



M

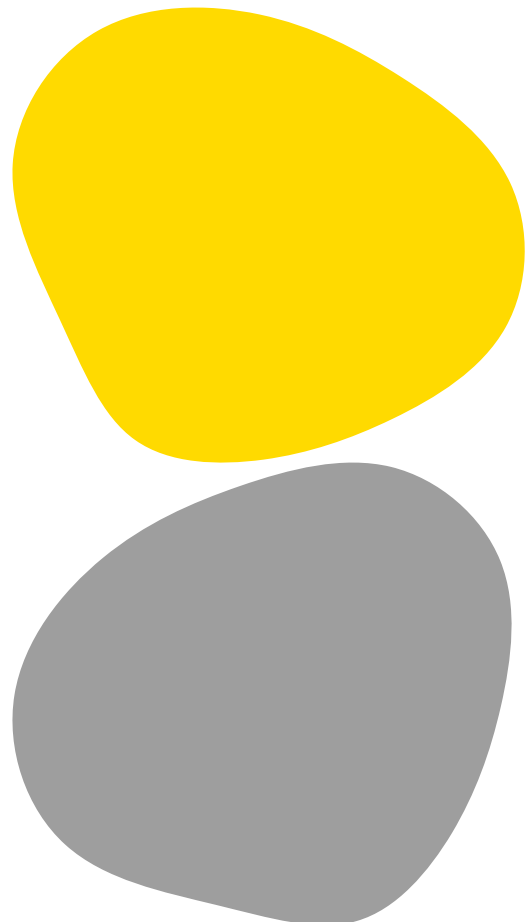
MESTRADO

ANÁLISES CLÍNICAS E SAÚDE PÚBLICA

Quantificação do VIH-1 em doentes seropositivos: Evolução das cargas virais de RNA do VIH-1 em doentes seropositivos acompanhados na ULSSAAVE

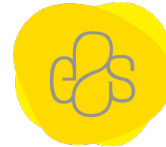
Andreia Maria Rodrigues Pires

09/2025





ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
ALTO AVE

**Quantificação do VIH-1 em doentes seropositivos:
Evolução das cargas virais de RNA do VIH-1 em doentes seropositivos acompanhados na ULSAAVE**

Autor

Andreia Maria Rodrigues Pires

Orientadores

Professor Doutor Jorge Condeço / Instituto Português do Sangue e Transplantação, I.P. / LAQV-
REQUIMTE/ Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Professor Coordenador Especialista Maria Manuela Amorim Silva e Sousa/ LAQV-REQUIMTE/ Escola
Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

*Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Mestre em **Análises Clínicas e Saúde Pública** –Área
de Especialização em **Imunohemoterapia e Transplantação** pela Escola
Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.*



Agradecimentos

À Professora Doutora Manuela Amorim e ao Professor Doutor Jorge Condeço, orientadores desta dissertação, expresso o meu mais profundo agradecimento pela orientação, disponibilidade, rigor e incentivo, que foram determinantes para a concretização deste trabalho.

À minha família, pela compreensão, paciência e apoio incondicional demonstrados ao longo de todo o percurso do mestrado, fundamentais para superar os desafios e manter a motivação necessária até à conclusão deste trabalho.

Ao Serviço de Imunohemoterapia do Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães (ULSAAVE), meu local de trabalho, manifesto o meu sincero agradecimento por ter possibilitado a realização deste estudo com base nos dados do serviço, demonstrando abertura e confiança no desenvolvimento de investigação científica.

Aos colegas de trabalho, pelo apoio, disponibilidade e compreensão na adaptação dos horários profissionais, que permitiram conciliar as exigências do exercício profissional com as do mestrado.

Um agradecimento muito especial à Dra. Fernanda Reis e à Dra. Teresa Lourosa, responsáveis pelo Laboratório de Virologia/Biologia Molecular do Serviço de Imunohemoterapia, cujo incentivo, disponibilidade, colaboração e rigor técnico foram fundamentais na obtenção e interpretação dos dados laboratoriais, contribuindo de forma decisiva para a qualidade e concretização deste trabalho.

Ao Serviço de Farmácia da ULSAAVE, pela disponibilização da listagem de doentes com terapêutica antirretroviral, elemento essencial para a realização deste estudo.

A todos aqueles que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a concretização desta dissertação, deixo a minha sincera gratidão.



Resumo

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) provoca imunodeficiência progressiva pela destruição dos linfócitos T CD4+, evoluindo para SIDA sem tratamento.

A quantificação da carga viral é marcador para monitorizar a infeção e a resposta à terapêutica antirretroviral (TAR).

A supressão virológica sustentada melhora o prognóstico, previne resistências e reduz a transmissibilidade.

Estudo observacional descritivo com análise dos registos laboratoriais de carga viral de 471 doentes com VIH-1, acompanhados na ULSSAAVE, entre janeiro de 2020 e dezembro de 2024.

Foram analisados registos laboratoriais referentes a contagem de linfócitos T CD4+, regime terapêutico, resistências, subtipos genéticos e coinfeções (HBV, HCV).

A proporção de doentes com carga viral indetetável aumentou de 66,7% em 2020 para 77,3% em 2023, mantendo-se acima de 75% em 2024.

A maioria (84,1%) manteve imunidade estável (CD4+ \geq 200 células/ μ L), enquanto 5,3% apresentaram imunossupressão persistente.

O sucesso terapêutico (carga viral indetetável e CD4+ \geq 200 sob TAR) foi atingido por 32,7% dos doentes; 44,4% exibiram instabilidade viro-imunológica e 4,7% mantiveram imunossupressão apesar de TAR ativa.

Resistências documentadas em 10,4% e coinfeções por HCV, associaram-se a piores desfechos.

O subtipo B foi predominante, mas observou-se presença de subtipos não-B e formas recombinantes, sublinhando a relevância da vigilância epidemiológica.

Estes resultados evidenciam progressos na supressão viral e recuperação imunitária, em linha com as metas 95-95-95 da ONUSIDA/OMS, embora persistam subgrupos vulneráveis.

Conclui-se que a adesão sustentada à TAR, rastreio e tratamento de coinfeções e monitorização são fundamentais para consolidar avanços e contribuir para a eliminação do VIH como problema de saúde pública.

Palavras-chave: VIH-1; Linfócitos T CD4+; Infeções por HIV; RNA, Viral; VIH-1/genética



Abstract

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) causes progressive immunodeficiency through the destruction of CD4⁺ T lymphocytes, leading to AIDS in the absence of treatment.

Viral load quantification serves as a key marker for monitoring infection and response to antiretroviral therapy (ART). Sustained virological suppression improves prognosis, prevents the emergence of resistance, and reduces transmission.

This was a descriptive observational study analysing laboratory records of viral load in 471 patients with HIV-1, followed at ULSSAAVE between January 2020 and December 2024.

Laboratory data reviewed included CD4⁺ T cell counts, ART regimens, resistance profiles, genetic subtypes, and co-infections (HBV, HCV).

The proportion of patients with undetectable viral load increased from 66.7% in 2020 to 77.3% in 2023, remaining above 75% in 2024. The majority (84.1%) maintained stable immunity (CD4⁺ \geq 200 cells/ μ L), while 5.3% exhibited persistent immunosuppression.

Therapeutic success—defined as undetectable viral load and CD4⁺ \geq 200 under active ART—was achieved in 32.7% of patients. Meanwhile, 44.4% demonstrated viro-immunological instability, and 4.7% remained immunosuppressed despite receiving active ART.

Documented resistance was observed in 10.4% of cases, and HCV co-infection was associated with poorer outcomes.

Subtype B was predominant; however, presence of non-B subtypes and recombinant forms highlights the importance of ongoing epidemiological surveillance.

These findings demonstrate progress in achieving viral suppression and immune recovery, aligning with UNAIDS/WHO 95-95-95 targets, though vulnerable subgroups persist.

Thus, sustained adherence to ART, screening and treatment of co-infections, and continued monitoring are essential to consolidating progress and contributing to the elimination of HIV as a public health threat.

Keywords: HIV-1; CD4⁺ T lymphocytes; HIV infections; Viral RNA; HIV-1/genetics



Índice

1.	Introdução.....	1
1.1.	Biologia do VIH 1.....	1
1.2.	Patogénese da infeção pelo VIH	2
1.3.	Monitorização laboratorial da infeção por VIH.....	3
1.4.	Evolução metodológica da quantificação da carga viral	3
1.5.	Terapêutica antirretroviral.....	5
1.6.	Adesão à TAR e impacto na carga viral	5
1.7.	Implicações da carga viral na transmissão e controlo epidemiológico	6
1.8.	Justificação e Relevância do Estudo.....	7
1.9.	Objetivos	8
2.	Metodos.....	9
2.1.	Tipo de estudo, população e amostra	9
2.2.	Procedimento.....	9
2.3.	Questões éticas.....	9
2.4.	Análise e tratamento de dados	10
2.5.	Metodologia para quantificação da carga viral	10
3.	Resultados.....	11
3.1.	Caracterização da população	11
3.2.	Coinfeções.....	12
3.3.	Resistências	13
3.4.	Subtipos virais	13
3.8.	Terapêutica antirretroviral.....	17
3.8.1.	Distribuição dos Esquemas Terapêuticos	17
3.8.2.	Caracterização da Terapêutica Antirretroviral.....	19
3.9.	Análise Global (CV × CD4 × TAR)	19
4.	Discussão.....	21
5.	Conclusão.....	25
6.	Referências Bibliográficas.....	26
	Anexos	29



Índice de tabelas

Tabela 1 – Número de doentes por sexo e idade média.....	11
Tabela 2 – Doentes por ano, sexo e média de idade.....	11
Tabela 3 – Doentes com resistências	13
Tabela 4 – Lista de subgrupos identificados na população em estudo	14
Tabela 5 – Percentagem de Cargas víricas por ano	14
Tabela 6 – Distribuição dos doentes segundo a evolução global da carga viral.....	15
Tabela 7 – Percentagem de contagem de linfócitos CD4+ por ano.....	15
Tabela 8 – Distribuição global dos doentes segundo a evolução da contagem de CD4 (<200 / ≥200)	16
Tabela 9 – Distribuição global dos doentes segundo a evolução individual da contagem de CD4	16
Tabela 10 – Distribuição global dos doentes segundo a evolução combinada da carga viral e da contagem de CD4.....	17
Tabela 11 – Esquemas terapêuticos mais utilizados.....	18
Tabela 12 – Distribuição Global dos perfis terapêuticos.....	19
Tabela 13 – Distribuição por CV× CD4 × TAR	20

Índice de figuras

Figura 1–Total de doentes em estudo por sexo	11
Figura 2 – Distribuição dos doentes por sexo em cada ano.....	12
Figura 3 –Distribuição de doentes por sexo e faixa etária por cada ano	12
Figura 4 – Distribuição dos doentes com coinfeção, divididos por hepatite.....	13
Figura 5 – Esquemas terapêuticos mais utilizados (2020–2024).....	18



Lista de Siglas

Sigla	Descrição
ARV	Antirretroviral
bDNA	Branched DNA (DNA ramificado)
CD4 ⁺	Linfócitos T com recetor CD4
CD8 ⁺	Linfócitos T com recetor CD8
CRF	Circulating Recombinant Form (Forma Recombinante Circulante)
DGS	Direção-Geral da Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
dPCR	Digital PCR (PCR Digital)
DTG	Dolutegravir
FDA	Food Drug Administration
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
I=I	Indetetável = Intransmissível
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONUSIDA	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre VIH/SIDA
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
RNA	Ácido Ribonucleico
TAR	Terapêutica Antirretroviral
TARV	Terapêutica Antirretroviral em curso
ULSAAVE	Unidade Local de Saúde do Alto Ave
VIH-1	Vírus da Imunodeficiência Humana, tipo 1



1. Introdução

1.1. Biologia do VIH 1

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um lentivírus pertencente à família Retroviridae, transmitido maioritariamente por contacto com sangue ou outros fluidos corporais infetados.(1)

O VIH apresenta uma organização estrutural e genómica complexa, que lhe permite reconhecer e aderir à superfície da célula hospedeira fundido-se com a membrana celular. Após a entrada no citoplasma, utiliza a enzima transcriptase reversa para converter o seu genoma de RNA em DNA proviral, posteriormente integrado no genoma nuclear da célula infetada. Este mecanismo ocorre preferencialmente nos linfócitos T CD4+, principais alvos da infeção, embora o vírus também possa infetar macrófagos e células dendríticas, contribuindo para a sua persistência e disseminação da infeção. Uma vez integrado, o VIH-1 passa a explorar a maquinaria da célula hospedeira, manipulando os processos moleculares e estruturais para garantir a replicação viral eficiente e contínua.(2,3)

A infeção pelo VIH tem início com uma fase aguda, caracterizada por elevada replicação viral e redução abrupta da contagem de linfócitos T CD4+. Segue-se uma fase crónica, marcada por replicação sustentada e destruição progressiva dos linfócitos T CD4+, que são fundamentais para a regulação da resposta imunitária. A depleção resulta tanto da ação citopática direta do vírus sobre estas células como da resposta imune do hospedeiro. Com a redução da contagem de linfócitos T CD4+, o sistema imune torna-se progressivamente comprometido, favorecendo infeções oportunistas e neoplasias. Nesta fase avançada atinge-se o estágio clínico designado síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). A elevada taxa de mutação e replicação do VIH-1, associada ao seu Tropismo por células do sistema imunitário, dificulta o controlo terapêutico a longo prazo e contribui para o desenvolvimento de resistências.(1,2,4)

A diversidade genética do vírus, resultante de mutações frequentes, origina subtipos e variantes recombinantes com distintos perfis de transmissibilidade, resposta terapêutica e resistência(5). Esta heterogeneidade genómica constitui um desafio adicional para o controlo da infeção, potenciando a resistência farmacológica e limitando a eficácia dos regimes terapêuticos padronizados.

Distinguem-se dois subtipos principais do VIH: o VIH-1 e o VIH-2. O VIH-1 apresenta distribuição global e, na ausência de tratamento, tende a evoluir para SIDA. Subdivide-se em quatro grupos genéticos – M, N, O e P – sendo o grupo M o mais prevalente a nível mundial e responsável pela pandemia. Dentro deste grupo, os subtipos variam consoante a região geográfica: o subtipo B é predominante nas regiões das Américas, Austrália e Europa Ocidental, enquanto o subtipo C, é responsável por cerca de metade dos



casos globais, é mais frequente no sul de África e na Índia. O VIH-2, por sua vez, encontra-se sobretudo na África Ocidental. Embora clinicamente semelhante ao VIH-1, apresenta progressão mais lenta, cargas virais geralmente baixas, menor probabilidade de transmissão vertical e menor proporção de evolução para SIDA (20 a 30% dos casos). Do ponto de vista terapêutico, é de salientar a resistência natural do VIH-2 aos inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa, o que condiciona as opções de tratamento disponíveis.(1)

Decorridas quatro décadas desde a deteção dos primeiros casos de SIDA, continua a não existir uma vacina eficaz nem terapêuticas capazes de erradicar a infeção pelo VIH. Deste modo, a maioria dos indivíduos infetados com VIH necessita de tratamento antirretroviral diário para suprimir a progressão da doença, sendo a adesão terapêutica sustentada e o acesso regular à terapêutica a longo prazo ainda importantes desafios globais.(6)

1.2. Patogénese da infeção pelo VIH

A infeção pelo VIH-1 tem início com o reconhecimento específico entre a glicoproteína gp120 da superfície viral e o recetor CD4, localizado na membrana de várias células do sistema imunitário, como os linfócitos T CD4+, monócitos e macrófagos. Após esta interação inicial, ocorre a ligação a co-recetores celulares, geralmente CCR5 ou CXCR4, permitindo a fusão entre as membranas viral e celular e a entrada do conteúdo viral no interior da célula. (7,8)

No citoplasma, o RNA genómico do vírus é convertido em DNA de cadeia dupla pela ação da transcriptase reversa, uma enzima propensa a erros durante a replicação. Este fator contribui significativamente para a elevada taxa de mutação do VIH-1 (9). O DNA sintetizado é então transportado para o núcleo e integrado no genoma da célula hospedeira por ação da integrase, permanecendo como provírus em estado latente ou ativo(8).

Durante a fase ativa da replicação, o provírus serve de molde para a produção de novas cópias virais, que serão montadas e libertadas para infetar outras células. Este processo leva à destruição contínua dos linfócitos T CD4+, quer por efeitos citopáticos diretos, quer por mecanismos indiretos como a apoptose e a ativação imune crónica (1,10). A redução progressiva destes linfócitos compromete gravemente a imunidade adaptativa, predispondo ao aparecimento de infeções oportunistas e neoplasias, características da fase avançada da infeção, designada SIDA(11).

Adicionalmente, a variabilidade genética do vírus, promovida pela ação da transcriptase reversa e pelos frequentes eventos de recombinação genética, contribui para o surgimento de estirpes resistentes aos antirretrovirais e para a dificuldade na resposta imunitária e na eficácia vacinal (9,12).



1.3. Monitorização laboratorial da infeção por VIH

A monitorização laboratorial da infeção por VIH-1 é indispensável para o diagnóstico, na avaliação da progressão da doença e na monitorização da resposta à terapêutica antirretroviral (TAR). Os dois parâmetros mais utilizados são a quantificação da carga viral plasmática e a contagem absoluta dos linfócitos T CD4+, ambos fundamentais para a tomada de decisões clínicas(11,13).

A carga viral refere-se à concentração de RNA do VIH-1 no plasma, expressa em cópias por mililitro, sendo atualmente o indicador mais direto da replicação viral em curso. A sua quantificação permite aferir a eficácia da TAR e identificar precocemente fenómenos de falência virológica, adesão subótima ao tratamento ou desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais (1,14).

A monitorização regular da carga viral é, assim, uma ferramenta fundamental na gestão clínica de pessoas que vivem com o VIH. De acordo com as diretrizes mais recentes da Organização Mundial da Saúde, esta prática permite não apenas avaliar a adesão terapêutica, mas também detetar de forma precoce potenciais falhas do regime antirretroviral, possibilitando uma resposta clínica mais célere e eficaz. Esta abordagem assume particular relevância em contextos com recursos limitados, onde a racionalização dos cuidados de saúde é essencial para alcançar os objetivos globais de supressão viral sustentada e controlo da epidemia (11).

A contagem de linfócitos T CD4+ fornece uma estimativa da competência imunológica do indivíduo, sendo utilizada como critério para definir o estágio clínico da infeção e introdução de terapêuticas profiláticas em casos de imunodepressão significativa. No entanto, devido à sua variabilidade inter e intraindividual, este parâmetro tem vindo a ser progressivamente complementado, ou mesmo substituído, pela carga viral na monitorização de rotina(1).

A avaliação conjugada destes dois indicadores permanece essencial para uma abordagem clínica eficaz e personalizada. As diretrizes internacionais recomendam que ambos destes parâmetros sejam avaliados antes da instituição da TAR, entre a segunda e oitava semanas após o seu início e, posteriormente, de forma regular, de acordo com evolução clínica e a resposta terapêutica (11).

1.4. Evolução metodológica da quantificação da carga viral

Desde o início da pandemia de VIH, tornou-se evidente a necessidade de desenvolver métodos laboratoriais sensíveis e fiáveis para quantificar a replicação viral. As primeiras metodologias baseavam-se em técnicas de hibridação molecular, como a tecnologia de DNA ramificado (bdNA), cuja sensibilidade era limitada. Posteriormente, a introdução das técnicas de amplificação de ácidos nucleicos,



nomeadamente a reação em cadeia da polimerase (PCR), representou um avanço determinante na virologia clínica (12).

O desenvolvimento da PCR em tempo real (RT-PCR) constituiu um marco importante, sendo atualmente considerada o padrão de referência para a quantificação da carga viral do VIH-1. Esta técnica permite a deteção e quantificação direta do RNA viral com elevada sensibilidade e especificidade. Atualmente, os limites de deteção inferiores a 20 cópias/mL possibilitam uma monitorização clínica rigorosa (14).

A par destes progressos, surgiram sistemas automatizados como o *Abbott RealTime HIV-1* e o *Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan* (Roche), que integram num único equipamento as etapas de extração, amplificação e deteção. Estes instrumentos moleculares integrados demonstraram robustez na quantificação de diferentes subtipos e formas recombinantes do VIH-1, contribuindo para a sua ampla adoção na prática clínica (9).

Apesar dos avanços, a diversidade genética do VIH-1 continua a ser um desafio relevante para a sensibilidade e precisão dos ensaios de carga viral. Formas recombinantes circulantes (CRFs) e subtipos menos prevalentes podem comprometer a eficácia dos primers e sondas utilizados, exigindo atualizações regulares nos reagentes comerciais (9,12).

Relativamente ao VIH-2, não existem atualmente métodos comerciais aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para a quantificação da carga viral. Por esse motivo, muitos laboratórios recorrem a ensaios desenvolvidos internamente ("in-house"), cuja validação e padronização ainda são limitadas (15).

Mais recentemente, a tecnologia digital PCR (dPCR) surgiu como alternativa promissora à PCR convencional. Este método permite quantificação absoluta da carga viral sem recorrer a curvas padrão, com maior precisão e reprodutibilidade, particularmente útil na deteção de viremias residuais e no estudo de doentes supressão virológica prolongada. Contudo, a sua aplicação rotineira na prática clínica continua restrita por fatores de custo e disponibilidade tecnológica (16).



1.5. Terapêutica antirretroviral

A terapêutica antirretroviral (TAR) constitui a principal estratégia para o controlo da infeção pelo VIH-1, tendo como objetivos alcançar a supressão sustentada da carga viral, promover a recuperação e preservação da função imunológica e reduzir a morbidade e mortalidade associadas à infeção.

Desde a introdução dos primeiros inibidores da transcriptase reversa nucleósidos (ITRN) no final da década de 1980, a abordagem terapêutica evoluiu consideravelmente. A transição da monoterapia para esquemas combinados - conhecidos como terapêutica antiviral de elevada eficácia (HAART)-representou um marco fundamental, ao permitir maior eficiência virológica e melhor tolerabilidade (1).

Atualmente, a TAR baseia-se na combinação de, pelo menos, três fármacos antirretrovirais pertencentes a diferentes classes: ITRN, inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos (ITRNN), os inibidores da protease (IP), inibidores da integrase e os inibidores da entrada(1,13). A combinação de mecanismos de ação distintos potencia o controlo virológico e reduz a probabilidade de desenvolvimento de resistências. Evidência científica demonstra que o início precoce da TAR está associado a melhores desfechos clínicos, incluindo maior recuperação imunitária e menor risco de transmissão, nomeadamente no contexto da transmissão vertical(1,13). A adesão terapêutica mantém-se como fator determinante na eficácia do tratamento, sendo recomendada uma taxa superior a 95% para garantir a supressão virológica duradoura e prevenir resistências (10).

Nos últimos anos, foram desenvolvidas formulações inovadoras com o objetivo de melhorar a adesão, reduzir a frequência de administração e minimizar os efeitos adversos. Destacam-se os antirretrovirais de ação prolongada, como o cabotegravir e a rilpivirina de administração intramuscular, bem como novas classes terapêuticas, como o lenacapavir, um inibidor da cápside viral com potencial para administração semestral (17).

Apesar dos avanços terapêuticos, persistem desafios relacionados com a resistência aos antirretrovirais, sobretudo em doentes com exposição prévia a múltiplas linhas terapêuticas. Esta realidade reforça a necessidade de monitorização virológica regular e da realização de testes de genotipagem viral em casos de falência terapêutica(18).

1.6. Adesão à TAR e impacto na carga viral

A adesão à terapêutica antirretroviral (TAR) constitui um pilar fundamental no controlo eficaz da infeção pelo VIH-1, apresentando correlação direta com os níveis de carga viral plasmática. Uma adesão adequada, sustentada ao longo do tempo, permite alcançar e manter a supressão virológica, fator



essencial para a preservação da função imunológica, prevenir resistências e a redução do risco de transmissão do vírus (13,19).

A carga viral é considerada o principal marcador mais robusto para monitorizar e avaliar a eficácia da TAR e, por extensão, a adesão terapêutica. A persistência de virémia em doentes sob tratamento antirretroviral reflete, na maioria de casos, adesão irregular, podendo igualmente estar associada a fenómenos de má absorção ou resistência adquirida (13). Desta forma, a monitorização regular da carga viral é uma ferramenta essencial para identificar precocemente falhas no tratamento e implementar intervenções corretivas.

Estudos demonstram que, para assegurar a eficácia terapêutica e evitar a emergência de estirpes resistentes, é necessária uma adesão superior a 95%, especialmente em regimes terapêuticos com baixa barreira genética à resistência(1). Quando a adesão é subótima, os níveis plasmáticos dos antirretrovirais podem tornar-se insuficientes para suprimir a replicação viral, favorecendo a emergência de variantes resistentes.

Diversos fatores influenciam a capacidade dos indivíduos para manter uma boa adesão à TAR, incluindo a complexidade do regime, os efeitos adversos, o número de doses diárias, bem como fatores psicossociais e o nível de literacia em saúde (1,13).

Mais recentemente, os regimes de longa duração com formulações injetáveis, como o cabotegravir e a rilpivirina, surgiram como alternativas promissoras para melhorar a adesão, especialmente em populações com dificuldades na gestão da toma diária de medicamentos orais (17).

1.7. Implicações da carga viral na transmissão e controlo epidemiológico

Para além da sua importância no acompanhamento clínico individual, a carga viral constitui uma ferramenta estratégica na resposta global à epidemia do VIH-1. A sua quantificação permite não só avaliar a eficácia terapêutica a nível individual, mas também monitorizar o impacto da terapêutica antirretroviral (TAR) na contenção da epidemia a nível populacional(13).

A concentração de RNA viral no plasma está diretamente associada à probabilidade de transmissão do VIH-1. Doentes que mantêm carga viral indetetável sob TAR eficaz não transmitem o vírus por via sexual, de acordo com evidência robusta que sustenta a campanha "Indetetável = Intransmissível" (I=I) (13). Este princípio, reforça o benefício clínico individual e constitui uma estratégia de saúde pública fundamental na prevenção da transmissão.



A monitorização periódica da carga viral permite identificar precocemente a falência terapêutica, associada a má adesão, resistência viral ou problemas farmacocinéticos, possibilitando intervenções oportunas que restauram o controlo virológico e reduzir o risco de disseminação(13).

Em contextos de elevada prevalência ou recursos limitados, a utilização da carga viral como critério para decisões clínicas e programas de saúde pública demonstrou eficácia na redução da transmissão e no controlo da epidemia. Estes dados sustentam a sua incorporação em programas de vigilância epidemiológica e monitorização da resposta nacional ao VIH (13,14).

A carga viral assume um papel determinante na prevenção da transmissão vertical. A supressão virológica sustentada em mulheres grávidas seropositivas é essencial para reduzir o risco de transmissão perinatal, sendo este um dos objetivos prioritários nas estratégias de eliminação da transmissão materno-infantil do VIH (13).

Assim, a carga viral consolida-se como um marcador-chave de saúde pública, com implicações diretas na prevenção, vigilância epidemiológica, no planeamento estratégico e nos esforços globais de controlo e eventual eliminação da infeção pelo VIH-1 .

1.8. Justificação e Relevância do Estudo

A monitorização da carga viral plasmática, através da quantificação do RNA do VIH-1, constitui uma ferramenta fundamental para avaliar a eficácia da terapêutica antirretroviral (TAR) e garantir o controlo sustentado da infeção. A conjugação deste parametro com a contagem de linfócitos T CD4+, o perfil de resistências aos antirretrovirais e o estado clínico do doente possibilita decisões terapêuticas personalizadas, orientadas para o objetivo principal de alcançar e manter níveis indetectáveis de viremia. A obtenção de uma carga viral indetectável representa um marco importante na gestão da infeção, associando-se à melhoria do estado clínico, à preservação da função imunológica e à interrupção da cadeia de transmissão do VIH-1, tanto em contexto sexual como vertical, desde que a adesão à TAR seja rigorosa e continuada.

Neste enquadramento, a monitorização sistemática da carga viral após o início da TAR assume particular relevância: permite confirmar a supressão virológica, prevenir a progressão da infeção, identificar precocemente falhas de adesão ou resistência viral, e orientar ajustes adequados ao regime antiretroviral. A adesão sustentada emerge, assim, como fator determinante para o sucesso da TAR, sendo a sua falha na adesão associada à falência virológica, desenvolvimento de resistências e à manutenção da infeciosidade.



A pertinência desta temática transcende o plano individual, refletindo-se em ganhos para a saúde pública e para o controlo epidemiológico global de infeção por VIH-1. A qualidade de vida das pessoas que vivem com VIH e a mitigação da sua transmissão, dependem fortemente da eficácia das estratégias de monitorização e adesão ao tratamento.

Em Portugal, dados da Direção-Geral da Saúde (DGS), em 2022 estimavam a existência de cerca de 46 764 pessoas a viver com VIH, das quais 95,0% encontravam-se diagnosticadas, evidenciando o cumprimento do primeiro dos objetivos 95-95-95 definidos pela ONUSIDA. Estes resultados evidenciam o compromisso nacional na deteção precoce da infeção e reforçam o papel estratégico dos serviços de saúde pública na vigilância epidemiológica e no diagnóstico (20).

1.9. Objetivos

Conhecer a evolução dos resultados das quantificações do RNA das Cargas Víricas do VIH-1 na ULSAAVE nos últimos 5 anos. Caracterizar a evolução da carga viral do VIH-1 ao longo de 5 anos. Identificar as resistências aos antirretrovirais que surgiram após início da terapêutica. Identificar o subtipo viral mais prevalente. Analisar se fatores demográficos como idade e sexo têm influência na adesão ao tratamento.



2. Metodos

2.1. Tipo de estudo, população e amostra

Foi realizado um estudo observacional, descritivo e longitudinal, baseado na análise dos registos laboratoriais de carga viral de doentes com infeção de VIH- 1, acompanhados em consulta externa de Medicina de Doenças Infeciosas na ULSSAAVE, entre 1 de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2024.

Os dados foram extraídos do sistema informático Clinidata® XXI. Para esse fim, foi criada uma base de dados no software MSOffice Excel®, contendo exclusivamente os resultados referentes aos doentes incluídos no período em estudo. Para identificar os indivíduos seguidos em consulta, foi solicitada ao Serviço de Farmácia da ULSSAAVE a listagem de doentes com prescrição de medicação antirretroviral durante o período em análise.

A população do estudo corresponde a todos os registos disponíveis na base de dados do Clinidata® XXI, e a amostra é constituída pelos registos referentes ao período estudado.

2.2. Procedimento

Foi criada uma base de dados no Microsoft Office Excel®, contendo as seguintes variáveis: data de nascimento, sexo, carga viral (cópias/mL), contagem de linfócitos T CD4+ (células/ μ L), contagem de linfócitos T CD8+ (células/ μ L), esquema terapêutico, presença de coinfeções, existência de resistências e subtipo viral. Para garantir o anonimato dos participantes, foi atribuído um código alfanumérico único a cada processo clínico.

Com base na listagens de doentes com prescrição de medicação antirretroviral disponibilizadas pelo Serviço de Farmácia da ULSSAAVE, foi utilizado o número de processo para localizar no Clinidata® XXI os respetivos resultados laboratoriais e demais variáveis, os quais foram inseridos na base de dados para posterior análise.

2.3. Questões éticas

Este estudo foi submetido à Comissão de Ética para a Saúde da ULSSAAVE, tendo obtido parecer favorável. Todas as medidas necessárias foram adotadas para proteger e assegurar a confidencialidade e anonimizar os dados recolhidos, garantindo-se o respeito pelos princípios éticos da investigação científica.



2.4. Análise e tratamento de dados

Os dados foram recolhidos com estatística descritiva.

2.5. Metodologia para quantificação da carga viral

A quantificação da carga viral do VIH-1 foi efetuada por meio do ensaio Abbott RealTime HIV-1, baseado na técnica de transcriptase reversa associada à reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), desenvolvida para utilização *in vitro*. Este método está validado para deteção e quantificação do RNA viral em amostras de plasma humano de indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1), com elevada sensibilidade e especificidade, sendo fiável para o acompanhamento clínico da infeção por VIH-1 em diferentes contextos clínicos e laboratoriais.



3. Resultados

3.1. Caracterização da população

Foram estudados 471 doentes com VIH-1 entre 1 de Janeiro de 2020 e 31 de Dezembro de 2024, dos quais 342 (73%) eram do sexo masculino e 129 (27%) do sexo feminino, com idade média global de 48 anos. Verificou-se que a média de idades se manteve estável ao longo do período em estudo (2020–2024), não existindo diferenças significativas entre sexos (Tabela 1, Tabela 2, Figura 1, Figura 2, Figura 3).

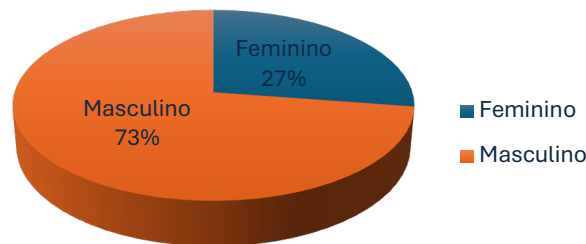


Figura 1- Total de doentes em estudo por sexo

Tabela 1 - Número de doentes por sexo e idade média

Sexo	Número de doentes	Media idade
Feminino	129	48,8
Masculino	342	47,7

Tabela 2 – Doentes por ano, sexo e media de idade

Ano	Sexo	Número de doentes	Idade Media	Idade Min	Idade Max	Desvio Padrao
2020	Feminino	81	49,8	24	80	12,1
	Masculino	214	49,9	20	92	12,4
2021	Feminino	83	49,3	25	80	12,1
	Masculino	249	50,4	21	93	12,2
2022	Feminino	89	50,4	26	81	11,8
	Masculino	261	50,8	22	94	12,4
2023	Feminino	102	50,2	26	74	11,5
	Masculino	277	51,0	19	95	12,7
2024	Feminino	119	51,2	26	87	11,7
	Masculino	288	50,6	20	96	13,1

Número de visitas por doente:

Número total de doentes: 471

Média de visitas por doente: 6,96 visitas

Desvio-padrão do nº de visitas: 3,31

Mínimo de visitas por doente: 1 visita



Máximo de visitas por doente: 16 visitas

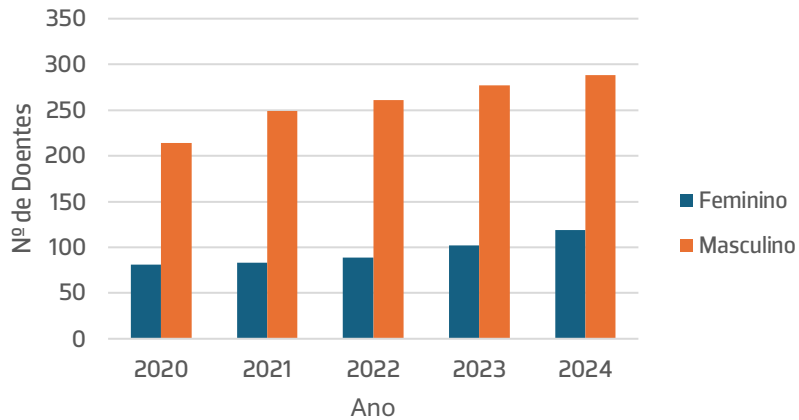


Figura 2 - Distribuição dos doentes por sexo em cada ano

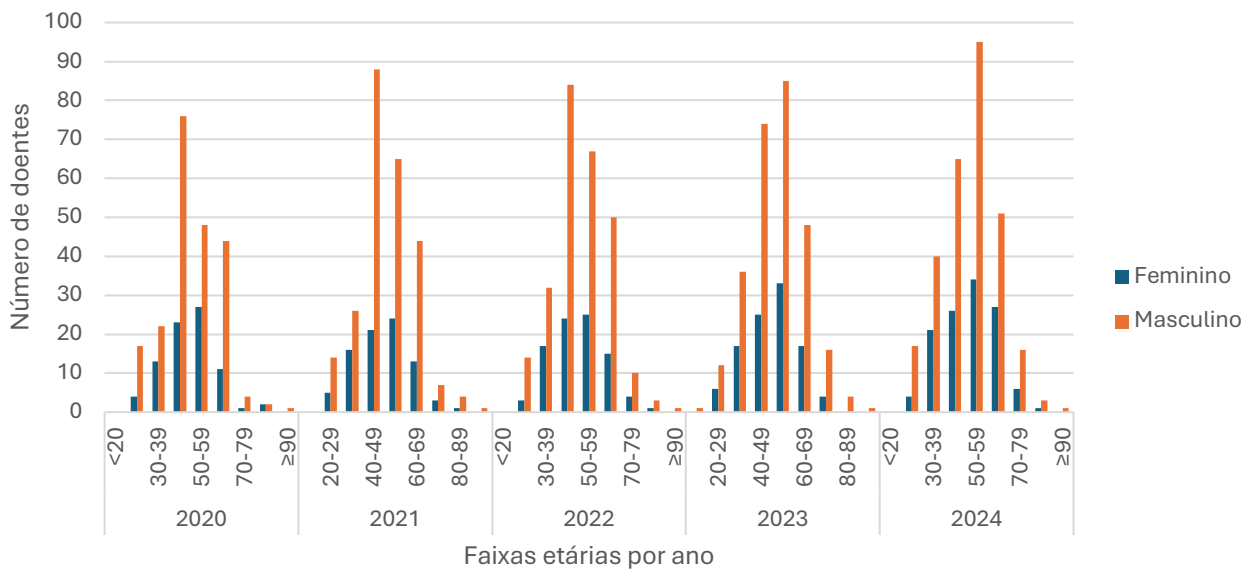


Figura 3 - Distribuição de doentes por sexo e faixa etária por cada ano

3.2. Coinfeções

Relativamente a coinfeções, 61 doentes apresentavam coinfeção por vírus da hepatite C (HCV), 11 por vírus da hepatite B (HBV) e 4 apresentavam coinfeção simultânea por HBV e HCV. A maioria (n=395) não apresentava não tem coinfeção identificada ou não há informação registada (Figura 4).

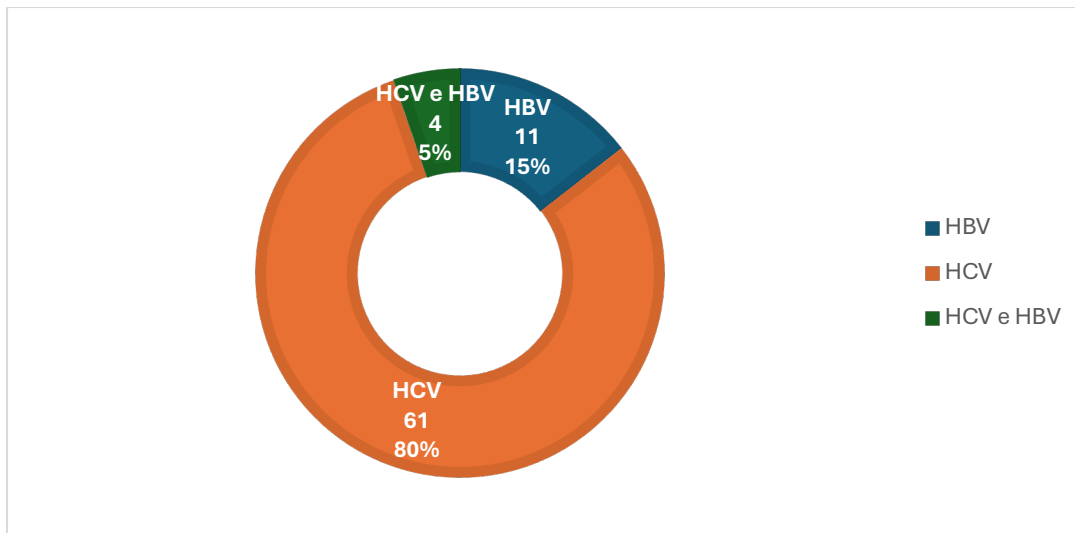


Figura 4 – Distribuição dos doentes com coinfeção, divididos por hepatite

3.3. Resistências

No que respeita à resistência aos antirretrovirais, entre os doentes com informação disponível, esta foi identificada em 49 (32,3%) e ausente em 104 (68,0%). Contudo, em 318 doentes (67,5%) não existia qualquer registo relativo à resistência (Tabela 3).

Tabela 3 – Doentes com resistências

Resistências	Doentes	Percentagem (%)
Não	104	68,0
Sim	49	32,3
Total com informação	153	100,0
Sem informação	318	
Total Geral	471	

3.4. Subtipos virais

Quanto à distribuição dos subtipos virais, verificou-se maior prevalência dos subtipos B (54 doentes) e G (51 doentes). Foram ainda identificados subtipos A, A1, C e várias formas recombinantes (CRF02_AG, CRF31_BC, CRF37_cpx), embora em 314 doentes (66,7%) não houvesse informação (Tabela 4).



Tabela 4 - Lista de subgrupos identificados na população em estudo

Subgrupos	Doentes (n)	Percentagem (%)
D/B	1	0,64
A	6	3,82
A1	6	3,82
B	54	34,39
B/A	1	0,64
C	19	12,10
CRF02_AG	3	1,91
CRF31_BC	2	1,27
CRF37_cpx	1	0,64
D	2	1,27
D/B	1	0,64
D/F	1	0,64
F	3	1,91
F/G	4	2,55
G	51	32,48
H	2	1,27
Total com informação	157	100
Sem informação	314	
Total Geral	471	

3.5. Cargas víricas

A evolução da carga viral ao longo do período em estudo demonstrou uma proporção crescente de doentes com carga viral indetetável. Em 2020, 66,6% apresentavam virémia controlada, valor que aumentou progressivamente até 2023, atingindo 77,32%. No entanto baixou para 75,82% no ano de 2024 (Tabela 5).

Tabela 5 - Percentagem de Cargas víricas por ano

Ano	Detetável (%)	Indetetável (%)
2020	33,33	66,67
2021	23,20	76,80
2022	23,75	76,25
2023	22,68	77,32
2024	24,18	75,82

3.5.1. Evolução das cargas víricas

Dos 470 doentes incluídos na análise, observaram-se três padrões distintos de evolução da carga viral:

- Alternância entre estados: a maioria (n = 257; 54,7%) apresentou pelo menos uma alteração do estado da carga viral.



- Sempre indetetável: (n = 166; 35,3%) manteve a carga viral consistentemente indetetável.
- Sempre detetável: (n = 47; 10%) permaneceu com carga viral detetável em todas as medições.

Para efeitos desta análise, as medições reportadas como “<20 cópias/mL” foram consideradas detetáveis, de modo a refletir qualquer presença de RNA viral quantificável (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos doentes segundo a evolução global da carga viral

Categoria	Nº de doentes	Percentagem (%)
Alternou entre estados	257	54,7
Sempre indetetável	166	35,3
Sempre detetável	47	10,0

3.6. Linfócitos T CD4+

A proporção de doentes com imunodeficiência grave (CD4 <200 células/ μ L) variou entre 6,37% e 9,12%, registando-se uma ligeira tendência decrescente ao longo dos anos, obteve-se o valor mais baixo em 2024 (Tabela 7).

Tabela 7 - Percentagem de contagem de linfócitos CD4+ por ano

Ano	CD4+<200 (%)	CD4+>200 (%)
2020	9,12	90,88
2021	8,92	91,08
2022	7,61	92,39
2023	8,90	91,10
2024	6,37	93,63

3.6.1. Evolução da contagem de linfócitos T CD4+

A análise da evolução da contagem de linfócitos T CD4+ (células/ μ L) foi realizada apenas nos doentes que apresentavam pelo menos um registo disponível entre 2020 e 2024. Do total de 471 doentes incluídos no estudo, 467 (99,2%) tinham dados de CD4+ que permitiram a análise longitudinal. Quatro doentes não foram incluídos nesta componente do estudo por ausência de medições de CD4 no período considerado.

Para cada doente foi calculada a média anual de linfócitos T CD4+, de modo a reduzir a variabilidade associada a múltiplos episódios clínicos num mesmo ano. Esta abordagem permitiu traçar a trajetória temporal individual e identificar padrões globais de resposta imunológica.



A evolução individual foi classificada em três padrões principais, de acordo com o limiar clínico de 200 células/ μL :

- **Imunidade estável:** doentes que mantiveram $\text{CD4}^+ \geq 200$ em todos os anos avaliados.
- **Imunossupressão persistente:** doentes que mantiveram $\text{CD4}^+ < 200$ em todos os anos avaliados.
- **Evolução alternante:** doentes que oscilaram entre valores < 200 e ≥ 200 ao longo do seguimento. Para cada doente foi calculada a média anual de CD4^+ , de forma a reduzir a variabilidade associada a múltiplos episódios clínicos num mesmo ano. Esta abordagem permitiu traçar a trajetória temporal individual e identificar padrões globais de resposta imunológica (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição global dos doentes segundo a evolução da contagem de CD4^+ ($< 200 / \geq 200$)

Padrão	Nº de doentes	Percentagem (%)
Imunidade estável (sempre ≥ 200)	396	84,1
Evolução alternante ($< 200 \leftrightarrow \geq 200$)	46	9,8
Imunossupressão persistente (sempre < 200)	25	5,3
Sem registo de CD4^+	4	0,8
Total	471	100,0

A evolução individual foi classificada com base na comparação entre a contagem média de linfócitos T CD4^+ no primeiro e no último ano com registos disponíveis para cada doente (

Tabela 9):

- **Evolução ascendente:** indicativa de melhoria imunológica, com aumento sustentado da contagem de CD4^+ ao longo do seguimento.
- **Evolução descendente:** representativa de perda imunológica, traduzindo declínio progressivo dos linfócitos CD4^+ .
- **Apenas um registo:** ausência de dados longitudinais, não permitindo avaliar tendência.

Tabela 9 - Distribuição global dos doentes segundo a evolução individual da contagem de CD4^+

Tendência	Nº de doentes	Percentagem (%)
Evolução descendente (perda imunológica)	221	47,3
Evolução ascendente (melhoria imunológica)	174	37,3
Apenas um registo disponível	72	15,4



3.7. Relação entre Evolução da Carga Viral e da Contagem de CD4

Foi realizada uma análise integrada dos perfis individuais de evolução da carga viral (CV) e da contagem de linfócitos TCD4+ (células/ μ L) entre 2020 e 2024, de forma a avaliar a associação entre o controlo virológico e a resposta imunológica (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição global dos doentes segundo a evolução combinada da carga viral e da contagem de CD4

Evolução da CV	Evolução alternante CD4 (<200 ↔ ≥200)	Imunidade estável (≥200)	Imunossupressão persistente (<200)	Sem registo de CD4	Total
Alternou (CV)	31	215	11	0	257
Sempre detetável (CV)	8	25	12	2	47
Sempre indetetável (CV)	7	156	1	2	166
Sem registo de CD4	-	-	-	4	4
Total	46	396	24	4	470

3.8. Terapêutica antirretroviral

3.8.1. Distribuição dos Esquemas Terapêuticos

O regime mais frequentemente prescrito foi **Odefsey**, com 830 registos, seguido de **Biktarvy** (n=384), **Symtuza** (n=329) e **Triumeq** (n=326). Outras terapêuticas utilizadas incluíram Lamivudina + Dolutegravir (n=185), Genvoya (n=117), Eviplera (n=92) e Dovato (n=61). Registaram-se ainda 60 doentes em primeira observação sem terapêutica instituída e 63 sem informação registada (Anexo 1).

Para caracterizar a terapêutica antirretroviral (TAR) mais utilizada na população em estudo, foi analisada a variável 'Terapêutica' presente na base de dados. Para cada doente, consideraram-se todos os registos de TAR no período 2020–2024. O esquema predominante foi definido como aquele que o doente utilizou no maior número de episódios registados durante o seguimento (Anexo 1).



Foram excluídos desta análise os doentes que não tinham iniciado TAR ('Sem terapêutica, 1ª vez') e aqueles cujo regime estava registado apenas como 'TARV' (indicando terapêutica ativa, mas sem especificação do regime). Assim, a análise reflete unicamente os doentes com regimes terapêuticos claramente identificados. Odefsey, Biktarvy, Triumeq e Symtuza são os mais frequentes entre os doentes com TAR conhecida (

Tabela 11, Figura 5).

Tabela 11 - Esquemas terapêuticos mais utilizados

Posição	Esquema terapêutico predominante	Nº de doentes	Percentagem (%)
1	Odefsey	102	23,6
2	Biktarvy	67	15,5
3	Triumeq	45	10,4
4	Symtuza	37	8,6
5	Lamivudine + Dolutegravir	29	6,7
6	Truvada + Darunavir + Cobicistate	15	3,5
7	Genvoya	13	3,0
8	Truvada + Rilpivirine	11	2,5
9	Eviplera	10	2,3
10	Dolutegravir + Emtricitabine + Tenofovir	8	1,9
–	Outros esquemas	105	24,3
–	Total	432	100,0

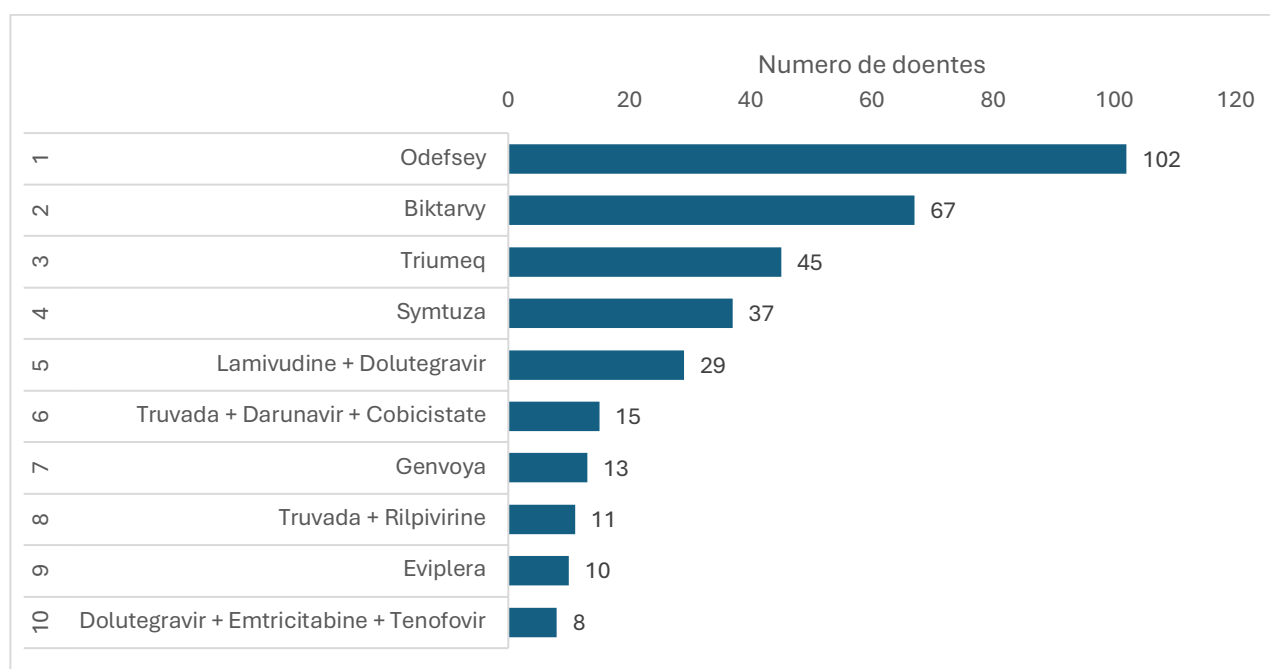


Figura 5 - Esquemas terapêuticos mais utilizados (2020-2024)



3.8.2. Caracterização da Terapêutica Antirretroviral

Para cada doente, foi analisada a variável 'Terapêutica' registada na base de dados, considerando todos os anos de seguimento (Tabela 12).

Com base na sequência dos esquemas terapêuticos identificados, os doentes foram classificados em três categorias:

- **TAR estável:** doentes que mantiveram o mesmo esquema antirretroviral em todos os anos do período de seguimento.
- **Alterou TAR:** doentes que apresentaram pelo menos uma alteração do regime terapêutico ao longo do período, refletindo a necessidade de ajustes do tratamento por eficácia, tolerabilidade ou resistência virológica.
- **Sem TAR / interrupções:** doentes que não tinham registos de terapêutica ou nos quais estava documentado 'Não fez terapêutica' em algum período, sugerindo ausência de tratamento ou interrupções da adesão.

Tabela 12 – Distribuição Global dos perfis terapêuticos

Perfil terapêutico	Nº de doentes	Percentagem (%)
TAR estável	234	49,7
Alterou TAR	221	46,9
Sem TAR / interrupções	16	3,4
Total	471	100,0

A caracterização do regime antirretroviral evidenciou que, entre os 471 doentes do estudo, a maioria (234; 49,7%) manteve um regime terapêutico estável ao longo do período de seguimento. Cerca de 221 doentes (46,9%) tiveram pelo menos uma alteração do esquema terapêutico, refletindo a necessidade de ajustes por razões de eficácia, tolerabilidade ou resistência virológica. Por fim, 16 doentes (3,4%) apresentaram ausência de TAR ou interrupções do tratamento, constituindo um subgrupo de maior risco para falência virológica e imunológica.

3.9. Análise Global (CV × CD4 × TAR)

A Tabela 13 apresenta a distribuição resumida dos doentes (n = 471) de acordo com a combinação dos perfis de evolução da carga viral (CV), da contagem de CD4+ e do regime terapêutico (TAR). Para facilitar a análise, as combinações mais frequentes e clinicamente relevantes foram agrupadas em cinco categorias principais:



- **Sucesso terapêutico** – doentes com CV sempre indetetável e CD4+ ≥ 200 células/ μL sob TAR ativo.
- **Instabilidade viro-imunológica** – doentes com CV alternante, CD4+ ≥ 200 células/ μL sob TAR ativo.
- **Imunossupressão persistente com TAR ativo** – doentes que mantiveram CD4+ < 200 células/ μL apesar de estarem em TAR ativo (estável ou alterado).
- **Sem TAR / interrupções** – doentes que não estavam em TAR ativa ou apresentaram interrupções do tratamento.
- **Casos especiais / dados incompletos** – doentes classificados como non-responders imunitários (CV indetetável, mas CD4+ < 200) ou com dados insuficientes para classificação detalhada.

Tabela 13 – Distribuição por CV x CD4 x TAR

Categoria	Nº de doentes	Percentagem (%)
Sucesso terapêutico (CV sempre indetetável + CD4 ≥ 200 + TAR ativo)	154	32,7
Instabilidade viro-imunológica (CV alternante + CD4 ≥ 200 + TAR ativo)	209	44,4
Imunossupressão persistente com TAR ativo (CD4 < 200 apesar de TAR ativa)	22	4,7
Sem TAR / interrupções (sem terapêutica ativa ou com interrupções)	16	3,4
Casos especiais / dados incompletos (inclui non-responders e dados em falta)	70	14,9
Total	471	100,0

A análise global da evolução da carga viral, da contagem de linfócitos T CD4+ e do regime terapêutico (TAR) incluiu 471 doentes.

O grupo mais frequente foi o de instabilidade viro-imunológica (n = 209; 44,4 %), seguido pelo de sucesso terapêutico (n = 154; 32,7 %).

Um subgrupo minoritário manteve imunossupressão persistente apesar de TAR ativo (n = 22; 4,7 %) e 16 doentes (3,4 %) encontravam-se sem TAR ou com interrupções do tratamento.

Os restantes 70 doentes (14,9 %) constituíram casos especiais, incluindo non-responders imunitários e situações com dados incompletos (Tabela 13).



4. Discussão

O presente estudo avaliou a evolução da infeção por VIH-1 em doentes acompanhados na ULSAAVE entre 2020 e 2024, tendo como eixos principais a quantificação plasmática do RNA do VIH-1 (carga viral) e a contagem de linfócitos T CD4+, parâmetros fundamentais para avaliar a replicação viral, a eficácia terapêutica e a recuperação imunitária.

A análise foi complementada pela avaliação dos regimes terapêuticos (TAR), da presença de coinfeções, da ocorrência de resistências aos ARV e da distribuição dos subtipos genéticos do VIH-1, permitindo uma visão abrangente da dinâmica viro-imunológica no contexto regional.

A amostra estudada incluiu 471 doentes, com predomínio do sexo masculino (73%) e idade média de 48 anos, registando-se um aumento progressivo da proporção de indivíduos ≥ 50 anos ao longo do período em estudo. Este envelhecimento acompanha as tendências descritas nos relatórios nacionais da DGS/INSA (2024)(20) e é consistente com o Stigma Index Portugal 2.0(21), no qual 49,2% das pessoas com VIH tinham ≥ 50 anos e 78% ≥ 40 anos.

O envelhecimento da população com VIH traduz o impacto positivo do acesso universal à TAR, mas coloca novos desafios clínicos relacionados com a gestão de comorbilidades e fragilidade, exigindo abordagens multidisciplinares(22).

A carga viral plasmática é o marcador mais direto da replicação viral ativa e, portanto, do sucesso terapêutico(13,23).

Neste estudo, observou-se um progresso global na supressão viral, com a proporção de doentes com carga viral indetetável a aumentar de 66,7% em 2020 para 77,3% em 2023, seguida de uma ligeira redução para 75,8% em 2024.

Esta trajetória está alinhada com as metas 95-95-95 da ONUSIDA/OMS,(24) embora evidencie que a supressão universal ainda não foi alcançada.

A análise individual destacou a heterogeneidade da resposta virológica:

- 35,3% mantiveram carga viral indetetável em todas as medições (controlo virológico sustentado);
- 54,7% apresentaram flutuações entre estados detetável e indetetável (instabilidade virológica);
- 10,0% permaneceram persistentemente com virémia detetável, constituindo um subgrupo de maior risco clínico e de transmissão contínua.



A presença de oscilações frequentes entre estados detetável e indetetável, observada em mais de metade dos doentes, poderá refletir fatores como adesão irregular à terapêutica, alterações dos regimes antirretrovirais ou fenómenos de resistência viral. A identificação do grupo de doentes que manteve viremia persistentemente detetável reveste-se de particular relevância clínica, justificando uma análise mais aprofundada da adesão terapêutica e da presença de resistências.

A associação entre supressão virológica e recuperação imunológica foi clara: doentes com carga viral indetetável apresentaram predominantemente $CD4^+ \geq 200$ células/ μL , enquanto os com viremia persistente exibiram maior probabilidade de imunossupressão grave.

Este padrão confirma as evidências de que a supressão sustentada da replicação viral permite a reconstituição progressiva do sistema imunitário, reduzindo a incidência de infeções oportunistas(25).

A análise integrada permitiu caracterizar subgrupos clínicos relevantes:

- 32,7% atingiram sucesso terapêutico completo (CV indetetável + $CD4^+ \geq 200$ células/ μL);
- 44,4% apresentaram instabilidade viro-imunológica, apesar de TAR ativo, sugerindo adesão irregular, resistências emergentes ou variabilidade farmacocinética;
- 4,7% exibiram imunossupressão persistente apesar de TAR estável, perfil compatível com non-responders imunitários;
- 3,4% encontravam-se sem TAR ou com interrupções, constituindo um grupo particularmente vulnerável.

Estes resultados reforçam a heterogeneidade das respostas terapêuticas e sublinham a necessidade de estratégias individualizadas de monitorização e intervenção, podendo assim reduzir a vulnerabilidade de subgrupos específicos.

Estes achados refletem as tendências de diversificação genética da epidemia, reportadas pela OMS, e reforçam a importância da monitorização contínua dos subtipos pela sua relevância na vigilância epidemiológica e potencial impacto na resposta terapêutica e na emergência de resistências.

As coinfeções representaram um fator de agravamento clínico. Foram identificados 61 doentes com infeção por HCV, 11 com HBV e 4 com coinfeção HBV+HCV, geralmente associados a piores perfis viro-imunológicos.



Estes achados corroboram a literatura (26) e as recomendações da OMS (13) que salientam a necessidade de rastreio sistemático e tratamento precoce das coinfeções para otimizar a eficácia global da TAR.

A manutenção de TAR estável esteve fortemente associada a melhor supressão viral e recuperação imunológica. Contudo, 46,9% dos doentes necessitaram de alterações terapêuticas, frequentemente relacionadas com instabilidade viro-imunológica.

A adesão é um determinante crítico do sucesso terapêutico e continua a ser influenciada por fatores sociais, económicos e pelo estigma, conforme documentado pelo Stigma Index Portugal 2.0, que evidencia barreiras que afetam a continuidade da TAR.

A resistência aos ARV foi documentada em 10,4% dos doentes, dos quais 32,03% tinham resistência confirmada, mas a interpretação foi limitada pela ausência de dados em 67,5% dos casos.

A instabilidade viro-imunológica esteve frequentemente associada a mudanças de TAR, sugerindo falência ou intolerância.

O relatório OMS HIV Drug Resistance 2024 alerta para a emergência de resistência ao dolutegravir (DTG) em contextos de falência terapêutica e recomenda a deteção precoce da não-supressão viral para prevenir a disseminação de variantes resistentes(19).

A análise dos subtipos genéticos do VIH-1, apesar de limitada pela ausência de dados em 66,7% da amostra, identificou predominantemente o subtipo B, em consonância com a distribuição histórica da epidemia na Europa Ocidental (1,27)

Foram também observados casos de subtipos não-B, incluindo CRF02_AG e outros, geralmente associados a infeções importadas ou a populações migrantes(5)

A complementaridade entre os dados clínicos desta amostra e as evidências relatório do Stigma Index Portugal 2.0 reforça que o sucesso terapêutico sustentável exige uma abordagem integrada, combinando:

- monitorização laboratorial rigorosa (CV e CD4+),
- gestão adequada das coinfeções,
- vigilância genotípica e monitorização das resistências,
- atenção às barreiras sociais e ao estigma que afetam a adesão.



Tais estratégias são especialmente relevantes no contexto do envelhecimento da população seropositiva, que aumenta a vulnerabilidade a comorbilidades e requer maior coordenação dos cuidados.

Os resultados deste estudo são consistentes com as tendências nacionais e internacionais, evidenciando progressos na supressão viral e recuperação imunitária, mas também a persistência de desafios em subgrupos específicos – nomeadamente os com instabilidade viro-imunológica, imunossupressão persistente, coinfeções, resistência documentada e presença de subtipos não-B.

A convergência dos achados com as recomendações da OMS (2023 e 2024) e com os dados do Stigma Index Portugal 2.0 confirma os avanços alcançados, mas destaca a necessidade de reforçar estratégias clínicas e sociais para consolidar os progressos e avançar rumo à supressão universal e à eliminação do VIH como problema de saúde pública(13,19,21).

Para além dos contributos fornecidos por este estudo, identificam-se também algumas oportunidades de aprofundamento metodológico que poderão potenciar análises futuras e reforçar a robustez dos resultados obtidos.

A recolha sistemática de dados relativos ao momento do diagnóstico (data, carga viral e CD4+ iniciais) poderá, em trabalhos futuros, permitir uma avaliação mais completa da evolução clínica. A realização de análises de sensibilidade, nomeadamente a exclusão de episódios com menos de seis meses de TAR, contribuiria para uma interpretação mais robusta dos perfis viro-imunológicos. A uniformização da nomenclatura dos antirretrovirais, privilegiando os princípios ativos, facilitaria a comparabilidade entre estudos. A elaboração de uma cascata de tratamento específica para a ULSSAAVE permitiria avaliar de forma mais clara o percurso de cuidados, desde o diagnóstico até à supressão viral. Adicionalmente, o recurso a modelos de regressão poderá aprofundar a identificação de fatores associados à supressão viral, recuperação imunológica e risco de falência terapêutica.

Estas linhas de desenvolvimento poderão orientar futuras investigações e contribuir para otimizar a monitorização e a gestão das pessoas com VIH na ULSSAAVE.



5. Conclusão

O presente estudo atingiu os objetivos propostos, avaliando a evolução das quantificações plasmáticas do RNA do VIH-1 (carga viral) em doentes acompanhados na ULSAAVE (2020–2024), a sua relação com a contagem de linfócitos T CD4+, a influência dos regimes de TAR, bem como o impacto das coinfeções, das resistências aos ARV e dos subtipos genéticos do VIH-1.

A maioria dos doentes apresentou supressão viral sustentada associada a recuperação imunitária, refletindo a eficácia da TAR e o alinhamento com as metas 95–95–95 da ONUSIDA/OMS.

O envelhecimento da população em seguimento (idade média 48 anos; quase metade ≥ 50 anos) reflete os avanços da TAR, mas reforça a necessidade de abordagens multidisciplinares para gerir comorbilidades e fragilidade.

A diversificação genética do VIH-1, com predominância do subtipo B e presença de subtipos não-B, sublinha a importância da vigilância epidemiológica contínua e da monitorização da resistência.

A associação negativa das coinfeções com o controlo viro-imunológico, apesar da insuficiência de dados de resistência (ausentes em 67,5% dos casos) reforçam a necessidade de melhorar o rastreio, a monitorização genotípica e a integração de cuidados, em linha com as recomendações da OMS HIV Drug Resistance 2024.(19)

Persistem subgrupos vulneráveis, com instabilidade viro-imunológica, virémia persistente, imunossupressão apesar da TAR, resistências aos antirretrovirais, coinfeções (HBV/HCV) e subtipos não-B, fatores associados a piores desfechos clínicos.

Em conjunto, estes achados evidenciam que o controlo sustentável da infeção pelo VIH-1 requer não apenas TAR eficaz e adesão contínua, mas também monitorização laboratorial regular, vigilância da resistência, gestão de coinfeções.

A consolidação destas estratégias é essencial para atingir as metas globais e avançar rumo à eliminação do VIH como problema de saúde pública até 2030.



6. Referências Bibliográficas

1. Melhuish A, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS. 2018.
2. Duro M. VIH/Sida, Breve história de uma nova/velha infeção HIV/AIDS, A Brief History of a new/old infection. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2016;5(1):24–35.
3. Weiss RA. How Does HIV Cause AIDS? *Science* (1979). 1993 May 28;260(5112):1273–9.
4. Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection 1 [Internet]. Vol. 19, *Annual Reviews PANTTEXT.TRA*. 2025. Available from: www.annualreviews.org.
5. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. Vol. 18, *Trends in Molecular Medicine*. 2012. p. 182–92.
6. Kazer SW, Walker BD, Shalek AK. Evolution and Diversity of Immune Responses during Acute HIV Infection. Vol. 53, *Immunity*. Cell Press; 2020. p. 908–24.
7. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: Cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8).
8. Schemele AN, Davydenko VS, Ostantkova Y V., Reingardt DE, Serikova EN, Zueva EB, et al. Involvement of Human Cellular Proteins and Structures in Realization of the HIV Life Cycle: A Comprehensive Review, 2024. Vol. 16, *Viruses*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
9. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Fleminger I, Kirtley S, et al. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Feb 1;19(2):143–55.
10. Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, Kim EY, Archer J, Kosakovsky Pond SL, et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature*. 2016 Feb 4;530(7588):51–6.
11. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring : recommendations for a public health approach. World Health Organization; 2021. 548 p.
12. Zhang M, Foley B, Schultz AK, Macke JP, Bulla I, Stanke M, et al. The role of recombination in the emergence of a complex and dynamic HIV epidemic. *Retrovirology*. 2010 Mar 23;7.
13. Organização Mundial da Saúde. O papel da supressão viral do VIH na melhoria da saúde individual e na redução da transmissão. 2023.
14. Harshitha R, Arunraj DR. Real-time quantitative PCR: A tool for absolute and relative quantification. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 2021 Sep 1;49(5):800–12.



15. Jagodzinski LL, Manak MM, Hack HR, Liu Y, Peel SA. Performance evaluation of a laboratory developed PCR test for quantitation of HIV-2 viral RNA. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229424.
16. Renault C, Bolloré K, Pisoni A, Motto-Ros C, Van de Perre P, Reynes J, et al. Accuracy of real-time PCR and digital PCR for the monitoring of total HIV DNA under prolonged antiretroviral therapy. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
17. Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, Rhee MS. Lenacapavir: A first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. Vol. 17, *Current Opinion in HIV and AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 15–21.
18. Parikh UM, McCormick K, Van Zyl G, Mellors JW. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure. Vol. 12, *Current Opinion in HIV and AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 182–9.
19. World Health Organization. HIV drug resistance. 2024.
20. Direção-Geral da Saúde – Programa Nacional para as infeções Sexualmente Transmissíveis e Infeção por Virus da Imunodeficiência Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge – Departamento de Doenças infecciosas. Infeção por VIH em Portugal 2024 EM PORTUGAL ANOS. 2024.
21. Duarte AL, Brito J, Subtil A, Dias S. STIGMA INDEX 2.0: People Living with HIV stigma index –Final Reporte – Portugal. 2023;
22. Ribeiro F, Sacramento O, Maia M. Envelhecer com VIH/SIDA:um contributo para análise das políticas de saúde e direitos na união europeia. *Publicatio UEPG: Ciencias Sociais Aplicadas*. 2018 Sep 1;26(3):247–60.
23. Pham MD, Nguyen H V., Anderson D, Crowe S, Luchters S. Viral load monitoring for people living with HIV in the era of test and treat: progress made and challenges ahead – a systematic review. *BMC Public Health*. 2022 Dec 1;22(1).
24. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. World Health Organization; 2021. 548 p.
25. Zhang W, Ruan L. Recent advances in poor HIV immune reconstitution: what will the future look like? Vol. 14, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media SA; 2023.
26. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1921–6.



27. Li D, Liu L, Ye X, Chen Y, Ren Q, Xu SJ, et al. Intermediate open state of CD4-bound HIV-1 env heterotrimers in asia CRFs. *Biochem Biophys Res Commun.* 2024 Sep 17;725.



Anexos

Anexo 1

Terapêutica	Detetável	Indetetável	% Indetetável
Dolutegravir	0	2	100
Darunavir + Rilpivirine	0	7	100
Elvitegravir + Truvada	0	2	100
Elvitegravir + Lamivudine + Tenofovir	0	1	100
Atripla	0	2	100
Truvada + Elvitegravir	0	1	100
Dolutegravir + Rilpivirine	0	13	100
Isentress + Truvada	0	2	100
Dolutegravir + Abacavir	0	2	100
Emtricitabine + Tenofovir + Darunavir + Dolutegravir	0	8	100
Darunavir + Rilpivirine + Lamivudine	0	3	100
Tenofovir	0	1	100
Juluca	0	1	100
Darunavir + Dolutegravir + Ritonavir	0	1	100
Bictegravir	0	1	100
Rezolsta + Raltegravir	0	1	100
Triumeq	0	1	100
Rezolsta + Etravirine	0	6	100
Dovato	4	57	93,4
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudine + Cobicistate	1	9	90
Elvitegravir + Cobicistate + Emtricitabine + Tenofovir	3	27	90
Emtricitabine + Rilpivirina + Tenofovir	2	17	89,5
Lamivudine + Dolutegravir + Tenofovir	1	8	88,9
Genvoya	14	102	87,9
Eviplera	11	78	87,6
Lamivudine + Dolutegravir	26	151	85,3
Elvitegravir + Emtricitabine + Tenofovir	4	23	85,2
Odefsey	122	691	85
Darunavir + Cobicistate + Lamivudine	3	17	85
Truvada + Rilpivirine	8	45	84,9
Stribild	3	14	82,4
Emtricitabine + Tenofovir	2	9	81,8
Darunavir + Cobicistate + Raltegravir	6	22	78,6
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudine	3	9	75
Raltegravir + Lamivudine	5	15	75
Truvada + Darunavir	1	3	75
Triumeq	83	226	73,1
Lamivudine + Raltegravir	3	8	72,7
Dolutegravir + Emtricitabine + Tenofovir	14	35	71,4
Symtuza	92	222	70,7
Truvada + Darunavir + Cobicistate	21	49	70



Terapêutica	Detetável	Indetetável	% Indetetável
Darunavir + Emtricitabine + Tenofovir	10	22	68,8
Biktarvy	115	252	68,7
Truvada + Dolutegravir	4	8	66,7
Triumeq	1	2	66,7
Bictegravir + Emtricitabine + Tenofovir	1	2	66,7
Raltegravir + Rilpivirine	2	4	66,7
Emtricitabine + Tenofovir + Raltegravir	19	38	66,7
TARV	36	69	65,7
Darunavir + Cobicistate + Emtricitabine + Tenofovir	10	19	65,5
Emtricitabine+ Rilpivirine + Tenofovir	5	8	61,5
Darunavir + Raltegravir	6	7	53,8
Darunavir + Cobicistate + Emtricitabine + Ritonavir	2	2	50
Truvada	1	1	50
Truvada + Raltegravir	10	8	44,4
Raltegravir + Rilpivirine + Darunavir	3	2	40
Etravirine + Darunavir	3	1	25
Dolutegravir + Ritonavir	5	1	16,7
Sem Terapêutica, 1ª vez	57	0	0
Sem Terapêutica	3	0	0
Não fez terapêutica	12	0	0
Etravirine + Darunavir + Ritonavir	3	0	0
Etravirine + Darunavir + Raltegravir	1	0	0
Etravirine + Darunavir + Cobicistate	1	0	0
Efavirenz + Lamivudine + Tenofovir	3	0	0
Dolutegravir + Tenofovir	2	0	0
Abacavir + Emtricitabine+ Darunavir + Cobicistate	8	0	0



P.PORTO

ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



M

MESTRADO

ANÁLISES CLÍNICAS E SAÚDE PÚBLICA