

HIV-2: RELATO DO PRIMEIRO CASO CONFIRMADO EM BELO HORIZONTE - MINAS GERAIS

Amanda Guimarães Dal'Col¹
Gabriela Valani Giuriato¹
Isabela Ribeiro Camargos¹
Simone Furtado dos Santos²
Analina FurtadoValadão^{3*}

Resumo

Introdução: o vírus da imunodeficiência humana 2 (HIV-2) apresenta transmissão, características clínicas e efeitos imunológicos semelhantes ao HIV-1. Entretanto, HIV-2 é naturalmente resistente à terapia medicamentosa para HIV-1 e, desta forma, o diagnóstico diferencial é fundamental para o sucesso do tratamento. **Objetivo:** relatar o caso de um paciente portador de AIDS por HIV-2 com foco na terapêutica, evolução clínica e resposta imunológica. **Relato do caso:** paciente masculino, 36 anos, natural de Guiné-Bissau, residindo a quatro anos no Brasil. Com seis meses de residência no Brasil, o paciente foi encaminhado ao Centro de Testagem e Aconselhamento de uma cidade de Minas Gerais, apresentando quadro com diarreia crônica, dor abdominal, emagrecimento e candidíase oral. Relatou ainda tuberculose quatro anos antes. No Centro de Testagem realizou teste rápido para HIV com resultado reagente para HIV-2 (+). O resultado do exame de carga viral foi indetectável e a contagem inicial de linfócitos TCD4+ foi igual a 12 células/mm³, o que juntamente às manifestações clínicas evidenciou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Avançada. Imediatamente iniciou-se tratamento com Terapia Antirretroviral (TARV) com os medicamentos Atazanavir, Ritonavir, Tenofovir e Lamivudina. Durante 10 meses de tratamento, os exames mostraram valores de TCD4+ ainda baixos (34 a 51 células/mm³), demonstrando falha terapêutica, além de carga viral ainda indetectável. Nova equipe de profissionais assumiu o controle do caso, e a primeira ação foi substituir a TARV por Darunavir com booster de Ritonavir, Tenofovir, Lamivudina e Raltegravir em concordância com indicações da literatura internacional para tratamento de HIV-2. Um mês após a troca da medicação, obteve-se TCD4+ de 271 células/mm³, que se manteve entre 290-386 células/mm³ ao longo de três anos. Posteriormente, a infecção pelo HIV-2 foi confirmada por testes imunológicos e por técnica molecular *in house*. Foi o primeiro caso confirmado de HIV-2 em Belo Horizonte, Minas Gerais. **Conclusão:** apesar de ser um vírus de disseminação mais localizada, a infecção pelo HIV-2 é um problema de saúde pública mediante o intenso fluxo migratório das pessoas e gravidade da doença. É de extrema importância que o resultado do teste rápido para HIV-2 seja valorizado no sentido de se instituir os medicamentos mais eficazes contra esse vírus. O diagnóstico confirmatório precoce seguido de tratamento adequado aumentam a expectativa de vida do paciente de forma considerável.

Palavras Chave: Terapia antirretroviral. HIV-2. Diagnóstico diferencial.

Abstract

Introduction: Human immunodeficiency virus 2 (HIV-2) has similar HIV-1 transmission, clinical features, and immunological effects. However, HIV-2 is naturally resistant to drug therapy for HIV-1 and, thus, differential diagnosis is critical to successful treatment. **Aim:** To report the case of an HIV-2 AIDS patient with a focus on therapeutics, clinical evolution, and immune response. **Case report:** 36-year-old male, a native of Guiné-Bissau, residing in Brazil for four years. With six months of residence in Brazil, the patient was referred to the Testing and Counseling Center in a city of Minas Gerais state, presenting with chronic diarrhea, abdominal pain, weight loss and oral candidiasis. He also reported tuberculosis four years earlier. In the Testing Center, a rapid HIV test was performed with HIV-2⁺ reagent result. The viral load was undetectable, and the initial count of TCD4+ lymphocyte was 12 mm³, which together with the clinical manifestations showed the Advanced Acquired Immunodeficiency Syndrome. Treatment with antiretroviral therapy (ART) was started with the medicines Atazanavir, Ritonavir, Tenofovir, and Lamivudine. During ten months of treatment, the results showed low TCD4⁺ values (34 to 51 mm³), demonstrating therapeutic failure, in addition to the undetectable viral load. A new team of professionals took control of the case, and the first action was to replace ART by Darunavir with a booster of Ritonavir, Tenofovir, Lamivudine and Raltegravir in agreement with indications in the international literature for HIV-2 treatment. One month after the medication change, TCD4⁺ of 271 mm³ was obtained, maintaining between 290-386 mm³ over three years. Subsequently, HIV-2 infection was confirmed by immunological tests and by in-house molecular technique. It was the first confirmed case of HIV-2 in Belo Horizonte, Minas Gerais. **Conclusion:** Despite being a more localized virus, HIV-2 infection is a public health problem due to the intense migratory flow of people. It is of the utmost importance that the result of the rapid HIV-2 test is valued to institute the most effective drugs against this virus. Early confirmatory diagnosis followed by proper treatment dramatically increases the patient's life expectancy.

Keywords: Antiretroviral therapy. HIV-2. Differential diagnosis.

1. Acadêmicos do curso de Medicina da União Educacional do Vale do Aço - Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Farmacêutica do Centro de Testagem e Aconselhamento - Serviço de Atenção Especializada - Sagrada Família, Belo Horizonte – MG.
3. Graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Ouro Preto (1996), Mestrado e Doutorado em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (1998) e (2002). Professora Adjunto do curso de Medicina da UNIVACO União Educacional do Vale do Aço - Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

Autor Correspondente:

*Rua João Patrício Araújo, 179, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-251. analina.valadao@univaco.edu.br

Introdução

O HIV é um retrovírus da família Retroviridae, subfamília Lentivirinae e gênero Lentivirus, nome esse que caracteriza o comportamento do vírus, devido ao longo período existente entre a infecção e o desenvolvimento da doença causada pelo vírus (FARIA *et al.*, 2014). Os retrovírus são vírus de RNA capazes de copiar seu genoma em uma dupla fita de DNA e integrar-se ao genoma da célula hospedeira, graças às enzimas Transcriptase Reversa (RT) e Integrase (IN) (ARAÚJO, 2014), respectivamente. HIV apresenta dois tipos conhecidos: HIV-1 e HIV-2 (TORRES *et al.*, 2007; Brennan *et al.*, 2010).

Enquanto o HIV-1 é responsável pela pandemia global da AIDS, o HIV-2 apresenta expressivo papel como causador da doença em determinadas regiões do mundo, principalmente na África Ocidental. Entretanto, considerando-se a globalização, houve aumento de casos nos últimos anos na Europa, na Índia, nos EUA e outros países com vínculos socioeconômicos com as regiões africanas endêmicas (CAMPBELL-YESUFU; GANDHI, 2011; CECCARELLI *et al.*, 2021).

As primeiras descrições de HIV-2 no Brasil foram publicadas em 1987, um ano após a descrição do HIV-2 na África (SOUZA, 2018). Fusuma *et al.* (2005) reportaram a confirmação do primeiro caso brasileiro de transmissão de HIV-2 no Brasil.

HIV-1 e HIV-2 compartilham os mesmos passos de replicação viral e patogênese geral. Mas, comparado ao HIV-1 o HIV-2 é conhecido por ser consideravelmente menos virulento e com progressão mais lenta para a AIDS (MacNEIL *et al.*, 2007). Estima-se que, das pessoas infectadas com o HIV-1, 5 a 15% não progredem para a AIDS em longo prazo, em contraste com 86-95% das pessoas infectadas com HIV-2 (MARTINEZ-STEEL *et al.*, 2007).

Em indivíduos infectados por HIV-2 não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença seja em torno de dez anos. Mas, quando os pacientes não recebem tratamento, pode haver um declínio na contagem de células TCD4+, assim eles desenvolvem doenças semelhantes às observadas em pacientes com HIV-1 (STEEL *et al.*, 2007).

A infecção aguda por HIV-1 e 2 é acompanhada por um conjunto de manifestações clínicas, denominado Síndrome Retroviral Aguda (SRA). Os principais achados clínicos de SRA incluem febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, exantema, mialgia, sudorese e linfadenomegalia, comprometendo principalmente as cadeias cervicais anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar. Pode ocorrer, ainda, esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia e depressão. A SRA é autolimitada, e os sinais e sintomas tendem a desaparecer em três a quatro semanas (BRASIL, 2017; MATHERON *et al.*, 2003).

Os modos de transmissão do HIV-2 são semelhantes aos do HIV-1, isto é, são propagados por via sexual; parenteral (receptores de sangue ou hemoderivados, usuários de drogas injetáveis); transmissão materna durante a gestação (infecção congênita); parto (infecção perinatal) e aleitamento (infecção pós-natal) (SOUZA, 2018). Estima-se que a taxa de transmissão sexual de HIV-2 seja cinco vezes menor, e 20 a 30 vezes menor para a transmissão vertical de

mãe para filho, (BERRY *et al.*, 2002; CAMPBELL-YESUFU; GANDHI, 2011).

O avanço no diagnóstico e na terapia antirretroviral permitiu cenários inéditos no enfrentamento da epidemia de AIDS relacionada ao HIV-1. Desde que as pessoas vivendo com HIV/AIDS saibam do seu diagnóstico e estejam sob tratamento adequado, é possível reduzir a transmissão da doença na maioria dos casos. Entretanto, muito pouco se sabe sobre os casos de contaminação por HIV-2.

O atraso no diagnóstico, além da dificuldade na escolha dos medicamentos a serem utilizados, pode comprometer de maneira preocupante o quadro clínico do paciente com HIV-2 e contribuir para o aumento do risco epidemiológico (CAVACO-SILVA *et al.*, 2012). Ressalta-se que somente em 2017 o Ministério da Saúde (MS) incluiu informações sobre o HIV-2 no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PDCT) (BRASIL, 2017).

A infecção pelo HIV-2 coloca-se como um desafio e implica normas diferenciadas de tratamento. O maior tempo de fase de latência em relação ao HIV-1, as dificuldades na detecção e na avaliação da carga viral, a ausência ou número incipiente de ensaios clínicos e estudos observacionais específicos são condições que dificultam o manejo dos pacientes infectados por esse vírus (KANNANGAI; DAVID; SRIDHARAN, 2012).

Tendo em vista o baixo número de estudos sobre epidemiologia, diagnóstico e tratamento de pacientes infectados pelo vírus HIV-2 no Brasil, somado às incertezas acerca do melhor tratamento para esses pacientes, o objetivo deste estudo é relatar o caso de um paciente portador de AIDS por HIV-2 com foco na terapêutica, evolução clínica e resposta imunológica.

Método

Trata-se de uma pesquisa descritiva de relato de caso de um paciente do gênero masculino, adulto, com diagnóstico de AIDS por vírus HIV-2. Inicialmente, a farmacêutica que acompanhou o caso fez contato com o paciente para pedir autorização deste para que seu caso fosse estudado e relatado cientificamente. A mesma solicitação foi feita ao responsável pelo setor de infectologia da Unidade do Serviço de Atendimento Especializado (SAE) de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP Unileste/MG), sob o parecer de número 1.973.539, CAAE - 65373317.7.0000.5095 e a assinatura do paciente no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foram coletados e avaliados todos os dados do prontuário do paciente, o qual incluiu: anamnese, com exceção do nome do paciente; resultados de todos os exames realizados, ao longo de três anos, desde a entrada do paciente na Unidade de Pronto Atendimento, além de informações sobre os tratamentos propostos, bem como o acompanhamento clínico da resposta ao tratamento. Os dados foram comparados com a literatura atualizada a fim de obter uma análise comparativa com os dados descritos na literatura científica. Para a pesquisa de informações científicas, foram utilizados os bancos de dados PubMed e Scielo, além de pesquisa em livros, sites e protocolos do

Ministério da Saúde. Os descritores mais significativos foram HIV-2, HIV-2 infection e HIV-2 treatment.

Relato do Caso

Paciente do gênero masculino, negro, estudante, casado e ex-tabagista. Em junho de 2014, aos 36 anos, procurou o serviço de pronto atendimento com queixas de diarreia há 40 dias, candidíase oral, dor abdominal e emagrecimento de 4kg. O paciente relatou ser de origem africana e residir no Brasil há aproximadamente seis meses. Recebeu hidratação venosa e tratamento com ciprofloxacino e metronidazol. Na Unidade de Pronto Atendimento (UPA), foi realizado teste anti-HIV com resultado reagente.

Dados coletados do prontuário mostram que o paciente é proveniente da República da Guiné-Bissau e que teve diagnóstico de Tuberculose (TBC) há quatro anos, além de candidíase oral, mas não se recordava da medicação usada e relatou que o tratamento foi interrompido precocemente por efeitos colaterais, sendo que fraqueza muscular, parestesia de membros inferiores e disestesia dos pés foram registrados no prontuário. Informou ainda nunca ter realizado testes para detecção do HIV no seu país de origem.

Após o atendimento na UPA o paciente foi encaminhado ao serviço de referência do município, onde foi atendido no mesmo mês.

Foram realizados dois testes rápidos para confirmação diagnóstica do HIV (Bioeasy - Alere e Abon), ambos com resultado reagente somente para HIV-2; Teste rápido para sífilis e teste rápido para Hepatite C não foram realizados. Foi realizado também Raio-x de tórax que evidenciou infiltrado localizado fibroso com cavitação direita (menor) e esquerda (maior). Apesar do resultado reagente para HIV-2, não foi dado prosseguimento ao fluxo de encaminhamento do exame confirmatório como preconizado pelo Ministério da Saúde.

Realizou-se ainda exame de quantificação de carga viral e contagem de linfócitos TCD4+ e, em seguida, iniciou-se tratamento com azitromicina, sulfametoxazol + trimetoprima para resolução do quadro diarreico, e piridoxina para controle das sequelas neurológicas dos membros inferiores.

O resultado de carga viral realizado no mesmo mês (junho de 2014) foi indetectável, e a contagem inicial de TCD4+ foi igual a 12 células/mm³, o que juntamente às manifestações clínicas e o elo epidemiológico com área endêmica de origem do paciente evidenciou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Avançada.

Em julho de 2014 foi feita a notificação da infecção do HIV e iniciou-se a Terapia antirretroviral (TARV) com Atazanavir 300 mg (inibidor de protease - IP), Ritonavir 100 mg (IP), Tenofovir 300 mg (inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo - ITRN) e Lamivudina 300 mg (ITRN).

Em novembro do mesmo ano (2014), o paciente relatou melhora na parestesia e no quadro de diarreia. Em dezembro (2014), apresentou quadro de Trombose venosa profunda (TVP), durante viagem prolongada, tratada com varfarina com controle de RNI (Razão Normalizada Internacional).

Apesar do tratamento antirretroviral, a contagem dos linfócitos persistia muito baixa, com resultado de TCD4+ = 51 células/mm³ (dezembro de 2014 - cinco meses de tratamento) e TCD4+ = 34 células/mm³ (abril de 2015 - dez

meses de tratamento).

Tendo em vista todo o quadro do paciente, por insistência de profissionais que o acompanhavam, em setembro de 2015, houve troca de equipe profissional para seguimento do caso e, diante do histórico clínico e do resultado do teste rápido reagente para HIV-2, imediatamente foi feita a troca do esquema antirretroviral, que passou a ser composto por Darunavir 600 mg (IP) com booster de Ritonavir 100 mg (IP), Tenofovir 300 mg (ITRN), Lamivudina 300 mg (ITRN) e Raltegravir 400 mg (inibidor de integrase - INI). A troca da TARV fundamentou-se em resultados de estudos científicos internacionais que mostravam ser esse esquema adequado e potencialmente eficaz para o tratamento do HIV-2.

Houve resposta imunológica significativa após um mês de substituição da TARV com resultado de TCD4+ = 271 células/mm³ em outubro de 2015. Os resultados dos exames realizados ao longo do tratamento foram: TCD4+ = 230 células/mm³ (maio de 2016); TCD4+ = 304 células/mm³ (agosto de 2016) e TCD4+ = 291 células/mm³ (dezembro de 2016) e TCD4+ = 342 células/mm³ em abril de 2017.

No gráfico 1, estão mostradas as contagens de células TCD4+, antes e após a troca da TARV.

Em dezembro de 2015, amostra biológica (sangue) foi enviada para teste confirmatório de infecção pelo HIV-2. De acordo com a portaria n. 29, de 17 de dezembro de 2013 do Ministério da Saúde, o diagnóstico definitivo da infecção pelo HIV-2 somente poderá ser emitido pelo Laboratório de Referência Nacional para HIV-2, o Laboratório de Virologia Molecular da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LVM/UFRJ) (BRASIL, 2013).

Na Figura 1, evidencia-se o resultado da investigação sorológica feita no laboratório de referência nacional, com destaque para os exames realizados e os respectivos resultados. O laudo final realizado a partir do Teste molecular in house (PCR), com resultado detectável para HIV-2.

Figura 2: Resultados dos testes sorológicos confirmatórios para HIV-2.

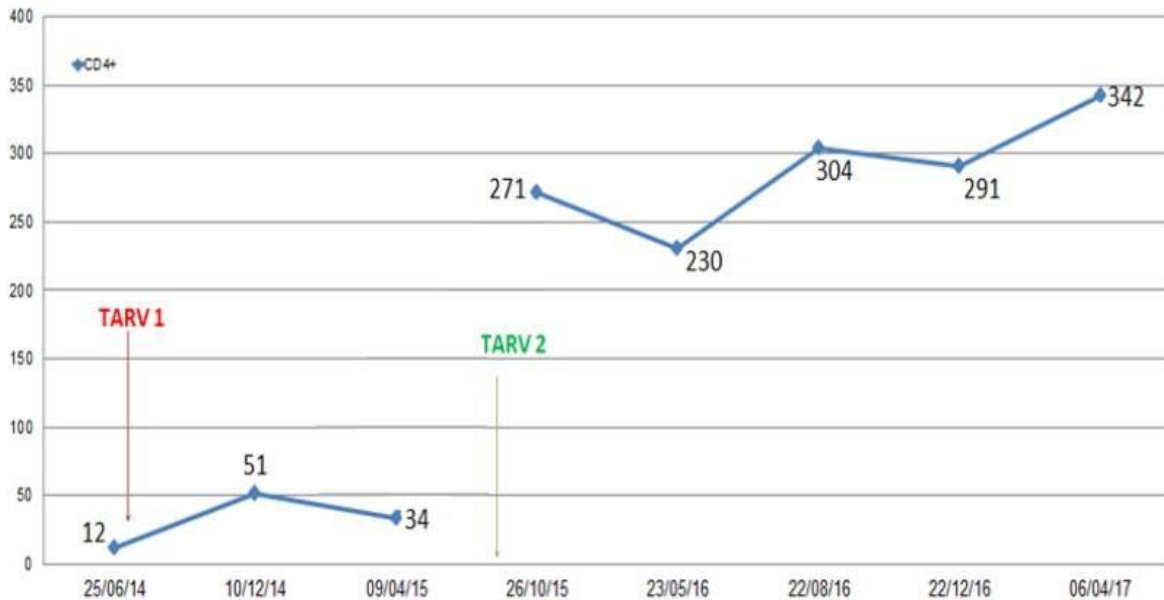
Resultados dos testes realizados no LVM/UFRJ						
1) Nome do teste: Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab (BIORAD)						
Lote:	5C0703			Validade:	30/08/2016	
Densidade Óptica (DO)	Limiar do teste (Cutoff - CO)		Interpretação			
2,436	0,293		Reagente			
3) Nome do Teste: INNO-LIA HIV I/II Score (Innogenetics NV, Bélgica)						
Lote:	--			Validade:	--	
Proteínas recombinantes (Ptn rec) do HIV-1				Ptn rec do HIV-2		
p17	p24	p31	gp41	gp120	gp36	gp105
--	--	--	--	--	--	--

Fonte: Laudo emitido pelo LVM/UFRJ.

Em 2016, o paciente sofreu dois Acidentes Vasculares Isquêmicos, tendo como seqüela uma hemiparesia direita e, desde então, encontra-se em acompanhamento em clínica de anticoagulação. Segue realizando controle periódico da infecção pelo HIV-2, com controle da contagem de linfócitos, que varia entre 290-386 cél./mm³. A carga viral não foi mais

solicitada, visto não haver gratuidade no Brasil, para a realização do exame de quantificação de RNA para o HIV-2.

Gráfico 1: Evolução da contagem de células TCD4+ antes e após a troca da TARV.



Fonte: Dados da pesquisa.

Em 2016, o paciente sofreu dois Acidentes Vasculares Isquêmicos, tendo como seqüela uma hemiparesia direita e, desde então, encontra-se em acompanhamento em clínica de anticoagulação. Segue realizando controle periódico da infecção pelo HIV-2, com controle da contagem de linfócitos, que varia entre 290-386 células/mm³. A carga viral (CV) não foi mais solicitada, visto não haver gratuidade no Brasil, para a realização do exame de quantificação de RNA viral para o HIV-2

Discussão

Desde a primeira descrição clínica de infecção pelo vírus HIV, em 1981 até os dias atuais, grandes progressos foram alcançados: um elevado nível de conhecimento, por parte da comunidade científica, sobre a estrutura, replicação e patogênese do vírus, o desenvolvimento de testes laboratoriais cada vez mais sensíveis e específicos e o surgimento de armas terapêuticas cada vez mais eficazes e mais bem toleradas foram fundamentais para auxiliar no acompanhamento dos pacientes infectados (TRIGO; COSTA, 2016).

Porém, apesar dos esforços globais de prevenção, o HIV continua sendo uma das mais importantes doenças transmissíveis e uma grande ameaça à saúde pública. No Brasil, de 2007 até junho de 2021, foram notificados no Sinan 381.793 casos de HIV e, em 2020, foram diagnosticados 32.701 novos casos (SVS, 2021).

Embora o HIV-1 seja responsável pela maior parte da pandemia global da AIDS, o HIV tipo 2 é uma causa importante de doença em algumas regiões do mundo. O HIV-2 foi inicialmente

encontrado na África Ocidental, mas se espalhou para outras partes da África, Europa e em países como Índia, Estados Unidos, Brasil entre outros (LEMEY *et al.*, 2003).

O paciente em estudo é originário de Guiné-Bissau, e com apenas seis meses de residência no Brasil, já apresentava manifestações clínicas altamente sugestivas de infecção pelo HIV, o que sugere não ser um caso autóctone no nosso país.

Dos países da África Ocidental, a República da Guiné-Bissau destaca-se epidemiologicamente para a infecção por HIV-2 (CAMPBELL-YESUFU; GANDHI, 2011).

O paciente, ao procurar o atendimento médico brasileiro, já apresentava sintomas que sugeriam doenças oportunistas como diarreia prolongada, monilíase oral (candidíase), além do relato de tuberculose (TBC), quatro anos antes, ainda no seu país de origem.

O principal fator de risco para a TBC é a infecção por HIV; Assim torna-se mandatária pela Organização Mundial de Saúde a pesquisa de HIV em todos os afetados pelo *Mycobacterium tuberculosis* (BALDAN, FERRAUDO, ANDRADE, 2017). Desta forma, fica evidente que o quadro de TBC do paciente pode não ter sido valorizado para a realização do teste de HIV em Guiné-Bissau, pois o paciente relatou nunca ter realizado esse teste antes. A recomendação da OMS ainda propõe a dúvida quanto a veracidade dos fatos pelo paciente, podendo o mesmo ser ciente do seu quadro de infecção pelo HIV no seu país de origem e não relatando a equipe médica brasileira por insegurança de manter sua estadia no Brasil.

A sintomatologia descrita pelo paciente é comum quando o infectado desconhece o diagnóstico e não está em tratamento, pois o vírus enfraquece o sistema imunológico com declínio na contagem de células TCD4+, e o paciente desenvolve a AIDS (HIV, 2017; STEEL *et al.*, 2007).

Considerando que na infecção por HIV-2 o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença seja em torno de dez anos, certamente o paciente já estava infectado quando chegou ao

Brasil.

Além dos sintomas descritos, o paciente relatou fraqueza muscular, parestesia de membros inferiores e disestesia dos pés, que podem ser justificadas pelo tratamento da tuberculose, por efeito colateral da Isoniazida. Contudo, também há ocorrência de neuropatia de membros inferiores em portadores de AIDS e suas doenças oportunistas. Assim, justifica-se a continuidade dos sintomas após anos de tratamento da TBC ser interrompido e a piora dos sintomas ao ser retirada a Piridoxina (MACHADO, 2002).

Dados da literatura mostram que a presença de infecção por HIV deve ser considerada em pessoas originárias da África Ocidental e, dessa forma, a origem africana do paciente somada às manifestações clínicas altamente sugestivas de infecção pelo HIV levaram à solicitação do teste rápido de triagem para HIV (BRASIL, 2013). Os dois testes rápidos deram resultado reagente exclusivamente para HIV-2.

Embora os testes rápidos sejam sensíveis e específicos, resultados falso-positivos podem ocorrer; por essa razão, os testes complementares devem ser solicitados. Com o intuito de ampliar as possibilidades de diagnóstico, além de orientar e subsidiar, especialmente, os profissionais de saúde na realização do diagnóstico da infecção do HIV, o Ministério de Saúde Brasileiro publicou, no ano de 2013, o Manual Técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Neste manual, vigente na época em que o paciente realizou o teste rápido, consta a informação sobre a necessidade de realização de testes complementares (BRASIL, 2013). Infelizmente, no caso do paciente não foi dado prosseguimento ao fluxo de encaminhamento do exame confirmatório, e este exame somente foi realizado um ano após ter sido realizado o teste rápido.

Diante do resultado dos testes rápidos, solicitou-se dosagem de carga viral e de linfócitos TCD4+. Carga viral estava indetectada (o que difere de carga viral negativa) e a contagem inicial de TCD4+ foi igual a 12 células/mm³, o que juntamente às manifestações clínicas e o elo epidemiológico com área endêmica evidenciou AIDS avançada. Considerando que os valores altos de carga viral no HIV-1 são parâmetros para confirmação do estágio avançado, surge a hipótese de mesmo com valor indetectável do nosso paciente, sua carga viral seja alta, não sendo possível identificar com os atuais exames disponíveis. Diante dos resultados, foi feita então a notificação do caso em consonância com as exigências brasileiras.

No Brasil, indivíduos diagnosticados com HIV são direcionados a serviços de saúde com assistência ambulatorial às pessoas vivendo com AIDS. O indivíduo é vinculado ao serviço de saúde, ao realizar a primeira consulta com um infectologista e, em seguida, é cadastrado no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) para receber, mensalmente, os medicamentos antirretrovirais nas Unidades de Distribuição de Medicamentos (UDM) (BRASIL, 2018).

No município de Belo Horizonte, existe uma Coordenação Municipal de Saúde Sexual e Atenção às DST/AIDS e Hepatites Virais, responsável por orientar e acompanhar as ações relativas à prevenção e ao tratamento. Especificamente em relação à Assistência Farmacêutica, existem Protocolos Operacionais Padrão (POP) que orientam o funcionamento das UDMs.

Imediatamente iniciou-se a Terapia antirretroviral (TARV)

com Atazanavir 300 mg (inibidor de protease), Ritonavir 100 mg (inibidor de protease), Tenofovir 300 mg e Lamivudina 300 mg (ambos da classe dos ITRN).

A instituição da terapia antirretroviral (TARV) tem por objetivo diminuir a morbidade e mortalidade dos pacientes vivendo com AIDS, a fim de melhorar a qualidade e a expectativa de vida, mas não a de erradicar a infecção pelo HIV (BRASIL, 2021).

A TARV prescrita para o paciente está de acordo com o Manual Técnico para diagnóstico da infecção pelo HIV no ano de 2013, vigente na época em que o paciente foi diagnosticado (BRASIL, 2013). Embora, esses medicamentos se mostrem eficazes no tratamento para o HIV-1, infelizmente este esquema na maioria das vezes é ineficaz para combater o HIV-2, já que HIV-2 é resistente a alguns inibidores de protease, como no caso do Atazanavir, inibidores de transcriptase reversa não nucleosídica (NNRTIs) e inibidores de fusão. Dessa forma a escolha da TARV não levou em consideração o resultado do subtipo viral diagnosticado. Importante ressaltar que, no ano em que ocorreu o presente caso, no Brasil ainda não havia TARV padronizada para tratamento de pacientes com AIDS por HIV-2. Somente no PDCT de 2017 é que o vírus HIV-2 passou a ser considerado, e então definidas estratégias de tratamento.

Apesar de claramente não haver TARV padronizada, na literatura internacional a partir de 2012 já havia estudos sobre o manejo de pacientes infectados por HIV-2, com destaque para os possíveis medicamentos a serem utilizados (EKOUÉVI *et al.*, 2014).

Criticamente, Akanbi *et al.* (2012) comentam que os ITRNs são ativos contra o HIV-2 e que, embora não exista consenso sobre o tratamento ideal para HIV-2, há estudos, como os de Debois *et al.* (2008) que mostram ser o HIV-2 essencialmente resistente a alguns IPs, notadamente o Atazanavir. Esse fato permite questionar a indicação deste medicamento para tratamento do paciente em estudo, tendo em vista o resultado do teste rápido. Silva *et al.* (2013) e Ceccarelli *et al.* (2021) descrevem ainda que o Atazanavir possui potência limitada para HIV-2, visto que o vírus apresenta mutações que lhe dão relativa resistência ao fármaco; relatam ainda que Darunavir, também um IP, se mostra mais eficaz contra o vírus.

Porém, ainda que não existisse na época a padronização de uma terapêutica eficaz para o manejo de HIV-2, observou-se que a contagem de células TCD4+ realizada permaneceu baixa (abaixo do limítrofe) após quase um ano de tratamento, o que certamente estava indicando falha terapêutica.

Essa falha na recuperação do CD4 deve servir para alertar a equipe de saúde para potenciais problemas na adesão ou não resposta primária à TARV (BRASIL, 2013).

Embora as taxas de sucesso da TARV sejam elevadas, pacientes em falha virológica normalmente necessitam de alterações em seus esquemas antirretrovirais, sendo o novo tratamento denominado “esquema de resgate”. O reconhecimento precoce da falha virológica e a escolha adequada e oportuna de outro tratamento são fundamentais para minimizar as consequências da supressão viral parcial ou incompleta (BRASIL, 2013).

Somente após a interferência na conduta terapêutica por outra equipe de profissionais é que foi feita a troca de TARV, e o esquema adotado para o paciente foi composto dos

inibidores da protease: Darunavir (600 mg) com booster de Ritonavir (100 mg), dois ITRN, Tenofovir (300 mg) e Lamivudina (300) e um inibidor da intergrase, que a princípio foi o Raltegravir (400), posteriormente substituído pelo Dolutegravir (50 mg) por determinação do Ministério da Saúde.

No Brasil, a partir de 2017, determinou-se para os casos de HIV-2 em início de tratamento que o esquema inicial preferencial deve ser a associação de dois ITRN/ITRNT – lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) – associados ao inibidor de integrase (INI) – dolutegravir (DTG) (BRASIL, 2017).

O DTG é um fármaco que tem as vantagens de alta potência, alta barreira genética, administração em dose única diária e poucos eventos adversos, garantindo esquemas antirretrovirais mais duradouros e seguros (MOLINA *et al.*, 2014; BRASIL, 2017).

No PDCT de 2017, constam orientações sobre o tratamento de pacientes com HIV-2, as quais alertam que várias peculiaridades terapêuticas devem ser consideradas em pacientes com infecção pelo HIV-2, com destaque para o fato de que alguns ARV são intrinsecamente ineficazes: todos os ITRNN disponíveis e muitos IP, com destaque para o Atazanavir.

A partir da instituição do novo esquema terapêutico, no qual, além de substituir fármacos de mesma ação por mais potentes, foi adicionado ao tratamento um inibidor da Integrase – Raltegravir/dolutegravir, que é uma medicação considerada de resgate, muito utilizada associada à terapia recomendada. O paciente passou a responder bem ao tratamento, com aumento das células TCD4+ e melhora sintomática significativa.

Desde a troca de TARV, o paciente segue com estabilidade das dosagens de TCD4+. Na maioria dos indivíduos, o início da TARV é acompanhado por elevação da contagem de linfócitos T-CD4 e recuperação imune.

No prosseguimento do caso, o paciente relatou 2 episódios de TVP, ambos após longas viagens intercontinentais. Para Shen e Frenkel (2004), a infecção pelo HIV é responsável por manifestações proteicas no organismo, o que inclui anormalidades hematológicas (diminuição da proteína S, aumento da ativação plaquetária e presença de anticorpos antifosfolípidos) causando estado de hipercoagulabilidade e por fim o tromboembolismo. Sugere-se que até 7,6% dos doentes apresentam complicações tromboembólicas, podendo esse índice ser ainda maior em paciente com manifestações de doenças oportunistas ou câncer. Ademais, a introdução TARV com atividade inibidora de protease também causa aumento na coagulabilidade. Contudo, considerando-se que o Tromboembolismo Venoso Pulmonar é multifatorial, deve-se explorar mais a fisiopatologia deste processo no paciente, não descartando a possibilidade de o paciente possuir predisposição genética para distúrbios tromboembólicos.

Segundo Chow *et al.* (2012), a infecção pelo HIV constitui um fator de risco independente para o aumento da ocorrência de acidentes vasculares (AVCs) isquêmicos. Doentes que fazem controle inadequado da infecção ou que já estão na fase avançada da imunossupressão têm mais chances de um AVC isquêmico.

Em novembro de 2015, como preconizado pelo Ministério

de Saúde foi realizado o diagnóstico definitivo da infecção pelo HIV-2 pelo Laboratório de Referência Nacional para HIV-2, o Laboratório de Virologia Molecular da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LVM/UFRJ) (BRASIL, 2013).

Destaca-se que este é o primeiro relato de infecção por HIV-2 em Belo Horizonte, Minas Gerais. Isso levanta a preocupação com a necessidade de monitoramento permanente da disseminação do HIV-2 em diferentes áreas do mundo, mesmo considerando sua menor taxa de transmissão e patogenicidade quando comparado ao HIV-1.

O Ministério da Saúde em 2013 já orientava a realização de testes de triagem para Hepatite C e Sífilis em pacientes HIV positivos, devido a maior possibilidade de coinfecção por terem a mesma via sexual de transmissão, as DST's (Doenças Sexualmente Transmissíveis) (BRASIL, 2013). No caso relatado o paciente não passou por tal triagem, mesmo com o Ministério da Saúde há um ano já existindo tal orientação, existe o questionamento do porque a equipe de atenção ao paciente não realizou os exames Anti-HCV e Teste rápido para Sífilis.

Tchounga *et al.* (2016) destacam que pacientes com AIDS devem ser avaliados periodicamente para evitar o surgimento de doenças oportunistas e garantir a sobrevivência e qualidade de vida. Desde então o paciente realiza acompanhamento periódico da infecção pelo HIV-2, com controle da contagem de linfócitos TCD4, que até o momento apresentam valores dentro do esperado, sem indicação de falha terapêutica.

Considerações Finais

Apesar de ser um vírus de disseminação mais localizada, a infecção pelo HIV-2 é um problema de saúde pública mediante o intenso fluxo migratório das pessoas e a gravidade da doença. É de extrema importância que o resultado do teste rápido para HIV-2 seja valorizado no sentido de se instituir os medicamentos mais eficazes contra esse vírus. O diagnóstico confirmatório precoce seguido de tratamento adequado aumentam a expectativa de vida do paciente de forma considerável.

Em contraste com a sólida base de conhecimentos para a gestão do HIV-1, há escassez de orientações para o manejo dos pacientes com o HIV-2, o que pode levar a equívocos no tratamento e aumentar o risco de disseminação do vírus.

Ainda há muito que ser estudado, relatado e exposto aos profissionais da área de saúde, para que possa ser difundido todo o processo de manejo desses pacientes, destacando a importância do diagnóstico diferencial para o subtipo viral, tendo em vista que esse diagnóstico definirá a escolha da TARV apropriada ao tratamento das pessoas infectadas pelo HIV-2, vírus que tem-se alastrado não só no continente Africano, mas em todo o mundo.

Como existem casos registrados no Brasil que comprovam a existência e transmissão do vírus HIV-2 desde 1987, um ano após a descrição na África, este primeiro relato de caso em uma cidade do porte populacional de Belo Horizonte, com mais de 2,5 milhões de habitantes, reforça, inequivocadamente, a necessidade de maiores investimentos em capacitação de profissionais de saúde e suporte laboratorial para que o diagnóstico laboratorial para o HIV-2 faça parte do escopo das ações dos serviços especializados e seja rotineiramente utilizado, possibilitando o direcionamento de mais ações em saúde e, principalmente, investimentos em saúde pública,

esperando atingir crescimento na resolutividade do tratamento das infecções pelo HIV-2.

REFERÊNCIAS

- AKANBI, M. O. *et al.* Combination Nucleoside/ Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. **Expert Opin Pharmacother**, v. 13, n. 1, p. 65–79, 2012.
- ARAÚJO, I. I. M. P. **Epidemiologia molecular, evolução viral e perfil de resistência aos antirretrovirais em uma população de pacientes infectados por HIV-1 e/ou HIV-2 residentes em diferentes ilhas do arquipélago de Cabo Verde**. 2014. Doutorado em Biologia Parasitária - Instituto Oswaldo Cruz, Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária, Rio de Janeiro.
- BALDAN, S. S.; FERRAUDO, A. S.; ANDRADE, M. Características clínico- epidemiológicas da coinfeção por tuberculose e HIV e sua relação com o Índice de Desenvolvimento Humano no estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. **Rev Pan-AmazSaude**, v. 8, n. 3, p. 59-67, 2017.
- BERRY, N. *et al.* Low level viremia and high CD4% predict normal survival in a cohort of HIV type-2-infected villagers. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 18, n.16,p.1167–1173, 2002.
- BRASIL. Ministério da saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais. **HIV: Estratégias para utilização de testes rápidos no Brasil, 2010.**
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue**. Brasília. Editora MS, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para diagnóstico da infecção pelo HIV**. 2013. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_infeccao_hiv.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório de monitoramento clínico do HIV. Secretaria de Vigilância em Saúde**. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Brasília-DF, Editora MS, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação- Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde. v. 2, 1ª edição, 2017b.
- CAMPBELL-YESUFU, O. T.; GANDHI, R.T. Update on human immunodeficiencyvirus (HIV)-2 infection. **Clin Infect Dis**, v. 52, n. 6, p. 780-787, 2011.
- CAVACO-SILVA, J. *et al.* Mutations selected in HIV-2-infected patients failing a regimen including atazanavir. **J Antimicrob Chemother**, v. 68, n. 1, p. 190-192, 2012.
- CECCARELLI, G. *et al.* Human Immunodeficiency Virus Type 2: The Neglected Threat. **Pathogens** v.10, n.11, 1377, 2021.
- EKOUEVI, D. K. *et al.* leDEA West Africa collaboration: Characteristics of HIV-2 andHIV-1/HIV-2 dually seropositive adults in West Africa presenting for care and antiretroviral therapy: the leDEA-West Africa HIV-2 cohort study. **PLOS ONE**, v. 8, Issue 6, p. 66135, 2013.
- FMRP-USP. Faculdade de medicina da USP de Ribeirão Preto. **HIV/AIDS**. 2014. Disponível em: <<https://edisciplinas.usp.br/mod/folder/view.php?id=1271346>> Acesso em: 09 de jan. 2018.
- FUSUMA, E. E. *et al.* Duplication of peri-kappaB and NF-kappab sites of the first human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) transmission in Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 21, n. 11, p. 965-70, 2005.
- KANNANGAI, R.; DAVID, S.; SRIDHARAN, G. Human immunodeficiency virus type-2-A milder, kinder virus: an update. **Indian J Med Microbiol**, v. 30, n. 1, p. 6-15, 2012.
- KOBLAVI-DÈME, S. *et al.* Differences in HIV-2 plasma viral load and immune activation in HIV-1 and HIV-2 dually infected persons and those infected with HIV-2 only in Abidjan, Cote D'Ivoire. **AIDS**, v. 18, n. 3, p. 413-9, 2004.
- LEMEY, P. *et al.* Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. **PNAS**, v. 100,n. 11, p. 6588–6592, 2003.
- MACHADO, J. N. P. *et al.* Neuropatia periférica em indivíduos HIV positivos. 2002. 101f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de SantaCatarina, Florianópolis, 2002.
- MacNEIL, A. *et al.* Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 infection. **J Virol**, v. 81,n. 10, p.5325–5330, 2007.

MARTINEZ-STEEL, E. *et al.* Is HIV-2-induced AIDS different from HIV-1-associated AIDS? Data from a West African clinic. **AIDS**, v.21, n. 3, p. 317–324, 2007.

MATHERON, S. *et al.* Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected patients. **AIDS** v. 17, n. 18, p.2593–601, 2003.

MOLINA, J. M. *et al.* Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. **J Int AIDS**, v. 17, n. 4, Suppl. 3, p.19490, 2014.

SANTOS, W.S. *Conhecimento sobre a prevenção das ISTs/aids e gravidez, nos adolescentes de uma escola pública do estado de Sergipe*. 2018. 65 f. Trabalho de Conclusão de Curso - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Sergipe. 2018.

SHEN, Y. P.; FRENKEL, E. P. Thrombosis and a hypercoagulable state in HIV-infected patients. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 10, n. 3, p. 277-280, 2004.

SILVA, Z. *et al.* Changes in prevalence and incidence of HIV-1, HIV-2 and dual infections in urban areas of Bissau, Guinea-Bissau: is HIV-2 disappearing? **AIDS**, v. 22, n.10, p. 1195–202, 2008.

SOUSA, J. D. *et al.* Male Circumcision and the Epidemic Emergence of HIV-2 in West Africa. **PLoS One**, v. 11, n. 12, e0166805, 2016.

SOUZA, I. V. **AIDS e HIV-2 o vírus negligenciado**. Rio de Janeiro: Gramma, 2018, 88 p.

STEEL, E. *et al.* Is HIV-2-induced AIDS different from HIV-1-associated AIDS? Data from a West African clinic. **AIDS**, v. 21, n. 3, p. 317–24, 2007.

TCHOUNGA, B. *et al.* Mortality and survival patterns of people living with HIV-2. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 11, n. 5, p. 537-544, 2016.

TORRES, J. R. *et al.* Nonimmune thrombocytopenia responsive to antiretroviral therapy and HIV-2 infection. **J INFECT**, v.54, n.1, p.21-4, 2007.

TRIGO, D.; COSTA, J. B. Infecção VIH: Epidemiologia, História Natural e Diagnóstico. **Revista SPDV**, v. 743, n. 4, p. 371-74, 2016.

TURNER, B. G.; SUMMERS, M. F. Structural biology of HIV. **J Mol Biol**, v. 285, n. 1p. 1-32, 1999.