunodeficiency virus». *J AIDS* 1994; 7:296-300.
- [6] Saracco A, Musicco M, Nicolosi A, *et al.* «Man-to-woman sexual transmission of HIV: longitudinal study of 343 steady partners of infected men». *J AIDS* 1993; 6:497-502.
- [7] Seidlin M, Vogler M, Lee A, Lee YS, Dubin N. «Heterosexual transmission of HIV in a cohort of couples in New York City». *AIDS* 1993; 7:1247-54
- [8] European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. «Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples». *BMJ* 1992; 304:809-13.
- [9] Lazzarin A, Saracco A, Musicco M, Nicolosi A. «Man-to-woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behavior, man's infectiousness, and woman's susceptibility». Italian study group on HIV heterosexual transmission. *Arch Intern Med* 1991; 151:2411-6.
- [10] N'Gbichi JM, De Cock KM, Batter V, *et al.* «HIV status of female sex partners of men reactive to HIV-1, HIV-2 or both viruses in Abidjan, Côte d'Ivoire». *AIDS* 1995; 9:951-4.

- [11] Ariyoshi K, Berry N, Wilkins A, *et al.* «A community-based study of Human Immunodeficiency Virus Type 2 provirus load in a rural village in West Africa». *JID* 1996; 173:245-8.
- [12] Ricard D, Wilkins A, Ngom PT, *et al.* «The effects of HIV-2 infection in a rural area of Guinea-Bissau». *AIDS* 1994; 8:977-82.
- [13] Liang KY, Zeger SL. «Longitudinal data analysis using generalized linear models». *Biometrika* 1986; 73:13-22.
- [14] Høgsborg M, Aaby P. «Sexual relations, use of condoms and perceptions of AIDS in an urban area of Guinea-Bissau with a high prevalence of HIV-2». In T. Dyson (ed.): *Sexual behaviour and networking: Anthropological and socio-cultural studies on the transmission of HIV*. Liege: Ordina, 1992, pp 203-232.
- [15] Poulsen AG, Aaby P, Gottschau A, *et al.* «HIV-2 infection in Bissau, West Africa, 1987-1989: Incidence, prevalences and routes of transmission». *J AIDS* 1993; 6:941-8.
- [16] Norrgren H, Andersson S, Naucér A, *et al.* «HIV-1, HIV-2, HTLV-I/II and *Treponema pallidum* infections: Incidence, prevalence, and HIV-2 associated mortality in an occupational cohort in Guinea-Bissau.» *J AIDS & HR* 1995; 9:422-8.
- [17] Stuver SO, Tachibana N, Okayama A, *et al.* «Heterosexual transmission of Human T Cell Leukemia/Lymphoma Virus Type I among married couples in Southwestern Japan: An initial report from the Miyazaki Cohort study». *J Inf Dis* 1993; 167:57-65.
- [18] Rowland-Jones S, Sutton J, Ariyoshi K, *et al.* «HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women». *Nature Med* 1995; 1:59-64.
- [19] Cohen J. «Money study prompts high-level public health response». *Science* 1996; 272:805.
- [20] Poulsen AG, Kvinesdal B, Aaby P, *et al.* «Lack of evidence of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 2». *J AIDS* 1992; 5:25-30.

Abstract

Since we have found that the proviral load of HIV Type 2 predicts the severity of infection, we examined whether pro-viral load was also important for transmission between spouses. The risk of the spouse being infected was examined in the 68 subjects who had a spouse of known HIV status.

Twenty-seven HIV-2 infected men had 52 current wives of whom 17 (33%) were HIV-2 seropositive. Forty-one HIV-2 infected women had 36 current husbands of known HIV serological status; 9 (25%) were positive. The only significant predictor of concordance in multivariate analyses when wives with a history of prostitution were excluded was an age of 45 years or over (OR=8.68 (95% confidence interval: 2.34-32.22)). This tendency was not explained by the length of current marriage. Although husbands with a high pro-viral load were more like to have concordant spouses than those with a low proviral load (<20 copies/105 CD4 cells) this association was not statistically significant (OR=2.59 (0.90-7.46)). Among spouses of HIV-2 infected women none of the examined factors predicted whether the husband was HIV-2 infected. In conclusion, women appear more susceptible to HIV-2 infection after 40-45 years of age. The apparent change in susceptibility may be a major reason for the distinctive age-pattern of HIV-2 infection observed in West Africa.

Declínio da Prevalência e da Incidência do VIH-2 em Homens num Estudo Comunitário da Guiné-Bissau

*Olav Larsen, Zacarias da Silva, Anita Sandström, Per K.
Andersen, Sören Andersson, Anne-Grethe Poulsen, Mads Melbye,
Francisco Dias, Anders Nauckler e Peter Aaby*

Introdução

Existem evidências de que as infecções pelo VIH-2 existiam na África Ocidental desde os anos sessenta [1]. Desde que o vírus de VIH-2 foi pela primeira vez isolado em pacientes da Guiné-Bissau e de Cabo Verde em 1986 [2], as mais altas prevalências em estudos transversais em adultos (8-10%) foram relatadas da Guiné-Bissau [3-5]. As vias de transmissão e sintomatologia são similares à infecção pelo VIH-1 [6-13]; no entanto, dados disponíveis indicam que o VIH-2 tem um potencial patogénico relativamente baixo. Alterações temporais insignificantes nas prevalências de VIH-2 [3, 4, 14, 15], aumentando gradualmente as prevalências até aos 50-60 anos de idade [3-5, 8, 14] e baixas taxas de trans-missão vertical sustentam que o VIH-2 tem uma característica de propagação menos agressiva do que o VIH-1. Ademais, indivíduos infectados pelo VIH-2 têm muito poucos sintomas clínicos relacionados com VIH, taxas mais baixas de

progressão à SIDA [16-19], menos diminuição da contagem de CD4 [16, 17, 20, 21], bem como baixa taxa de mortalidade [4, 22-25]. As descobertas sustentam que o VIH-2 pode ter sido endémico na África Ocidental durante um período prolongado. Na Guiné-Bissau isto contrasta com a infecção pelo VIH-1, que era quase inexistente até fins de 1989 [3, 4].

Entre 1985 e 1992, Kanki *et al.* observaram uma incidência do VIH-2 de 1,1/100 pao no seio de jovens trabalhadoras do sexo maiores de 20 anos em Dakar, Senegal [15]. Em Bissau, Guiné-Bissau, observou-se uma incidência de 1,0/100 pao entre 1987 e 1989 [4] num estudo comunitário de indivíduos maiores de 15 anos de idade, e um estudo de coorte de agentes de polícia indicou uma incidência de 1,6/100 pao de 1990 a 1992 [26]. Seguimos uma população urbana em Bissau com quatro inquéritos serológicos entre 1987 e 1996. Os padrões de incidência específica relacionada com idade-sexo sugerem que grandes alterações estão a ocorrer, com a infecção pelo VIH-2 aparentemente a diminuir nos homens.

Materiais e Métodos

Antecedentes

Em 1987 todos os indivíduos que viviam em 100 casas aleatoriamente seleccionadas em três zonas urbanas periféricas de Bissau – Bandim 1, Bandim 2 e Belém – foram testados para a detecção de anticorpos contra o VIH-1 e o VIH-2 [3]. O objectivo era investigar as prevalências do VIH-1 e as do VIH-2, recentemente descoberto, e estudar a propagação das duas infecções [2]. Inquéritos posteriores foram realizados em 1989 [4] e 1992 [23],

ambos incluindo igualmente recém-chegados às 100 casas, assim como indivíduos que mudaram da sua casa inicial, mas que permaneceram na área de estudo. Em 1987, 95 das casas seleccionadas eram habitadas. Até 1989, 2 casas ruíram, deixando 93 casas a serem seguidas. Até 1996, 92 das 100 casas anteriormente seleccionadas em 1987 eram ainda habitadas; uma casa foi transformada em hotel.

Inquérito serológico de VIH

Com base num recenseamento actualizado de 1994-95, realizámos um inquérito sobre o VIH de março de 1995 a dezembro de 1996, abrangendo todos os indivíduos maiores de 15 anos de idade que viviam numa amostra aleatória de 212 casas (amostra de 1996) em Bandim 1, Bandim 2 e Belém. No recenseamento destas casas realizado em 1994-95 foi registado um total de 1965 pessoas, das quais 936 homens e 1029 mulheres (quadro 1). Devido ao atraso verificado no inquérito serológico seguinte, 10,0 % tinham migrado permanentemente, 0,6 morreram e 0, 4% não puderam ser re-identificados.

Para estimar a taxa de incidência do VIH-2 entre 1987 e 1996 realizámos também um novo inquérito serológico de indivíduos maiores de 15 anos de idade a partir das 92 casas anteriormente seleccionadas em 1987 (amostra de 1987). Antes do início do inquérito foram organizadas reuniões para informação na área de estudo durante as quais foram explicados e discutidos os objectivos e as implicações do estudo. Os indivíduos que deram o seu consentimento verbal para participar e que eram capazes de compreender a informação transmitida foram entrevistados utilizando um questionário estruturado focalizado sobre factores

Quadro 1
Participação e razões para a não participação no inquérito serológico de VIH em Bissau, 1996

	<i>M</i>		<i>F</i>		<i>M+F</i>		<i>M</i>		<i>F</i>		<i>M+F</i>	
	<i>Nº</i>	(%)	<i>Nº</i>	(%)	<i>Nº</i>	(%)	<i>Nº</i>	(%)	<i>Nº</i>	(%)	<i>Nº</i>	(%)
Perdas de seguimento entre os recenseamentos de 1994/95 e a primeira visita	<i>Amostra de 1987 (92 casas)</i>						<i>Amostra de 1996 (212 casas)</i>					
Registados no recenseamento	514	(100,0)	553	(100,0)	1067	(100,0)	936	(100,0)	1029	(100,0)	1965	(100,0)
Migração permanente	52	(10,1)	49	(8,9)	101	(9,5)	95	(10,2)	101	(9,8)	196	(10,0)
Óbitos	3	(0,6)	5	(0,9)	8	(0,7)	10	(1,1)	2	(0,2)	12	(0,6)
Identidade desconhecida	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	6	(0,6)	3	(0,3)	9	(0,4)
Vivendo em casas registadas na primeira visita	459	(89,3)	499	(90,2)	958	(89,8)	825	(88,1)	923	(89,7)	1748	(89,0)
Participação de indivíduos vivendo em casas registadas na primeira visita												
Vivendo em casas registadas na primeira visita	459	(100,0)	499	(100,0)	958	(100,0)	825	(100,0)	923	(100,0)	1748	(100,0)
Recusado teste de VIH e entrevista	9	(2,0)	13	(2,6)	22	(2,3)	35	(4,2)	23	(2,5)	58	(3,3)
Recusado teste de VIH	8	(1,7)	9	(1,8)	17	(1,8)	22	(2,7)	17	(1,9)	39	(2,2)
Sangue insuficiente para teste de VIH	0	(0,0)	4	(0,8)	4	(0,4)	2	(0,2)	5	(0,5)	7	(0,4)
Teste de VIH inconclusivo	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,1)	1	(<0,1)
Ausente devido a escola, trabalho ou viagem	79	(17,2)	40	(8,0)	119	(12,4)	103	(12,5)	35	(3,8)	138	(7,9)
Plena participação (teste de VIH e entrevista)	363	(79,1)	433	(86,8)	796	(83,1)	663	(80,4)	842	(91,2)	1505	(86,1)

de risco demográficos e comportamentais básicos para a infecção pelo VIH; foi tirada uma amostra capilar de sangue do dedo de 0,5 ml. A todos os participantes foi oferecido livre acesso a consultas médicas e aconselhamento sobre o VIH no centro de saúde local por um médico associado ao estudo.

Métodos estatísticos

Riscos relativos (RR) com 95% de intervalos de confiança (IC) e p-valores foram calculados utilizando o software estatístico Epi Info (OMS, Genebra, Suíça).

Para estimar as incidências em períodos específicos, o período geral foi dividido num período cedo (janeiro de 1987 a junho de 1991) e um período tardio (julho de 1991 a dezembro de 1996). Os dois períodos calendários tinham aproximadamente tempos de observação similares, tanto para os homens como para as mulheres. Dependendo das datas do primeiro e do último teste de VIH, o tempo de observação de qualquer indivíduo singular contribuiu para um ou ambos os períodos calendários. Para o cálculo de incidências de VIH-2 específicas por idade, utilizámos a idade no início dos períodos calendários. Tal como em análises anteriores, a idade foi classificada como 15-44 anos e 45-88 anos.

Estratégia de teste serológico

Os testes serológicos foram efectuados no Laboratório Nacional de Saúde Pública (LNSP) em Bissau, em colaboração com o Instituto Sueco de Controle de Doenças Infecciosas de Estocolmo. Reacções singulares de VIH-1 foram consideradas VIH-2 negativo, enquanto reacções duplas de VIH-1/2 foram consideradas VIH-2 positivo.

Ética

O estudo foi aprovado pelo Ministério da Saúde Pública (MINSAP) da Guiné-Bissau e pelo Comité Central de Ética Científica de Dinamarca.

Resultados

Participação no inquérito de 1996

As taxas de participação e os motivos para a não participação figuram no quadro 1. Do total de indivíduos que viviam nas casas seleccionadas durante a primeira visita, 85,0% deu sangue suficiente para serologia de VIH. A idade média nos indivíduos testados foi de 30,6 anos, dos 15 aos 88 anos, sendo de um ano menos nas mulheres (30,2 anos) do que nos homens (31,2 anos). Não houve grandes diferenças nas taxas de participação entre a antiga amostra de 1987 (83,1%) e a nova amostra de 1996 (86,1%), mas ela foi claramente mais elevada entre as mulheres (89,7%) do que entre os homens (79,9%).

Prevalências do VIH

Em 1996, um total de 5,9% de indivíduos (89/1505) da nova amostra de casas eram VIH-2 seropositivos; 1,3% (20/1505) eram VIH-1 seropositivos, enquanto 0,9% (13/1505) eram seropositivos tanto de VIH-1 como de VIH-2 (quadro 2). Incluindo as reacções duplas, a prevalência total do VIH-2 foi de 6,8% (102/1505). A prevalência do VIH-2 foi consideravelmente mais baixa nos homens (4,7%) do que nas mulheres (8,4%) (RR controlado por idade=0,51; 95%IC=0,34-0,76) (quadro 3).

Quadro 2
Resultados do teste serológico do inquérito de VIH em 1996

	<i>Amostra de 1987 (92 casas)</i>						<i>Amostra de 1996 (212 casas)</i>					
	<i>Homem</i>		<i>Mulher</i>		<i>Total</i>		<i>Homem</i>		<i>Mulher</i>		<i>Total</i>	
	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>
VIH-1 positivo	4	(1,1)	8	(1,8)	12	(1,5)	9	(1,3)	11	(1,3)	20	(1,3)
VIH-2 positivo	21	(5,8)	38	(8,8)	59	(7,4)	25	(3,8)	64	(7,6)	89	(5,9)
VIH-1+2 positivo	3	(0,8)	6	(1,4)	9	(1,1)	6	(0,9)	7	(0,8)	13	(0,9)
VIH negativo	355	(92,3)	381	(88,0)	716	(90,0)	623	(94,0)	760	(90,3)	1383	(91,9)
Total	363	(100,0)	433	(100,0)	796	(100,0)	663	(100,0)	842	(100,0)	1505	(100,0)

Quadro 3

Prevalência do VIH-2 e factores de risco associados nos dois inquéritos serológicos realizados em 1987 e 1996

Factores de risco	1987: Amostra original de 95 casas				1996: Nova amostra de 209 casas				Comparação de 1987 e 1996			
	Nº	%	Risco Relativo	95% Intervalo de confiança	Nº	%	Risco Relativo	95% Intervalo de confiança	Nº	%	Risco Relativo	95% Intervalo de confiança
Mulher	31/353	8,8	1		71/842	8,4	1					
Homem	27/296	9,1	0,99§	0,61-1,61	31/663	4,7	0,51§	0,34 - 0,76□				
Homem: idade jovem	15/243	6,2	1		22/557	3,9	1					
Homem: idade velha	12/53	22,6	3,67	1,82-7,38□	9/106	8,5	2,15	1,02 - 4,54				
Mulher: idade jovem	21/297	7,1	1		51/734	6,9	1					
Mulher: idade velha	10/56	17,9	2,53	1,26- 5,07□	20/108	18,5	2,67	1,66 - 4,29□				
Mulher: idade velha	10/56	17,9	1		20/108	18,5	1					
Homem: idade velha	12/53	22,6	1,27	0,60-2,69	9/106	8,5	0,46	0,22 - 0,96□				
1987: Homem									27/296	9,1	1	
1996: Homem									31/663	4,7	0,50§	0,31-0,83□
1987: Mulher									31/353	8,8	1	
1996: Mulher									71/842	8,4	1,00§	0,67-1,48
1987: Homen e Mulher									58/649	8,9	1	
1996: Homem e Mulher									102/1505	6,8	0,76#	0,56-1,03

#: Controlado por idade (grupos de 10 anos) e sexo

§: Controlado por idade (grupos de 10 anos)

□: p-valor <0,05

Alterações na prevalência do VIH-2 de 1987 a 1996

As prevalências do VIH-2 em 1987 e em 1996 são apresentadas na figura 1, e os resultados da análise das diferenças específicas por idade e sexo entre os dois inquéritos são apresentados no quadro 3. Observámos uma diminuição geral na prevalência do VIH-2: de 8,9% em 1987 [3] para 6,8% em 1996, com um RR de 0,76 (95%IC=0,56-1,03). A alteração foi exclusivamente devida a um declínio na prevalência do VIH-2 entre os homens, que passou de 9,1% para 4,7% (RR=0,50; 95%IC=0,31-0,83), enquanto que a prevalência do VIH-2 nas mulheres manteve-se inalterada: 8,4% em 1996, comparada com 8,8% em 1987 (RR=1,00; 95%IC=0,67-1,48). Enquanto que as prevalências do VIH-2 nos homens e nas mulheres eram idênticas em 1987, elas tornaram-se notavelmente diferentes em 1996, com um risco relativo homem/mulher de 0,51 (95%IC=0,34-0,76) (quadro 3).

Tanto em 1987 como em 1996 a prevalência do VIH-2 foi consideravelmente mais alta nos idosos (>45 anos) do que nos jovens (<45 anos). No entanto, houve tendências claramente diferentes nas prevalências de homens e mulheres de 1987 a 1996, especialmente em indivíduos mais velhos. Nos homens mais velhos, a prevalência de VIH-2 diminuiu em 62% (RR=0,38; 95%IC=0,17-0,83). Entre as mulheres, a prevalência do VIH-2 não se alterou (RR=1,04; 95%IC=0,52-2,06). Consequentemente, a razão da prevalência homem/mulher nas pessoas mais velhas diminuiu de 1,27 (95%IC=0,60-2,69) em 1987 para 0,46 (95%IC=0,22-0,96) em 1996. Nos homens jovens (<45 anos de idade), verificou-se uma ligeira diminuição na prevalência do VIH-2, passando de 6,2% em 1987 para 4,0% em 1996 (RR=0,64;

95%IC=0,34-1,21). A prevalência nas mulheres jovens permaneceu inalterada (7,1% em 1987; 7,0% em 1996). A proporção da prevalência homem/mulher neste grupo etário diminuiu de 0,87 (95%IC=0,46-1,66) para 0,57 (95%IC=0,35-0,93).

Incidência do VIH-2

Na análise de incidência, 668 indivíduos (279 homens e 389 mulheres) cumpriram os critérios de inclusão, contribuindo assim com um total de 3747 pessoas/anos. Foram identificados vinte seroconversões ao VIH-2, 5 homens e 15 mulheres. O quadro 4 mostra as incidências específicas por sexo e idade em diferentes períodos calendários. A incidência global do VIH-2 foi de 0,54/100 PA, sendo mais baixa nos homens (0,31/100 PA) do que nas mulheres (0,72/100 PA), embora não estatisticamente diferente (RR=0,43; 95%IC=0,16-1,19).

Como é indicado no quadro 4, entre o primeiro e o segundo período houve um declínio significativo da incidência nos homens, passando de 0,66/100 PA para 0,00/100 PA ($p=0,05$). Nas mulheres, a tendência pouco crescente de 0,59/100 PA para 0,85/100 não foi significativa. Ademais, a tendência no tempo foi significativamente diferente nos homens e nas mulheres ($p=0,03$), a razão homem/mulher de seroconversão alterando-se de 1,12 (95%IC=0,29-4,24) no primeiro período para 0,00 (95%IC=0,00-1,05) no segundo.

No presente estudo, a incidência do VIH-2 foi significativamente mais alta nas mulheres maiores de 44 anos (1,77/100 PA) do que nas mulheres menores de 45 anos (0,55/100 PA) ($p=0,05$), enquanto que não houve nenhum efeito da idade nos homens.

Quadro 4
Incidência do VIH-2 por 100 pessoas-anos de observação (pao) entre 1987 e 1996

	<i>Incidência VIH-2 /100 pao (erro)</i>			<i>Teste de razão de verossimilhança (1 df)</i>			<i>Taxa de incidência homem/mulher (95% de intervalo de confiança)</i>
	<i>Homem</i>	<i>Mulher</i>	<i>Total</i>	<i>Homem</i>	<i>Mulher</i>	<i>Total</i>	
Período total (Jan. 87 - Dez. 96)	0,31 (0,14) pao=1628,4	0,72 (0,19) pao=2118,4	0,54 (0,12) pao=3746,8				0,43 (0,16 - 1,19)
Período precoce (Jan. 87 - Jun. 91)	0,66 (0,35) pao=787,1	0,59 (0,25) pao=1068,6	0,57 (0,19) pao=1855,7	3,77□ (p=0,05)	0,11□ (p>0,05)	0,22□ (p>0,05)	1,12 (0,29 - 4,24)
Período tardio (Jul. 91 - Dez. 96)	0,00 (0,33) pao=841,3	0,85 (0,30) pao=1049,8	0,51 (0,18) pao=1891,1				0,00 (0,00 - 1,05)
Idade jovem (15-44 anos)	0,30 (0,15) pao=1370,6	0,55 (0,18) pao=1850,4	0,44 (0,12) pao=3221,0	0,04# (p>0,05)	3,85# (p=0,05)	2,93# (p>0,05)	0,54 (0,17 - 1,74)
Idade velha (45 anos ou mais)	0,37 (0,38) pao=257,8	1,77 (0,82) pao=268,0	1,08 (0,46) pao=225,8				0,21 (0,02 - 1,91)

□: Período/ precoce-tardio

#: Idade jovem/velha

Discussão

O estudo comunitário de Bandim e Belém foi a primeira coorte de VIH-2 de toda a população a ser estabelecida e tem sido seguida mais tempo do que qualquer outro grupo comparável. Inequivocamente, não houve nenhum sinal de continuação da progressão da epidemia do VIH-2. Aparentemente a infecção pelo VIH-2 está a retroceder. Verificámos um declínio marcante da prevalência do VIH-2 nos homens quando comparámos as amostras comunitárias independentes de 1987 e 1996, enquanto que o nível nas mulheres permaneceu inalterado. Os dados de incidência sustentaram o mesmo padrão; durante os dez anos de seguimento houve uma queda da incidência nos homens, enquanto que não houve alteração real nas mulheres.

A população de Bandim-Belém é muito móvel. Existem muitas casas com múltiplas famílias, sendo 3 o número médio por casa. Geralmente o proprietário da casa permanece nela, mas as outras famílias ficam por curtos períodos de tempo. Consequentemente, verifica-se uma mudança constante na população em qualquer casa específica. Deve-se notar que a prevalência em 1996 também declinou nas casas da amostra original de 1987. Daí, é possível que os padrões de habitação se tenham alterado e que os habitantes de 1996 sejam susceptíveis de serem imigrantes recentes de zonas rurais com baixa prevalência do VIH-2. Enquanto a migração para a cidade pode ter desempenhado um papel em diluir a prevalência do VIH-2, isto não parece ser uma explicação plausível da tendência geral, porque a prevalência não baixou nas mulheres. No caso dos homens não houve associação entre o tempo de residência em Bissau e o risco de ser VIH-2 positivo (dados não apresentados). Verificou-se ainda que houve

uma queda importante da incidência nos homens, consistente com a prevalência em declínio.

Há pouca evidência de que a alta mortalidade entre os homens mais velhos infectados pelo VIH-2 possa ter causado a notável redução da prevalência do VIH-2 de 1987 a 1996 neste grupo. A mortalidade pelo VIH-2 parece ser relativamente baixa, sobretudo no grupo de idade mais avançada, onde as taxas globais de mortalidade se mostraram apenas marginalmente mais elevadas nos indivíduos infectados pelo VIH-2 do que em indivíduos não infectados [23, 25]. Outrossim, não é plausível que uma elevada mortalidade devido à infecção pelo VIH-2 tenha reduzido as prevalências do VIH-2 nos homens mais velhos e não em mulheres mais velhas.

Por não ser evidente nenhum viés de selecção que explique o padrão, o declínio na prevalência do VIH-2 pode reflectir uma verdadeira redução da incidência do VIH-2 nos homens. Estudos de outras zonas da Guiné-Bissau mostraram mais elevadas prevalências do VIH-2 nas mulheres do que nos homens [5, 29, 30], mas não houve nenhum outro estudo a longo prazo capaz de examinar as tendências no tempo em termos de prevalências de VIH-2 específicas ao sexo.

Porquê é que a prevalência do VIH-2 está a diminuir no seio dos homens e permanece estável nas mulheres é uma pergunta importante. Anteriormente as transfusões sanguíneas eram um importante factor de risco em Bissau [3], enquanto que aproximadamente 18-20% dos dadores poderiam ter sido infectados pelo VIH-2 (dados não publicados dos autores). As transfusões em Bissau foram controladas para anticorpos de VIH desde 1987 e isto podia ter tido um impacto sobre os níveis de transmissão do VIH-2 na cidade de Bissau. No inquérito de 1996,

as transfusões já não constituíam um factor de risco ($RR=1,39$ ($0,71-2,70$)). Em 1996, 66 indivíduos tinham uma história de transfusão sanguínea. Entre as pessoas que tinham recebido a sua primeira transfusão após 1987, a prevalência do VIH-2 foi de 4,5% (1/22), comparada com 15,9% (7/44) entre as que tiveram a sua primeira transfusão antes ou em 1987. A alteração foi idêntica para homens e mulheres. Como o declínio do VIH-2 foi observado somente nos homens e não nas mulheres, outros factores devem estar também envolvidos.

Com as mudanças sociais ocorridas na Guiné-Bissau nas últimas duas décadas, é provável que tenham acontecido mudanças na transmissão sexual do VIH-2. As tendências observadas neste estudo podem ter sido resultado da diminuição do risco durante os contactos sexuais nos homens, ou de um risco relativamente crescente nas mulheres, compensando o desaparecimento da infecção associada à transfusão. A introdução de práticas sexuais seguras não parece ter desempenhado um grande papel. O aumento da prevalência do VIH-1, de 0% em 1987 para mais do que 2% em 1996 (quadro 2), foi similar nos homens e nas mulheres. Outrossim, uma história de sintomas ligados às DST (corrimento genital) foi significativamente³ associada à infecção pelo VIH-2 em jovens de idade compreendida entre os 15 e os 30 anos de idade ($RR=2,28$ ($IC=1,0-5,18$)). Sendo o VIH-2 relativamente menos patogénico em comparação com o VIH-1, a sua transmissão sexual pode depender da presença de outras doenças sexualmente transmissíveis. Demonstrámos previamente um baixo grau de concordância em casais com pelo menos um parceiro infectado pelo VIH-2 [3, 30], e também entre casais seguidos no tempo. Nos anos 60 e 70, a administração colonial portuguesa perdeu gradualmente controle sobre a Guiné-Bissau,

e a tropa colonial, que integrava militares guineenses, confinou-se nos centros urbanos. Por outro lado, houve uma concentração da população nas cidades. Assim, a capital aumentou de 25.000 habitantes em 1960 para 104.000 em 1979. Daí, é provável que um alto nível de prostituição durante aquele período tenha facilitado a transmissão mulher-homem nas zonas urbanas. O declínio verificado na razão da prevalência do VIH-2 nos homens mais idosos comparada com homens mais jovens, de 3,67 (1,82-7,38) em 1987 para 2,15 (1,02-4,54) em 1996, e a deslocação de 10 anos dos grandes picos na prevalência específica da idade nos homens de 1987 a 1996 (figura 1) poderia reflectir o desaparecimento gradual do grupo de homens que viveram esta guerra.

A tripla incidência entre mulheres mais velhas no presente estudo sugere um importante aumento na susceptibilidade ou no comportamento de risco entre as mulheres com idade compreendida entre os 40 e os 45 anos. Isto é sustentado por dados sobre a concordância nas zonas rurais da Guiné-Bissau [30] que indicam que mulheres maiores de 45 anos de idade que vivem com um cônjuge já infectado são mais susceptíveis de serem seropositivas do que mulheres jovens, mesmo controlando pela duração do casamento pela carga viral no cônjuge. Tem sido igualmente sugerido que a carga viral do VIH-2 aumenta mais lentamente do que a carga viral do VIH-1 em indivíduos infectados. Os homens poderiam assim tornar-se mais infecciosos com a idade, levando a uma incidência crescente no seio das suas parceiras. Porém, poucos estudos avaliaram a importância relativa destes mecanismos. No presente estudo, a consistente alta incidência e prevalência nas mulheres mais velhas no grupo etário de 45 a 60 anos reflecte provavelmente o facto de elas terem

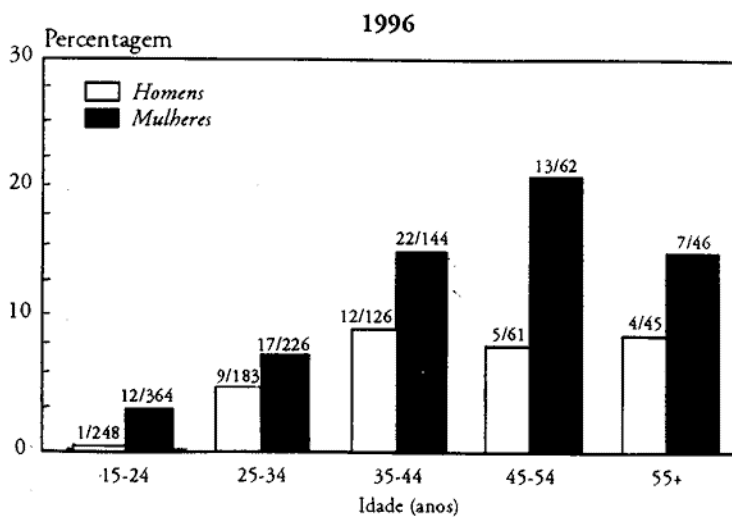
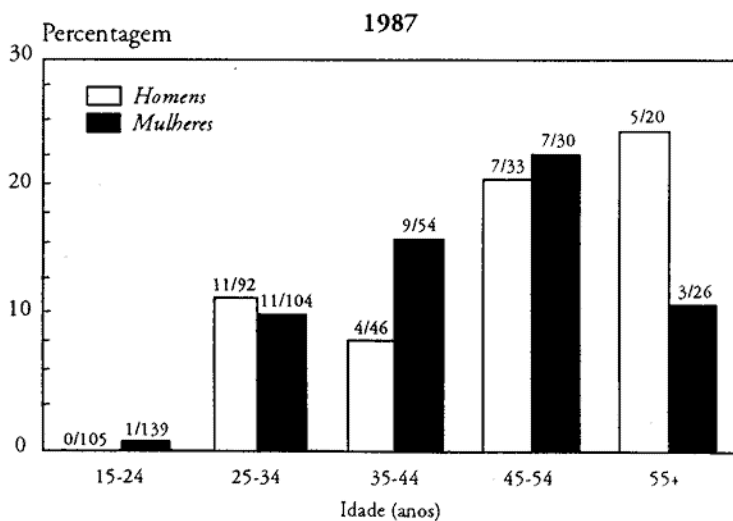


Figura 1. Prevalência do HIV-2 em 1987 (população "A") e em 1996 (população "B")

sido esposas ou parceiras de alguns homens mais velhos pertencentes à coorte infectada durante a guerra de independência.

É notável que apesar do aumento da prevalência de indivíduos infectados pelo VIH-2 nos fins dos anos 80 [4], a incidência do VIH-2 tem vindo a diminuir nos anos 90. A não ser que o pequeno aumento no seio das mulheres jovens indique uma importância crescente das relações sexuais comerciais ou extra-maritais, os dados apresentados aqui sugerem que a importância do VIH-2 está a diminuir e pode ainda diminuir mais nos próximos anos se as transfusões continuarem a ser controladas. Com poucos homens infectados e os homens mais velhos a morrerem, a incidência deveria eventualmente diminuir entre as mulheres jovens e velhas também.

Referências

- [1] Kawamura M, Yamazaki S, Ishikawa K, Kwofie TB, Tsujimoto H, Hayami M. «HIV-2 in West Africa in 1966» [letter]. *Lancet* 1989; 1: 385.
- [2] Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, *et al.* «Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS». *Science* 1986; 233: 343-346.
- [3] Poulsen AG, Kvinesdal B, Aaby P, *et al.* «Prevalence of and mortality from human immunodeficiency virus type 2 in Bissau, West Africa» [ver comentários]. *Lancet* 1989; 1: 827-831.
- [4] Poulsen AG, Aaby P, Gottschau A, *et al.* «HIV-2 infection in Bissau, West Africa, 1987-1989: incidence, prevalences, and routes of transmission». *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 941-948.
- [5] Wilkins A, Ricard D, Todd J, Whittle H, Dias F, Paulo DS. «The epidemiology of HIV infection in a rural area of Guinea-Bissau». *AIDS* 1993; 7: 1119-1122.
- [6] De Cock KM, Brun-Vezinet F. «Epidemiology of HIV-2 infection». *AIDS* 1989; 3 Suppl 1: S89-S95.
- [7] Kanki P, Boup S, Marlink R, *et al.* «Prevalence and risk determinants of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in West African female prostitutes». *Am J Epidemiol* 1992; 136: 895-907.
- [8] Le Guenno B, Pison G, Enel C, Lagarde E, Seck C. «HIV-2 infections in a rural Senegalese community». *J Med Virol* 1992; 38: 67-70.
- [9] Whittle H, Egboğa A, Todd J, *et al.* «Immunological responses of Gambians in relation to clinical stage of HIV-2 disease». *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 45-50.
- [10] Naucier A, Albino P, Andersson S, *et al.* «Clinical and immunological follow-up of previously hospitalized HIV-2 seropositive patients in Bissau, Guinea-Bissau». *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 725-731.
- [11] De Cock KM, Odehouri K, Colebunders RL, *et al.* «A comparison of HIV-1 and HIV-2 infections in hospitalized patients in Abidjan, Cote d'Ivoire». *AIDS* 1990; 4: 443-448.
- [12] Naucier A, Andreasson PA, Costa CM, Thorstensson R, Biberfeld G. «HIV-

- 2-associated AIDS and HIV-2 seroprevalence in Bissau, Guinea-Bissau». *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 88-93.
- [13] Diallo MO, Ackah AN, Lafontaine MF, *et al.* «HIV-1 and HIV-2 infections in men attending sexually transmitted disease clinics in Abidjan, Cote d'Ivoire». *AIDS* 1992; 6: 581-585.
- [14] Djomand G, Greenberg AE, Sassan-Morokro M, *et al.* «The epidemic of HIV/AIDS in Abidjan, Cote d'Ivoire: a review of data collected by Projet RETRO-CI from 1987 to 1993». *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10: 358-365.
- [15] Kanki PJ, Travers KU, Mboup S, *et al.* «Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1». *Lancet* 1994; 343: 943-946.
- [16] Marlink RG, Ricard D, Boup S, *et al.* «Clinical, hematologic, and immunologic cross-sectional evaluation of individuals exposed to human immunodeficiency virus type-2 (HIV-2)». *AIDS Res Hum Retroviruses* 1988; 4: 137-148.
- [17] Marlink R, Kanki P, Thior I, *et al.* «Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1». *Science* 1994; 265: 1587-1590.
- [18] Gody M, Ouattara SA, de TG. «Clinical experience of AIDS in relation to HIV-1 and HIV-2 infection in a rural hospital in Ivory Coast, West Africa». *AIDS* 1988; 2: 433-436.
- [19] Wilkins A, Oelman B, Pepin J, *et al.* «Trends in HIV-1 and HIV-2 infection in The Gambia» [letter]. *AIDS* 1991; 5: 1529-1530.
- [20] Lisse IM, Poulsen AG, Aaby P, Knudsen K, Dias F. «Serial CD4 and CD8 T-lymphocyte counts and associated mortality in an HIV-2-infected population in Guinea-Bissau». *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13: 355-362.
- [21] Lisse IM, Poulsen AG, Aaby P, *et al.* «Immunodeficiency in HIV-2 infection: a community study from Guinea-Bissau». *AIDS* 1990; 4: 1263-1266.
- [22] Whittle H, Morris J, Todd J, *et al.* «HIV-2-infected patients survive longer than HIV-1-infected patients». *AIDS* 1994; 8: 1617-1620.
- [23] Poulsen AG, Aaby P, Larsen O, *et al.* «9-year HIV-2-associated mortality in an urban community in Bissau, West Africa». *Lancet* 1997; 349: 911-914.
- [24] Mulder DW, Nunn AJ, Kamali A, Nakiyingi J, Wagner HU, Kengeya-Kayondo JF. «Two-year HIV-1-associated mortality in a Ugandan rural population» [ver comentários]. *Lancet* 1994; 343: 1021-1023.
- [25] Ricard D, Wilkins A, Gum PT, *et al.* «The effects of HIV-2 infection in a rural area of Guinea-Bissau». *AIDS* 1994; 8: 977-982.

- [26] Norrgren H, Andersson S, Nauc  r A, Dias F, Johansson I, Biberfeld G. «HIV-1, HIV-2, HTLV-I/II and *Treponema pallidum* infections: incidence, prevalence, and HIV-2-associated mortality in an occupational cohort in Guinea-Bissau». *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 9: 422-428.
- [27] Carstensen B. «Regression models for interval censored survival data: application to HIV infection in Danish homosexual men». *Stat Med* 1996; 15: 2177-2189.
- [28] Becker NG, Melbye M. «Use of a log-linear model to compute the empirical survival curve from interval-censored data, with application to data on tests for HIV positivity». *Austral J Statist* 1991; 33: 125-133.
- [29] Fultz PN, Switzer WM, Schable CA, Desrosiers RC, Silva DP, McCormick JB. «Seroprevalence of and HIV-2 in Guinea Bissau in 1980». *AIDS* 1988; 2: 129-132.
- [30] Aaby P, Ariyoshi K, Buckner M, *et al.* «Age of wife as a major determinant of male-to-female transmission of HIV-2 infection: a community study from rural West Africa». *AIDS* 1996; 10: 1585-1590.

Abstract

To assess the present level of HIV-2 infection in an adult population in Bissau and to evaluate sex and age-specific changes in HIV-2 prevalence and incidence between 1987 and 1996, sex and age-specific changes in HIV-2 prevalence were evaluated comparing a survey from 1987 in a sample of 100 houses with a survey performed in 1996 in an independent sample of 212 houses from the same study area. HIV-2 incidence rates were examined in an adult population (>15 years of age) from 100 randomly selected houses followed with 4 consecutive HIV-sero-surveys from 1987 to 1996.

The HIV-2 prevalence in 1996 was 6.8% (male: 4.7%; female: 8.4%). Compared to the 1987-survey there was a significant decrease in the male prevalence (age-adjusted RR 0.50 (0.31-0.83)) whereas it remained unchanged in females (RR 1.00 (0.67-1.48)). The male-to-female relative risk decreased from 0.99 (0.61-1.61) in 1987 to 0.51 (0.34-0.76) in 1996. The overall annual incidence rate was 0.54/100 person years (PYO), being higher in females (0.72/100 PYO) than in males (0.31/100 PYO). We observed a higher annual incidence rate among older women over 44 years of age (1.77/100 PYO) than among younger women (0.55/100 PYO) ($p = 0.05$).

In conclusion, there are no signs of an epidemic spread of HIV-2 in Bissau even though the HIV-1 prevalence is increasing rapidly. A significant reduction in the male HIV-2 prevalence and incidence rates has resulted in a major shift in the pattern of spread of HIV-2, from being equally distributed to being predominantly a female infection. Currently, especially older women seem to have a high risk of getting infected.

Padrões Clínicos, Radiográficos e Bacteriológicos em Pacientes com Tuberculose Intratorácica Activa Positivos e Negativos para as Infecções VIH-1 e VIH-2 na Guiné-Bissau¹

Víctor Francisco Gomes

Considerações Gerais

Segundo as estimativas da OMS, em 1990 registou-se 1 milhão de casos de tuberculose na África subsahariana. Como resultado da epidemia de VIH, a incidência da tuberculose nesta região estima-se ser mais rápida do que em qualquer parte do mundo, sendo estimada no dobro ou mais de 1990 ao ano 2000.

A infecção pelo VIH tem radical e constantemente alterado o equilíbrio delicado que existia por muitas décadas, no continente africano, entre *M. tuberculosis* e o seu hospedeiro. À medida que a prevalência do VIH sobe, o mesmo acontece com a taxa de incidência da TB. Por fim a prevalência do VIH atingirá um

¹ Dissertação, em resumo, apresentada no Instituto da Saúde Pública, Departamento de Saúde Internacional da Universidade de Copenhaga, para o grau de Mestre em Saúde Internacional.

Antes de tudo, gostaria de agradecer ao Prof. Peter Aaby, do Departamento de Epidemiologia do Serum Statens Institut (SSI), Dinamarca, e do Projecto de Saúde de Bandim, Bissau, que, através do Programa ENRECA (Reforço de Capacidades no Domínio de Pesquisa) da DANIDA, Dinamarca, me proporcionou a possibilidade de obter a pós-

ponto, seja naturalmente ou como resultado de medidas de intervenção, e a taxa de incidência da tuberculose se comportará da mesma forma, mas em taxas maiores do que as registadas anteriormente [1].

Na Guiné-Bissau a tuberculose é uma doença comum. Numa população de pouco mais de 1 milhão de habitantes, mais de 1500 casos foram registados em 1992 [2]. A incidência anual da tuberculose não é conhecida; todavia, a presente epidemia do VIH-2 e a epidemia emergente do VIH-1 na Guiné-Bissau parecem ter uma influência na incidência da tuberculose. Vigilâncias epidemiológicas efectuadas em 1987, 1989 e 1992 numa coorte de indivíduos residentes em 100 lares de três zonas peri-urbanas de Bissau, a capital, mostraram que a seroprevalência do VIH-2 era a mais alta do mundo. Em adultos, ela era de 8,9 e 10,1%, em 1987 e 1989, respectivamente [3].

graduação em Saúde Pública, facultando-me desta forma de um instrumento valioso de avaliação crítica do meu próprio trabalho. Os meus agradecimentos vão igualmente à equipa médica e à administração do Hospital de Pneumologia Raoul Follereau pela excelente colaboração e condições proporcionadas durante o estudo.

Não podia deixar de agradecer à equipa dos assistentes do Projecto de Saúde de Bandim, pelo excelente conhecimento dos 'labirintos' da área de estudo, grande capacidade de comunicação e trabalho feito durante a despistagem e seguimento dos doentes.

Gostaria de agradecer ao Dr. Miguel Camará, director do Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose e Lepra (PNLT), pelo apoio dado durante a recolha de informações e dados relacionados com o funcionamento do Programa.

Fiquei muito grato aos meus orientadores científicos, Profs. Ib Bygbjerg e Peter Aaby pelas suas valiosas sugestões, que tornaram esta tese mais ou menos perfeita.

Meus agradecimentos vão também ao meu colega, Dr. Per Gustafson, responsável pela supervisão do "*TB study*", do PSB, pela sua ajuda na análise preliminar.

Fico particularmente grato aos Drs. Kåre Mølbak e Palle Valentiner-Branth, ambos do SSI, pelos seus valiosos comentários e ajuda durante a finalização da análise dos dados.

Os meus agradecimentos são extensivos à Dra. Anita Sandström pela organização dos cursos preliminares a nível do Projecto de Saúde de Bandim para os candidatos a Mestrado, e ao Sr. Henrik Jensen por me ter iniciado em Bioestatística e proporcionado uma estadia agradável durante os meus estudos.

A profunda imuno-supressão causada pelo VIH favorece a reactivação da infecção tubercular latente e a progressão da infecção tubercular recente em tuberculose activa.

Nos países em vias de desenvolvimento a baciloscopia (microscopia directa) e a radiografia são os meios diagnósticos menos caros. Os achados de investigação com ajuda desses meios em doentes seronegativos e seropositivos com tuberculose diferem grandemente. Vários investigadores assinalaram a baixa sensibilidade (índice de positividade) da microscopia directa para BAAR em doentes seropositivos com tuberculose.

Estudos no Quénia mostraram que a prevalência do VIH-1 é mais alta em doentes de tuberculose com baciloscopia negativa e doentes com tuberculose extrapulmonar do que em doentes de tuberculose com baciloscopia positiva [4]. As manifestações radiográficas atípicas tais como infiltrações nos lobos inferiores, ausência de cavitações e linfadenopatia intratorácica eram mais frequentes no seio de indivíduos seropositivos [4]. Estudos da África do Sul e da Costa do Marfim mostraram que à medida que os CD4 declinam, a radiografia do tórax torna-se cada vez mais atípica e, em certos doentes, ela pode até ser normal [1]. O VIH pode estar na origem de tantas outras patologias pulmonares que podem ser confundidas com a tuberculose. Todavia, a proporção de doentes diagnosticada como sendo «BAAR negativos» têm de facto outras patologias; investigações aprofundadas mostraram que cerca de um terço desses doentes eram portadores de uma tuberculose activa [5].

Um estudo na Zâmbia mostrou que entre doentes cujo diagnóstico foi confirmado pela cultura, 43% dos seropositivos tinham baciloscopia negativa, comparado com 24% verificado entre seronegativos [6].

Introdução

A tuberculose continua a ser uma ameaça constante para a saúde pública no país. O desenvolvimento socioeconómico desfavorável provocou a falta de uma alimentação e habitação adequadas numa larga camada da população. O efeito adverso do ajustamento estrutural apoiado pelo Banco Mundial tem as suas repercussões no sistema de saúde e, conseqüentemente, afectou negativamente a saúde pública. O Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose tem estado a sofrer, ultimamente, de falta de recursos para fazer face à progressão constante da doença. O aumento do fardo tem provocado desmotivação devido às condições de trabalho, e deterioração das relações entre o paciente e o pessoal de saúde. Atitudes e crenças relacionadas com a doença têm criado mais problemas de acesso aos serviços de saúde e aderência terapêutica.

A incidência anual da tuberculose na Guiné-Bissau estima-se ser uma das mais altas do mundo; o risco anual de infecção é estimado em 2-2,5%, o que corresponde a uma incidência estimada em 100-125 novos casos de tuberculose pulmonar aberta por 100.000 habitantes por ano [7].

Foi bem estabelecido que a incidência anual da tuberculose tem aumentado nas áreas onde o VIH-1 é endémico e que a prevalência da infecção pelo VIH-1 entre doentes de tuberculose é mais alta do que na população geral. Estudos na África subsahariana demonstraram que doentes infectados pelo HIV com baciloscopia positiva apresentavam um amplo espectro de imunodeficiência. Os padrões clínicos dependem do estado imunológico do hospedeiro. Se a tuberculose ocorrer em estados precoces da infecção, quando a imunidade está ainda parcialmente afectada, o quadro clínico aparenta o de uma tuberculose

primária e assemelha-se àquele visto na era pré-VIH [1]. À medida que a imunodeficiência progride, os pacientes VIH positivos apresentam a doença pulmonar atípica que se assemelha à tuberculose pulmonar primária ou tuberculose extrapulmonar, doença disseminada [1]. Infecções pelo VIH-1 e VIH-2 são associadas às infecções oportunistas similares, incluindo a tuberculose e a SIDA; todavia, estudos prospectivos no Senegal têm demonstrado uma progressão mais lenta da imunodeficiência em doentes infectados pelo VIH-2 [8]. Em estudos transversais foi demonstrado que as anomalias imunológicas associadas à infecção pelo VIH-2 eram similares, mas mais suaves do que aquelas verificadas em indivíduos infectados pelo VIH-1 [8]. Tem sido demonstrado que a tuberculose associada às infecções pelo VIH dá origem a um quadro clínico, bacteriológico e radiológico polimorfo, dependendo do estado da imunodepressão no início dos sintomas clínicos da tuberculose activa. Relativamente à infecção pelo VIH-2, pouco se sabe acerca de se o decurso clínico da tuberculose nesses doentes difere ou não daquele verificado nos doentes infectados pelo VIH-1, ou nos seronegativos [9]. Num estudo realizado em 1990 entre pacientes internados nos serviços de Tisiologia do Hospital 3 de Agosto, a prevalência da infecção pelo VIH-2 era de 14,8% [10].

Objectivos gerais

Avaliar as diferenças nos padrões clínicos, achados bacteriológicos e radiológicos entre doentes com tuberculose intratorácica activa infectados pelos VIH-1, VIH-2 e seronegativos.

Objectivos específicos

Definir e clarificar, numa coorte de pacientes adultos classificados como sendo portadores da tuberculose activa, as diferenças entre VIH-1, VIH-2 e seronegativos no que diz respeito a:

- a) sinais e sintomas encontrados
- b) impacto na apresentação bacteriológica
- c) impacto na apresentação radiográfica.

Material e Métodos

A partir de maio de 1996, um sistema de vigilância da tuberculose foi implementado pelo Projecto de Saúde de Bandim em colaboração com o Hospital de Pneumologia Raoul Follereau, em quatro áreas suburbanas de Bissau: Bandim 1, Bandim 2, Belém e Mindará, com cerca de 46.000 habitantes [11]. As áreas escolhidas têm o privilégio de estar sob vigilância epidemiológica pelo Projecto de Saúde de Bandim: Bandim 1, desde 1978; Bandim 2 e Belém, desde 1984, e Mindará desde 1996.

Um indivíduo com a idade de 15 ou mais anos, residente ou visitante, era elegível para o estudo se ele ou ela não padecera de tuberculose no passado, se apresentasse sintomas e sinais (febre, tosse, perda de peso, sudação nocturna e anorexia), e com a presença de *Micobacterium tuberculosis* na expectoração ou outros fluidos orgânicos identificados pelo método de Ziehl Neelsen, com características de BAAR (bacilos ácido álcool resistente); ou radiografia do tórax com lesões pneumónicas que cedem ao tratamento anti-tubercular *exadjvantibus*.

Pacientes com baciloscopia negativa foram, na maioria dos casos, tratados com amoxicilina ou co-trimoxazol antes de serem

classificados como doentes de tuberculose, em ausência de melhoria clínica e radiografia. Pacientes com idade inferior a 15 anos e mulheres grávidas foram excluídos. Era efectuado o teste do VIH, bem como os exames hematológicos de rotina.

Visitantes eram doentes que, por razões de procura de tratamento, se encontravam albergados em casa de um familiar ou amigo, residente na área de estudo.

Ética

Era oferecido aconselhamento pré- e pós-teste de VIH e de TB. Após um consentimento por escrito em português ou verbal, sendo este último para pacientes iletrados, era colhido sangue para a pesquisa do VIH. Todos os casos suspeitos, que necessitavam de tratamento à base de antibióticos de largo espectro, eram tratados gratuitamente. O estudo foi aprovado pelo Ministério da Saúde Pública da Guiné-Bissau e pelo Comité Científico Central de Ética dinamarquês.

Métodos laboratoriais

As amostras de expectoração foram recolhidas em três dias consecutivos, habitualmente a expectoração matinal, por um assistente que as etiquetava e canalizava seguidamente, num pequeno termo com gelo à temperatura de 4 graus centígrados, para o Laboratório Nacional de Saúde Pública (LNSP), em Bissau, para a execução da microscopia directa e cultura. Antes da cultura as amostras eram tratadas (digestão e descontaminação) pelo método de lauril sulfato, por forma a eliminar outros microrganismos que pudessem eventualmente contaminar o terreno de cultura. Um *aliquot* de 0,5 µL de amostra homogenizada

era inoculado num tubo com o meio convencional de Löwenstein-Jensen, confeccionado à base de ovos, e num outro contendo o meio de Löwenstein-Jensen com 0,6% de piruvato. Ambos os tubos eram incubados à temperatura de 37°C e examinados semanalmente durante sete semanas. O crescimento das micobactérias era confirmado pela microscopia directa através do método clássico de Ziehl Neelsen. Os isolados eram transportados, congelados, para o Instituto Sueco de Controlo das Doenças Infecciosas (SMI), em Estocolmo, para a realização de testes de sensibilidade pelo método de proporção. Nenhuma amostra foi resistente a 2 ou mais drogas. Pacientes positivos em microscopia directa ou cultura foram considerados bacteriologicamente confirmados.

Os soros foram submetidos a rastreio no LNSP com ajuda de Enzygnos® Anti-HIV 1+2 Plus (Behring Diagnostics GmbH, Marburg, Germany) e confirmados por Capillus® HIV-1/HIV-2 (Cambridge diagnostics, Galway, Ireland) ou Multispot® HIV-1/HIV-2 (Sanofi Diagnostics Pasteur Marnes-la Coquette, France). As amostras duplamente reactivas eram enviadas, congeladas, para Estocolmo, a fim de serem confirmadas com ajuda de Immunocomb® II HIV 1 & 2 Bispot (Organics, Yavne, Israel).

Tratamento

Foi instituído, de acordo com a prévia recomendação verbal dos peritos da União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares, em Paris, após concertações com o PNLT, um regime de curta duração de 4 meses da fase intensiva baseado em R (Rifampicina), H (Isoniada), Z (Pirazinamida) e E (Etambutol),

seguida de 4 meses de manutenção a base de E e H. Durante a fase intensiva foi adoptada a estratégia DOT (Tratamento sob Observação Directa), contrariamente à fase de manutenção, que é autoadministrada, com a distribuição bissemanal de medicamentos, a nível do centro de saúde.

A todos os pacientes era administrado diariamente um tratamento adicional baseado num complexo de Vitamina B e Multivitaminas. Os faltosos eram visitados no mesmo dia pelo enfermeiro-assistente e encorajados a prosseguir o tratamento. A aderência terapêutica era confirmada através de um teste de Isoniazida à urina (INH-test) aos 2, 5 e 8 meses, com a notificação da informação na ficha pessoal e na ficha de seguimento clínico e terapêutico. Pacientes com quadro clínico grave eram hospitalizados.

Durante o período da guerra civil o tratamento da tuberculose não estava disponível em todas as zonas do interior do país, e os pacientes eram tratados apenas quando voltavam para Bissau ou quando conseguiam chegar ao hospital de tuberculose, transferido durante esse período para a Missão Católica de Cumura, a cerca de 10 km de Bissau. As informações sobre a aderência ao tratamento eram obtidas a partir da ficha pessoal do doente ou do livro de notificação e tratamento de tuberculose, disponível a nível do centro de saúde. As informações eram averiguadas através da entrevista ao doente e aos familiares.

Seguimento

Os pacientes foram submetidos ao controle da expectoração aos 2, 5 e 8 meses de tratamento, segundo as recomendações do PNLT. Durante os controles são realizados exames clínicos e

antropométricos (peso, perímetro de antebraço). Depois da alta ao tratamento o paciente é seguido por um período de dois anos.

Análise estatística

Os dados do censo, bem como as informações dos questionários e as fichas com resultados, foram introduzidos em dBase V. As análises estatísticas foram executadas com ajuda de Epi Info versão 6.04 de CDC, Atlanta, EUA. As diferenças entre as médias e a distribuição das frequências foram testadas pelos testes de Kruskal-Wallis e Chi-quadrado (valor de p corrigido de Yates), respectivamente. O teste de McNemar foi usado para comparar o poder da resolução da microscopia directa com o da cultura.

Resultados

De maio de 1996 a 6 de junho de 1998 foram recrutados um total de 520 pacientes num estudo prospectivo da tuberculose e infecção VIH numa área peri-urbana da cidade de Bissau. Do total dos recrutados, com idades compreendidas entre 16 e 85 anos, 366 foram classificados como doentes com tuberculose intratorácica activa; 238 (65%) eram do sexo masculino, e 128 (35%) do sexo feminino ($X^2= 22,0$ e $p<0,0001$).

Entre os incluídos, 247 eram residentes e 119 eram hóspedes. Todos os pacientes com tosse produtiva ($N=353$) entregaram as três amostras de expectoração solicitadas, e 13 não deram nenhuma amostra. Entre os doentes submetidos ao exame de expectoração, 133 (37,7%) eram positivos ao exame directo e 220 (50,3%) eram negativos ao exame directo. A cultura foi realizada em 314

indivíduos, dos quais 158 (50,3%) eram positivos; 195 (53,3%) foram bacteriologicamente confirmados, i. e., pacientes cujo exame directo revelava BAAR em, pelo menos, uma amostra (seja do LNSP ou no Hospital Raoul Follereau), em qualquer momento ou positivo em cultura para *M. tuberculosis* e/ou *MOT* (*Micobacterium other than tuberculosis*), isto é, micobactérias atípicas, em qualquer momento.

Um total de 8 pacientes eram *MOT* positivos em cultura. Entre 141 (46,7%) indivíduos, cujo diagnóstico foi baseado em sintomas e sinais clínicos e/ou radiográficos, 6 pacientes apresentaram adenopatia intratorácica, 4 dos quais eram HIV-1 positivos, e os restantes eram duplamente infectados.

Os resultados do teste ao VIH foram os seguintes: 41 (11,2%) pacientes eram VIH-1 positivos; 67 (18,3%) VIH-2 positivos; 30 (8,2%) VIH-1 & 2, e 222 (60,7%) eram VIH negativos. Seis (1,6%) pacientes não tinham resultados do teste. Dois indivíduos recusaram participar no estudo.

Entre 366 doentes submetidos ao tratamento neste estudo, 53 já tinham sido submetidos ao tratamento específico empiricamente, dos quais 20 (37,7%) foram posteriormente confirmados.

A procura da assistência médica e as suas demoras

No presente estudo o período entre o início dos sintomas clínicos e o recrutamento do paciente no estudo (primeira consulta) foi definido como *demora do paciente*. E o período entre a primeira consulta e o início do tratamento específico foi definido como *demora médica*.

A demora do paciente foi definida para 225 (61,5%) residentes e 111 (93,3%) hóspedes. Para os restantes não foi possível definir a data de início dos sintomas.

A demora da procura da assistência médica, definida como demora do paciente e demora médica, foi analisada do ponto de vista da confirmação do diagnóstico bacteriológico, bem como do início do tratamento.

O tempo médio da *demora do paciente* foi de 162 dias para os doentes VIH negativos, 186 para doentes VIH-2 positivos, 150 dias para doentes VIH-1 positivos e 177 dias para doentes duplamente infectados. O tempo que o médico levou para submeter o tratamento ao doente – *demora médica* – era de 16 dias para doentes VIH negativos, 13 dias para VIH-2 positivos, 27 dias para VIH-1 positivos e 20 dias para doentes duplamente infectados (quadro 1). A *demora médica* foi definida para 194 (53%) residentes e 96 (80,6%) dos hóspedes. Os restantes foram submetidos ao tratamento específico empiricamente. Um interesse particular revestem os doentes cujo diagnóstico foi confirmado pela microscopia directa. Para os residentes, a média da *demora do paciente* e da *demora médica* foi de 159,8 e 10,0 dias respectivamente, enquanto que para aqueles cujo diagnóstico foi confirmado pela cultura da expectoração, a média da *demora do paciente* e da *demora médica* foi de 156,8 e 35,6 dias, respectivamente. Para os hóspedes essas demoras, para os pacientes cujo diagnóstico foi confirmado pela microscopia directa, foram em média de 198,4 e 7,7 dias respectivamente, enquanto que elas foram de 229 e 38,4 dias, respectivamente, para os doentes cujo diagnóstico foi confirmado pela cultura de expectoração.

Quadro 1
Características demográficas, demora em procura de assistência médica
e demora médica

		<i>VIH negativo</i> <i>N=222</i>	<i>VIH1+</i> <i>N=41</i>	<i>VIH2+</i> <i>N=67</i>	<i>VIH1 e 2</i> <i>N=30</i>	<i>Valor p</i> <i>e X²</i>
Idade	Média	39,9	33,9	44,7	39,1	Kruskal - Wallis p=0,003
	Ds	17,5	8,5	12,8	12,0	
	25%-is	24,0	27,0	36,0	30,0	
	75%-is	56,0	38,0	55,0	50,0	
Sexo	M	151 (68%)	35 (85,4%)	30 (44,8%)	16 (53,3%)	X ² =22,0 p<0,0001
	F	71 (32%)	6 (14,6%)	37 (55,2%)	14 (46,7%)	
Pacientes	(N=332)	N=205 (61,7%)	N=35 (10,5%)	N=64 (19,3%)	N=28 (8,4%)	
Demora paciente:						
	Média	161,9	150	186,0	177,0	Kruskal - Wallis p=0,10
	Ds	147,0	95,0	143,7	159,7	
	25%-is	7,0	91,0	85,5	79,0	
	75%-is	209,0	223,0	368,5	351,0	
Pacientes	(N=308)	N=188 (61,0%)	N=32 (10,4%)	N=61 (19,8%)	N=27 (8,8%)	
Demora médica:						
	Média	15,9	26,9	13,0	20,3	Kruskal - Wallis p=0,014
	Ds	22,7	33,6	15,2	19,4	
	25%-is	3,0	7,0	3,0	6,0	
	75%-is	18,0	32,5	16,0	32,0	

Quadro 2

Procura de assistência médica e suas demoras em relação com achados laboratoriais

	<i>BK positivo</i>	BK negativo	Kruskal-Wallis p-value		<i>Cultura positiva</i>	Cultura negativa	Kruskal-Wallis p-value
Residentes (N=225)	N=68	N=157		Residentes (N=128)	N=43	N=85	
Demora paciente:				Demora paciente:			
Média	159,8	148,3		Média	156,3	145,3	
Ds	163,6	125,2	0,84	Ds	106,8	128,6	
25%-is	63,5	67,0		25%-is	90,0	61,0	0,14
75%-is	176,5	196,0		75%-is	211,0	196	
Residentes (N=194)	N=63	N=131		Residentes (N=106)	N=40	N=66	
Demora médica:				Demora médica:			
Média	10,0	20,7	0,01	Média	35,3	15,5	0,0003
Ds	12,0	25,0		Ds	27,0	16,0	
25%-is	3,0	4,0		25%-is	9,0	5,0	
75%-is	13,0	26,0		75%-is	58,5	23,0	
Hóspedes (N=111)	N=36	N=75		Hóspedes (N=60)	N=14	N=46	
Demora paciente:				Demora paciente:			
Média	198,4	190,2		Média	229,1	176	
Ds	128,4	158,3	0,68	Ds	170,6	171	0,15
25%-is	101,0	88,0		25%-is	109,0	63	
75%-is	360,5	361,0		75%-is	428,0	335	
Hóspedes (N=96)	N=31	N=65		Hóspedes (N=49)	N=12	N=37	
Demora médica:				Demora médica:			
Média	7,7	21,0		Média	38,4	20,8	
Ds	6,8	28,0	0,03	Ds	33,6	28,9	0,16
25%-is	1,0	3,0		25%-is	4,0	3,0	
75%-is	12,0	30,0		75%-is	66,0	30,0	

Sintomas clínicos

Os sintomas clínicos, tais como febre, perda de peso, tosse produtiva, hemoptise e sudação nocturna, foram avaliados em 274 pacientes. Entre os pacientes VIH negativos, 60% teve febre vs 63% entre doentes VIH-2 positivos e vs 62,5% nos VIH-1 positivos e duplamente infectados (VIH-1 & 2). A hemoptise foi averiguada em 9,4% dos doentes com VIH-1+, 6% com VIH-2+ e 3,6% com VIH negativo.

Para a febre, o RR a 95% de IC, para o VIH-1+ e VIH-1-2+ vs VIH negativos, VIH-2+ vs VIH negativos e VIH-1+ vs VIH-2+ foi de 1,10, IC 0,86-1,40, 1,10 IC 0,86-1,41 e 1,20 IC 0,89- 1,60, respectivamente.

Não houve diferença estatística significativa quanto aos sintomas clínicos «clássicos» de tuberculose entre VIH positivos e VIH negativos (quadro 3).

Achados bacteriológicos

Desta análise foram excluídos 52 indivíduos, porque: a) 13 indivíduos não tinham nenhuma informação nem sobre o exame directo da expectoração nem sobre a cultura; b) 23 indivíduos eram positivos, mas sem cultura de expectoração; e c) 16 indivíduos eram negativos ao exame directo, mas sem o resultado da cultura. Havia informações sobre o exame directo e/ou cultura para os restantes 314 doentes, classificados segundo o estado de VIH da seguinte forma:

VIH negativos= 186, VIH-1= 37, VIH-2= 60, VIH-1 e 2= 26 e com o VIH status desconhecido= 5.

Entre os pacientes VIH negativos a positividade da microscopia directa era de 38,7% (72/186) contra 53,2% (99/186) da

Quadro 3
Sintomas e sinais em pacientes com tuberculose

Sintomas e sinais ↓	VIH neg N = 222	VIH1+ N = 41	VIH2+ N = 67	VIH1 & 2+ N = 30	RR e 95% IC VIH1**+/HIV neg	RR e 95% IC VIH2+/HIV neg	RR e 95% IC VIH1+/VIH2+
Febre	95/167* (56,9%)	24/32* (75%)	32/51* (62,7%)	11/24* (45,8%)	1,10 [0,86-1,40]	1,10 [0,86-1,42]	1,20 [0,89-1,60]
Perda de peso	70/167 (41,9%)	15/32 (46,9%)	22/51 (43,1%)	9/24 (37,5%)	1,02 [0,72-1,45]	1,03 [0,72-1,48]	1,09 [0,67-1,77]
Tosse	98/167 (58,7%)	16/32 (50%)	29/51 (56,9%)	9/24 (37,5%)	0,76 [0,55-1,05]	0,97 [0,74-1,27]	0,88 [0,58-1,34]
Hemoptise	6/167 (3,6%)	3/32 (9,4%)	3/51 (5,9%)	0/24 (0%)	1,49 [0,39-5,77]	1,64 [0,42-6,32]	1,59 [0,34-7,42]
Sudação noturna	85/167 (50,9%)	19/32 (59,4%)	29/51 (56,9%)	15/24 (62,5%)	1,19 [0,92-1,54]	1,12 [0,84-1,48]	1,04 [0,72-1,52]

NB: * Dados disponíveis

** Incluindo pacientes com dupla infecção

Quadro 5
Padrões radiográficos

	VIH neg N = 89	VIH1+ N = 21	VIH2+ N = 25	VIH1 & 2 N = 10	RR e 95% IC VIH1+*/VIH neg	RR e 95% IC VIH2+/VIH neg	RR e 95% IC VIH1+/VIH2+
Infiltrações	71 (79,8%)	12 (57%)	20 (80%)	9 (90%)	0,85 [0,65-1,11]	1,0 [0,80-1,25]	0,71 [0,47-1,09]
Cavitações	37 (41,6)	2 (9,5%)	6 (24%)	2 (20%)	0,31 [0,12-0,80]	0,58 [0,28-1,21]	0,40 [0,09-1,76]
Condensação	43 (48,3%)	9 (42,9%)	9 (36%)	2 (20%)	0,73 [0,44-1,24]	0,75 [0,42-1,31]	1,19 [0,58-2,44]
Derrames pleurais	8 (9%)	4 (19%)	3 (12%)	2 (20%)	2,15 [0,81-5,72]	1,33 [0,38-4,66]	1,59 [0,40-6,31]
Adenopatias	-	4 (19%)	-	2 (20%)	-	-	-
Calcificações	4 (4,5%)	-	1 (4%)	-	-	-	-
Miliar	3 (3,4%)	-	1 (4%)	2 (20%)	-	-	-

NB: * Incluindo indivíduos com dupla infecção

positividade encontrada em cultura (o teste de McNemar $X^2=15,0$, $p<0,001$ e o odds rácio= 4,0). O método de cultura é mais sensível comparado com a microscopia directa. Em 42% (78/186) de pacientes o diagnóstico baseou-se exclusivamente em sintomas e sinais clínicos e/ou raios-x do tórax e/ou em resposta satisfatória à terapia *exadjvantibus* (terapia diagnóstica). Em pacientes VIH-2 positivos a positividade da microscopia directa era de 38,3% (23/60), comparada com 46,7% (28/60) de positividade encontrada pelo método de cultura (o teste de McNemar $X^2=1,2$; $0,10<p<0,50$ e o odds rácio= 2,2). Em pacientes VIH-1 positivos a positividade da microscopia directa era de 18,9% (7/37), comparada com a de 43,2% (16/37) obtida pelo método de cultura (o teste de McNemar $X^2=0,56$; $0,001<p<0,01$ e o odds rácio= 10,0). Em pacientes duplamente infectados o teste de McNemar era de $X^2=3,1$; $0,05<p<0,10$ e o odds rácio= 7,0), querendo com isto dizer que a cultura apresenta maior poder diagnóstico em doentes duplamente infectados do que em indivíduos VIH negativos e VIH-2 positivos e ainda mais pronunciada em indivíduos VIH-1 positivos (quadros 4a, 4b e figura 2).

Padrões radiográficos

Dispúnhamos apenas de 146 radiografias, que foram interpretadas e revistas durante uma sessão de expertise radiológica conduzida pelo Prof. John Francisco Murray, da Universidade de Califórnia, Estados Unidos da América. As radiografias foram classificadas segundo as lesões encontradas (ver quadro 5).

As lesões de tipo infiltrativo foram encontradas em 79,8% dos indivíduos VIH negativos, contra 80% em indivíduos VIH-

Quadros 4a, 4b, 4c e 4d
Teste de McNemar

a) Pacientes VIH negativos

$X^2 = 15,0$; $P < 0,001$; Odds = 4,0

		Bk		
		+	-	
Cult	+	63	36	99
	-	9	78	87
		72	114	186

b) VIH-1 positivos

$X^2 = 0,56$; $0,10 < P < 0,50$; Odds = 10,0

		Bk		
		+	-	
Cult	+	6	10	16
	-	1	20	21
		7	30	37

c) VIH-2 positivos

$X^2 = 1,2$; $0,10 < P < 0,50$; Odds = 2,2

		Bk		
		+	-	
Cult	+	19	9	28
	-	4	28	32
		23	37	60

d) VIH-1 & 2+

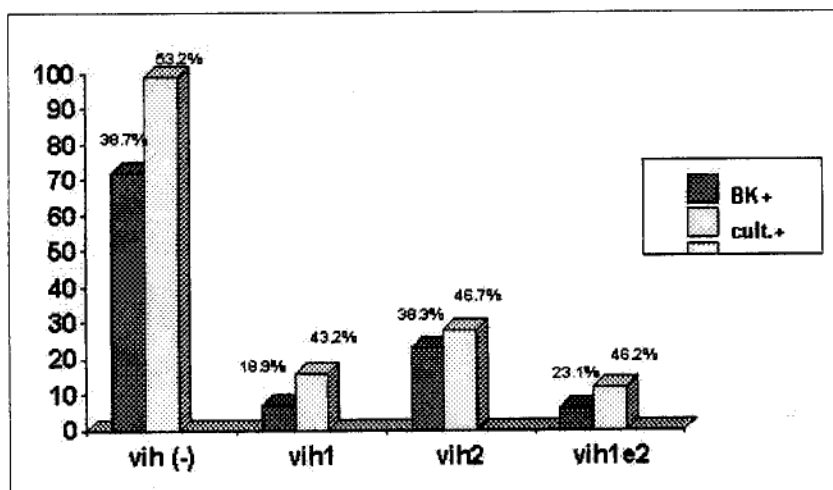
$X^2 = 3,1$; $0,05 < P < 0,10$; Odds = 7,0

		Bk		
		+	-	
Cult	+	5	7	12
	-	1	13	14
		6	20	26

Quadro 4e
Sensibilidade da microscopia directa e da cultura

	VIH neg N=186	VIH-1 N=37	VIH-2 N=60	VIH-1 & 2 N=26
BK+	72 (38,7%)	7 (18,9%)	38 (38,3%)	6 (23,1%)
Cultura +	99 (53,2%)	16 (43,2%)	28 (46,7%)	12 (46,2%)

Figura 1
Características da microscopia directa e da cultura em doentes com TB
VIH-negativos e VIH-positivos



2 positivos ($p=0,1$) e contra 57% em indivíduos VIH-1 positivos ($p=0,3$). As lesões cavitárias foram encontradas em 41,6% de indivíduos VIH negativos, contra 36% em indivíduos VIH-2 positivos ($p=0,1$) e contra 9,5% em indivíduos VIH-1 positivos ($p=0,006$). As lesões de tipo condensação foram encontradas em 48,3% de indivíduos VIH negativos, contra 36% em indivíduos VIH-2 positivos ($p=0,3$) e contra 43% em indivíduos VIH-1 positivos ($p=0,7$).

Derrames pleurais foram encontrados em 9% de indivíduos VIH negativos, contra 12% em indivíduos VIH-2 positivos ($p=0,9$) e contra 19% em indivíduos VIH-1 positivos ($p=0,3$). Adenopatia não foi encontrada em pacientes VIH negativos, enquanto que em aqueles VIH-2 positivos ela foi registada em 19%, vs 20% em indivíduos duplamente infectados ($p=0,9$).

Discussão

Demora do paciente e do médico

Dada a importância, do ponto de vista da transmissão da doença na comunidade, da positividade do exame directo, os casos positivos ao escarro foram analisados separadamente daqueles cujo diagnóstico foi estabelecido pela cultura, pois estes são menos contagiosos do que aqueles.

Dada a ausência de critérios de período «aceitável» entre o início dos sintomas clínicos e o recrutamento de paciente e, por outro lado, sobre o período entre o diagnóstico e o início do tratamento, para países em via de desenvolvimento, tivemos que adoptar os critérios estabelecidos nos estudos feitos em países desenvolvidos.

Segundo estudos feitos na Austrália, os peritos envolvidos definiram a demora «aceitável» entre o diagnóstico e o início do tratamento. Segundo esta definição, o período «aceitável» seria de 0-3 dias [12].

O presente estudo mostrou que havia demoras enormes entre o início dos sintomas clínicos e o início do tratamento para uma grande maioria dos pacientes de TB. Os nossos achados são consistentes com os dos estudos prévios [12]. Em nossa opinião, a demora médica era mais longa do que a «aceitável» para os casos com a microscopia directa positiva, e razoável para os casos cujo diagnóstico foi estabelecido pelo método de cultura, não obstante a ausência de critérios de referência (ver quadro 2 - colunas negritadas). Entre pacientes seronegativos e seropositivos não há diferenças de demora da procura de cuidados médicos (teste Kruskal-Wallis $p > 0,05$), todavia entre esses pacientes há diferenças em demora médica (teste Kruskal-Wallis $p < 0,05$), mas não entre

indivíduos seronegativos e VIH-2 positivos (quadro 1). Estas diferenças parecem estar relacionadas com as dificuldades de diagnóstico da tuberculose em indivíduos VIH-1 positivos e VIH-1 e 2 positivos.

Os resultados do presente estudo são concordantes com o ponto de vista segundo o qual a maior área de intervenção na redução da demora da procura de cuidados médicos é o *reconhecimento*, pelo paciente, de sintomas de tuberculose e a suspeita clínica precoce, por agentes de saúde. O rastreio e o tratamento estão estreitamente ligados e devem merecer a maior prioridade nas actividades do Programa de Luta contra a Tuberculose. Ao nível do paciente, estas medidas compreendem as campanhas de sensibilização da comunidade. Na educação para a saúde se deve realçar o facto de que a tuberculose é uma doença facilmente curável se o diagnóstico for feito a tempo; a tuberculose não é uma doença hereditária, mas sim uma doença adquirida através de indivíduos doentes dentro de uma família ou comunidade e que não procuram tratamento médico. Ao nível de profissionais de saúde é importante aumentar o *alerta* e a capacidade diagnóstica principalmente a nível periférico, onde o doente começa o primeiro contacto com o sistema de saúde. A decisão sobre o tratamento presuntivo dos suspeitos, após os procedimentos laboratoriais haverem sido cumpridos, deve ser tomada com muita cautela. Quando for possível, o seguimento dos suspeitos deveria ser feito. A nível de todos os laboratórios de baciloscopia deve ser estabelecido um sistema de registo e notificação de todos os casos com baciloscopia positiva por forma a que todos os casos cheguem ao médico de procedência.

A diferença em sintomas tais como febre, tosse, perda de peso e sudação nocturna não era significativa entre seronegativos e

seropositivos. Ao nosso ver, esses sintomas seriam de grande importância se fossem usados para comparar o impacto de tratamento entre doentes VIH negativos e VIH positivos, por exemplo resolução da febre, tosse e recuperação do peso durante o tratamento.

Achados bacteriológicos

O presente estudo mostrou que em doentes VIH positivos a «carga bacilar» é menor do que nos pacientes VIH negativos. Indivíduos seropositivos cujo diagnóstico foi baseado no método de cultura apresentam com maior frequência baciloscopia negativa. Esta diferença é mais pronunciada entre indivíduos VIH negativos, por um lado, e indivíduos VIH-1 positivos e duplamente infectados, por outro. Isto está em concordância com estudos prévios [11, 13, 14].

Todavia, uma grande parte de doentes que não se confirma por baciloscopia, padecem, de facto, de outras afecções pulmonares; investigações aprofundadas, através de indução da expectoração ou broncoscopia, mostraram que cerca de um terço deles era TB confirmada [6]. Não obstante a tendência de diagnóstico por excesso, praticada ainda em muitos lugares actualmente, muitos pacientes diagnosticados nas autopsias nunca chegaram a ser tratados por tuberculose, e a estimativa grosseira referida anteriormente mostra que muitos casos de TB com infecção pelo VIH não estão sendo detectados [6, 10, 15]. O aparecimento da infecção pelo VIH tornou o diagnóstico da tuberculose ainda mais difícil, e o falso diagnóstico da TB ocorre frequentemente em doentes seropositivos [1].

Actualmente, em países de alta prevalência da infecção pelo VIH, é imperativo combinar os métodos tradicionais com métodos

modernos no diagnóstico da tuberculose. Em África a cultura das micobactérias nem sempre está disponível e, por vezes, a demora em obter resultados limita o valor diagnóstico da cultura [6]. É evidente que métodos mais rápidos são necessários. Todavia, para os países subdesenvolvidos, os constrangimentos económicos constituem entraves para alcançar esse objectivo. Mas, pelo menos, pessoal bem treinado e a instituição de um bom controle de qualidade para os laboratórios de baciloscopia poderiam reduzir a baixa performance do diagnóstico da tuberculose em doentes infectados pelo VIH e reduzir a tendência do diagnóstico por excesso ou por subestimação de uma forma geral. Durante a formação dos técnicos é importante dar ênfase a assuntos práticos cobrindo toda uma larga gama do processo de realização dos exames, principalmente aqueles ligados à técnica de colheita da expectoração, coisas essas que, infelizmente, nunca são ensinadas ao paciente nos nossos estabelecimentos pelos nossos técnicos.

Padrões radiográficos

Vários autores mencionaram o facto de que a aparência radiológica da tuberculose em doentes VIH positivos pode ser atípica e depende da fase de progressão da infecção VIH [1, 14].

No nosso estudo as lesões parenquimais infiltrativas foram encontradas com maior frequência em doentes seronegativos do que em doentes infectados pelo VIH-1. Estudos anteriores apontaram essas diferenças [16], que parecem estar relacionadas com o facto de o declínio da imunidade celular em doentes VIH positivos atenuar a resposta celular à infecção pelo *Micobacterium tuberculosis*. Não há diferença entre pacientes VIH negativos e VIH-2 positivos. Estes resultados são apoiados pelos estudos

imunológicos, que demonstraram a lenta progressão da imunodeficiência em indivíduos infectados pelo VIH-2 [17], o que sugere que, em indivíduos infectados pelo VIH-2, a tuberculose aparece numa altura em que o nível dos CD4 se encontra ainda normal ou razoavelmente alto.

As lesões cavitárias são mais comuns em pacientes seronegativos do que em doentes infectados pelo VIH-1. Estudos anteriores demonstraram esta evidência de menos cavitações em doentes de tuberculose VIH positivos comparados com doentes não infectados [18-23].

A comparação entre VIH negativos e VIH positivos demonstrou que os derrames pleurais e as linfadenopatias intratorácicas eram mais frequentes em doentes VIH positivos do que em doentes VIH negativos. Estes padrões de anomalias radiográficas foram referidos em vários estudos [18-23].

Recomendações

1. O nosso estudo mostra que há uma necessidade urgente de melhorar os meios diagnósticos por forma a permitir estabelecer um diagnóstico correcto de tuberculose pulmonar e extrapulmonar.
2. É necessário planear estudos com o objectivo de melhorar o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar.
3. O tratamento presuntivo deve ser uma excepção e não uma regra, a fim de se evitar possíveis efeitos colaterais e custos com tratamento desnecessário.
4. É urgente estabelecer um plano de formação permanente dos técnicos de laboratório e um sistema de controlo de qualidade dos laboratório de baciloscopia.
5. É desejável que sejam realizadas supervisões regulares aos laboratórios periféricos de baciloscopia.
6. Efectuar a colheita da expectoração num recipiente apropriado.
7. As técnicas para colheita de expectoração devem ser ensinadas ao paciente pelos técnicos de laboratório.
8. O registo do laboratório deve permitir o estabelecimento de um sistema de retro-informação entre as unidades sanitárias e o laboratório, por forma a permitir a localização fácil dos casos positivos que não se apresentem para recolher os resultados.

Referências

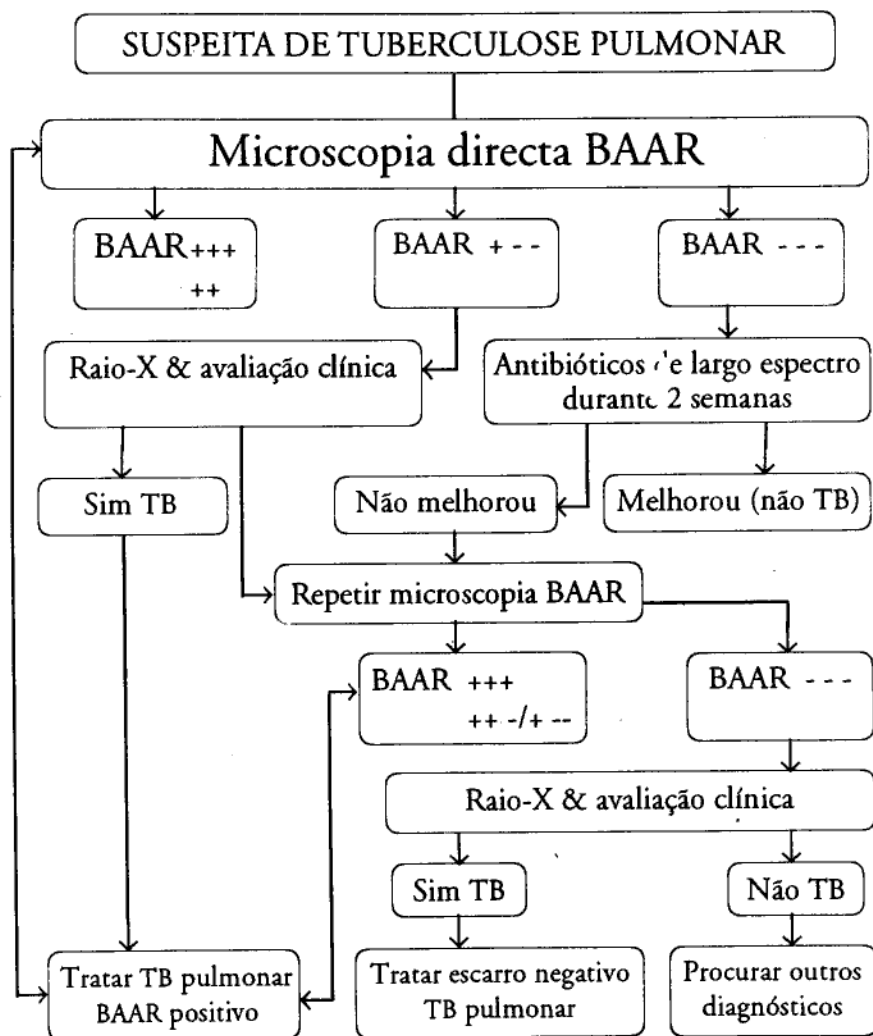
- [1] Mario C. Ravigliione, Anthony D. Harries, Roland Msika, David Wilkinson and Paul Nunn: «Tuberculosis and HIV: current status in Africa». *AIDS* 1997, 11 (supplB): S115-S123.
- [2] Relatório das Actividade do Programa Nacional de Luta Contra Lepra e Tuberculose, Março 1993.
- [3] P. Aaby, A-G Poulsen, O. Larsen *et al.*: «Does HIV-2 protect against HIV-1 infection?». *AIDS*, June 1997, 11 (7); 939-940.
- [4] F. Falaschi *et al.*: «HIV-1 seroprevalence in patients with tuberculois in Northern Kenya». *Tubercle and Lung Disease*, October 1996; 77: 89.
- [5] Peter Godfrey-Faussett: In Report from April 1999 Copenhagen Seminar: «AIDS and Development, prospects and constraints»: *The Danish Society of Tropical Medicine, Danida and ENRECA Health Network*, 51-58.
- [6] A. M. Elliott, K. Namaambo, B.W. Allen *et al.*: «Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia». *Tubercle and Lung Disease*, June 1993 (74): 191-194.
- [7] Ministerio da Saúde Pública, Guinea-Bissau: Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário, 1997.
- [8] De Cock KM, Adjorlolo G, Ekpini E *et al.*: «Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic». *JAMA* 1993, 270:2083-2086.
- [9] Naucier A *et al.*: «Pulmonary Tuberculosis in Guinea-Bissau: clinical and bacteriological findings, human immunodeficiency virus status and term short survival of hospitalised patients». *Tubercle and Lung Disease*, June 1996; 77: 226- 232.
- [10] Sabbatani S, Mangiarotti V, Tedei F *et al.*: «HIV-1 and HIV-2 seroprevalence in tuberculosis patients in Guinea-Bissau». *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5 (5):536-7.
- [11] Aaby P. Bandim: «An unplanned longitudinal study». In: Das Gupta M, Aaby P, Pison G, Garenne M, Editors. *Prospective community studies in developing countries*. Oxford: Clarendon, 1997: 276-296.
- [12] J. E. Pirkis, B. R. Speed, D.P. Yung *et al.*: «Time to initiation of anti-tuberculosis treatment». *Tubercle and Lung Disease*, March 1996; 77: 401-406.

- [13] C. Richter, K.J. Pallangyo, B.N. Ndosi *et al.*: «Chest radiography and β -microglobulin levels in HIV-seronegative and HIV-seropositive African patients with pulmonary tuberculosis». *Tropical and Geographical Medicine*, 1994; vol 46, N 5: 283-287.
- [14] Johnson JL, Vjecha MJ, Okwera A, Hatanga E *et al.*: «Impact of human immunodeficiency virus type-1 infection on the initial bacteriologic and radiographic manifestations of pulmonary tuberculosis in Uganda». Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Tubercle and Lung Disease* 1998, May; 2(5):397-404.
- [15] X. Anglaret, J. Saba, C. Perronne *et al.*: «Empiric antituberculosis treatment: benefits for earlier diagnosis and treatment of tuberculosis». *Tubercle and Lung Disease*, February 1994; 75: 334-340.
- [16] Nunn P, Gicheha C, Hayes R, *et al.*: «Cross-sectional survey of HIV-infection among patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya». *Tubercle and Lung Disease*, 1992; 73:45-51.
- [17] Phyllis J. Kanki, Martine Peeters and Aissatou Guéye-Ndiaye: «Virology of HIV-1 and HIV-2: implications for Africa». *AIDS* 1997, 11 (suppl B): S33-S42.
- [18] Tshibwabwa -Tumba E, Mwinga A, Pobee Jo, Zumla A: «Radiological features of pulmonary tuberculosis in 963 HIV-infected adults at three Central African Hospitals». *Clinical Radiology* 1997, Nov; 52 (11):837-41.
- [19] Saks AM, Posner R: «Tuberculosis in HIV-positive patients in South Africa: comparative radiological study with HIV-negative patients». *Clinical Radiology* 1992, Dec; 46 (6): 387-90(19).
- [20] Law SD, Evans AJ, Sedgwick PM, Acheampong JW: «Pulmonary tuberculosis: radiological features in West Africans co-infected with HIV». *Br J Radiology* 1999, April; 72 (856): 339-44.
- [21] Long R, Maycher B, Scalcini M, Manfreda J: «The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for human immunodeficiency virus type 1». *Chest* 1991, Jan; 99 (1): 123-7.
- [22] Heramati LB, Jenny-Aavital ER, Alterman DD: «Effect of HIV status on chest radiographic and CT findings in patients with tuberculosis». *Clin Radiology* 1997 Jan; 52 (1): 31-5.
- [23] C. L. Daley: «The typical "atypical" radiograph presentation of tuberculosis in advanced HIV disease». *Tubercle and Lung Disease*, 1995; 76: 475-476.

Anexo 1

PLANO STANDARDIZADO DE MANEIO DE SUSPEITA DE TUBERCULOSE PULMONAR

(WHO, treatment of tuberculosis, Guidelines for National Programmes, 1997)



Abstract

Objectives

The main objective was to compare clinical, bacteriological and radiological findings among HIV-1 and HIV-2 infected and uninfected patients with intrathoracic tuberculose (TB) in Guinea-Bissau.

Methods

*From the study area, we recruited 520 patients aged 15 or more, among whom 366 were diagnosed as having intrathoracic TB. TB has been found by recovery of *M. tuberculosis* or *Mycobacterium* other than *tuberculosis* (MOT) from a clinical specimen with characteristic AFB shown by Ziehl Neelsen stain and/or culture. Chest radiography showing pneumonia and clinical response to anti-tuberculosis therapy was used as diagnostic criteria in patients with smear and culture negative sputum samples.*

Results

*HIV status among TB cases was: 41 (11,2%) had HIV1 infection, 67 (18,3%) HIV2, 30 (8,2%) HIV1+2, 222 (60,7%) were HIV negative and 6 (1,6%) had no test. 195 (53%) of patients were bacteriologically confirmed, i.e. patients positive for AFB in at least one direct smear or positive in culture for *M. tuberculosis* or MOT. Culture was performed for 314 patients; 158 (50%) individuals were culture positive. Among HIV-negative patients 39% (72/186) were sputum smear positive and 53% (99/186) with positive culture. Among HIV2-positive individuals 38% (23/60) were sputum smear positive and 47% (28/60) had positive culture. Among HIV-1 infected patients only 19% (7/37) were sputum smear positive and 43% (16/37) were culture positive. For HIV1-positive and dual infected patients, culture is relatively more sensitive than among HIV-negative or HIV2-positive individuals.*

Radiographic findings do not differ for HIV-negative and HIV-2 infected patients, whereas HIV-1 positive patients have less cavitations and patchy compared to HIV-negative or HIV-2 infected patients. Intrathoracic adenopathy and pleural effusion are more common among HIV-1 and dual infected patients than in HIV-negative or HIV-2 infected patients.

Diagnostic delays were slightly longer for HIV1-positive or dual infected patients than for HIV-negative or HIV-2-positive patients.

Conclusion

Our study showed that direct microscopy remains a very important TB diagnostic tools in individuals negative and positive for HIV2 infection. In HIV-1 infected patients direct microscopy is less sensitive and x-ray features showed less cavitations and patchy. Given low sensitivity of sputum smear examination in HIV-1 and dual infected patients, it is imperative to combine this traditional method of TB diagnosis with modern techniques in the countries where prevalence of HIV-1 infection is becoming a threat to public health. The high rate of presumptive treatment in HIV-negative patients seems to be related not only to the poor performance of direct microscopy, but may also be due to over-diagnosis of TB in our setting.

Tendências e Interação de VIH-1 e VIH-2 na Guiné-Bissau: Nenhuma Protecção de VIH-2 contra a Infecção de VIH-1¹

Hans Norrgren, Sören Andersson, António Biague, Zacharias J. da Silva, Francisco Dias, Anders Nauckér e Gunnel Biberfeld

Introdução

O vírus de imunodeficiência humana tipo 2 (VIH-2) é endémico na África Ocidental e diversos estudos demonstram que tem sido prevalente na região durante muitas décadas [1]. O VIH-1 foi posteriormente introduzido na região e agora está a alastrar-se em taxas variadas em diferentes países [2, 3]. Os dois vírus têm aproximadamente 40-60% de homologia ao nível de aminoácidos [4], e estudos clínicos têm mostrado vias idênticas de transmissão e efeitos sobre o sistema imunológico, embora a taxa de trans-

¹ Este estudo foi financiado pela Agência Sueca de Desenvolvimento Internacional (ASDI), o Departamento para Cooperação de Pesquisa (SAREC) e o Conselho Sueco de Pesquisa Médica.

Agradecemos a Ingrid Johansson, Babetida N'Buna, Aníbal da Mata (†) e Aquilina Sambu na clínica do Ministério da Administração Interna em Bissau, Peter Johansson e o pessoal do Laboratório Nacional de Saúde Pública em Bissau, e Lilian Walther, Helen Linder e Elisabeth Ericson Stahle no Instituto Sueco para o Controlo de Doenças Infecciosas. Agradecemos igualmente a Ulf Strömberg, do Hospital Universitário de Lund, pela sua assistência estatística.

missão do VIH-2 seja mais baixa e o período de incubação da SIDA pareça ser mais prolongado no caso do VIH-2 comparado com o VIH-1 [5, 6]. Poucos anos atrás concentrou muita atenção um estudo de uma coorte de trabalhadoras do sexo em Dakar, Senegal, onde foi observado que mulheres infectadas pelo VIH-2 tinham 70% de protecção contra a infecção subsequente pelo VIH-1, comparadas com mulheres VIH negativas [7]. No entanto, resultados epidemiológicos contraditórios foram divulgados a partir de dois estudos limitados na Guiné-Bissau e na Gâmbia, onde houve uma tendência de elevadas incidências do VIH-1 em grupos de indivíduos VIH-2 positivos comparados com grupos de VIH negativos [8, 9]. Aspectos técnicos nestes estudos foram discutidos [10, 11]. Questões comuns relacionadas com este tipo de estudos incluem o critério de selecção do grupo de estudo, as perdas durante o seguimento e as diferenças nas estratégias de testagem, o comportamento sexual de risco e outras eventuais variáveis de confusão. É necessário um controlo cuidadoso dessas variáveis durante a análise.

A prevalência mais elevada do VIH-2 foi encontrada na Guiné-Bissau, onde cerca de 10% da população adulta urbana está infectada [12, 13]. Desde 1990 seguimos uma coorte de agentes de polícia na Guiné-Bissau, e num relatório preliminar dos primeiros três anos encontramos uma prevalência de VIH-1 e VIH-2 de 0,4% e 11,6, respectivamente [2]. A incidência anual do VIH-2 era de 1,6% e a do VIH-1 de 0,7%, que era desproporcionalmente alta em relação à prevalência do VIH-1, indicando uma recente introdução e rápido alastramento do VIH-1 no país [2]. Simultaneamente, conduzimos um estudo de vigilância sentinela com rastreio anual de VIH-1 e VIH-2 no seio de mulheres grávidas na maternidade do Hospital Nacional Simão

Mendes, em Bissau. Neste documento são apresentados dados sobre as tendências na epidemiologia de VIH-1 e VIH-2, e é avaliado o eventual efeito protector do VIH-2 contra uma subsequente infecção pelo VIH-1.

Material e Métodos

População de estudo

Uma coorte prospectiva aberta de agentes de polícia na Guiné-Bissau foi formada em janeiro de 1990. Todos os agentes de polícia foram convidados ao estudo, e novos participantes têm entrado continuamente desde então. Para o presente estudo, a inclusão terminou em 1 de janeiro de 1997. Uma clínica de saúde na esquadra central de polícia serviu de base para o estudo, e foram igualmente realizadas visitas regulares às esquadras locais nas regiões. Na conclusão, após ter sido obtido consenso, foi feito um exame físico e foi preenchido um questionário que incluía informação de comportamento sexual de risco e uma história de doenças sexualmente transmissíveis (DST). Foi dada informação sobre o VIH e outras DST, foram distribuídos preservativos e fornecido tratamento médico gratuito. Nenhum medicamento anti-retroviral foi administrado a nível desta população. Foram recolhidas amostras de sangue logo no início e nas visitas de seguimento programadas para terem lugar uma vez por ano. Para além dos controlos regulares, os membros do estudo foram encorajados a visitar a clínica sanitária para qualquer problema ligado à saúde. Muito poucas pessoas (1-2%) recusaram participar no estudo.

Os dados sobre a prevalência do VIH, Teste de Hemoaglutinação de *Treponema pallidum* (TPHA) e prévias DST são do exame levado a cabo no momento da inclusão. Mais tarde, o questionário foi completado com informações ligadas ao comportamento sexual de risco, e portanto o número de pessoas que responderam a estas questões é de certa forma mais baixo (94,0%). Todos os actuais episódios de corrimento uretral (CU) ou doença genital ulcerosa (DGU) foram clinicamente verificados.

Mulheres grávidas na maternidade do Hospital Nacional Simão Mendes em Bissau foram anonimamente investigadas para anticorpos de VIH-1 e VIH-2. Foram obtidas amostras anualmente entre 1987 e 1995. Dados de 1997 foram igualmente incluídos. Os dados de 1989-91 foram agregados na apresentação, uma vez que o número de amostragem em cada um destes anos era mais baixo (cerca de 500 por ano).

Métodos laboratoriais

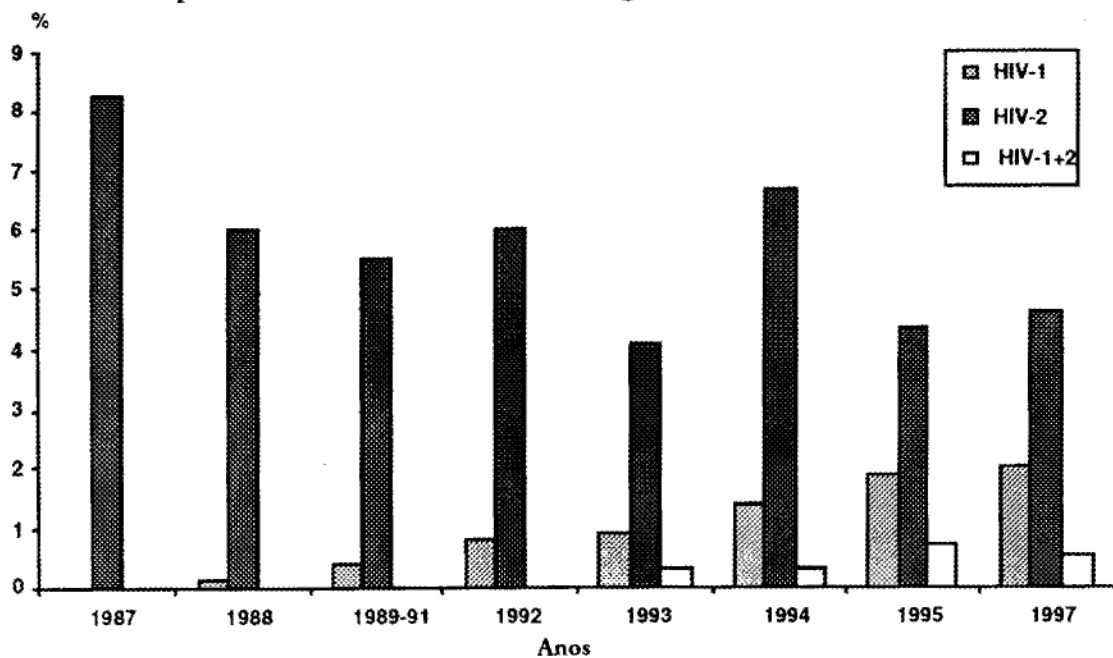
O soro foi rastreado pelo Behring Enzygnost VIH-1+2 ELISA (1990-94) ou Enzygnost VIH-1+2 Plus ELISA (de 1995) (Behring, Marburg, Alemanha), e confirmado pelo Western Blot (WB) como previamente descrito [2]. Soros duplamente reactivos por VIH-1 e VIH-2 a testes WB foram mais tarde testados com um peptide ELISA sintético para discriminação entre VIH-1 e VIH-2 (Peptilav, Sanofi diagnóstico Pasteur, Marnes-laCoquette, França) [14]. Ainda a respeito do rastreio regular, amostras consecutivas de cada seroconversão individual de VIH-2 para VIH-1 e reactividade dupla de VIH-2 foram testadas paralelamente no mesmo teste, utilizando o mesmo lote de Peptilav. Foi realizada a testagem PCR em soros duplamente reactivos por VIH-1 e VIH-

2 com um sistema otimizado para detecção e diferenciação de VIH-1 e VIH-2 como previamente descrito [15-17]. Preparações celulares de ADN para PCR estavam disponíveis em 5 dos 7 indivíduos VIH-2 positivos que se seroconverteram para VIH-1 e VIH-2 dupla reactividade. Todos os indivíduos duplamente infectados foram excluídos da análise de VIH-1 e VIH-2. Todos os soros foram rastreados para anticorpos de *T. pallidum* com um teste de hemoaglutinação (THPA, Fujirebio, Japão).

Estatísticas

A data de seroconversão de VIH ou do Teste de Hemoaglutinação de *Treponema pallidum* (TPHA) foi estimada como o ponto médio entre o último controlo negativo e o primeiro controlo positivo. Os seroconvertidos contribuíram em pessoas-anos (p.a.) no grupo negativo até à data de seroconversão, e a partir da seroconversão em p.a. no grupo positivo. O tempo de observação foi calculado até o último controlo serológico, o mais tardar até 1 de janeiro de 1997. Uma vez que somente indivíduos com um segundo controlo eram elegíveis para a análise de incidência, não foram tiradas amostras de sangue mais do que uma vez por ano, tendo o tempo de inclusão terminado em 1 de janeiro de 1996 para o cálculo de incidência. Para a análise de mudanças da prevalência do VIH ao longo do período de estudo, os indivíduos foram divididos em três estratos de tempos de acordo com a data de inclusão: 1990-92, 1993-94 e 1995-96. Na análise das mudanças da incidência do VIH ao longo do tempo, dividimos o período de estudo em estratos de tempo iguais como na análise de prevalência, e p.a. de cada indivíduo foram depois distribuídas em conformidade. Aliás, se uma pessoa fosse incluída em 1990

Figura 1
Seroprevalência do VIH em 11371 mulheres grávidas, Bissau 1987-1997



e o último controlo fosse em 1996, ela contribuiria com p.a. em cada um dos três estratos.

As tendências na mudança da seroprevalência ao longo dos três períodos de tempo na coorte de agentes de polícia foram ajustadas com a análise extensiva de Mantel-Haenzel para tendência linear em proporções ajustadas para idade (4 categorias) e sexo. A mesma análise de tendência foi utilizada para a mudança de seroprevalência durante o período de estudo entre mulheres grávidas mas sem ajustamento para idade, visto que a idade média das mulheres era similar ano por ano (dados não ilustrados). As mudanças nas taxas de incidência no período de estudo foram calculadas utilizando a análise de regressão de Poisson [18] em simultâneo ajustando para idade (4 categorias) e sexo. Foram calculados os riscos relacionais (OR) e a razão de incidência (RI) com 95% de intervalo de confiança (IC). Na análise de um eventual efeito protector do VIH-2 contra o VIH-1, a análise multivariada de regressão de Poisson foi feita comparando a incidência do VIH-1 nos indivíduos VIH-2 positivos e VIH negativos (RI) e simultaneamente controlando para idade (2 categorias), sexo, uma história de corrimento uretral (CU) ou doença genital ulcerosa (DGU) e a incidência de sífilis (reactividade THPA). Também construímos um modelo similar de regressão de Poisson que tomou em conta só homens, com controlo simultâneo para idade, uma história CU ou DGU, contacto sexual com uma prostituta no passado e a incidência de sífilis. Um p-valor inferior a 5% está referido como sendo um resultado significativo; p-valor duplos foram relatados.

O estudo foi aprovado pelo Comité de Ética do Instituto de Karolinska, Estocolmo, e pelo Ministério da Saúde e o Ministério do Interior da Guiné-Bissau.

Resultados

Prevalência do VIH

Até janeiro de 1997, 2637 agentes de polícia foram incluídos, dos quais 90,7% eram homens e 9,3% mulheres. A prevalência total de VIH-1, VIH-2 e dupla reactividade era de 0,9; 9,7% e 0,5%, respectivamente (quadro 1). As mulheres apresentavam uma taxa de prevalência significativamente mais alta do VIH-2 em comparação com os homens (teste Chi-quadrado, $p < 0,001$). A idade média total das mulheres era significativamente mais baixa (29,4 anos, desvio padrão (SD) 7,8) comparada com a dos homens (37,6 anos, SD 10,0) (teste t de Student), $p < 0,001$). A idade média dos sujeitos infectados pelo VIH-2 era mais alta (38,4 anos, SD 10,3) ($p < 0,05$). A prevalência do VIH-1 aumentou significativamente em ambos sexos ao longo do período de estudo, de 0,4% para 2,0%. Pelo contrário, a prevalência do VIH-2 declinou significativamente durante o mesmo tempo devido a um declínio no seio dos homens. No seio das mulheres, a prevalência do VIH-2 declinou no princípio, mas depois tendia a aumentar (de modo não significativo). No entanto, o número de mulheres era limitado. A idade média era similar nos três estratos de tempo, excepto entre os homens no terceiro período de tempo, os quais tinham uma idade média significativamente mais elevada comparada com a dos homens nos dois primeiros estratos de tempo (dados não ilustrados).

Na vigilância sentinela de mulheres grávidas foi testado um total de 11371 indivíduos, e o número médio de mulheres por ano era de 1421 (série 707 - 2539). A prevalência total do VIH-1, VIH-2 e dupla reactividade era de 0,9; 5,5% e 0,2%, respectivamente. No quadro 1 são ilustradas as taxas de prevalência ao

Quadro 1
Seroprevalência do VIH entre agentes da polícia na Guiné-Bissau, 1990-1996

	<i>N</i>			<i>VIH-1</i>						<i>VIH-2</i>					
				<i>Masc.</i>		<i>Fem.</i>		<i>Total</i>		<i>Masc.</i>		<i>Fem.</i>		<i>Total</i>	
	<i>Masc.</i>	<i>Fem.</i>	<i>Total</i>	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1990-1992	1251	144	1395	5	0,4	1	0,7	6	0,4	134	10,7	24	16,7	158	11,3
1993-1994	520	73	593	5	1,0	1	1,4	6	1,0	47	9,0	10	13,7	57	9,6
1995-1996	621	28	649	12	1,9 ^a	1	3,6	13	2,0 ^b	34	5,5 ^b	8	28,6	42	6,5 ^a
TOTAL															
1990-1996	2392	245	2637	22	0,9	3	1,2	25	0,9	215	9,0	42	17,1	257	9,7

N = Número total de indivíduos n = Número de indivíduos positivos % = n/N

^a p < 0,01 ^b p < 0,001 Análise de Mantel-Haenzel para tendência linear em proporções, comparando a seroprevalência ao longo de 3 períodos de tempo, nos homens controlando por idade (4 categorias) e no cálculo geral controlando por idade e sexo.

longo do período de estudo. A prevalência do VIH-1 aumentou significativamente, de 0% em 1987 para 2,0% em 1997 (teste de tendência linear, $p < 0,001$), enquanto que a prevalência do VIH-2 mostrou um declínio significativo, de 8,3% para 4,6% ($p < 0,01$). A prevalência do VIH-2 em 1987 era notavelmente alta comparada com os outros anos, mas mesmo se este ano fosse omissa da análise, o declínio seria significativo ($p < 0,05\%$).

Incidência do VIH

Quando o seguimento serológico terminou, em janeiro de 1997, 1687 dos 2263 agentes de polícia elegíveis (74,5%) voltaram pelo menos a um segundo controlo (a taxa de seguimento para sujeitos de VIH negativo e VIH-2 positivo era de 75,5% e 67,4%, respectivamente). O tempo médio de seguimento era de 3,2 p.a., e o número médio de visitas era similar para sujeitos seronegativos e VIH-2 positivos. O tempo total de seguimento de VIH negativos era de 4704 p.a.

Registaram-se 35 indivíduos seroconvertidos ao VIH-1 (0,74/100 p.a.), 39 sujeitos seroconvertidos ao VIH-2 (0,83/100 p.a.), e 2 indivíduos seronegativos convertidos directamente à dupla reactividade (0,04/100 p.a., 95% IC 0,01 - 0,15). O quadro 2 ilustra as incidências de VIH-1 e VIH-2. Foi observado um ligeiro aumento da incidência do VIH-1 entre os primeiros dois períodos (não significativo), mas depois a incidência tornou-se estável. A incidência do VIH-2 declinou significativamente entre 1990-94 e 1995-96. As mulheres tinham a taxa de incidência do VIH-2 aproximadamente três vezes maior do que os homens ($p < 0,01$) mas a incidência do VIH-1 era similar em ambos os sexos.

Quadro 2
Incidência do VIH entre 1511 agentes de polícia seronegativos na Guiné-Bissau, 1990-1996

	VIH-1										VIH-2					
	<i>p.a.</i>				<i>Masc.</i>		<i>Fem.</i>		<i>Total</i>		<i>Masc.</i>		<i>Fem.</i>		<i>Total</i>	
	<i>N</i>	<i>Masc.</i>	<i>Fem.</i>	<i>Total</i>	<i>n</i>	<i>I</i>	<i>n</i>	<i>I</i>	<i>n</i>	<i>I</i>	<i>n</i>	<i>I</i>	<i>n</i>	<i>I</i>	<i>n</i>	<i>I</i>
						(95% IC)		(95% IC)		(95% IC)		(95% IC)		(95% IC)		(95% IC)
1990-1992	1050	1325	127	1452	9	0,68 (0,31-1,29)	0		9	0,62 (0,28-1,18)	11	0,83 (0,41-1,49)	2	1,57 (0,19-5,69)	13	0,90 (0,48-1,53)
1993-1994	1339	1857	239	2096	14	0,75 (0,41-1,26)	3	1,26 (0,26-3,67)	17	0,81 (0,47-1,30)	15	0,81 (0,45-1,33)	7	2,93 (1,18-6,03)	22	1,05 (0,61-1,49)
1995-1996	1114	1031	125	1156	8	0,77 (0,34-1,53)	1	0,80 (0,02-4,46)	9	0,78 (0,36-1,48)	3	0,29 (0,06-0,85)	1	0,80 (0,02-4,46)	4	0,35 ^a (0,09-0,89)
TOTAL																
1990-1996	1511	4213	491	4704	31	0,74 (0,48-0,99)	4	0,81 (0,22-2,09)	35	0,74 (0,50-0,99)	29	0,69 (0,44-0,94)	10	2,04 ^b (0,98-3,75)	39	0,83 (0,57-1,09)

N = Número de indivíduos VIH negativos p.a.o. = Número de pessoa-anos de observação de VIH negativos

n = Número de seroconvertidos I = Incidência, n/100 p.a. IC = Intervalo de confiança

^a Análise de regressão de Poisson da incidência do VIH-2 entre 1995-1996 e 1990-1994, controlando simultaneamente por idade e sexo; taxa de incidência 0,3 (95% intervalo de confiança, 0,1-1,0) p < 0,05.

^b Análise de regressão de Poisson comparando a incidência do VIH-2 entre agentes de polícia mulheres e homens, controlando simultaneamente por idade; taxa de incidência 3,1 (95% intervalo de confiança, 1,4-6,6) p < 0,01

Protecção de VIH-2 contra VIH-1

Para a identificação de potenciais variáveis de confusão, primeiro comparámos o grupo de coorte de VIH negativos e VIH-2 positivos em relação à idade, ao sexo, ao comportamento sexual de risco, à história de DST e à prevalência de reactividade ao teste THPA (quadro 3). O grupo VIH-2 positivo era significativamente mais velho e tinha uma maior proporção de mulheres comparado com o grupo VIH negativo. Significativamente mais sujeitos de sexo masculino infectados pelo VIH-2 tinham frequentado prostitutas comparados com indivíduos de sexo masculino VIH negativos, e mais pessoas VIH-2 positivas tinham uma história de CU ou DGU comparadas com pessoas não infectadas. Além do mais, consideravelmente mais sujeitos VIH-2 positivos comparados com indivíduos VIH negativos eram THPA positivo no momento da inclusão. As outras variáveis examinadas não mostraram quaisquer diferenças significativas. Comparámos depois a incidência do VIH-1 nos grupos VIH negativo e VIH-2 positivo, sob condição de quaisquer dos potenciais factores de confusão listados no quadro 3 estarem presentes. Porém, nenhuma diferença significativa na razão de incidência foi encontrada em nenhuma das variáveis (dados não ilustrados).

A incidência bruta de VIH-1, reactividade de THPA, CU e DGU no seio dos indivíduos VIH-2 positivos e VIH negativos é ilustrada no quadro 4. No total, 7 pessoas seroconvertidas de VIH-2 para VIH-1 e dupla reactividade de VIH-2 (1,22/100 p.a.), que era mais elevada embora não significativamente, comparadas com 35 seroconversões de VIH-1 no grupo de VIH negativos (0,74/100 p.a.) (RI= 1,6; 95% IC, 0,7 - 3,7; p=0,2). O teste de Reacção em Cadeia de Polimerase (PCR) foi realizado em amostras

Quadro 3

Características demográficas, comportamento de risco e evidências clínicas ou laboratoriais de doenças sexualmente transmissíveis entre 1511 seronegativos e 185 VIH-2 positivos (incluindo 24 inicialmente VIH negativos seroconvertidos ao VIH-2). Agentes de polícia seguidos: 4704 e 574 pessoas-anos respectivamente

		VIH neg		VIH-2		OR (IC 95%) p
		n/N	%	n/N	%	
Sexo	feminino	162/1511	10,7	34/185	18,4	1,9 (1,2-2,9) < 0,01
Idade	≤ 30	546/1511	36,1	49/185	26,5	0,6 (0,4-0,9) < 0,01
Número de parceiros fora do casamento durante o último mês ^a	≥ 1	659/1387	47,5	70/169	41,4	0,8 (0,6-1,1) 0,1
Preservativo, uso de	nunca	1002/1422	70,5	117/173	67,6	0,9 (0,6-1,2) 0,4
Trabalhadoras do sexo ^b	visitadas ≥ 1	132/1154	11,4	32/123	26,0	2,7 (1,7-4,3) < 0,001
História de corrimento uretral (UD)	≥ 1	858/1511	56,8	129/185	69,7	1,8 (1,2-2,5) < 0,001
História de corrimento vaginal (GUD)	≥ 1	232/1511	15,4	44/185	23,8	1,7 (1,2-2,5) < 0,01
História de UD ou GUD	≥ 1	889/1511	58,8	137/185	74,1	2,0 (1,4-2,9) < 0,001
TPHA	positivo	158/1504	10,5	32/184	17,4	1,8 (1,2-2,8) < 0,01

n = Número de indivíduos N = Número total de indivíduos % = Prevalência n/N OR = Risco relacional

^a Se não é casado, conta-se o número de diferentes parceiros durante o último mês

^b Incluindo somente homens na análise

Quadro 4

Seroincidência do VIH-1, reactividade TPHA, corrimento uretral (UD) e úlceras genitais (GUD) entre 1511 VIH negativos e 185 VIH-2 agentes de polícia positivos na Guiné-Bissau, 1990-1996

	VIH negativo		VIH-2		RI (IC) <i>p</i>
	<i>n / p.a.o.</i>	<i>Incidência</i>	<i>n / p.a.o.</i>	<i>Incidência</i>	
VIH-1	35 / 4704	0,74	7 / 574	1,22	1,6 (0,7-3,7) 0,2
TPHA	73 / 4579	1,59	13 / 568	2,29	1,4 (0,8-2,6) 0,2
UD	236 / 4704	5,02	29 / 574	5,05	1,0 (0,7-1,5) 1,0
GUD	47 / 4704	1,00	8 / 574	1,39	1,4 (0,7-2,9) 0,4

n = Seroconvertidos/novos casos de VIH-1, TPHA, UD ou GUD

p.a.o. = Pessoa-anos de observação Incidência = $n/100$ p.a.o.

RI = Razão de incidência IC = 95 % intervalo de confiança $p = \chi^2$ p-valor

disponíveis de cinco dos sete indivíduos seroconvertidos de VIH-2 para VIH-1 e VIH-2 (dupla reactividade). Quatro das cinco amostras eram também VIH-1 e VIH-2 duplamente positivo por PCR, enquanto que uma amostra era somente VIH-1. Dos primeiros sujeitos VIH-1 seropositivos, um seroconverteu-se para dupla reactividade (dados não ilustrados).

A incidência de reactividade THPA e DGU foi também um tanto mais elevada no grupo de VIH-2 positivos comparada com a do grupo de VIH negativos. Nenhuma diferença foi notada na incidência de CU.

Seleccionámos todas as variáveis do quadro 3 que eram consideravelmente diferentes entre os dois grupos, e construímos um modelo de regressão de Poisson controlando simultaneamente estas variáveis. Porém, em vez da prevalência da reactividade THPA no momento da inclusão, incluímos a incidência da reactividade THPA no modelo. Primeiro foi construído um modelo incluindo sexo, idade, uma história de CU ou DGU e a incidência da reactividade THPA. No segundo modelo, que compreendia somente homens, os contactos referidos com prostitutas também foram incluídos como uma variável. A razão de incidência ajustada de adquirir a infecção pelo VIH-1 entre sujeitos VIH-2 positivos comparados com sujeitos VIH negativos, controlando simultaneamente as variáveis de confusão seleccionadas nestes modelos, era 1,65 (95% IC, 0,73 - 3,74) e 1,98 (95% IC, 0,80 - 4,87), respectivamente.

Discussão

Demonstrámos um declínio significativo na prevalência do VIH-2 nos agentes de polícia de sexo masculino entre 1990 e 1997 e nas mulheres grávidas entre 1987 e 1997 na Guiné-Bissau. Além de mais, a incidência do VIH-2 no seio de agentes de polícia de ambos os sexos baixou durante o período de estudo.

As taxas de prevalência do VIH-1 aumentaram significativamente tanto no seio de mulheres grávidas como na coorte de agentes de polícia, mas a incidência do VIH-1 no seio dos agentes de polícia era estável - cerca de 1% durante o período de estudo. Um modelo idêntico de taxas de prevalência decrescentes do VIH-2 e taxas de prevalência crescentes do VIH-1 foi observado entre mulheres em idade fértil em Abidjan entre 1988 e 1992 [19]. Numa coorte de trabalhadoras do sexo em Dakar, a incidência do VIH-2 era estável, mas a incidência do VIH-1 aumentou significativamente durante o período de oito anos de estudo [3].

As mudanças nas taxas de prevalência podem estar relacionadas com muitos factores diferentes, principalmente incidência, mortalidade e migração. A incidência é a via mais exacta de prever a dinâmica de uma epidemia. Na coorte de agentes de polícia muito poucas pessoas têm deixado o serviço de polícia (<5%). No que concerne à mortalidade entre agentes de polícia infectados pelo VIH-2, encontrámos níveis idênticos em 1992 (2,7/100 p.a.) [3] e em 1996 (2,6/100 p.a.) [20]. A incidência decrescente do VIH-2 e a estável incidência do VIH-1 no presente estudo podem ter sido efeito da nossa intervenção nesta coorte, nomeadamente informação sobre sexo mais seguro, fornecimento gratuito de preservativos e tratamento de outras DST.

Uma explicação alternativa sobre a incidência decrescente do VIH-2 é dada num modelo matemático de Anderson *et al.* [21], que implica que em países onde o VIH-1 e o VIH-2 estão a ser transmitidos no seio da mesma população sexualmente activa, o VIH-1 afasta o VIH-2 e a longo prazo prevalecerá sobre ele. A razão para isto seria que o VIH-1 possui uma taxa de reprodução mais elevada comparada com o VIH-2. Isto pode, no entanto, levar muitas décadas para acontecer na Guiné-Bissau, e é importante que sejam feitos esforços para travar o futuro alastramento da infecção no país.

Para a análise de um efeito protector do VIH-2 contra uma subsequente infecção do VIH-1, primeiro fizemos uma análise de potenciais variáveis de confusão. Geralmente os indivíduos infectados pelo VIH-2 tinham um comportamento de maior risco, e a incidência de reactividade THPA era também um tanto mais elevada no grupo VIH-2 positivo. Seleccionámos depois todas as variáveis significativas a serem incluídas num modelo de regressão de Poisson. Em vez da prevalência de reactividade THPA, incluímos a incidência de reactividade THPA, por esta reflectir melhor o comportamento usual de risco. As outras variáveis seleccionadas no modelo eram baseadas em informações anamnéticas. Ainda que este tipo de dados esteja ligado a algum grau de incerteza, deveria ser idêntico em ambos os grupos.

Após ajuste para potenciais factores de confusão, não conseguimos detectar qualquer efeito protector do VIH-2. Pelo contrário, a razão ajustada de incidência de adquirir o VIH-1 no seio de sujeitos VIH-2 positivos comparados com sujeitos VIH negativos era de 1,65 (95% IC, 0,73 - 3,74) e 1,98 (95% IC, 0,80 - 4,87), respectivamente. Assim, com base nos intervalos de confiança apresentados na análise de regressão de Poisson, é

improvável que haja um efeito protector do VIH-2 acima de 20-27%. Contrariamente, os dados sugerem um maior risco de infecção pelo VIH-1 no seio de sujeitos VIH-2 positivos. Isto está em conformidade com os dados dos dois estudos limitados de Bissau e da Gâmbia [8, 9]. No entanto, está em contradição com os resultados de uma coorte de trabalhadoras do sexo em Dakar, onde foi demonstrada uma protecção significativa do VIH-2 contra o VIH-1 [7]. Houve várias eventuais explicações para as diferenças nos resultados obtidos sobre o eventual efeito protector do VIH-2 contra o VIH-1. Primeiro, o estudo do Senegal compreendia somente trabalhadoras do sexo, enquanto que o estudo apresentado aqui inclui cerca de 90% de homens. Segundo, estes resultados conflituosos podem dever-se a diferentes propriedades biológicas dos subtipos do VIH-1 e VIH-2 que circulam na região. Porém, até à data presente, estudos mostraram que a maioria das estirpes (85%) do VIH-1 na África Ocidental, incluindo o Senegal, são do subtipo A [22], e análises de grupos seleccionados na Guiné-Bissau mostraram também que mais de 90% das estirpes do VIH-1 são do subtipo A (Anderson, dados não publicados). Dados disponíveis dos países vizinhos referentes a subtipos do VIH-2 mostraram uma predominância do subtipo A, mas o número de amostras examinadas é ainda limitado [23]. Num estudo da Guiné-Bissau encontrámos que todas as amostras de VIH-2 examinadas ($n=31$) eram do subtipo A [24]. São necessários mais estudos de interacções entre o VIH-2 e o VIH-1.

Para discriminação serológica entre o VIH-1 e o VIH-2 no presente estudo, utilizámos um teste sintético (Peptilav) segundo um algoritmo previamente publicado [14]. Avaliações recentes mostraram que este teste tem uma alta capacidade de discriminação entre VIH-1 e VIH-2 e uma alta concordância com PCR

[17, 25]. PCR e testes de anticorpos mostraram resultados concordantes em quatro das cinco amostras de indivíduos que seroconvertiram do VIH-2 ao VIH-1 e à dupla reactividade de anticorpos VIH-2, enquanto que uma amostra era VIH-1 positiva e VIH-2 negativa por PCR. No entanto, este sujeito tinha através de serologia uma clara reactividade ao VIH-2 em todas as quatro amostras consecutivas obtidas, enquanto que a serologia do VIH-1 foi negativa na primeira amostra, fracamente positiva na segunda amostra e fortemente positiva nas amostras três e quatro (dados não ilustrados). A única amostra PCR disponível desta pessoa foi a última amostra (número quatro) e é possível que esta seja um caso de VIH-1 a cobrir o VIH-2 num indivíduo duplamente infectado, como previamente descrito por Dieng Sarr *et al.* [26]. Em dois dos nossos sete sujeitos VIH-2 positivos que se converteram à dupla reactividade VIH-1 e VIH-2, nenhuma amostra de sangue preparada de PCR estava disponível. Um destes sujeitos morreu. Porém, considerando a alta concordância (88%) entre diagnóstico serológico de dupla reacção e PCR que temos relatado [17], acreditamos que a probabilidade de erros de classificação das duas amostras não testadas por PCR é baixa. Isto é mais consolidado pelo teste paralelo de amostras consecutivas de cada indivíduo no mesmo teste utilizando o mesmo lote de Peptilav, mostrando um desenvolvimento de reactividade única de VIH-2 para dupla reactividade - VIH-1 e VIH-2.

Em conclusão, observámos uma viragem na epidemiologia do VIH-1 e VIH-2 durante um período de sete anos de estudo na Guiné-Bissau, onde inicialmente a prevalência do VIH-2 era alta e a infecção pelo VIH-1 era rara. A prevalência do VIH-1 aumentou significativamente, enquanto que a incidência era relativamente estável. O VIH-2 apresentou um declínio significativo na pre-

valência bem como na incidência. Neste contexto epidemiológico, nenhum efeito protector do VIH-2 contra uma subsequente infecção pelo VIH-1 foi observado.

Referências

- [1] Marlink R: «Lessons from the second AIDS virus». *AIDS* 1996; 10: 689-99.
- [2] Norrgren H, Andersson S, Naclér A, Dias F, Johansson I, Biberfeld G: «HIV-1, HIV-2, HTLV-I/II and *Treponema pallidum* infections: Incidence, prevalence, and HIV-2-associated mortality in an occupational cohort in Guinea-Bissau». *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 9: 422-28.
- [3] Kanki PJ, Travers KU, Mboup S, *et al.*: «Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1». *Lancet* 1994; 343: 943-46.
- [4] Clavel F: «HIV-2, the West African AIDS virus» (Editorial review). *AIDS* 1987; 1: 135-40.
- [5] Kanki PJ, De Cock KM: «Epidemiology and natural history of HIV-2». *AIDS* 1994; 8 (suppl 1): S85-S93.
- [6] Marlink R, Kanki P, Thior I, *et al.*: «Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1». *Science* 1994; 265: 1587-90.
- [7] Travers K, Mboup S, Marlink R, *et al.*: «Natural protection against HIV-1 infection provided by HIV-2». *Science* 1995; 268: 1612-15.
- [8] Aaby P, Poulsen A-G, Larsen O, *et al.*: «Does HIV-2 protect against HIV-1 infection?». *AIDS* 1997; 11: 939-40.
- [9] Ariyoshi K, Schim van der Loeff M, Sabally S, Cham F, Corrah T, Whittle H: «Does HIV-2 infection provide cross-protection against HIV-1 infection?». *AIDS* 1997; 11: 1053-54.
- [10] Greenberg AE, Wiktor SZ, De Cock KM, Smith P, Jaffe HW, Dondero TJ, Jr.: «HIV-2 and natural protection against HIV-1 infection». *Science* 1996; 272: 1959-60.
- [11] Travers KU, Eisen GE, Marlink RG, *et al.*: «Protection from HIV-1 infection by HIV-2». *AIDS* 1998; 12: 224-25.
- [12] Poulsen A-G, Aaby P, Gottschau A, *et al.*: «HIV-2 infection in Bissau, West Africa, 1987-1989: incidence, prevalences, and routes of transmission». *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 941-48.
- [13] Wilkins A, Ricard D, Todd J, Whittle H, Dias F, Da Silva AP: «The epidemiology of HIV infection in a rural area of Guinea-Bissau». *AIDS* 1993; 7: 1119-22.
- [14] De Cock KM, Porter A, Kouadio J, *et al.*: «Cross-reactivity on Western blots in HIV-1 and HIV-2 infections». *AIDS* 1991; 5: 859-63.

- [15] Lyamuya E, Bredberg-Rådén U, Albert J, *et al.*: «Comparison of in-house and commercial sample preparation and PCR amplification systems for detection of human immunodeficiency virus type 1 DNA in blood samples from Tanzanian adults». *J Clin Microbiol* 1997; 35: 278-80.
- [16] Walther L, Grankvist O, Mirzai B, *et al.*: «Optimization of polymerase chain reaction for detection of HIV-2 DNA». *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: 1151-1156.
- [17] Walther L, Andersson S, Dias F, Biberfeld G: «PCR to discriminate between HIV-1 and HIV-2 in serologically double reactive samples». *Xth International Conference on AIDS and STD in Africa*. Abidjan. December 1997 [Abstract A.184].
- [18] Clayton D, Hills M: *Statistical models in epidemiology*. Oxford science/scientific publications. 1993.
- [19] De Cock KM, Adjorlolo G, Ekpini E, *et al.*: «Epidemiology and transmission of HIV-2: why there is no HIV-2 pandemic». *JAMA* 1993; 270: 2083-86.
- [20] Norrgren H, Da Silva ZJ, Andersson S, *et al.*: «Clinical features, immunological changes and mortality in a cohort of HIV-2 infected individuals in Bissau, Guinea-Bissau». *Scand J Inf Dis* (no prelo).
- [21] Anderson RM, May RM: «The population biology of the interaction between HIV-1 and HIV-2: coexistence or competitive exclusion?». *AIDS* 1996; 10: 1663-73.
- [22] Peeters M, Liegeois F, Bibollet-Ruche F, *et al.*: «Subtype-specific polymerase chain reaction for the identification of HIV-1 genetic subtypes circulating in Africa». *AIDS* 1998; 12: 671-73.
- [23] Gao F, Yue L, Robertson DL, *et al.*: «Genetic diversity of human immunodeficiency virus type 2: evidence for distinct sequence subtypes with differences in virus biology». *J Virol* 1994; 68: 7433-47.
- [24] Norrgren H, Marquina S, Leitner T, *et al.*: «HIV-2 genetic variation and DNA load in asymptomatic carriers and AIDS cases in Guinea-Bissau». *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 16: 31-38.
- [25] Andersson S, da Silva Z, Norrgren H, Dias F, Biberfeld G: «Field evaluation of alternative testing strategies for diagnosis and differentiation of HIV-1 and HIV-2 infections in an HIV-1 and HIV-2 prevalent area». *AIDS* 1997; 11: 1815-22.
- [26] Dieng Sarr A, Hamel DJ, Thior I, *et al.*: «HIV-1 and HIV-2 dual infection: lack of HIV-2 provirus correlates with low CD4+ lymphocyte counts». *AIDS* 1998; 12: 131-37.

Abstract

Objectives

To study trends in the prevalence and incidence of HIV-1 and HIV-2 infections in Guinea-Bissau over the last 7 years, and to evaluate the protective effect of HIV-2 against HIV-1 infection.

Design

Prospective follow-up of a cohort of police officers in Guinea-Bissau, and sentinel surveillance of pregnant women in Bissau.

Methods

*Participants in the police cohort were regularly tested for antibodies to HIV and *Treponema pallidum*, and information about sexual risk behaviour and a history of sexually transmitted diseases was obtained. Simultaneously, pregnant women at the maternity wards at the National Hospital in Bissau were screened annually for HIV antibodies. To evaluate changes in prevalence and incidence of HIV in the police cohort, the study period was divided in 3 time strata with 2-3 years in each stratum. For the evaluation of a protective effect of HIV-2 on subsequent HIV-1 infection, two multivariate Poisson regression models were constructed, adjusting for different selected confounding variables.*

Results

Between 1990 and 1997, 2637 police officers were included in the cohort study, 90.7 % of whom were men. The overall prevalence of HIV-1 was 0.9 %, HIV-2 9.7 % and HIV-1 and HIV-2 dual reactivity 0.5 %. For pregnant women the corresponding prevalence rates were 0.9, 5.5 and 0.2 %. The prevalence of HIV-1 increased significantly while the prevalence of HIV-2 declined significantly over the study period, both among police officers and pregnant women. The total incidence of HIV-1 and HIV-2 was 0.74 and 0.83 per 100 person-years (p.y.) respectively in the police cohort. The incidence of HIV-1 increased slightly from 0.62 to 0.78 per 100 p.y. (not significant), whereas the incidence of HIV-2 declined significantly from 0.90 to 0.35 per 100 p.y. over the study period. Seven police officers seroconverted from HIV-2 to dual reactivity (1.22/100 p.y.). The

adjusted incidence ratio of acquiring HIV-1 infection among HIV-2 positive subjects compared with HIV negative subjects was 1.65 (95 % CI, 0.73-3.74) and 1.98 (95 % CI, 0.80-4.87), depending on included confounding variables.

Conclusions

Our study shows an increasing prevalence of HIV-1 and decreasing prevalence of HIV-2 in Guinea-Bissau. The incidence of HIV-2 declined significantly whereas the incidence of HIV-1 was relatively stable over the study period. No protective effect of HIV-2 against subsequent HIV-1 infection was observed, instead HIV-2 positive subjects had a tendency of higher risk of acquiring HIV-1 infection compared with seronegative individuals.

Estudo Comunitário do Impacto Relativo do VIH-1 e do VIH-2 sobre a Epidemiologia da Tuberculose Intratorácica¹

*Rémonie Seng, Per Gustafson, Víctor F. Gomes,
Cesaltina S. Vieira, Margarida Teixeira, Paulo Rabna, Mali
Jalo, Peter Johansson, Olav Larsen, Anita Sandström, Bernard
Larouzé, Francisco Dias, Renée Norberg,
John F. Murray, Peter Aaby, Ida M. Lisse,
Anders Naclér e Badara Samb*

Introdução

É conhecido que a infecção provocada pelo vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) está associada a um aumento da incidência e mortalidade da tuberculose (TB). No entanto, poucos estudos comunitários examinaram o efeito do VIH-2 sobre a TB. Os casos de VIH-2 ocorrem predominantemente na África Ocidental [4]; o vírus parece afectar as pessoas mais idosas

¹ Os nossos agradecimentos a Jean-Pierre Coulaud, que participou na concepção do estudo, e a Marcel Goldberg, pelo apoio e comentários pertinentes. Particulares agradecimentos aos assistentes e enfermeiros que trabalharam diariamente na área de estudo. Este estudo, assim como a sua análise, foi financiado pelo Projecto de Saúde de Bandim, pelo Ministério Francês da Cooperação, a Agência Nacional de Pesquisa sobre a SIDA (Projecto SIDAK) e EU INCO-contract.

e enfraquece o sistema imunitário mais lentamente do que o VIH-1 [5, 6]. Um estudo realizado em Bissau mostrou que a TB era mais comum em pacientes hospitalizados VIH-2 positivos do que nos VIH negativos [7]. Para conhecer melhor a relação entre o VIH-2 e a tuberculose, analisámos dados de um estudo de vigilância de base comunitária realizado em Bissau. O facto de o início e a propagação do VIH-1 na área de estudo terem sido no princípio dos anos noventa [5, 8] ofereceu uma oportunidade única de comparar os impactos relativos do VIH-1 e do VIH-2 sobre a incidência e a mortalidade da tuberculose.

Métodos

O programa comunitário de vigilância da TB

Em maio de 1996 foi iniciado um programa de vigilância passiva da TB e de busca activa de casos no seio dos contactos em casa. Ele foi implementado em quatro zonas suburbanas de Bissau (Bandim 1, Bandim 2, Belém e Mindará), com uma população total estimada em cerca de 300.000 pessoas. Uma vigilância demográfica tem sido levada a cabo em Bandim 1 desde 1978, em Bandim 2 e Belém desde 1984, e em Mindará desde 1996, sendo a população total alvo do estudo de 42.700 habitantes em maio de 1997. Dois inquéritos conduzidos em 1987 [5] e em 1996 [8] registaram a mais elevada seroprevalência do VIH-2 jamais observada numa comunidade. Dos indivíduos com idade de 15 anos ou mais, 6,8% eram VIH-2 seropositivos. A infecção do VIH-1 surgiu recentemente nesta comunidade, sendo a sua seroprevalência de 0% nos fins dos anos oitenta [5] e de 2,2% em 1996 [8].

O único serviço especializado em TB na Guiné-Bissau encontra-se na capital. Muitos pacientes com doenças respiratórias crónicas provenientes das zonas rurais mudam-se temporariamente para ir viver com familiares na capital, onde os serviços de saúde são melhores. Estes pacientes, sem um endereço permanente na área do estudo, foram classificados no presente estudo como «visitantes». Seguindo as orientações de IUATLD/WHO, todos os pacientes e visitantes com idade de 15 anos ou mais que se apresentaram em qualquer um dos dois centros de saúde locais com sinais e/ou sintomas suspeitos de TB foram investigados para a doença de TB. Visto que os sinais e sintomas de TB são bem conhecidos pela população, muitos pacientes vieram directamente ao Hospital Raoul Follereau (HRF), hospital de referência nacional. Estes pacientes foram identificados no sistema de vigilância demográfica do projecto. A busca activa de casos entre os contactos em casa foi efectuada pelo assistente de campo ou enfermeiro do projecto logo que um novo caso foi detectado. Durante as visitas em casa, o enfermeiro perguntava sobre pessoas que apresentavam sinais e sintomas sugestivos de TB. Casos suspeitos foram referidos ao HRF para posterior investigação.

Diagnósticos e tratamento

Amostras de expectorações matinais foram obtidas durante três dias consecutivos, guardadas no escuro a uma temperatura de +4°C e transportadas para o Laboratório Nacional de Saúde Pública no mesmo dia para microscopia directa e cultura.

Uma ou mais amostras de expectoração positivas através da microscopia directa ou pela cultura foram consideradas como

uma *confirmação bacteriológica*. Pacientes com sinais e sintomas clínicos de TB e alterações radiológicas compatíveis com TB intratorácica, mas sem confirmação bacteriológica, foram tratados com antibióticos (co-trimoxazole ou amoxicilina) durante dez dias, e em seguida re-avaliados clinicamente e através de radiologia torácica. Se não houvesse melhoria e a suspeita de TB continuasse, o paciente era classificado como tendo TB *presumida* e era tratado.

Os pacientes de TB receberam quimioterapia durante oito meses: quatro meses de isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), e etambutol (E), seguidos de quatro meses de isoniazida e etambutol (= 4HRZE/4HE). Para além disso, foram diariamente fornecidas multivitaminas incluindo a vitamina B. Durante os quatro primeiros meses de tratamento, os medicamentos foram administrados utilizando a terapia sob observação directa (DOT). Durante os últimos quatro meses, foram dados medicamentos aos pacientes duas vezes por mês para quinze dias de tratamento. Para averiguar do cumprimento do tratamento, os comprimidos foram contados em cada encontro para consulta clínica marcada e a urina testada para INH aos dois, cinco e oito meses.

Quando se obteve o consentimento para participar após a informação, foi tirado sangue e o soro foi testado para anticorpos de VIH. O teste de VIH foi feito no Laboratório Nacional de Saúde Pública. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comité Central de Ética da Dinamarca e pelo Ministério da Saúde da Guiné-Bissau.

Inquérito serológico do VIH na comunidade

Para estimar a seroprevalência do VIH na comunidade, um inquérito sobre o VIH-1 e o VIH-2 foi realizado em 1996 [8]. Esse inquérito incluiu indivíduos com 15 anos de idade ou mais a viverem numa amostra aleatória de 212 casas em Bandim 1, Bandim 2 e Belém. Dos 1.748 indivíduos a viverem nestas casas, 1.505 (86,1%) foram testados para o VIH. As razões de não participação foram recusas (5,5%), insuficiência de sangue para o teste de VIH (0,4%), e ausências devido à escola, trabalho ou viagem (7,9%).

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram efectuadas utilizando EPI INFO v.6.04 e SAS para Windows v.6.12. A incidência da TB foi determinada em relação à prevalência da infecção do VIH na comunidade. Para estimar o número de pessoas infectadas de VIH na comunidade, deduzimos que as prevalências específicas do VIH em relação ao sexo e à idade obtidas no inquérito de 1996 nos três bairros aplicam-se à população dos quatro bairros. Os dados do censo de maio de 1997 indicam que a população adulta era de 24.878 pessoas. Indivíduos afectados duas vezes pela TB foram excluídos na segunda ocorrência. Os visitantes não foram incluídos nestas análises.

A proporção da doença de TB atribuída a diferentes subtipos de VIH foi estimada utilizando a fracção atribuível populacional (FAP): $FAP = P(RR-1)/(P(RR-1)+1)$.²

² P = prevalência da infecção do VIH na população. RR = risco relativo de TB em indivíduos infectados de VIH versus não infectados.

Os pacientes foram incluídos na análise de sobrevivência desde a data de início do tratamento de TB até ao evento que ocorresse em primeiro lugar: morte, migração, fim do tratamento, ou 7 de Junho de 1998, quando eclodiu a guerra civil na Guiné-Bissau. Curvas de sobrevivência foram estimadas utilizando o método de Kaplan Meier. Análises multivariadas usando a regressão de Cox foram utilizadas para comparar diferentes grupos e ajustar por factores de base. Os efeitos foram expressos como razões das taxas de mortalidade (RM) com 95% de intervalos de confiança (95% IC).

Resultados

Observações demográficas, clínicas e serológicas à inclusão

De 6 de maio de 1996 a 7 de junho de 1998 foi examinado um total de 520 pacientes. Destes, 366 foram diagnosticados como tendo TB intratorácica; 247 eram residentes e 119 visitantes (quadro 1); 195 (53%) foram bacteriologicamente confirmados. Destes 366 pacientes de TB, a proporção de amostras negativas de TB foi maior nos casos positivos de VIH do que nos casos negativos ($RR=1,19$ (1,01-1,40)). A idade média era 40,1 anos e a razão mulher/homem 0,54 (128/238). Os visitantes eram mais velhos do que os residentes e tinham uma razão mulher/homem mais elevada (quadro 1). Ademais, havia menos VIH-1 positivos entre os visitantes (quadro 1).

Incidência da TB e doença de TB atribuída ao VIH

As taxas de incidência da tuberculose segundo o subtipo de VIH são apresentadas no quadro 2. A partir do inquérito serológico,

Quadro 1
Características básicas para casos de TB segundo estatuto de residência

	<i>Residentes</i> <i>N = 247</i>	<i>Visitantes</i> <i>n = 119</i>	<i>p-valor</i>
Razão sexo F/M	81/166	47/72	0,2
Idade			
- Idade média, anos (SD)	38,3 (14,8)	43,8 (17,1)	0,002
- Idade entre 15-45 anos, % (n)	64,8 (160)	53,8 (64)	0,04
Confirmação bacteriológica em sputum % (n)	53,4 (132)	52,9 (63)	0,9
Hospitalização, % (n)	36,8 (91)	46,2 (55)	0,09
Seroprevalência VIH % todos com resultado de teste (n)			
- VIH-1	14,8 (36)	4,3 (5)	0,004
- VIH-2	15,6 (38)	25,0 (29)	0,03
- VIH-1+2	9,4 (23)	6,0 (7)	0,3
- VIH negativo	60,2 (147)	64,7 (75)	0,4
- falta de resultado	(3)	(3)	0,4

Quadro 2
Risco relativo (RR) e fracção atribuível populacional (FAP) para TB
por estatuto VIH e grupo etário (<45 e >45 anos)

Estatuto VIH	Prevalência de VIH na população em %	Número de pessoas na comuni- dade*	Todos os casos de TB				Casos de TB confirmados bacteriologicamente			
			Nº de casos de TB	RR bruto (95% IC)	RR ajustado (95% IC)#	FAP em %**	Nº de casos de TB	RR bruto (95% IC)	RR ajustado (95% IC)#	FAP em %**
Todas as idades ^{\$}										
VIH-1	1,3	329	36	16,99 (12,00-24,06)	18,29 (12,88-25,99)	18,3	16	13,54 (8,01-22,88)	14,10 (8,33-23,87)	14,6
VIH-2	6,0	1.497	38	3,94 (2,77-5,61)	3,04 (2,13-4,33)	10,7	23	4,28 (2,70-6,77)	3,68 (2,31-5,85)	13,6
VIH duplo	0,9	222	23	16,09 (10,58-24,47)	13,68 (9,04-20,70)	10,2	9	11,29 (5,74-22,18)	10,27 (5,23-20,19)	7,7
VIH neg.	91,5	22.830	147	ref	ref	ref	82	ref	ref	ref
Faltosos			3				2			
<45 anos										
VIH-1	1,4	295	32	22,84 (15,54-33,56)	-	-	14	15,49 (8,76-27,39)	-	-
VIH-2	4,9	1.033	19	3,87 (2,37-6,32)	-	-	14	4,42 (2,48-7,89)	-	-

Estatuto VIH	Prevalência de VIH na pop. em %	Nº de pessoas na comun. *	Todos os casos de TB				Casos de TB confirmados bacteriologicamente			
			Nº de casos de TB	RR bruto (95% IC)	RR ajustado (95% IC) #	FAP em % **	Nº de casos de TB	RR bruto (95% IC)	RR ajustado (95% IC) #	FAP em % **
VIH duplo	0,8	169	14	17,44 (10,15-29,96)	-	-	6	11,59 (5,08-26,45)	-	-
VIH neg.	92,9	19.581	93	ref	-	-	60	ref	-	-
Faltosos			2				2			
>45 anos										
VIH-1	0,9	34	4	7,08 (2,72-18,45)	-	-	2	8,69 (2,13-35,50)	-	-
VIH-2	12,2	464	19	2,46 (1,47-4,12)	-	-	9	2,86 (1,33-6,18)	-	-
VIH duplo	1,4	53	9	10,22 (5,33-19,60)	-	-	3	8,36 (2,58-27,08)	-	-
VIH neg.	85,5	3.249	54	ref	-	-	22	ref	-	-
Faltosos			1				0			

IC = intervalo de confiança, RR = risco relativo comparado com VIH negativos, FAP = fracção atribuível populacional

* O número de pessoas na comunidade que se estima terem o estatuto VIH. A população total de 15 anos ou mais em 06.05.1997 era de 24.878 (21.078 <45 anos e 3.800 de 45 anos ou mais)

§ Prevalência de VIH e número estimado de casos na comunidade estratificados por grupo etário

Risco relativo de Mantel-Haenzel ajustado, com Greenland/Robins 95% limites de confiança estratificado por idade (<45 e >45 anos)

** FAP calculada em RR ajustado

estimámos que 2048 adultos VIH positivos viviam na área do estudo. Noventa e sete destes desenvolveram TB activa. Ajustados pela idade, tanto os indivíduos positivos de VIH-1 como os de VIH-2 tiveram maiores incidências de TB comparados com indivíduos VIH negativos ($RR=18,3$ (12,9-26,0) e $3,0$ (2,1-4,3), respectivamente). A incidência da TB em indivíduos VIH positivos foi 5,2 vezes mais elevada do que nos VIH-2 positivos ($RR=5,2$ (3,2-8,4)). Não houve diferença entre indivíduos VIH-1 positivos e os com dupla infecção ($RR=1,13$ (0,67-1,91)). As diferenças estatísticas entre os subgrupos de VIH mantiveram-se essencialmente inalteradas quando restringimos a análise a casos bacteriologicamente confirmados.

As infecções de VIH-1 e VIH-2 estavam associadas com quase os mesmos números de pacientes com TB na comunidade; no entanto, o VIH-1 e a dupla infecção combinados eram mais importantes do que o VIH-2, embora a seroprevalência do VIH-1 e da dupla infecção na comunidade fosse muito mais baixa do que a seroprevalência da infecção do VIH-2 (quadro 2).

Mortalidade

A mortalidade foi estimada nos pacientes de TB durante os oito meses de tratamento. Ajustando por idade e sexo, os pacientes VIH-2 positivos não tiveram pior sobrevivência do que os pacientes VIH negativos (quadro 3). Comparados com os pacientes VIH negativos, os casos de TB VIH-1 positivos ($RM=2,7$ (1,1-6,5)) e os duplamente infectados ($RM=2,9$ (1,1-7,4)) registaram maior mortalidade. Estas tendências permaneceram inalteradas quando as análises foram restringidas a casos de TB bacteriologicamente confirmados (quadro 3). As curvas de sobrevivência são apresentadas na figura 1.

Quadro 3
Mortalidade entre pacientes com TB durante 8 meses seguidos
desde o início do tratamento da TB segundo estatuto de VIH

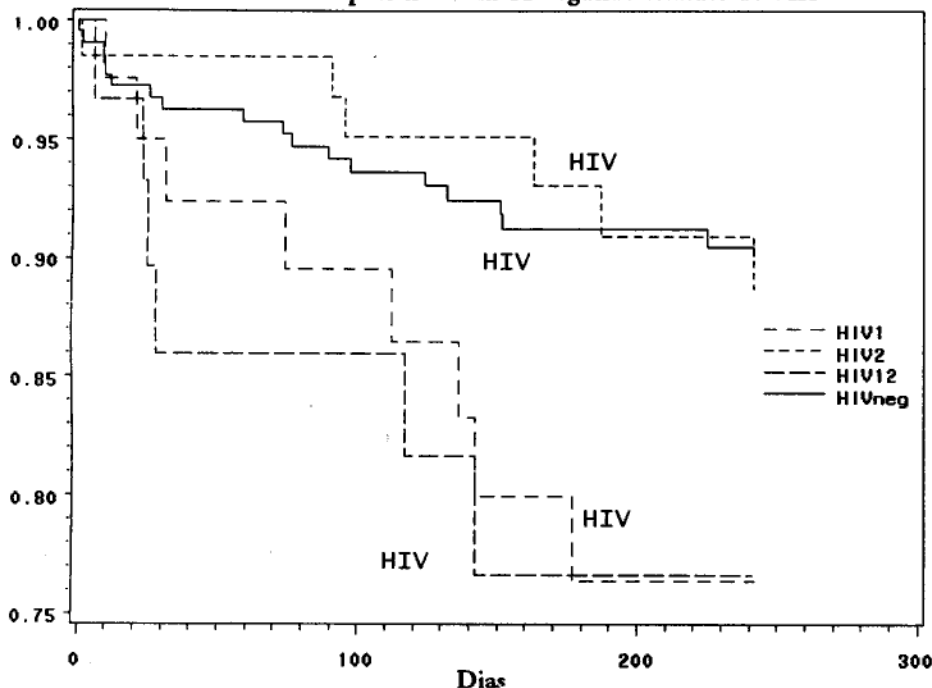
<i>Estatuto VIH</i>	<i>n</i>	<i>Óbitos</i>	<i>PAR</i>	<i>Taxa de mortalidade</i> <i>(óbitos por 100 PAR)</i>	<i>RM*</i>	<i>95% IC</i>	<i>p-valor</i>
Todos os casos							
VIH-1	41	8	21,30	37,56	2,68	1,11-6,48	0,03
VIH-2	67	6	36,06	16,64	1,19	0,46-3,06	0,72
VIH-1+2	30	6	14,43	41,58	2,89	1,13-7,39	0,03
VIH negativo	222	17	116,46	14,60	Referência	-	-
Faltosos	6	2					
Bacteriológicamente confirmados							
VIH-1	17	3	8,72	34,40	3,56	0,88-14,34	0,07
VIH-2	37	3	19,86	15,11	1,32	0,34-5,20	0,69
VIH duplo	12	2	6,64	30,12	2,84	0,59-13,74	0,19
HIV negativo	126	7	65,05	10,76	Referência	-	-
Faltosos	3	1					

PAR: pessoa-anos-em risco

* RM: razão de mortalidade ajustada por sexo e idade (<45 anos, > 45 anos)

Figura 1

Sobrevivência em pacientes com TB segundo estatuto de VIH



Discussão

Os resultados do nosso inquérito serológico de VIH e do sistema de vigilância de TB em zonas de Bissau estreitamente seguidas proporcionaram uma oportunidade de definir os impactos relacionados com o VIH-1 e VIH-2 tanto na incidência da TB como na mortalidade. A infecção com cada um dos dois subgrupos de VIH aumentou a incidência da TB em comparação com a incidência nas pessoas não infectadas com o VIH, mas o risco

associado com a infecção do VIH-1 foi substancialmente maior do que a do VIH-2: 18,3 versus 3,0. Para além disso, a mortalidade dos pacientes com TB infectados de VIH-2 não foi diferente da dos pacientes não infectados de VIH, enquanto que a mortalidade pela infecção do VIH-1 foi 2,7 vezes maior.

Estudos anteriores têm documentado que o VIH-2 é menos imuno-supressivo do que o VIH-1 [6, 9-11], mas o facto de a incidência da TB ser seis vezes menor em pessoas com infecção do VIH-2 comparada com aquelas com infecção do VIH-1 é surpreendente. Uma progressão mais lenta da imuno-supressão poderia levar a uma diferença na idade de desenvolvimento da TB nos dois subgrupos de VIH, sendo numa idade mais avançada nos VIH-2 positivos do que nos VIH-1, mas não necessariamente na incidência geral. Um nível mais baixo de replicação viral proporciona uma explicação satisfatória para a latência clínica mais prolongada e uma diminuição da transmissão do VIH-2 comparada com a do VIH-1 [12, 13]; entretanto, pode não ser plenamente responsável pelos seus diferentes efeitos, notavelmente diferentes no desenvolvimento da TB. Diferenças subtis entre os dois subtipos de vírus nas defesas imunológicas específicas podem estar também envolvidas.

A nossa observação de uma susceptibilidade igual à TB em indivíduos duplamente infectados e nos infectados de VIH-1 é consistente com estudos anteriores sobre a imunodepressão nesses dois tipos de infecção [14, 15]. É alarmante que a infecção do VIH-1, que emergiu somente poucos anos atrás nesta comunidade, tenha maior impacto sobre a incidência da TB do que a infecção do VIH-2. Com a tendência actual para uma prevalência estável ou um declínio da prevalência do VIH-2 e uma crescente prevalência do VIH-1 [16, 17], o fardo da TB atribuído ao VIH-1 predominará largamente nos países da África Ocidental.

A alta proporção de amostras negativas de bacilos fixadores de ácido (BFA) entre pacientes de TB pode suscitar dúvidas sobre a precisão dos procedimentos diagnósticos. No entanto, já foi bem estabelecido que amostras negativas de TB são mais frequentes entre pacientes VIH positivos do que entre os VIH negativos [18, 19]. Deve-se ter igualmente em conta que incluímos nas análises todas as formas de TB intratorácica, tais como efusão pleural e linfadenopatias. Estas formas são por definição extrapulmonares e as amostras são assim raramente positivas. Quando as análises foram restringidas aos pacientes com TB bacteriologicamente confirmados, as diferenças observadas permaneceram essencialmente inalteradas.

Vários estudos realizados tanto em países de baixo rendimento como nos países industrializados, mostraram que a mortalidade imediata entre pacientes de TB é maior nos pacientes VIH-1 positivos do que nos VIH negativos. Os nossos resultados são similares aos de dois estudos de outros países da África Ocidental, Burkina Faso e Costa do Marfim, onde ambos os subgrupos de VIH são prevalentes [21, 22], bem como aos de um estudo hospitalar de Bissau: nenhuma diferença foi encontrada na sobrevivência de pouca duração entre pacientes de VIH-2 e pacientes VIH negativos [23]. Estudos anteriores mostraram que a severidade da imunodeficiência era o maior factor independente de mortalidade nos pacientes com tuberculose infectados de VIH [21, 22]. O relativo baixo grau de imuno-supressão associado com o VIH-2 pode explicar o impacto limitado sobre a mortalidade. Os dados do nosso material sobre a dimensão da imuno-supressão ainda vão ser analisados.

Tanto quanto sabemos, este documento apresenta os primeiros dados de um rigoroso estudo de base comunitária

sobre os impactos relativos da infecção do VIH-1 e do VIH-2 no desenvolvimento da TB activa, bem como na mortalidade durante o tratamento. Mesmo se o efeito amplificador do VIH-2 na incidência da TB é consideravelmente mais baixo do que o da infecção do VIH-1, o VIH-2 continuará a contribuir significativamente para a incidência e mortalidade provocadas pela TB na Guiné-Bissau, tendo em conta a sua elevada prevalência. Para piorar a situação, a recente chegada e propagação contínua do VIH-1, que para além de aumentar grandemente a incidência da TB, tem um grande impacto na mortalidade provocada pela TB, apesar da boa aderência aos medicamentos anti-TB, anuncia um futuro dramático, piorando assim a situação da TB na Guiné-Bissau e nos países vizinhos. As autoridades sanitárias devem engajar-se no reforço dos programas nacionais de controle da tuberculose com vista a responder a este inevitável e crescente desafio de saúde pública.

Referências

- [1] Raviglione MC, Harries AD, Msiska R, Wilkinson D, Nunn P. «Tuberculosis and HIV: current status in Africa». *AIDS*. 1997; 11(suppl B):S115-S123.
- [2] Styblo K. *Epidemiology of tuberculosis*. Royal Netherlands Tuberculosis Association, The Hague. 1991; 55-66.
- [3] Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. «Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country». WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*. 1999; 282:677-686.
- [4] Romieu I, Marlink R, Kanki P, M'boup S, Essex M. «HIV-2 link to AIDS in West Africa». *J Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 1990; 3:220-230.
- [5] Poulsen AG, Kvinesdal B, Aaby P, Molbak K, Frederiksen K, Dias F, *et al.* «Prevalence of and mortality from human immunodeficiency virus type 2 in Bissau, West Africa» [ver comentários]. *Lancet*. 1989; 1:827-831.
- [6] Lisse IM, Poulsen AG, Aaby P, Knudsen K, Dias F. «Serial CD4 and CD8 T-lymphocyte counts and associated mortality in an HIV-2-infected population in Guinea-Bissau». *J Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1996; 13:355-362.
- [7] Naucier A, Albino P, Da Silva AP, Andreasson PA, Andersson S, Biberfeld G. «HIV-2 infection in hospitalized patients in Bissau, Guinea-Bissau». *AIDS* 1991; 5:301-304.
- [8] Larsen O, da Silva Z, Sandstrom A, Andersen PK, Andersson S, Poulsen AG, *et al.* «Declining HIV-2 prevalence and incidence among men in a community study from Guinea-Bissau». *AIDS*. 1998; 12:1707-1714.
- [9] Lisse IM, Poulsen AG, Aaby P, Normark M, Kvinesdal B, Dias F, *et al.* «Immunodeficiency in HIV-2 infection: a community study from Guinea-Bissau». *AIDS*. 1990; 4:1263-1266.
- [10] Jaffar S, Wilkins A, Ngom PT, Sabally S, Corrah T, Bangali JE, *et al.* «Rate of decline of percentage CD4+ cells is faster in HIV-1 than in HIV-2 infection». *J Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1997; 16:327-332.
- [11] Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T, *et al.* «Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1». *Science*. 1994; 265:1587-1590.

- [12] De Cock KM, Adjorlolo G, Ekpini E, Sibailly T, Kouadio J, Maran M, *et al.* «Epidemiology and transmission of HIV-2. Why there is no HIV-2 pandemic» [a errata aparece publicada in *JAMA* 1994 Jan 19;271(3):196] [ver comentários]. *JAMA.* 1993; 270:2083-2086.
- [13] Shanmugan V, Switzer WM, Nkengasong JN, Garcia-Lerma G, Green TA, Ekpini E, *et al.* «Lower HIV-2 plasma viral loads may explain differences between the natural histories of HIV-1 and HIV-2 infections». *J Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2000; 24:257-263.
- [14] Kestens L, Brattegaard K, Adjorlolo G, Ekpini E, Sibailly T, Diallo K, *et al.* «Immunological comparison of HIV-1-, HIV-2- and dually-reactive women delivering in Abidjan, Cote d'Ivoire». *AIDS.* 1992; 6:803-807.
- [15] Ghys PD, Diallo MO, Ettiegne-Traore V, Yeboue KM, Gnaore E, Lorougnon F, *et al.* «Dual seroreactivity to HIV-1 and HIV-2 in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire». *AIDS.* 1995; 9:955-958.
- [16] Djomand G, Greenberg AE, Sassan-Morokro M, Tossou O, Diallo MO, Ekpini E, *et al.* «The epidemic of HIV/AIDS in Abidjan, Cote d'Ivoire: a review of data collected by Projet RETRO-CI from 1987 to 1993». *J Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1995; 10:358-365.
- [17] Norrgren H, Andersson S, Dias F, Naucler A, Biberfeld G. «Trends of incidence and prevalence of HIV-1 and HIV-2 in Guinea-Bissau, West Africa». *Xth International Conference on AIDS and STD in Africa.* [abstract B.045]. 1997.
- [18] Samb B, Sow PS, Kony S, Maynart-Badiane M, Diouf G, Cissokho S, *et al.* «Risk factors for negative sputum acid-fast bacilli smears in pulmonary tuberculosis: results from Dakar, Senegal, a city with low HIV seroprevalence». *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1999; 3:330-336.
- [19] Karstaedt AS, Jones N, Khoosal M, Crewe-Brown HH. «The bacteriology of pulmonary tuberculosis in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence». *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998; 2:312-316.
- [20] Malkin JE, Prazuck T, Simonnet F, Yameogo M, Rochereau A, Ayeroue J, *et al.* «Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in west Burkina Faso: clinical presentation and clinical evolution». *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1997; 1:68-74.
- [21] Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, Diallo K, Vetter KM, Coulibaly IM, *et al.* «Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire». *Lancet.* 1995; 345:607-610.

- [22] Shafer RW, Bloch AB, Larkin C, Vasudavan V, Seligman S, Dehovitz JD, *et al.* «Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients». *AIDS*. 1996; 10:269-272.
- [23] Naucler A, Winqvist N, Dias F, Koivula T, Lacerda L, Svenson SB, *et al.* «Pulmonary tuberculosis in Guinea-Bissau: clinical and bacteriological findings, human immunodeficiency virus status and short term survival of hospitalized patients». *Tuber. Lung Dis.* 1996; 77:226-232.

Abstract

Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection is known to be associated with increased tuberculosis (TB) incidence and mortality. Few community studies have, however, examined the effect of HIV-2 on TB.

We investigated the relationships among HIV-1, HIV-2 and active TB in 4 districts (total population = 42,709) in Bissau, the capital city of Guinea-Bissau, which has the highest known seroprevalence of HIV-2 infection in the world. From May 1996 to June 1998, TB surveillance as well as active case finding among contacts was conducted in the study area. After obtaining informed consent, patients diagnosed with TB were HIV-tested, given specific treatment and followed during the 8 months of their treatment. Simultaneously, an HIV sero-survey was performed in a random sample of 1748 permanent residents in the study area.

During a 25-month period, 366 cases of TB were identified. After excluding cases among visitors to the study area, and adjusting for age, the TB incidence rate was 18.3 times higher (95% confidence interval: 12.9-26.0) among HIV-1-positive persons, 13.7 times higher (9.0-20.7) among dually infected (HIV-1 and HIV-2), and 3.0 times higher (2.1-4.3) among HIV-2-infected compared with HIV-negative persons. HIV-1 and dually infected TB patients had a higher mortality during the 8 months treatment period than HIV-negative TB patients (mortality ratio (MR) = 2.68 (1.11-6.48) and 2.89 (1.13-7.39), respectively). The survival of HIV-2-positive TB patients was similar to that of HIV-negative TB patients (MR = 1.19 (0.46-3.06)).

In conclusion, the presence of HIV-2 infection increases the incidence of TB compared with that in non-HIV-infected persons, but does not affect TB-related mortality. In contrast, the presence of HIV-1 infection, alone or with HIV-2, has a several-fold greater impact on both the incidence of and mortality from TB.

Participaram neste número:

Peter Aaby
Olav Larsen
Hans Norrgren
Maarten Schim van der Loeff
Victor Gomes
Rémonie Seng

Microedição

Teresa Montenegro

Capa

Katalá

Impressão

Novagráfica

Tiragem

1000 exemplares

Pedidos a:

Serviço de Publicações
Instituto Nacional de Estudos e Pesquisa
Complexo Escolar 14 de Novembro
Caixa Postal 112 - Bissau
República da Guiné-Bissau
Telefones: (245) 251868
Fax: (245) 251125
E-mail: inep@sol.telecom.gw

Edição financiada pelo Projecto de Saúde de Bandim