ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Evolução da infecção por VIH na população portuguesa:
estudo epidemiológico de uma coorte do Hospital de Matosinhos

Evolution of HIV infection in the portuguese population:
epidemiological study of a Matosinhos Hospital cohort

/ C. Gonçalves[1] / R. Correia de Abreu[2]

[1] Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
[2] Serviço de Infecciologia da Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE

iMed.UL, Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

Correspondência:
Ricardo Correia de Abreu
Serviço de Infecciologia da Unidade Local de Saúde de Matosinhos
Rua Dr. Eduardo Torres
4464-513 Senhora da Hora
Fax.: 22 9391275
e-mails: [1]cej.amg@gmail.com
[2]correia.abreu@ulsm.min-saude.pt

/ Resumo

Introdução: Portugal tem uma alta prevalência de VIH, sendo o diagnóstico tardio uma realidade preocupante.

Objectivo: Descrever a evolução das características de doentes infectados por VIH, o diagnóstico tardio e factores de risco associados.

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional e não controlado de doentes avaliados no Serviço de Infecciologia do Hospital de Matosinhos devido a infecção por VIH, entre 1 de Janeiro de 2000 e 31 de Outubro de 2010.

Resultados: Na população em estudo, constatou-se, ao longo do tempo de análise, aumento da transmissão da infecção por via sexual e diminuição nos utilizadores de drogas injectáveis (p<0.001). Aumentaram também os diagnósticos nos indivíduos com mais de 40 anos (p<0.001). Diagnosticaram-se 296 doentes (65%) com critérios de diagnóstico tardio. Os factores de risco associados ao diagnóstico tardio foram: género masculino (OR=2.18, IC 95%, 1.64-3.74, p=0.001), idade superior a 40 anos nos homens (OR=2.12, IC 95%, 1.10-4.07, p=0.025) e diagnóstico intra-hospitalar (OR=3.62, IC 95%, 2.26-5.79, p<0.001).

Conclusões: Nesta coorte, a transmissão sexual do VIH tem vindo a aumentar, contrariamente à do uso de drogas injectáveis. O número elevado de diagnósticos tardios é um problema, principalmente entre homens idosos. É urgente aumentar esforços no sentido do diagnóstico mais precoce da infecção.

Palavras-chave: VIH, diagnóstico tardio, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

/ Abstract

Introduction: *Portugal has a high prevalence of HIV, and the late diagnosis is a troubling reality.*

Purpose: *To describe the evolution of the characteristics of HIV positive patients, late diagnosis and associated risk factors.*

Methods: *Retrospective, observational and not controlled patients evaluated in the Department of Infectious Diseases, Matosinhos Hospital, for HIV infection between January 2000 and October 2010. Delayed diagnosis was defined as presentation for care with a CD4 below 350 cells/µl or with an AIDS-defining event, regardless of the CD4 cell count.*

Results: *In this cohort, throughout the analysis time, increased transmission of infection through sexual intercourse and decreased among injecting drug users (p<0.001) were observed. The increased diagnoses in individuals over 40 years (p<0.001) was also observed. 296 patients were diagnosed (65%) with features of delayed diagnosis. Risk factors associated with delayed diagnosis were: male gender (OR = 2.18, 95% CI, 1.64-3.74, p = 0.001), age over 40 years in men (OR = 2.12, 95% CI, 1:10 to 4:07, p = 0.025) and diagnosis during hospitalization (OR = 3.62, 95% CI, 2.26-5.79, p<0.001).*

Conclusions: *Sexual transmission of HIV is increasing, against the injecting drug use. The high number of delayed diagnosis is a problem, especially among older men. It is urgent to increase efforts for the early diagnosis of infection.*

Palavras-chave: *VIH, diagnóstico tardio, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.*

/ Introdução

Em Portugal, actualmente, estima-se uma das mais altas incidências da infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) da Europa ocidental e central [1,2].

Em 2007, a prevalência estimada nos adultos era de 0.5%, apesar de estarem apenas notificados 34 000 casos[1, 2].

A incidência do VIH nas mulheres tem permanecido relativamente estável desde o início dos anos 90, situando-se em 31 % dos novos diagnósticos na Europa[1, 2].

O diagnóstico da infecção por categoria de risco, até 2007 em Portugal, situava-se nos 10% para os homens que têm sexo com outros homens (HSH), 42% entre os utilizadores de drogas injectáveis (UDI), 45% para o risco heterossexual e 3% para outros riscos[3].

Na última década, a evidência indica que o VIH entre HSH tem aumentado, enquanto a taxa de novas infecções entre UDI parece estar a diminuir[1, 2].

Com a introdução da terapia anti-retrovírica altamente eficaz (TARc), em 1996, a mortalidade por VIH diminuiu de forma drástica nos países desenvolvidos[4, 5].

Alcançar novos progressos na diminuição da mortalidade relacionada com o VIH significa obter um maior sucesso no diagnóstico atempado da infecção, uma vez que os números de diagnósticos tardios continuam a ser altos. Na Europa, a percentagem de pessoas com infecção por VIH que são diagnosticadas tardiamente varia de 18 a 43 %[6, 7].

O diagnóstico tardio no decurso da infecção significa mais imunodepressão e maior probabilidade de apresentação dos doentes com infecções oportunistas, para além de acarretar uma diminuição da esperança média de vida[8, 9, 10]. A detecção precoce traduz-se também por uma diminuição da transmissão, tanto pela adopção de medidas preventivas[7], como por uma diminuição da carga viral fruto da terapêutica[11].

Dado que o sucesso dos esforços de prevenção e tratamento depende da identificação precisa e completa das populações em situação de risco, o objectivo deste estudo é descrever a epidemiologia do VIH na população de doentes do hospital de Matosinhos, conhecer os números do diagnóstico tardio e factores de risco associados.

/ Métodos

Amostra

Estudo retrospectivo, observacional e não controlado, que incluiu doentes avaliados pelo Serviço de Infecciologia do Hospital de Matosinhos, a quem foi diagnosticado infecção por VIH entre Janeiro de 2000 a Outubro de 2010, com idade superior a 16 anos. Foram introduzidos, de modo aleatório, 650 doentes com estas características numa base de dados, registada na Comissão Nacional de Protecção de Dados e patenteada. Os critérios de exclusão, do estudo, foram: seguimento anterior pelo VIH noutros hospitais (5, 0.7%), abandono da consulta no período de 6 meses após o diagnóstico (39, 6%), aqueles cuja data do diagnóstico da infecção se verificou indeterminada (12, 1.8%) e quando não foi possível aceder à primeira contagem das células CD4+ (149, 22.9%), o que totalizou 205 (31.5%) doentes excluídos.

Foram extraídos para a análise os seguintes dados: género, data de nascimento, estado civil, a fonte de referenciação dos doentes,

QUADRO I – DISTRIBUIÇÃO DOS 445 DOENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO PELO ANO DE DIAGNÓSTICO DO VIH

Ano do teste	Frequência (%)
2000	35 (7.9%))
2001	19 (4.3%)
2002	45 (10.1%)
2003	30 (6.7%)
2004	43 (9.7%)
2005	35 (7.9%)
2006	54 (12.1%)
2007	58 (13%)
2008	54 (12.1%)
2009	46 (10.3%)
2010 (Outubro)	26 (5.8%)
Total	445 (100%)



a data do diagnóstico da infecção por VIH, a via de transmissão, a contagem dos CD4+ à data do diagnóstico da infecção por VIH, a data do diagnóstico de SIDA e a respectiva condição definidora de SIDA, a serologia do anticorpo anti-Vírus da hepatite C (VHC), a data de óbito (caso se aplicasse).

Análise Estatística

Avaliou-se a evolução das características dos doentes ao longo do tempo de estudo e o diagnóstico tardio nesta amostra. O diagnóstico tardio foi definido como uma contagem de linfócitos T $CD4^+ < 350$ céls./ml ou quando o doente se apresentava no momento do diagnóstico com uma doença definidora de SIDA (até 1 mês após o diagnóstico da infecção por VIH), independentemente da contagem de linfócitos T $CD4^+$[12].

Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste Qui-Quadrado e para variáveis contínuas o teste de Mann-Whitney ou o Kruskal-Wallis. Em algumas análises, a idade foi categorizada em inferior a 30, entre 30-45 e superior a 45 anos. Fez-se uma regressão logística multivariada para variáveis preditivas de diagnóstico tardio definidas *à priori* e incluíram o género, a idade, o modo de transmissão e o diagnóstico em regime hospitalar.

O nível de significância estabelecido para todas as análises foi de 0.05.

Os dados foram analisados com recurso ao *software* estatístico PASW statistics, versão 18.

/ Resultados

Extraiu-se os dados de 445 doentes que preenchiam os critérios de inclusão.

A distribuição dos doentes diagnosticados ao longo dos anos mostra que 212 (48%) o foram entre 2006 e 2009 (Quadro I). Registou-se um maior número de casos de infecção em homens (67%). No momento do diagnóstico, a idade média dos doentes era 41 anos (16-88 anos), 47% eram casados, e a via sexual foi o modo de transmissão em 75% dos casos. O diagnóstico em regime intra-hospitalar ocorreu em 180 (40%) dos doentes.

As características dos doentes estão sumarizadas no quadro II.

Dos 138 doentes (31%) que tiveram anti-VHC positivo, 70% eram UDI. Aliás, apenas 7% dos UDI tinham este anticorpo negativo.

QUADRO II – CARACTERÍSTICAS DOS 445 DOENTES AQUANDO DO DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR VIH INCLUÍDOS NO ESTUDO

Características	Frequência (%) ou Média ± DP
Feminino	148 (33.3%)
Grupo etário	
Idade ≤ 30 anos	123 (27.6%)
Idade entre 31 e 40 anos	124 (27.9%)
Idade > 40 anos	198 (44.5%)
Estado civil	
Solteiro	207 (46.5%)
Casado	177 (39.8%)
Divorciado	38 (8.5%)
Viúvo	23 (5.2%)
Transmissão da infecção	
HSH	31 (7.0%)
Heterossexual	243 (54.6 %)
Conjuge (heterossexual)	54 (12.1%)
Bissexual	9 (2.0 %)
Utilizador droga injectável	105 (23.6 %)
Não admitidos riscos	3 (0.7 %)
Proveniência	
Centro de Saúde Local	113 (25.4%)
Exterior (CAD, IPS, centros de saúde)	138 (31.0 %)
CAT	14 (3.1 %)
Consulta Interna HM	43 (9.7%)
Internamento HM	108 (24.3%)
Urgência HM	29 (6.5 %)
Linfócitos T CD4+ < 350 cél/ml	288 (64.7%)
Condição definidora de SIDA	111 (24.8%)
Anticorpo anti-VHC positivo	138 (31%)

HSM – Homens que tem sexo com outros homens, CAD – Centro de autodiagnóstico, IPS – Instituto português de sangue, CAT – Centro de atendimento a toxicodependentes

HM – Hospital de Matosinhos, VHC - Vírus da Hepatite C

O predomínio de casos no género masculino foi constante ao longo do tempo avaliado (p=0.64).

Em relação à idade, houve uma variação no decorrer do tempo de estudo (p=0.009). Em 2000, 37% dos doentes tinham menos que 30 anos e 34% mais que 45 anos, já no último ano de análise, eram 23% e 65%, respectivamente. Esta tendência manteve-se ao longo dos anos de estudo.

A via de transmissão com maior expressão nos doentes estudados foi a heterossexual (51% em 2000-2002, 67 % em 2009-2010). A transmissão entre HSH aumentou de 4% em 2000-2002 para 8% em 2009-2010 e houve uma diminuição entre os UDI de 44% para 17%, no mesmo período de tempo, sendo essa diferença estatisticamente significativa (p<0.001).

A idade de diagnóstico foi superior nos que adquiriram a infecção por via sexual (53% contra 19% nos UDI para idades superiores a 40 anos) (p<0.001).

A percentagem de diagnósticos efectuados em regime intra-hospitalar não tem sofrido variação significativa ao longo dos anos de estudo (p=0.36).

A apresentação tardia a cuidados de saúde foi definida pela contagem de CD4+ < 350 céls./ml (288 doentes, 65%) ou por doença definidora de SIDA (111 doentes, 25%) até 1 mês depois do diagnóstico VIH. Dos 111 doentes com SIDA à apresentação, apenas 8 (7%) tinham $CD4^+ \geq 350$ céls./ml. Assim, 296 doentes (67%) tiveram um diagnóstico tardio.

A mediana da contagem de linfócitos T $CD4^+$ no momento do diagnóstico foi de 231 céls./ml (1 céls./ml - 1474 céls/ml, desvio padrão de 261 céls./ml). A diferença média em dias entre o diagnóstico da infecção por VIH e a contagem de linfócitos T $CD4^+$ situou-se nos 37 dias, não tendo ultrapassado os 174 dias (6 meses).

A percentagem de diagnósticos tardios manteve-se estável ao longo dos anos (p=0.554).

A maioria dos doentes diagnosticados tardiamente foi homem (74%), com idade superior a 40 anos (49%) e heterossexual (53%), sendo que um terço dos diagnósticos (33%) foi realizado durante o internamento.

As mulheres foram diagnosticadas numa fase precoce em 47% contra apenas 27% dos homens (p<0.001). Igualmente, a mediana da contagem de células CD4+ foi superior nas mulheres – 338 céls./ml (180 céls./ml para o género masculino).

O aumento da idade esteve associada a um risco maior de apresentação tardia (p=0.008). Contudo, quando analisado por género, este aumento de risco com o avançar da idade não se verifica nas mulheres (p=0.75). Já nos homens, esta associação ganha mais força (p<0.001).

Podem-se tirar conclusões idênticas com a análise por regressão logística (quadro III).

QUADRO III – REGRESSÃO LOGÍSTICA BIVARIADA*

	Diagnóstico tardio em Homens		Diagnóstico tardio em Mulheres	
Característica	**OR (IC a 95%)**	**Valor de p**	**OR (IC a 95%)**	**Valor de p**
Idade (31-40 anos)	1.01 (0.51-2.00)	0.99	1.008 (0.45-2.24)	0.98
Idade (> 40 anos)	2.12 (1.10-4.07)	0.027	0.907 (0.42-1.94)	0.80

* Variável idade (categorizda em 3 grupos etários - < 30 anos (referência), 31-40 anos, > 40 anos) associada ao diagnóstico tardio (Linfócitos T CD4+ < 350 céls./ml ou apresentação com condição definidora de Sida) em 297 doentes homens e 148 doentes mulheres diagnosticados para o VIH e referenciados ao Serviço de Infecciologia do Hospital de Matosinhos, incluídos no estudo.

QUADRO IV – REGRESSÃO LOGÍSTICA BIVARIÁVEL E MULTIVARIÁVEL*

	Análise bivariada		Análise multivariada	
Característica	**OR (IC a 95%)**	**Valor de p**	**OR (IC a 95%)**	**Valor de p**
Idade (> 40 anos)	1.81 (1.12-2.92)	0.015	1.49 (0.58-1.73)	0.14
Masculino	2.48 (1.64-3.74)	< 0.001	2.18 (1.38-3.44)	0.001
UDI†	1.29 (0.80-2.07)	0.30	1.45 (0.84-2.50)	0.18
Diagnóstico intra-hospitalar ††	3.66 (2.32-5.75)	< 0.001	3.62 (2.26-5.79)	< 0.001

* Variáveis associadas com o diagnóstico tardio (Linfócitos T CD4+ < 350 céls./ml ou apresentação com condição definidora de Sida) em 445 doentes diagnosticados para o VIH e referenciados ao Serviço de Infecciologia do Hospital de Matosinhos, incluídos no estudo.
†Utilizador de droga injectável
††Inclui o internamento, a urgência e as consultas do Hospital de Matosinhos

QUADRO V – FREQUÊNCIA DAS CONDIÇÕES DEFINIDORAS DE SIDA NOS 177 DOENTES DA AMOSTRA QUE DESENVOLVERAM SIDA

Doença definidora de SIDA	**Frequência (%)**
Infecção por *M. tuberculosis*	55 (31.1%)
Pneumonia por *P. jiroveci*	35 (19.8%)
Infecção por *T. gondii*	16 (9.0%)
Infecção por *C. neoformans*	15 (8.5%)
Infecção por *Candida spp.*	12 (6.8%)
Infecção por *Citomegalovírus*	6 (3.4%
Sarcoma de Kaposi	6 (3.4%)
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva	4 (2.3%)
Doenças neoplásicas linfoproliferativas	14 (7.9%)
Outras	14 (7.9%)
Total	177 (100%)

A variável idade deixa de ser estatisticamente significativa como factor de risco para o diagnóstico tardio quando se analisam todos os factores de risco (quadro IV).

Relativamente à via de transmissão, em 3 diagnósticos tardios o risco foi imperceptível. Nos restantes modos de transmissão (heterossexual, HSH, bissexual, utilização de drogas injectáveis), a percentagem de diagnósticos tardios rondaram os 65-70%. Nos casos de transmissão pelo conjugue os diagnósticos tardios desceram para 54%. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (p=0.30).

Como previsível, o diagnóstico intra--hospitalar associou-se a um maior risco de diagnóstico tardio (p<0.001), sendo o factor de risco com maior significado estatístico na regressão logística multivariada efectuada (quadro IV).

Para além dos 111 (25%) doentes que se apresentaram com SIDA, mais 66 (15%) desenvolveram uma doença definidora de SIDA (18 (4%) em 30-90 dias, 19 (4%) em 90-365, e 29 (7%) após 1 ano de diagnóstico).

As doenças oportunistas mais comummente associadas ao diagnóstico da infecção por VIH foram a infecção por *Pneumocystis jiroveci* (28 casos; 25%) e por *Mycobacterium tuberculosis* (33 casos; 29%). Desta última, 21 casos por atingimento pulmonar e 7 de infecção disseminada. No quadro V, estão registados as condições definidoras de SIDA dos 177 doentes (40%).

Nos doentes com diagnóstico tardio registaram-se 52 óbitos (17% dos 296 doentes com diagnóstico tardio). A variação entre a data do diagnóstico VIH e a data do óbito foi de 2 dias até 3571 dias (aproximadamente 10 anos) (mediana de 220 dias ± 908 dias). De salientar mais 11 óbitos em doentes sem critérios de diagnóstico tardio (7.3% dos 149). Os doentes que faleceram tinham uma mediana de 47 anos (25-88, ± 14 anos). A diferença do número de óbitos entre os doentes com critérios de diagnóstico tardio e sem critérios foi estatisticamente significativa (p=0.004).

/ Discussão

Segundo a UNAIDS, Portugal tem uma das mais altas taxas de incidência da infecção por VIH da Europa Central e Ocidental (217 por milhão).

Nesta amostra, o diagnóstico da infecção por VIH em mulheres manteve-se constante (aproximadamente os 33%) ao longo do tempo da análise, o que se aproxima da realidade europeia, que se situa em 31%[1]. O número de diagnósticos tem aumentado em idades mais avançadas (> 40 anos), o que pode estar associado ao aumento da transmissão por via sexual e diminuição nos UDI.

O número de casos de infecção entre HSH aumentou 4%, tal como a transmissão heterossexual que aumentou 20%. Houve uma diminuição de 30% entre os UDI durante o tempo de análise, tendência verificada também na Europa Ocidental. De notar, a existência de um número inferior de doentes homens a reportar terem relações homossexuais como modo de aquisição em comparação com os valores obtidos noutros estudos[1, 2]. Isto poderá dever-se a razões culturais, ao pudor de afirmação da homossexualidade.

O diagnóstico tardio da infecção por VIH situou-se nos 67%, número que se manteve estável ao longo do tempo de análise. Esta estimativa é muito alta, em comparação com outro estudo efectuado em Portugal[13] ou em outros países europeus[7, 14]. As estimativas do diagnóstico tardio na Europa rondam os 15-30%[7].

Estas diferenças são devidas, em parte, às diferenças de critérios na definição do diagnóstico tardio. Mesmo assim, este número é preocupante.

Os factores de risco para atraso do diagnóstico foram o género masculino, o grupo etário superior a 40 anos nos homens e o diagnóstica intra-hospitalar. Interessante notar que nas mulheres a idade não constitui um factor de risco, o que poderá dever-se ao despiste generalizado da infecção por VIH durante a gravidez, podendo ser a razão, igualmente, da mais baixa taxa de diagnósticos tardios no género feminino.

Relativamente à via de transmissão, nenhuma apresentou associação significativa com o diagnóstico tardio, sendo que a transmissão por via sexual pelo cônjuge foi a que apresentou números mais baixos, o que se poderá explicar pelo alerta da situação.

Interligado com os números de diagnósticos tardios está a elevada percentagem de diagnósticos (40%) realizados em regime hospitalar (internamento, urgência ou em consultas hospitalares), que, previsivelmente, está associado ao diagnóstico tardio. Dados estes números, podemos apontar que o rastreio em Portugal parece não estar a ser eficaz.

Outros factores de risco apontados noutros estudos são as minorias étnicas, os emigrantes e a baixa literacia[14]. Estes factores devem ser alvo em estudos posteriores, para melhor entendermos e lutarmos contra o atraso do diagnóstico nos doentes infectados.

Os óbitos registados no estudo foram claramente superiores nos doentes diagnosticados tardiamente, o que mostra aquilo já observado noutros estudos, que o diagnóstico tardio está associado a um aumento da taxa de mortalidade, principalmente, no momento da apresentação[1,2,7].

A condição definidora de SIDA mais vezes diagnosticada foi a infecção por *M. tuberculosis*, o que reflecte a alta percentagem de tuberculose existente em Portugal, especialmente no Norte (33.7/100000 habitantes)[15].

Como este estudo não teve uma amostra randomizada e limitou-se a uma área geográfica do Norte do país, estes resultados não podem ser extrapolados para outra realidade médica ou para outras regiões do país. Contudo, estes resultados são consistentes com a maioria das estimativas recentemente reportadas[2].

Estes achados suportam a noção que o diagnóstico tardio da infecção por VIH é um problema significativo, particularmente entre homens com mais idade. O número de diagnósticos tardios reflecte a necessidade de implementação de novas medidas para alertar a população para as vantagens dum diagnóstico atempado e para os médicos estarem também alertas para este problema. De realçar que o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reviu as normas de rastreio, aconselhando actualmente um rastreio "oportunista" nas instituições de saúde para combater os números de atraso do diagnóstico e os doentes infectados com VIH poderem ter acesso a tratamento em tempo útil e todas as outras vantagens inerentes a um diagnóstico atempado da sua infecção[16].

/ Bibliografia

1. Van de Laar MJ, Likatavicius G, Stengaard AR, Donoghoe MC. "HIV/AIDS surveillance in Europe: update 2007". Euro Surveill 2008;13(50).

2. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. (2009) Geneva, UNAIDS.

3. Wiessing L., Giraudon I. "HIV in Portugal – the epidemic among injecting drug users". *Arq Med* 2009;23:61-2.

4. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection". *N Engl J Med* 1998;338:853-860.

5. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A., et al. "Decline in the AIDS and death rates in the EUROSIDA study: an observational study". *Lancet*. 2003;362:22-29.

6. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. "Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing". *J Acquir Immune Defic Syndr* (2007);46:53-8

7. Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ: "Late diagnosis of HIV in Europe: definitional and public health challenges". *AIDS Care* 2009,21:284-93.

8. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, Murphy G, Lampe FC, Phillips AN, et al. "Late presenters in the era of HAART: uptake of and responses to antiretroviral therapy". *AIDS 2004*;18:2145-51.

9. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. "Prognosis of HIV-1 infected patients starting haart. A collaborative analysis of prospective studies". *Lancet*, 2002;360:119-29.

10. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Moller A, et al. "Low mortality in HIV-infected patients starting HAART. A comparison with general population". *AIDS 2004*,18:89-97.

11. Donnel D., Baeten JM, Kiarie J., Thomas KK, Stevens W, Cohen C., et al. "Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis". *Lancet 2010;375* (9371):2092-2098.

12. Antironi A., Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. "Late presentation of HIV infection: a consensus definition. HIV med (2011);12:61-4

13. Miranda AC. As implicações do diagnóstico tardio". *Arq Med* 2009;23:66-7.

14. Vegas PS, San Miguel LG, Murillo AM, Miró JM, Viciana P, Tural C., et al. "Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to haart and impact and mortality".

15. DGS. Tuberculose: Relatório para o Dia Mundial da Tuberculose, Março de 2010. (disponível em: http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/8B5396AB-E7B3-4B81-A368-F2B5F7E28F95/0/RelatorioTuberculoseDGS.pdf)

16. Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant woman in health-care settings. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55:1-17.