



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

André da Silva Marques Pinto
O papel do complexo major de
histocompatibilidade na progressão da
infecção por VIH

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças Infecciosas

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Professora Doutora Maria de Lurdes Santos

Revista Acta Médica Portuguesa

Abril, 2011

FMUP

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio
Profissionalizante"**

Eu, André da Silva Marques Pinto, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801146, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 01/04/2011

Assinatura: _____

André da Silva Marques Pinto

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2010/2011

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio
Profissionalizante"**

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: André da Silva Marques Pinto

Endereço electrónico: med05146@med.up.pt

Telefone ou Telemóvel: 916516293

Número do Bilhete de Identidade: 13200726

Título da ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessa):

O papel do complexo major de histocompatibilidade na progressão da infecção por VIH

Orientador:

Professora Doutora Maria de Lurdes Santos

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

Doenças Infecciosas

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 01/04/2011

Assinatura: _____

André da Silva Marques Pinto

Índice

Título e autores	1
Resumo e palavras-chave	2
<i>Abstract e keywords</i>	4
Texto	6
Introdução	6
Métodos	9
Desenvolvimento	10
Conclusão	16
Agradecimentos	17
Bibliografia	18
Quadros	22
Anexo I – <i>E-mail</i> de autorização de reprodução do quadro I	24
Anexo II – Normas editoriais da revista <i>Acta Médica Portuguesa</i>	26

Título e autores

Título em português – O papel do complexo major de histocompatibilidade na progressão da infecção por VIH

Título em inglês – The role of major histocompatibility complex in the progression of HIV infection

Autores – André Silva-Pinto¹; Maria Lurdes Santos².

Centro onde o trabalho foi executado – Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de São João, EPE.

Grau académico dos autores

¹- Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; autor responsável pela correspondência

²- Professora Doutorada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Professora Auxiliar Convidada da unidade curricular de Medicina (5º ano) da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; médica especialista em Doenças Infecciosas no Hospital de São João, EPE

Direção do autor responsável pela correspondência

Rua Artur Luís Barbosa, 55 1ºcentro

4460-245 Senhora da Hora

E-mail: pintoandre@gmail.com, med05146@med.up.pt

Telefone: 916516293

Resumo e palavras-chave

Título em português – O papel do complexo major de histocompatibilidade na progressão da infecção por VIH

Resumo

Introdução – Apesar de incomum, existe um pequeno grupo de doentes infectados por vírus da imunodeficiência humana (VIH) que, mesmo na ausência de tratamento, não evolui para síndrome da imunodeficiência humana (SIDA). Várias teorias têm sido propostas ao longo do tempo para tentar explicar este fenómeno. Este artigo aborda o papel do complexo major de histocompatibilidade (MHC ou HLA) na modulação da resposta imunológica ao VIH.

Objectivos – Rever a literatura sobre o papel do MHC na progressão da infecção por VIH e identificar qual (ou quais) o (s) HLA com papel mais preponderante na não progressão da infecção por VIH.

Métodos – Foram incluídos 24 artigos originais (19 por pesquisa bibliográfica, quatro por referência cruzada e um por pesquisa dos artigos recentemente publicados). Para realização da introdução foi usado uma revisão, um livro e dois artigos da Organização Mundial de Saúde. Como *software* de gestão bibliográfica foi usado o Endnote® X4.

Desenvolvimento – Ao contrário dos humanos, os chimpanzés conseguem impedir a progressão da infecção VIH e os seus HLA têm uma similitude maior com os HLA dos *long term non progressors* (LTNP) humanos. Esses fenótipos de progressão da infecção são resultado de uma combinação entre factores protectores e progressores. Entre os factores protectores encontram-se as moléculas HLA classe I, sobretudo o HLA-B. Vários estudos têm sido publicados sobre este tema e demonstram que os principais HLA envolvidos na não progressão da infecção VIH são o HLA B27 e B57. Um estudo publicado recentemente, conseguiu mostrar que variações em aminoácidos específicos

(posições 62, 63, 67, 70 e 97 do HLA-B) têm associação com o controlo da infecção VIH, reforçando assim a ideia de que a estrutura base para a associação entre HLA e progressão da infecção VIH é provavelmente mediada pela conformação do peptídeo na fenda de ligação do HLA classe I.

Conclusão – Actualmente pensa-se que o factor genético com maior capacidade de modulação da progressão da infecção VIH é a interacção HLA-peptídeo. Apesar da dificuldade em estudar este complexo conjunto de genes (pois o *Linkage Disequilibrium* existente confunde a procura de variantes causais) são necessárias novas investigações para que o conhecimento possa ser usado em prol do tratamento dos doentes infectados com infecção pelo VIH.

Palavras-chave – VIH; Sobreviventes de longo-prazo ao VIH; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; Complexo Major de Histocompatibilidade.

Abstract e keywords

Título em inglês – The role of major histocompatibility complex in the progression of HIV infection

Abstract

Introduction – Despite being uncommon, there is a small group of people infected with human immunodeficiency virus (HIV) that, even without treatment, do not evolve to acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Several theories have been proposed over time to try to explain this phenomenon. This article addresses the role of major histocompatibility complex (MHC or HLA) in the immunological response modulation.

Aim - Review the literature about the role of MHC in the progression of HIV infection and to identify which HLA has a greater role in the non progression of HIV infection.

Methods – There were included 24 original articles (19 per bibliographic search, four cross references and one by a survey of recently published articles). To perform the introduction was used a review, a book and two articles from the World Health Organization. EndNote ® X4 software was used for managing the bibliography.

Development - Unlike humans, chimpanzees can prevent the progression of HIV disease. The chimpanzees HLA has also a greater similarity with the long term non progressores (LTNP) human HLA. These progression of infection phenotypes are the result of a combination of protective and progressive factors. Among the protective factors are HLA class I molecules, especially HLA-B. Several studies have been published on this subject and showed that the main HLA involved in the non progression of the HIV infection are HLA B27 and B57. A recently published study shows that variations in specific aminoacids (positions 62, 63, 67, 70 and 97 of HLA-B) are associated with HIV infection control. This reinforces the idea that the basic

structure of the association between HLA and HIV infection progression is probably mediated by the peptide conformation in the binding cleft of HLA class I.

Conclusion – Presently it is thought that the genetic factor with the high capacity to modulate the HIV infection is the HLA-peptide interaction. Despite the difficulty to study this complex set of genes (the Linkage Disequilibrium confuses the research of causal variants) new investigations are needed in order to use the knowledge to treat the HIV infected patients.

Keywords – HIV; HIV Long-Term Survivors; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Major Histocompatibility Complex.

Texto

Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, existiam em 2008 33,4 milhões de pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) (1) e em 2009 apenas 36% dos infectados dos países de baixo e médio rendimento recebiam tratamento anti-retrovírico (2).

Aproximadamente 10% dos infectados com VIH progridem para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) nos primeiros dois a três anos de infecção (3) e o tempo médio até SIDA, após infecção, é cerca de dez anos (4). Contudo, uma percentagem entre 5 e 8% mantêm estabilidade clínica e imunológica, sem progressão da doença (mesmo na ausência de tratamento), mantendo as contagens de células CD4⁺ estáveis e tendo menor probabilidade de transmitir o VIH para outros; ainda existe alguma controvérsia na nomenclatura e nos critérios usados para definir este tipo de infectados (5, 6). Casado et al. (3) compilou, usando critérios clínicos e de carga vírica, os infectados com VIH em 5 grupos: *long term non progressors – elite controllers* (LTNP-EC), *long term non progressors – viremic controllers* (LTNP-VC), *long term non progressors – viremic non controllers* (LTNP-NC), *chronic progressors* (P) e *rapid progressors* (RP) (Quadro I).

Ao longo do tempo, têm sido estudados vários possíveis mecanismos de impedimento da progressão do VIH: factores virulógicos, imunidade inata, imunidade humoral, linfócitos CD4⁺ e linfócitos CD8⁺ (7). Actualmente, pensa-se que a progressão da infecção do VIH depende de uma combinação de factores genéticos do hospedeiro e de factores víricos (3).

Entre os factores do hospedeiro mais importantes encontra-se a resposta $CD8^+$ e o complexo major de histocompatibilidade (MHC ou HLA em humanos) (3, 8) e, por este facto, esta monografia revê o seu papel na progressão da infecção por VIH.

O MHC é um conjunto complexo de genes presentes no ácido desoxirribonucleico (ADN) do cromossoma 6. Desempenha um papel no reconhecimento intercelular e na discriminação *self / non self*, activando as respostas imunológicas humoral e celular. Os *loci* que constituem o MHC são altamente polimórficos, expressam-se co-dominantemente e são herdados como um haplótipo do pai e um haplótipo da mãe. O polimorfismo do MHC ocorre principalmente no local de ligação dos peptídeos. O enorme polimorfismo resulta numa diversidade extraordinária de moléculas de MHC dentro das espécies. Existem 3 classes de MHC: classes I, II e III. O MHC classe I (codificado pelos loci A, B e C) é expresso na superfície da maioria das células nucleadas e faz apresentação dos antígenos peptídeos endógenos digeridos no citosol às células T_C ($CD8^+$). Assim, nas células infectadas por vírus, vão ser apresentados pelo MHC classe I, peptídeos víricos e peptídeos próprios. Devido às enormes diferenças alélicas individuais do MHC classe I na ligação peptídica, diferentes indivíduos vão ter capacidade de apresentar diferentes conjuntos de peptídeos víricos. Este mecanismo é responsável pela resposta diferencial à infecção VIH dependendo do MHC classe I existente. O MHC classe II é expresso principalmente nas células apresentadoras de antígenos e apresenta os antígenos exógenos processados às células T_H ($CD4^+$). O MHC classe III é um conjunto de proteínas com função imune, incluindo componentes do sistema complemento e moléculas envolvidas na inflamação (9).

Esta monografia tem como objectivos: (a) rever a literatura sobre o papel do complexo major de histocompatibilidade na progressão da infecção por VIH e (b) identificar qual

(ou quais) o (os) HLA com papel mais preponderante na não progressão da infecção por
VIH.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa na Pubmed® (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) com a seguinte query: "Major Histocompatibility Complex"[Mesh] AND "HIV"[Mesh]. Foram encontrados 249 artigos. Dos artigos completos encontrados, foram seleccionados 19 artigos pela leitura do título e resumo (*abstract*). Por referência cruzada foram acrescentados quatro artigos e por leitura dos artigos publicados em 2010, foi acrescentado um artigo. No total, foram usados 24 artigos. Para realização da introdução foi usado uma revisão, um livro e dois artigos da Organização Mundial de Saúde. Como *software* de gestão bibliográfica foi usado o Endnote® X4.

Desenvolvimento

Contrariamente à população humana, descobriu-se que os chimpanzés eram capazes de combater a infecção por VIH mantendo a replicação vírica sob controlo e desenvolvendo uma infecção crónica sem progressão para SIDA (10). Realizou-se um estudo em que se comparou sistematicamente os *motifs* de ligação do MHC classe I do chimpanzé com o HLA classe I de humanos que controlavam a viremia, tendo-se chegado à conclusão que as moléculas de HLA protector tinham uma maior similitude na especificidade da ligação com os MHC classe I dos chimpanzés do que as outras moléculas de HLA (11).

Contudo, existe um amplo espectro de fenótipos entre o LTNP e o RP, dependendo da existência ou não de factores protectores (o HLA-B27, B57, B51, B13, a variante rs9264942 do HLA-C35, os haplótipos CCR5 protectores e genótipo vírico ancestral) e/ou de factores progressores (o HLA-B18, B35, B22 e Cw04, a homozigotia CCR5_P1 e o genótipo vírico moderno) (3, 12).

Um estudo com 498 participantes com datas conhecidas de seroconversão realizou uma análise de associação genética–sobrevida demonstrando uma associação altamente significativa entre a homozigotia do HLA classe I e a rápida progressão para SIDA, isto porque essa homozigotia confere uma variedade limitada de moléculas HLA classe I disponíveis para apresentação antigénica aos linfócitos T_C (12). Conclui-se daqui que a existência de um maior repertório de moléculas apresentadoras de antigénios é vantajoso no prolongamento da infecção do VIH antes da SIDA. A progressão era tanto mais rápida quanto maior o número de *loci* homozigóticos, mostrando que cada *locus* (A, B ou C) é independentemente protector (12, 13). Carrington et al. (12) sugeriu que outro mecanismo possível para explicar esta progressão diferencial da infecção dependente do HLA reside na activação das células *Natural Killer* (NK), pois já tinha

sido demonstrado por Bruundsgard, et al. (14) que a diminuição da actividade das células NK está relacionada com a progressão do VIH.

Contudo, é no HLA-B que se encontra o principal foco de actividade VIH-específica, pois existe uma grande diversidade de peptídeos que se podem ligar a este HLA e a adaptação, por mutação do vírus, ao HLA-B é mais difícil do que, por exemplo, ao HLA-A (8). Assim, de acordo com Kiepiela et al., (8) 67% dos peptídeos-alvo mais frequentes são da responsabilidade do HLA-B sendo que a resposta CD8⁺ restrita ao HLA-B é a mais importante na modulação da evolução do vírus e na evolução da infecção (i.e., no controlo da viremia e da contagem de CD4⁺).

O HLA-B pode ser dividido em dois grupos mutuamente exclusivos: HLA-Bw4 (onde se incluem os genótipos HLA-B27, B51 e B57) e HLA-Bw6 (como por exemplo HLA B8 e B35). A frequência alélica de Bw4 está significativamente aumentada naqueles que controlam a viremia, comparando com aqueles que não a controlam e a proporção de indivíduos com genótipo homozigótico para Bw4 (podendo ser HLA-B diferentes dentro deste grupo) está significativamente aumentada no grupo de controladores da viremia, quando comparada com os não controladores. O menor risco de progressão da infecção VIH associado ao genótipo Bw4 pode ser explicado por 2 mecanismos: (a) os peptídeos víricos que se ligam a estes HLA são mais efectivos no desencadeamento da resposta T_C específica do VIH; (b) os *motifs* são ligandos específicos dos receptores inibitórios de células NK (KIR), impedindo a lise das NK, que destroem as células infectadas (15). Não obstante, o baixo número de participantes e o desconhecimento das datas de seroconversão, impede a análise de sobrevivência do grupo de controladores, eliminando assim o poder epidemiológico deste estudo. Também é importante perceber que a homozigotia, não é uma verdadeira homozigotia e só um dos participantes era realmente homozigótico para o HLA-B (16).

Por outro lado, em 1996 foi feito um estudo que mostrava que o impacto do HLA na progressão do VIH era mais um efeito cumulativo de vários marcadores de progressão e de não progressão, do que um efeito individual de cada HLA. Este estudo com 241 participantes tentava associar a influência de múltiplos genes do HLA (classes I e II e uma proteína transportadora TAP) com a história natural do VIH. Foram identificados vários marcadores ou combinações que se relacionavam com o tempo de infecção sem SIDA (por exemplo, os HLA B-27, B-51 e B-57 estão correlacionados com um maior tempo de progressão sem SIDA) e foi feito um sistema de pontuações em que se dava +1 por cada marcador associado com progressão lenta e -1 a cada marcador relacionado com progressão rápida. Concluiu-se que havia uma grande diferença no risco de SIDA dependendo da “pontuação final” – os indivíduos com maior pontuação tinham uma diferença de sete anos no tempo mediano para SIDA comparativamente com os de menor pontuação (17). Outro estudo, mostrou também que os sistemas de pontuação do HLA são factores independentes da não progressão ao longo do tempo (18).

Segue-se uma abordagem mais específica dos dois HLA B que mais extensivamente têm sido estudados: HLA B27 (18-20) e HLA 57 (20-26).

O HLA B27 é reconhecido pelo seu papel nas doenças reumatológicas, como por exemplo nas espondiloartropatias seronegativas. Não obstante, tem também sido demonstrada uma maior frequência de haplótipos B27 no subgrupo de infectados com VIH chamado de LTNP (19). Numa amostra de 153 participantes com VIH, Magierowska et al. (18) encontrou evidência estatisticamente significativa de que, para além de outros HLA classe I e II, o HLA B27 está associado a uma probabilidade aumentada de infecção sem SIDA, especialmente quando associado à ausência do HLA classe II DR6.

Horton et al. (20) demonstrou que as células T restritas aos HLA B27 e B57 têm uma maior capacidade proliferativa que aquelas não restritas a estes alelos. Para além disto, concluiu que muito poucas respostas VIH-específicas eram não restritas ao HLA B57 e que os linfócitos T_C restritos ao HLA B57 reconheciam em média 4,4 epítomos do VIH-1. Outro estudo (25), baseado em 13 LTNP, encontrou uma sobreexpressão do HLA B5701 (um subtipo de HLA B57), com um *odds* 52 vezes maior do que o *odds* da presença deste alelo nos não-progressores. Contudo, apesar do alelo HLA B57 estar muito associado com o fenótipo LTNP, não é por si só suficiente para conferir uma restrição da replicação do vírus a longo prazo (25, 26). Foi também demonstrado que não existem diferenças quantitativas nas respostas T_C VIH-específicas ou peptídeo-específicas entre os LTNP e os progressores (ambos contêm resposta específica para vírus VIH heterólogos em 22% dos linfócitos T CD8⁺ periféricos), tendo sido sugerido que esta resposta diferencial entre LTNP e progressores pode ser devida a diferenças fenotípicas na capacidade das células CD8⁺ mediar a citólise, secretarem factores supressivos e proliferarem *in vivo*. A única diferença fenotípica encontrada entre as respostas T CD8⁺ dos LTNP e dos progressores B57⁺ residia no facto que a resposta *gag* específica (*gag* é um gene do VIH) dos LTNP era muito mais focada nos peptídeos restritos pelo B57 do que a resposta dos progressores (25). Os mesmos autores, numa publicação três anos depois (24), voltam a mostrar que os LTNP e os progressores B5701⁺ tinham vastas diferenças na capacidade de restringir a replicação VIH durante a fase crónica da infecção, sugerindo também que estas diferenças se encontravam em aspectos qualitativos da resposta CD8⁺ (demonstraram contudo que não existia diferença na capacidade de reconhecer as variantes autólogas víricas). Por outro lado, Navis et al. (26) concluiu que a diferença entre os progressores e os LTNP reside na capacidade de preservação da resposta T CD8⁺ contra o epítomo Hw9 do gene Nef do

VIH (que o LTNP HLA B57 mantém e que os progressores HLA B57 apesar de a terem tido, perderam-na no decorrer da infecção), ressaltando porém a possibilidade de a manutenção da actividade do Hw9 ser uma consequência e não uma causa da progressão.

Em 2007, Fellay et al. (23) usando uma estratégia de associação de todo o genoma identificou polimorfismos em 486 doentes que podiam explicar 14,1% da variação entre os indivíduos na carga vírica durante o período de infecção assintomática. Os determinantes genéticos *major* que se encontraram foram o HLA B5701 (explica 9,6% da variação) e o HLA C (explica 6,5%). O papel HLA B5701 tem sido extensamente estudado, mas foi Fellay et al. (23) que confirmou a associação do HLA-C com a não progressão da infecção VIH. Este mesmo estudo também chama a atenção para a existência de extenso *Linkage Disequilibrium* (LD) no gene do HLA e para a importância de encontrar variantes causais alternativas (como por exemplo o gene HCP5 no caso do HLA B5701). O LD consiste na diferença entre a frequência observada numa particular combinação de alelos e a esperada pela frequência dos alelos individualmente. Isto ocorre devido ao facto de algumas combinações alélicas ocorrerem mais frequentemente do que o esperado pela combinação aleatória (9). No ano seguinte, Catano et al. (21) evidenciou que a associação entre HLA C e o atraso da progressão do VIH se devia a um LD com o HLA B5701 (o efeito benéfico do HLA C independente do HLA B57 é significativamente menor do que o reportado por Fellay et al. (23)) e que existia um LD de quase 100% entre o HLA B5701 e o HCP5 (após exclusão do efeito protector do B5701, o HCP5 está associado à aceleração da doença e a aumento da replicação vírica). Por fim em 2009, Fellay et al. em outro estudo (22) admitiu que a variante HCP5 é provavelmente só um marcador do efeito HLA B5701 e possivelmente de outras variantes protectoras presentes no mesmo haplótipo e que mais

investigações são necessárias para entender o papel biológico e imunológico preciso do HLA C no contexto da infecção VIH. Concluindo, o padrão intrincado do LD na região do HLA baralha a procura de variantes causais (22).

Em Novembro de 2010, foi publicado um *cohort* internacional e multiétnico (27) em que foram feitas duas análises: (a) uma *genome-wide association study* (GWAS) entre controladores e progressores e (b) uma análise dos efeitos de aminoácidos individuais nas proteínas HLA clássicas. A primeira análise (GWAS) concluiu que (a) todos os *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) com *genome-wide significance* estão localizados nos MHC, especialmente à volta dos genes que codificam o HLA classe I, (b) os mecanismos de controlo da viremia diferem com a etnia e (c) os genes protectores são o B*5701, o B*2705, o B*14/Cw*0802, o B*52 e o A*25 e os alelos de risco são o B*35 e Cw*07. Estas associações estão de acordo com alguns estudos previamente referidos (8, 12, 15, 17, 25). A segunda análise (análise dos efeitos individuais dos aminoácidos) foi capaz de criar um modelo consistente e parcimonioso que pode explicar a associação entre os alelos HLA-B clássicos e a progressão da infecção VIH através de aminoácidos específicos da fenda de ligação (estes aminoácidos têm impacto na estrutura tridimensional do complexo MHC-peptídeo). Assim, mostraram evidência de que os aminoácidos das posições 62, 63, 67, 70 e 97 do HLA-B têm associação com o controlo da infecção. Em suma, a estrutura base para a associação entre HLA e progressão da infecção VIH é provavelmente mediada pela conformação do peptídeo na fenda de ligação do HLA classe I (27).

Conclusão

O VIH tem uma grande capacidade de mutação e de “fuga” aos mecanismos imunológicos e, como tal, a progressão da infecção e a capacidade de controlar a viremia são provavelmente multifactoriais, dependente de factores víricos e do hospedeiro (3, 15, 17). O estudo dos mecanismos de não progressão torna-se assim de importância crucial no conhecimento do VIH e da infecção VIH.

Provavelmente não existe um único HLA que prediz a progressão da infecção mas existe um conjunto de factores protectores e progressores que determinam ou não a evolução da infecção (17, 18).

O HLA parece ter um papel bastante importante nesta progressão e o seu conhecimento pode ter várias repercussões: (a) modificação do *follow-up* e a administração diferencial de tratamento dependendo do genótipo de cada indivíduo (18); (b) desenvolvimento de uma vacina com resposta duradoura de restrição à replicação ao VIH (24, 28).

Actualmente, pensa-se que o factor genético com maior capacidade de modulação da progressão do VIH é a interacção HLA - peptídeo vírico e uma linha muito importante de investigação é a procura do impacto da conformação do HLA na indução e função da célula imune e, conseqüentemente, do sistema imune. (27)

Apesar da dificuldade em estudar este complexo conjunto de genes (o LD existente confunde a procura de variantes causais) é importante que haja mais investigação nesta área para entendimento do papel biológico e imunológico do HLA (22), já que só com um avanço do conhecimento é que este pode ser usado em prol do tratamento destes doentes.

Agradecimentos

Agradeço ao Serviço de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, nomeadamente ao seu Director, Professor Doutor António Sarmiento, pela possibilidade de realização desta revisão.

Bibliografia

1. UNAIDS,WHO: AIDS epidemic update. 2009 [cited 2010 24-10-2010]; Available from: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2009/default.asp>.
2. WHO, UNICEF,UNAIDS: Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. 2010 [cited 2010 24-10-2010]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/en/index.html>.
3. CASADO C, COLOMBO S, RAUCH A, MARTINEZ R, GUNTARD HF, GARCIA S, et al: Host and viral genetic correlates of clinical definitions of HIV-1 disease progression. PLoS One. 2010;5(6):e11079.
4. DETELS R, LIU Z, HENNESSEY K, KAN J, VISSCHER BR, TAYLOR JM, et al: Resistance to HIV-1 infection. Multicenter AIDS Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 1994 Dec;7(12):1263-9.
5. EASTERBROOK PJ: Long-term non-progression in HIV infection: definitions and epidemiological issues. J Infect. 1999 Mar;38(2):71-3.
6. DEEKS SG,WALKER BD: Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. Immunity. 2007 Sep;27(3):406-16.
7. BLANKSON JN: Effector mechanisms in HIV-1 infected elite controllers: highly active immune responses? Antiviral Res. 2010 Jan;85(1):295-302.
8. KIEPIELA P, LESLIE AJ, HONEYBORNE I, RAMDUTH D, THOBAKGALE C, CHETTY S, et al: Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. Nature. 2004 Dec 9;432(7018):769-75.

9. KINDT T, GOLDSBY R, OSBORNE B, editors: *Kuby Immunology*. New York: WH freeman and Compan; 2007.
10. BONTROP RE, WATKINS DI: MHC polymorphism: AIDS susceptibility in non-human primates. *Trends Immunol.* 2005 Apr;26(4):227-33.
11. HOOF I, KESMIR C, LUND O, NIELSEN M: Humans with chimpanzee-like major histocompatibility complex-specificities control HIV-1 infection. *AIDS.* 2008 Jul 11;22(11):1299-303.
12. CARRINGTON M, NELSON GW, MARTIN MP, KISSNER T, VLAHOV D, GOEDERT JJ, et al: HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science.* 1999 Mar 12;283(5408):1748-52.
13. CARRINGTON M, NELSON G, O'BRIEN SJ: Considering genetic profiles in functional studies of immune responsiveness to HIV-1. *Immunol Lett.* 2001 Nov 1;79(1-2):131-40.
14. BRUUNSGAARD H, PEDERSEN C, SKINHOJ P, PEDERSEN BK: Clinical progression of HIV infection: role of NK cells. *Scand J Immunol.* 1997 Jul;46(1):91-5.
15. FLORES-VILLANUEVA PO, YUNIS EJ, DELGADO JC, VITTINGHOFF E, BUCHBINDER S, LEUNG JY, et al: Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Apr 24;98(9):5140-5.
16. O'BRIEN SJ, GAO X, CARRINGTON M: HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med.* 2001 Sep;7(9):379-81.
17. KASLOW RA, CARRINGTON M, APPLE R, PARK L, MUNOZ A, SAAH AJ, et al: Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med.* 1996 Apr;2(4):405-11.

18. MAGIEROWSKA M, THEODOROU I, DEBRE P, SANSON F, AUTRAN B, RIVIERE Y, et al: Combined genotypes of CCR5, CCR2, SDF1, and HLA genes can predict the long-term nonprogressor status in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Blood*. 1999 Feb 1;93(3):936-41.
19. DEN UYL D, VAN DER HORST-BRUIJNSMA IE, VAN AGTMAEL M: Progression of HIV to AIDS: a protective role for HLA-B27? *AIDS Rev*. 2004 Apr-Jun;6(2):89-96.
20. HORTON H, FRANK I, BAYDO R, JALBERT E, PENN J, WILSON S, et al: Preservation of T cell proliferation restricted by protective HLA alleles is critical for immune control of HIV-1 infection. *J Immunol*. 2006 Nov 15;177(10):7406-15.
21. CATANO G, KULKARNI H, HE W, MARCONI VC, AGAN BK, LANDRUM M, et al: HIV-1 disease-influencing effects associated with ZNRD1, HCP5 and HLA-C alleles are attributable mainly to either HLA-A10 or HLA-B*57 alleles. *PLoS One*. 2008;3(11):e3636.
22. FELLAY J, GE D, SHIANNAN KV, COLOMBO S, LEDERGERBER B, CIRULLI ET, et al: Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans. *PLoS Genet*. 2009 Dec;5(12):e1000791.
23. FELLAY J, SHIANNAN KV, GE D, COLOMBO S, LEDERGERBER B, WEALE M, et al: A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science*. 2007 Aug 17;317(5840):944-7.
24. MIGUELES SA, LABORICO AC, IMAMICHI H, SHUPERT WL, ROYCE C, MCLAUGHLIN M, et al: The differential ability of HLA B*5701+ long-term nonprogressors and progressors to restrict human immunodeficiency virus replication is not caused by loss of recognition of autologous viral gag sequences. *J Virol*. 2003 Jun;77(12):6889-98.

25. MIGUELES SA, SABBAGHIAN MS, SHUPERT WL, BETTINOTTI MP, MARINCOLA FM, MARTINO L, et al: HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 14;97(6):2709-14.
26. NAVIS M, SCHELLENS IM, VAN SWIETEN P, BORGHANS JA, MIEDEMA F, KOOTSTRA NA, et al: A nonprogressive clinical course in HIV-infected individuals expressing human leukocyte antigen B57/5801 is associated with preserved CD8+ T lymphocyte responsiveness to the HW9 epitope in Nef. *J Infect Dis*. 2008 Mar 15;197(6):871-9.
27. PEREYRA F, JIA X, MCLAREN PJ, TELENTI A, DE BAKKER PI, WALKER BD, et al: The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science*. 2010 Dec 10;330(6010):1551-7.
28. VIRGIN HW, WALKER BD: Immunology and the elusive AIDS vaccine. *Nature*. 2010 Mar 11;464(7286):224-31.

Quadros

Quadro I

Definições dos grupos de progressão clínica e vírica do VIH	
LTNP-EC	<p>Infecção VIH assintomática após dez anos da seroconversão</p> <p>Níveis plasmáticos de ARN do VIH sem TARV abaixo do nível de detecção (pelo menos três medições dos níveis de ARN nos últimos 12 meses)</p> <p>Episódios isolados de viremia até ao máximo de 1000 cópias/mL, desde que não consecutivas e representem uma minoria das determinações disponíveis</p>
LTNP-VC	<p>Infecção VIH assintomática após dez anos da seroconversão</p> <p>Níveis plasmáticos de ARN do VIH sem TARV \leq 2000 cópias/mL (pelo menos três medições dos níveis de ARN nos últimos 12 meses)</p> <p>Episódios isolados de viremia acima de 2000 cópias/mL, desde que representem uma minoria das determinações disponíveis</p>
LTNP-NC	<p>Infecção VIH assintomática após dez anos da seroconversão</p> <p>Níveis plasmáticos de ARN do VIH sem TARV acima de 2000 cópias/mL, em mais de 50% das determinações</p>
P	<p>Infecção sintomática ou início da TARV nos primeiros dez anos após a seroconversão</p> <p>Níveis plasmáticos de ARN do VIH sem TARV acima de 2000 cópias/mL em pelo menos três medições nos últimos 12 meses</p>
RP	<p>\geq 2 medições de células T CD4⁺ inferiores a 350/mm³ nos primeiros três</p>

anos após a seroconversão, com nenhum valor ≥ 350 após os três primeiros anos, na ausência de TARV

E/ou, TARV iniciada nos três primeiros anos após seroconversão e pelo menos uma medição de CD4 precedente $< 350/\text{mm}^3$

E/ou SIDA ou morte relacionada com a SIDA nos três primeiros anos após seroconversão e pelo menos uma medição de CD4 precedente $< 350/\text{mm}^3$

LTNP – *long term non progressors*; EC – *elite controllers*; VC – *viremic controllers*;

NC – *viremic non controllers*; P – *chronic progressors*; RP – *rapid progressores*;

TARV – terapêutica antiretroviral

Adaptado de Catano, et al. (3)

Tradução livre do autor

Anexo I – *E-mail* de autorização de reprodução do quadro I



André Pinto <pintoandre@gmail.com>

Authorization to use a table of "Host and Viral Genetic Correlates of Clinical Definitions of HIV-1 Disease Progression"

André Pinto <pintoandre@gmail.com>
Para: license@plos.org, plosone@plos.org
Cc: amalio.telenti@chuv.ch, clopez@isciii.es

11 de dezembro de 2010 10:55

Dear PLoS ONE,

I am a 6th year student of the Master in Medicine of the University of Porto (Portugal) and I would like to ask authorization for use of the Table 1 of the article "Host and Viral Genetic Correlates of Clinical Definitions of HIV-1 Disease Progression" published in the journal PLoS ONE on June 11, 2010.

This table will be used on my Master in Medicine and the article will probably be published in a portuguese paper about Infectious Diseases. The table will be translated to portuguese by me.

Hope to hear from you.

--
Best regards,

André Pinto

Authorization to use a table of "Host and Viral Genetic Correlates of Clinical Definitions of HIV-1 Disease Progression"

Plos ONE <PlosONE@plos.org>
Para: André Pinto <pintoandre@gmail.com>

13 de dezembro de 2010 19:10

Dear Dr. Pinto,

Thanks for your email.

Everything on the PLoS ONE site is free and open-access, so you are more than welcome to use the table (or any of our content) however you like as long as you provide a full citation in your article.

Please feel free to contact us with any further questions, comments, or concerns.

Kind regards,

Caroline McCormick
Publications Assistant, ONE
Public Library of Science
1160 Battery Street, Suite 100
San Francisco, CA 94111

Anexo II – Normas editoriais da revista *Acta Médica Portuguesa*

NORMAS EDITORIAIS

ACTA MÉDICA PORTUGUESA

PREÂMBULO

Desde que foram publicadas as Normas Uniformes para uniformização dos Manuscritos submetidos para publicação em Revistas Biomédicas *The Vancouver style*, desenvolvidas pelo Comité Internacional de Redactores de Revistas Médicas (CIRPM), foram largamente aceites por autores e redactores. Mais de 400 Revistas têm declarado que só aceitarão manuscritos se estes se conformarem com estes requisitos.

Em Janeiro de 1987, um grupo de Redactores de algumas revistas biomédicas de larga difusão, publicadas em inglês reuniram-se em Vancouver, Colômbia Britânica, e estabeleceram normas técnicas uniformes para manuscritos submetidos às suas revistas. Estes requisitos, incluindo formatos para referências bibliográficas, desenvolvidos para o grupo de Vancouver pela Biblioteca Nacional de Medicina, foram depois publicados no início de 1979. O grupo de Vancouver evoluiu para o Comité Internacional de Redactores de Revistas Médicas. Ao longo dos anos o grupo tem revisto as normas. Mais de 400 revistas têm aceiteado manuscritos preparados de acordo com as normas. É importante salientar o que estas normas implicam e o que não implicam.

Em primeiro lugar, as normas são instruções aos autores, sobre o modo como devem preparar manuscritos e não se destinam a dar conselhos aos redactores sobre o estilo de publicação. (Mas muitas revistas têm extraído elementos destas normas para os seus estilos de publicação).

Em segundo lugar, se os autores prepararem os seus manuscritos de acordo com o estilo especificado nestas normas os redactores das revistas comprometem-se a não devolver os manuscritos para alterações sobre pormenores de estilo.

Em terceiro lugar os autores que queiram mandar manuscritos a uma revista participante, devem seguir as *NORMAS UNIFORMES PARA MANUSCRITOS*. As revistas participantes deverão declarar nas suas instruções aos autores que as suas normas estão de acordo com as *Normas Uniformes para Manuseamentos Submetidos a Revistas Biomédicas* e citar a versão publicada.

Esta é a quinta Edição das Normas de Uniformização

que a ACTA MÉDICA PORTUGUESA publica, depois desta revista ter sido adquirida pela Ordem dos Médicos.

A Revista Científica da Ordem dos Médicos, ACTA MÉDICA PORTUGUESA, subscreeve os requisitos para apresentação de manuscritos a revistas biomédicas, elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas.

INTRODUÇÃO

A definição do número de Secções em que se divide cada número da Revista Científica da Ordem dos Médicos, ACTA MÉDICA PORTUGUESA é da responsabilidade da Direcção da mesma.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expendidas são da responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da ACTA MÉDICA PORTUGUESA e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização da Direcção.

Os artigos poderão ser:

- **Para publicação imediata**, ou seja aceites sem alterações;

- **Para publicação com as alterações propostas**, ou seja aceites após correcções ou modificações propostas pelos peritos ou pelo Comité Redactorial aos respectivos autores e por estes aceites;

- **Publicados sob a forma de resumo**, após prévio acordo dos autores;

- **Sem interesse para a Acta Médica Portuguesa** ou seja recusados para publicação.

O motivo da recusa e os pareceres dos peritos serão sempre comunicados aos autores.

MANUSCRITO

Todos os trabalhos devem ser enviados para o Director da ACTA MÉDICA PORTUGUESA (AMP) nas seguintes condições:

- serem acompanhados de uma carta de pedido de publicação onde conste a classificação do artigo de acordo com as diferentes rubricas da AMP;

- serem acompanhado de declaração de originalidade e

de cedência de direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os autores;

- todos os elementos do trabalho, incluindo a iconografia, devem ser enviados em triplicado além do original do trabalho (Original + Três cópias);

- no manuscrito deve figurar a morada do autor responsável pela correspondência;

- o artigo deve ser apresentado na seguinte ordem: 1 – títulos em português e em inglês; 2 – autor(es); 3 – local onde foi efectuado o trabalho; 4 – grau académico do(s) autor(es); 5 – resumo em português e em inglês com palavras-chave e key-words; 6 – texto; 7 – agradecimentos; 8 – bibliografia; 9 – legendas, 10 – figuras; 11 – quadros.

As páginas devem ser numeradas segundo a sequência referida atrás. No caso de haver uma segunda versão do artigo, este deve também ser enviada o original mais duas cópias.

TÍTULOS E AUTORES

Escrito na primeira página, o título deve ser o mais conciso e explícito possível. A indicação do(s) autor(es) deve ser feita pelo nome clínico ou com a(s) inicial(ais) do(s) primeiro(s) nome(s) seguida do apelido. Na mesma página deve constar o centro onde o trabalho foi executado; o grau académico ou cargo de cada autor, se houver mais do que um; o(s) organismo(s), departamento(s), ou serviços hospitalares outros em que o(s) autor(es) exerçam a sua actividade; a direcção do autor responsável pela correspondência.

Nota: o nome do(s) autor(es) só deve(m) constar(em) na primeira página.

RESUMO E PALAVRA-CHAVE

Na segunda página deve constar novamente o título do artigo. A seguir deve ser redigido o resumo em português e em inglês com respectivo título. Para os trabalhos originais e revisões, deverá compreender entre 350 a 400 palavras e cerca de 150 para os casos clínicos. Será seguido de uma lista de três a dez palavras-chave que servirão de base à indexação do artigo. Deve ser usada a terminologia que consta na lista do Index Medicus: Medical Subject Headings (MeS.H.).

TEXTO

O texto deverá ser apresentado em português, só excepcionalmente se aceitará redacção em inglês. Deve ser dactilografado em papel A/4, a dois espaços, com mar-

gens de pelo menos 2,5 cm. Deve ser limitado a 12 páginas para os artigos originais e revisões e seis para casos clínicos.

NOS ARTIGOS ORIGINAIS

Deve ser subdividido em: introdução; material ou população e métodos; resultados; discussão e conclusões.

As abreviaturas utilizadas devem ser objecto de especificação anterior. Não se aceitam abreviaturas nos títulos dos artigos. Os parâmetros ou valores medidos devem ser expresso em unidades internacionais (S.I. Units, the SI for the Health Professions, WHO, 1977), utilizando para tal as respectivas abreviaturas adoptadas em Portugal. Os números de um a dez devem ser escritos por extenso, excepto quando têm decimais ou se usam para unidades de medida. Números superiores a dez são escritas em algarismo, salvo no início de uma frase.

A numeração das figuras faz-se com algarismos árabes e dos quadros com numeração romana.

Os agradecimentos devem ser colocados no fim do texto, antes da bibliografia.

BIBLIOGRAFIA

A bibliografia deve dactilografada em condições iguais ao texto.

As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. O número de ordem deve constar do texto e serão no máximo de 30 para os artigos originais e revisões e 12 para os casos clínicos. Nas referências das revistas (a), capítulos de livros editadas por outros autores (b), ou livros escritos e editados pelos mesmos autores (c) devem constar.

a) Revistas: relação de todos os autores, excepto se ultrapassar seis nomes. Então constarão os três primeiros nomes seguido de et al. O(s) nome(s) do(s) autor(es) devem ser em maiúsculas (ver exemplo), título do artigo, nome da revista (utilizar as abreviaturas do Index Medicus), ano, volume e páginas, Ex.: KLEIN LW, RICHARD AD, HOLT J, SMITH H, GORLIN R, TEICHHOLZ LE: Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation. J Am Coll Cardiol 1983;1:421-6

As abreviaturas utilizadas para designar as Revistas e Jornais mais comumente citados encontram-se no apêndice das normas de para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. São omitidos nessas citações os artigos definidos e indefinidos e ainda as conjunções. Se se tratar de um resumo apresentado

durante uma Reunião Científica e publicado apenas sob a forma de *abstract* deve constar tal facto sob a forma de *abst.*

b) Capítulos em Livros: Nome(s) e inicial(ais) do(s) autor(es) do capítulo ou da contribuição citados. Título e número de capítulo ou contribuição. Nome e iniciais dos editores médicos, título do livro, cidade e nome da casa editora, ano de publicação, primeira e última páginas do capítulo: Ex.: SCHIEBLER GL, VAN MIEROP LHS, KROVETZ LJ: Diseases of the tricuspid valve. In: Moss Aj, Adams F, eds. Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Baltimore. Williams & Wilkins 1968;134-9

c) Livros: Nome(s) e inicial(ais) do(s) autor(es). Título do livro. Cidade e nome da casa editora, ano da publicação, página. Ex.: BERNE E: Principles of Group Treatment. New York: Oxford University Press 1966;26.

LEGENDAS

As legendas das figuras devem ser dactilografadas a duplo espaço em folhas separadas, numeradas em sequência depois da última página da bibliografia. Devem ser o mais concisas possível. As abreviaturas utilizadas nas figuras são explicadas seguindo a ordem alfabética. As figuras são numeradas com algarismos árabes pela ordem em que aparecem no texto.

FIGURAS

Todas as figuras serão enviadas em quadruplicado, indicando no dorso, de preferência a lápis, o número da figura, as iniciais do primeiro autor, duas ou três palavras significativas do título, e qual a parte superior e inferior da figura.

O total de figuras e quadros não deve ultrapassar os oito para os artigos originais e os cinco para os casos clínicos e revisões. As figuras ou quadros coloridos, ou os que ultrapassem os números atrás referidos, serão publicados a expensas dos autores.

As letras ou símbolos das figuras não podem ser manuscritos. De preferência utilizar letras decalcadas. Devem ter tamanho que permita uma eventual redução da figura sem se tornarem ilegíveis. Os esquemas, curvas, gráficos, etc., devem ser executados a tinta-da-china ou por decalque.

Além dos originais, devem ser enviadas três cópias fotográficas em papel brilhante e bem contrastadas com as dimensões 10 a 12x16 a 18 cm preferenciais, jamais excedendo 20x25 cm.

Os registos gráficos devem ser a preto em fundo bran-

co, reduzidos à largura de uma coluna (72 mm) e devem conter no interior da figura as indicações necessárias a sua interpretação. Os detalhes comentados no texto ou na legenda devem ser visíveis, sem possibilidade de equívoco, prevendo uma eventual redução.

Os autores que dispõem de material informático poderão enviar as figuras, do artigo aceite para publicação, em CD no programa photoshop ou jpeg com 300 dpi's.

QUADROS

Devem assinalar-se no texto os locais onde os quadros devem ser inseridos. Cada quadro constará de uma folha separada. Serão dactilografados a espaço duplo. Terão um título informativo na parte superior e serão numerados com algarismos romanos pela ordem de aparição no texto. Na parte inferior colocar-se-á a explicação das abreviaturas utilizadas. Deve evitar-se as linhas de separação verticais e limitar a utilização das horizontais aos títulos e subtítulos.

MODIFICAÇÕES E REVISÕES

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.

As provas tipográficas serão enviadas ao(s) autor(es), contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.

No entanto, a Direcção da ACTA MÉDICA PORTUGUESA solicita ao(s) autor(es), que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis, a contar do carimbo dos CTT.

O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

CARTAS AO DIRECTOR

As cartas ao director devem constituir um comentário crítico de um artigo da revista, não podendo exceder as 300 palavras e um máximo de seis referências. As respostas dos autores devem ter as mesmas características.

NORMAS PARA O REGISTO EM SUPORTE INFORMÁTICO

A ACTA MÉDICA PORTUGUESA, solicita que o texto final do artigo aceite para publicação, seja acompanhado de uma disquete ou em CD-ROM, indicando o programa e tipo de computador utilizado.

APÊNDICE I – ABREVIATURAS VULGARMENTE UTILIZADAS

Quadro I - Unidades de medida e termos estatísticos

Termo	Abreviatura ou símbolo
<i>Unidades de medida</i>	
ampere	A
ano	a
angstrom	Å
barn	b
candela	cd
centímetro quadrado	cm ²
coulomb	C
curie	Ci
desintegração por minuto	dpm
desintegração por segundo	dps
eléctron Volt	eV
equivalente	Eq
farad	F
gauss	G
grama	g
graus Celsius	°C
henry	H
hertz	Hz
joule	J
hora	h
kelvin	K
litro	l ou L
metro	m
minuto	min
molar	M
mole	mol
newton	N
normal (concentração)	N
ohm	Ω
osmol	osmol
pascal	Pa
quilograma	kg
toques por minuto	cpm
toques por segundo	cps
unidade internacional	UI
segundo	s
semana	sem
volt	V
vóltas por minuto	rpm
watts	W
<i>Termos estatísticos</i>	
coeficiente de correlação	r
erro padrão da média	EPM
média	x
não significativo	NS
número de observações	n
probabilidade	p
razão de variância	F
teste t de Student	t teste
desvio padrão	DP

Quadro II – Factores de combinação

Nome e factor	Símbolo
tera - (10 ¹²)	T
giga - (10 ⁹)	G
mega - (10 ⁶)	M
quilo - (10 ³)	k
hecto - (10 ²)	h
deca - (10 ¹)	da
deci - (10 ⁻¹)	d
centi- (10 ⁻²)	c
mili - (10 ⁻³)	m
micro- (10 ⁻⁶)	μ
nano - (10 ⁻⁹)	n
pico- (10 ⁻¹²)	p
femto - (10 ⁻¹⁵)	f
ato - (10 ⁻¹⁸)	a

NORMAS PARA A APRESENTAÇÃO DE MANUSCRITOS

Quadro III – Outras abreviaturas usuais

Termo	Abreviatura ou símbolo
ácido desoxirribonucleico	DNA
adenosinafosfatase	ADPase
adenosinadifosfato	ADP
adenosinarnonofosfato (ácido adenilico)	AMP
adenosinatrifosfatase	ATPase
adenosinatrifosfato	ATP
adrenocorticotrofina	ACTH
atmosfera	atm
bacilo de Calmette-Guérin	BCG
coenzima A	coA
constante de Michaelis	K m
cromatografia gás-líquido	CGL
diidroxifeniletilarnina	doparnina
electrocardiograma	ECG
electroencefalograma	EEG
etil	Et
etilenadiaminatetracetato	EDTA
guanosinamonofosfato (ácido guanilico)	GMP
hemoglobina	Hb
logaritmo (de base 10) log	
logaritmo natural	ln
logaritmo negativo da concentração hidrogeniónica	pH
metabolismo basal (por cento)	MB
metil	Me
peso	p
peso por peso	p/p
peso por volume	p/vol
por	/
por cento	%
pressão parcial de CO ²	PCO ²
pressão parcial de O ²	PO ²
quociente respiratório	QR
radiação (ionizante, dose absorvida)	rad
sistema nervoso central	SNC
temperatura corporal, pressão e saturação	TCPS
temperatura e pressão padrões	T P P
ultravioleta	uv
volume	vol
volume por volume	vol/vol
virus entéricos citopatogénicos humanos órfãos	ECHO

**ABREVIATURAS DOS NOMES DAS REVISTAS
CITADAS MAIS FREQUENTEMENTE**

Acta Medica Scandinavica	Acta Med Scand
Acta Médica Portuguesa	Act Med Port
American Family Physician	Am Fam Physician
American Heart Journal	Am Hearth J
American Journal of Cardiology	Am J Cardiol
American Journal of Clinical Nutrition	Am J Clin Nutr
American Journal of Clinical Pathology	Am J Clin Pathol
American Journal of Digestive Diseases	Am Dig Dis
American Journal of Diseases of Children	Am J Dis Child
American Journal of Human Genetics	Am J Hum Genet
American Journal of the Medical Sciences	Am J Med Sci
American Journal of Medicine	Am J Med
American Journal of Obstetrics and Gynecology	Am J Obstet Gynecol
American Journal of Ophthalmology	Am J Ophthalmol
American Journal of Pathology	Am J Pathol
American Journal of Physical Medicine	Am J Phys Med
American Journal of Physiology	Am J Physiol
American Journal of Psychiatry	Am J Psychiatry
American Journal of Public Health	Am J Public Health
AJR; American Journal of Roentgenology	AJR
American Journal of Surgery	Am J Surg
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	Am J Trop Med Hyg
American Review of Respiratory Disease	Aro Rev Respir Dis
Anaesthesia	Anaesthesia
Anesthesiology	Anesthesiology
Annals of Allergy	Ann Allergy
Annals of Internal Medicine	Ann Intern Med
Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology	Ann Otol Rhinol Laryngol
Annals of Surgery	Ann Surg
Annals of Thoracic Surgery	Ann Thorac Surg
Archives of Dermatology	Arch Dermatol
Archives of Environmental Health	Arch Environ Health
Archives of General Psychiatry	Arch Gen Psychiatry
Archives of Internal Medicine	Arch Intern Med
Archives of Neurology	Arch Neurol
Archives of Ophthalmology	Arch Ophthalmol
Archives of Otolaryngology	Arch Otolaryngol
Archives of Pathology and Laboratory Medicine	Arch Pathol Lab Med
Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	Arch Phys Med Rehabil
Archives of Surgery	Arch Surg
Arthritis and Rheumatism	Arthritis Rheum
Blood; Journal of Hematology	Blood
Brain; Journal of Neurology	Brain
British Heart Journal	Br Hearth J
British Journal of Obstetrics and Gynaecology	Br J Obstet Gynaecol
British Journal of Radiology	Br J Radiol
British Journal of Surgery	Br J Surg
British Medical Journal	Br Med J
Canadian Journal of Public Health	Can J Public Health
Canadian Medical Association Journal	Can Med Assoc J
Cancer	Cancer
Chest	Chest
Circulation; Journal of the American Heart Association	Circulation
Circulation Research	Circ Res
Clinical Pediatrics	Clin Pediatr (Phila)
Clinical Pharmacology and Therapeutics	Clin Pharmacol Ther
Clinical Science and Molecular Medicine	Clin Sci Mol Med
Clinical Toxicology	Clin Toxicol
Diabetes	Diabetes
DM; Disease-a-Month	DM

**NORMAS PARA A APRESENTAÇÃO
DE MANUSCRITOS**

Endocrinology	Endocrinology
Gastroenterology	Gastroenterology
Geriatrics	Geriatrics
Gut	Gut
Human Pathology	Hum Pathol
Investigative Radiology	Invest Radiol
JAMA; Journal of the American Medical Association	JAMA
Journal of Allergy and Clinical Immunology	J Allergy Clin Immunol
Journal of Applied Physiology	J Appl Physiol
Journal of Biological Chemistry	J Biol Chem
Journal of Bone and Joint Surgery; American Volume	J Bone Joint Surg (Am)
Journal of Bone and Joint Surgery; British Volume	J Bone Joint Surg (Br) Journal
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	J Clin Endocrinol Metab
Journal of Clinical Investigation	J Clin Invest
Journal of Clinical Pathology	J Clin Pathol
Journal of Experimental Medicine	J Exp Med
Journal of Gerontology	J Gerontol
Journal of Immunology	J Immunol
Journal of Infectious Diseases	J Infect Dis
Journal of Investigative Dermatology	J Invest Dermatol
Journal of Laboratory and Clinical Medicine	J Lab Clin Med
Journal of Laryngology and Otolaryngology	J Laryngol Otol
Journal of Medical Education	J Med Educ
Journal of Nervous and Mental Disease	J Nerv Ment Dis
Journal of Neurosurgery	J Neurosurg
Journal of Pathology	J Pathol
Journal of Pediatrics	J Pediatr
Journal of Physiology	J Physiol
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	J Thorac Cardiovasc Surg
Journal of Trauma	J Trauma
Journal of Urology	J Urol
Lancet	Lancet
Medical Clinics of North America	Med Clin North Am
Medical Letter on Drugs and Therapeutics	Med Lett Drugs Ther
Medicine (Baltimore)	Medicine (Baltimore)
New England Journal of Medicine	N Engl J Med - (NEJM)
Obstetrics and Gynecology	Obstet Gynecol
Pediatric Clinics of North America	Pediatr Clin North Am
Pediatrics	Pediatrics
Physiological Reviews	Physiol Rev
Plastic and Reconstructive Surgery	Plast Reconstr Surg
Postgraduate Medicine	Postgrad Med
Progress in Cardiovascular Diseases	Progr Cardiovasc Dis Public
Health Reports	Public Health Rep
Radiology	Radiology
Rheumatology and Rehabilitation	Rheumatol Rehabil
Seminars in Roentgenology	Semin Roentgenol
Surgery	Surgery
Surgical Gynecology and Obstetrics	Surg Gynecol Obstet