

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E  
PARASITÁRIAS**

**CLARICE SOUZA PINTO**

**AIDS EM MATO GROSSO DO SUL, 1985-2012: A HISTÓRIA CONTADA PELA  
EPIDEMIOLOGIA**

**CAMPO GRANDE  
2016**

**CLARICE SOUZA PINTO**

**AIDS EM MATO GROSSO DO SUL, 1985-2012: A HISTÓRIA CONTADA PELA  
EPIDEMIOLOGIA**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Rita Coimbra Motta de Castro.

**CAMPO GRANDE  
2016**

# FOLHA DE APROVAÇÃO



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Coordenadoria de Pós-Graduação (CPG/PROPP)



## Ação de Defesa de Tese Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias Doutorado

Aos vinte e oito dias do mês de março do ano de dois mil e dezesseis, às catorze horas, no Anfiteatro II, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Ana Rita Coimbra Motta de Castro (UFMS), Mauricio Antonio Pompilio (UFMS), Anamaria Mello Miranda Paniago (UFMS), Marcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro (SMS) e Julio Henrique Rosa Croda (UFGD), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: **CLARICE SOUZA PINTO**, CPF 48901504120, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**AIDS EM MATO GROSSO DO SUL, 1985-2012: A HISTÓRIA CONTADA PELA EPIDEMIOLOGIA**" e orientação de Ana Rita Coimbra Motta de Castro. A presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, a presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu Parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR	ASSINATURA	AVALIAÇÃO
Dra. Ana Rita Coimbra Motta de Castro		aprovada
Dr. Mauricio Antonio Pompilio		aprovada
Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago		aprovada
Dra. Marcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro		aprovada
Dr. Julio Henrique Rosa Croda		APROVADA
Dra. Maria Elizabeth Moraes Cavalheiros Dorval (Suplente)		

### RESULTADO FINAL:

Aprovação  Aprovação com revisão  Reprovação

### OBSERVAÇÕES:

---

---

---

---

---

Nada mais havendo a ser tratado, a Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluna

UFMS - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
CONFERE COM O ORIGINAL  
28/03/2016  
  
Terenice Nascimento  
Matricula Slape: 0433738  
PRGDI/FAMEQ/UFMS

## DEDICATÓRIA

Às Pessoas Vivendo com HIV/Aids em Mato Grosso do Sul e  
aos meus netos, Nicolas, Nina, Arhur e Davi.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me manter firme frente às adversidades e por ter colocado no meu caminho, pessoas que me apoiaram e colaboraram na consecução deste trabalho.

A professora Dra. Ana Rita Coimbra Motta de Castro que aceitou me orientar e me guiar em mais este desafio, me apoiando para alcançar o que sempre foi um grande objetivo na minha vida. Seu conhecimento e a nobreza da partilha fazem dela, além de uma profissional de excelência, um ser humano especial.

Aos professores do PPGDIP pelas valiosas contribuições e auxílio nesta caminhada e, em especial ao Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha que me indicou o caminho e me ajudou a contornar as pedras que muitas vezes estavam à frente.

Aos colegas da Secretaria de Estado de Saúde - Danielle, Jakeline, e Suellen pela inestimável ajuda no acesso ao banco de dados. A Bernardete Lewandowsky pela liberação e apoio. Vocês foram fundamentais para que esta tese se materializasse.

Às colegas do Lacen, Ana Olivia e Roberta pela ajuda na busca incansável pelos resultados de exames.

Aos colegas de trabalho do Hospital São Julião, Hospital Nosso Lar e da Inspetoria Imaculada Auxiliadora pelo apoio e entendimento da minha sempre inexplicável correria.

À Vanessa Gubert de Matos, pela sua disponibilidade em revisar, sugerir e apoiar quando a luz não estava visível no fundo do túnel.

À Irmã Silvia, esta pessoa ímpar que, ao longo destes 25 anos de trabalho ao seu lado, sempre apoiou e acreditou na minha capacidade de superar limites.

Aos meus pais, José Luiz e Nelcinda (in memoriam), que com a simplicidade das suas vidas, me transmitiram valores, ética e sabedoria e o interesse pelo aprendizado do significado das palavras.

À minha família, meu marido João Arnaldo, meus genros, Paulo Sergio, José Francisco e Matheus, minhas filhas Shayanna, Jessika, Ravella, enteado Pablo e nora Cleise, pela confiança e apoio durante estes 04 anos de ausências e compromissos.

“O período de maior ganho em conhecimento e experiência é o período mais difícil da vida de alguém”

(Dalai Lama)

## RESUMO

A infecção pelo HIV-1 continua sendo um importante problema de saúde pública cuja ocorrência, nas diferentes partes do mundo, se configura como epidemias regionais com características e determinantes próprios. O objetivo do presente estudo foi descrever os aspectos epidemiológicos, moleculares e clínicos da infecção pelo HIV-1 ao longo dos 28 anos de epidemia em Mato Grosso do Sul (MS). Estudos epidemiológicos descritivos, de série temporal, foram conduzidos utilizando dados secundários agrupados por períodos de acordo com o ano de diagnóstico de Aids. Foram utilizados dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) que compreende todos os casos notificados de Aids em adultos, maiores de 13 anos, de 1985 a 2012, bem como dados secundários do Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen-MS) do período de 2008 a 2012. No primeiro estudo, a análise dos coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade específica, de acordo com o período de diagnóstico e o sexo dos pacientes, demonstrou que a epidemia da Aids ao longo dos 28 anos, é predominantemente masculina, com a ocorrência de feminização apenas nos primeiros 14 anos da epidemia. Foram observadas diferenças significativas na taxa de mortalidade específica de acordo com o sexo, mostrando diminuição da mesma entre os homens e estabilidade entre as mulheres, com razão de chance de sobrevida (OR) 1,3 vezes maior nas mulheres. Não foi encontrada diferença significativa entre sexo e a taxa de letalidade por Aids. No segundo estudo, a análise apontou aumento significativo na sobrevida no período período mais recente. A probabilidade de sobrevida, estimada em 10 anos após o diagnóstico, foi menor para pacientes do interior do Estado do que para os residentes da capital (20% vs. 35%;  $p < 0,01$ ). Observou-se também que ter tido diagnóstico no período de 2006 a 2012 (HR 0,62 CI 95%: 0,54-0,71;  $p < 0,01$ ) constituiu-se em fator protetor para o risco de óbito. Ter apresentado doença oportunista na ocasião da notificação (HR 2,48 CI 95%: 2,03-3,25;  $p > 0,01$ ), residir no interior do estado (HR 1,41 CI 95%: 1,27-1,56;  $p > 0,01$ ) ser do sexo masculino (HR 1,21 CI 95%: 1,10-1,33;  $p > 0,01$ ), ser heterossexual com relação sexual com parceiro de risco (HR 1,51 IC 95%: 1,26-1,80;  $p > 0,001$ ) e uso de drogas injetáveis (HR 1,41 CI 95%: 1,16-1,72;  $p > 0,01$ ) foram preditores associados ao maior risco de óbito. No terceiro estudo, observou-se a circulação dos subtipos B, C, F1 e G em MS, com predomínio do subtipo B do HIV-1 no período de 1985 a 1998 (85,4%) quanto no período de 1999 a 2012 (85,3%). Apesar do aumento da frequência do HIV-1 subtipo C em 73%, não foi encontrada diferença significativa entre os períodos estudados. A análise univariada demonstrou que ter idade entre 25 a 45 anos ( $p = 0,004$ ) e ser do sexo masculino ( $p = 0,04$ ) foi associado ao subtipo B do HIV-1. Achados relacionados à resistência do HIV-1 aos antirretrovirais (ARV) demonstrou que 30,8% dos pacientes submetidos à genotipagem eram resistentes às três classes de ARV. Portanto, o conhecimento dos aspectos epidemiológicos da Aids em Mato Grosso do Sul são indicadores importantes para o delineamento das políticas públicas e estratégias de enfrentamento de uma epidemia ainda em ascensão no estado de Mato Grosso do Sul.

**Palavras-chave:** Aids, Mortalidade, Sexo, Sobrevida, Subtipos, Resistência.

## ABSTRACT

The HIV-1 remains a major public health problem whose way of occurrence in different parts of the world is portrayed as regional epidemics with specific characteristics and determinants. The aim of this study was to describe the epidemiological, molecular and clinical aspects of HIV-1 over the 28 years of the epidemic in Mato Grosso do Sul (MS). Descriptive epidemiological time series studies were conducted using secondary data grouped by periods according to the year of AIDS diagnosis. Secondary data were also collected from the Notifiable Diseases Information System (Sinan), comprising all cases of AIDS reported in adults over 13 years from 1985 to 2012 and from the Public Health Central Laboratory (Lacen) for the period 2008 - 2012. In the first study, the analysis of incidence, mortality and specific lethality, according to the patients' period of diagnosis and gender showed that, over the 28 years, the AIDS epidemic predominantly affected male, and that the "feminization" occurred only in the first 14 years of the epidemic. Significant differences were observed in specific mortality rates according to gender, showing decrease among males and stability among females, with an odds ratio of survival (OR) 1.3 times higher in the latter. No significant difference between gender and specific lethality was seen. In the second study, the analysis showed significant increase in survival in the post-HAART period, with a tendency towards stability and a slight decrease in the most recent period. The probability of survival, estimated at 10 years after diagnosis, was lower for patients living in the interior of the state (20%) than for capital residents (20% vs. 35%;  $p < 0.01$ ). It was also observed, as a protective factor for the risk of death, the fact of being diagnosed in the 2006-2012 period (HR 0.62 95% CI: 0.54 to 0.71;  $p < 0.01$ ).

Predictors associated with increased risk of death were seen, namely: having presented opportunistic disease at the time of notification (2:48 HR 95% CI: 2:03 to 3:25;  $p < 0.01$ ); residing in the interior (HR 1:41 95% CI: 1:27 to 1:56;  $p < 0.01$ ); being male (HR 1.21 95% CI: 1:10-1:33;  $p < 0.01$ ); being heterosexual and having sexual intercourse with risk partners (HR 1.51 95% CI: 1:26-1:80;  $p < 0.01$ ); and using injecting drugs (HR 1.41 95% CI: 1:16-1:72;  $p < 0.01$ ). In the third study, the circulation of subtypes B, C, F1 and G in MS was observed, with a predominance of HIV-1 subtype B, detected in 85.4% and 85.3% of cases diagnosed in the periods 1985-1998 and 1999-2012, respectively. Despite the increase in HIV-1 subtype C rate at 73%, no significant difference was seen between the study periods. Univariate analysis showed that age between 25-45 years ( $p = 0.004$ ) and male gender ( $p = 0.04$ ) were associated with subtype B HIV-1. Findings related to the resistance of HIV-1 to antiretrovirals (ARV) showed that 30.8% of patients who underwent genotyping were resistant to three classes of these drugs. Therefore, knowing the epidemiological aspects of AIDS in Mato Grosso do Sul is an important tool for designing public policies and management strategies for an epidemic still on the rise in the state.

**Keywords:** AIDS, mortality, gender, survival, subtypes, resistance.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	–do inglês – <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ARV	–Antirretroviral.
AZT	–Medicamento antirretroviral Azidotimidina ou Zidovudina (ZDV).
CD4	–do inglês - <i>Cluster of differentiation 4/cluster of designation 4</i>
CDC	–do inglês - <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CRF	–do ingles – <i>Circulating Recombinant Form</i>
CTA	–Centros de Testagem e Aconselhamento.
DNA	–do inglês – <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EIA	–do ingles – <i>Enzyme Immuno Assay</i>
ELISA	–do inglês - <i>Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FDA	–do inglês - <i>Food and Drug Administration</i>
HAART	–do inglês – <i>Higher activity antirretroviral therapy</i>
HIV	–do inglês - <i>Human Immunodeficiency Virus.</i>
HSH	–Homens que fazem sexo com homens
HTLV	–do inglês – <i>Human T-cell Lymph Virus</i>
IB	–Imunoblot
IE	–Ensaio Imunoenzimático
IBE	–Imunoblot Rápido
IF	–Inibidor de fusão
IFI	–Imunofluorescência Indireta
IP	–Inibidor de Protease
INTR	–Inibidornucleosídeo da transcriptase reversa
INNTR	– Inibidornão-nucleosídeo da transcriptase reversa
LIA	–do inglês – <i>Line Immuno Assay</i>
MDR	–Multi Droga Resistência
NAT	–do Inglês – <i>Nucleic Acid Tests</i>
ODM	–Objetivos de Desenvolvimento do Milenio
ONU	–Organização das Nações Unidas
PVHA	–Pessoa Vivendo com HIV/Aids
PeP	–Profilaxia Pós-exposição
PrEP	–Profilaxia Pre-exposição
RNA	–do inglês - <i>Ribonucleic Acid</i>
SAE	–Serviço de Assistência Especializada
SIM	–Sistema de Informações sobre Mortalidade
Sinan	–Sistema de Informação de Agravos de Notificação.
SUS	–Sistema Único de Saúde
TARV	–Terapia antirretroviral
TR	–Transcriptase Reversa
UBS	–Unidade Básica de Saúde
UDI	–Usuário de drogas injetáveis
UF	–Unidade Federada
UNAIDS	–do inglês - <i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
WB	–Western Blot
WHO	–do inglês - <i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1</b>	<b>O início de uma pandemia</b> .....	<b>11</b>
<b>2.2</b>	<b>O agente causador</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Transmissão do HIV</b> .....	<b>22</b>
<b>2.4</b>	<b>Diagnóstico da Infecção pelo HIV</b> .....	<b>24</b>
<b>2.5</b>	<b>História Natural da Aids</b> .....	<b>26</b>
<b>2.6</b>	<b>Epidemiologia da Aids</b> .....	<b>28</b>
<b>2.7</b>	<b>O enfrentamento da Aids 30 anos depois</b> .....	<b>36</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>45</b>
<b>3.1</b>	<b>Geral</b> .....	<b>45</b>
<b>3.2</b>	<b>Específicos</b> .....	<b>45</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>46</b>
<b>4.1</b>	<b>Artigo 1</b> .....	<b>47</b>
<b>4.2</b>	<b>Artigo 2</b> .....	<b>51</b>
<b>4.3</b>	<b>Artigo 3</b> .....	<b>61</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES</b> .....	<b>71</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>73</b>
	<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b> .....	<b>89</b>
	<b>ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2</b> .....	<b>91</b>
	<b>ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 3</b> .....	<b>92</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus HIV-1, desde seu aparecimento em 1981 nos Estados Unidos, tem assumido características pandêmicas e desafiado os serviços de saúde quanto ao seu enfrentamento. Ainda hoje, esta infecção constitui um problema global de saúde pública com impacto social, econômico e demográfico.

Estima-se que, mundialmente, existam 36,9 milhões de pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA), 47,1% são mulheres, 45,8 % homens e 7,0% menores de 15 anos e com um total de 2 milhões de novas infecções no decorrer do ano de 2014.

No Brasil, existem 734.000 pessoas com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids). Este contingente populacional demanda em atendimentos especializados, em ações de prevenção, controle e vigilância epidemiológica, além da necessidade de aporte medicamentoso.

As transformações no perfil epidemiológico da epidemia no Brasil e nos 27 estados da federação, embora com dinâmicas regionais e populacionais distintas devido à extensão geográfica e as peculiaridades regionais, devem-se, sobretudo, à difusão geográfica da doença para os municípios de médio e pequeno porte do País e ao aumento da transmissão heterossexual. Mato Grosso do Sul faz parte da região Centro-Oeste do país e apresenta a 8ª maior taxa de detecção de Aids entre os 27 estados que compõe a federação.

Considerando que a Aids é hoje uma doença crônica, com longo período de latência, com transmissão sobretudo sexual, que ainda não tem vacina eficaz e nem cura, o avanço da Aids representa um risco real para a população, que está inserida em uma epidemia ainda crescente e com mudanças no padrão epidemiológico.

Neste contexto, o conhecimento dos aspectos epidemiológicos, moleculares e clínicos dos casos de Aids em adultos no Mato Grosso do Sul ao longo de 28 anos de epidemia, será importante para o planejamento de políticas de prevenção, controle e assistência, uma vez que, o crescimento constante da epidemia altera o padrão epidemiológico dos expostos e dos vírus circulantes, revelando uma epidemia de múltiplas dimensões e em constante transformação.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 O início de uma pandemia

A infecção pelo HIV-1 constitui um importante problema de saúde pública cuja forma de ocorrência, nas diferentes partes do mundo, configura-se como epidemias regionais com características e determinantes próprios (PARKER; CAMARGO, 2000).

Os primeiros casos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), foram descritos nos Estados Unidos da América em 1981 (GOTTLIEB *et al.*, 1981). Entre 1979 e 1981 foram diagnosticados onze casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em jovens homossexuais masculinos e em usuários de drogas como a primeira manifestação de disfunção da imunidade celular (MASUR *et al.*, 1981).

Praticamente ao mesmo tempo, 26 casos de Sarcoma de *Kaposi* foram diagnosticados na Califórnia e em Nova York (PETERMAN, DROTMAN, CURRAN, 1985).

Concomitantemente surgia uma série de teorias que tentavam explicar a possível causa destas infecções oportunistas e cânceres que acometiam jovens homossexuais, como infecção pelo citomegalovírus, uso de nitrito de amilo ou nitrato butil'poppers' e sobrecarga imunológica (GOTTLIEB *et al.*, 1981; GOEDERT *et al.*; 1982). Embora nessa ocasião ainda não se soubesse a causa, publicações já apontavam para “disfunção da imunidade celular relacionada a uma exposição comum” e “uma patologia adquirida por contato sexual” (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2001).

O vínculo que foi epidemiologicamente estabelecido da doença com a homossexualidade masculina levou, tanto a comunidade científica quanto a população em geral, a um equívoco de avaliação sobre as formas de transmissão, então atribuídas a determinados comportamentos frequentes nesta população. Isto contribuiu, em parte, para possibilitar a difusão da Aids para outros segmentos da sociedade. Nessa ocasião, o Centro para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) passou a utilizar a expressão “grupos de risco” para designar o conjunto de pessoas “mais expostas à infecção”.

Enquanto os pesquisadores se dedicavam a descobrir mais sobre a doença, os casos aumentavam em grande velocidade e, em um breve espaço de tempo, a doença passou a acometer usuários de drogas injetáveis (UDI) e hemofílicos (DAVIS *et al.*, 1983; POON *et al.*, 1983). Em 1982, a ocorrência de 03 casos de Aids em homens hemofílicos chamaram atenção para mais uma possível via de transmissão do HIV (LEDERMAN, 2010). Ainda em 1982, a doença apareceu, pela primeira vez no Haiti, também acometendo hemofílicos (EHRENKRANZ *et al.*, 1982).

Estudos epidemiológicos subsequentes mostraram que o agente infeccioso desta síndrome era transmitido também durante as relações sexuais (HARRIS *et al.*, 1983), possibilitando assim a heterossexualização da epidemia (RAMOS 1992).

Os primeiros casos foram descritos nos Estados Unidos da América ainda sem o conhecimento do agente etiológico (FRIEDMAN-KIEN *et al.*, 1981; GOTTLIEB *et al.*, 1981). A partir daí, iniciava-se a busca pelo agente etiológico, o que aconteceu em 1984 (MONTAGNIER *et al.*, 1984) e pelos testes laboratoriais para diagnóstico da infecção.

Com a disseminação da infecção pelo mundo, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1986-1987, na tentativa de definir padrões epidemiológicos básicos para a pandemia, propôs os padrões I, II e III, que categorizava a epidemia, numa tentativa de explicar as diferenças do HIV/Aids no mundo (RAMOS, 1991).

Este modelo epidemiológico, dividido em padrões I, II e III desconsiderou padrões sócio-econômicos e culturais, o que repercutiu negativamente nas estratégias de enfrentamento adotadas.

A nova geografia da Aids (MANN, 1992) trouxe a divisão em áreas geográficas por afinidades (AGA). A divisão por áreas considerou o aspecto epidemiológico, o nível de resposta à epidemia, bem como os aspectos sociais.

Esta divisão estabeleceu a separação do mundo em 10 (dez) áreas geográficas de afinidade: 1-América do Norte; 2-Oeste Europeu; 3-Oceania; 4-America Latina; 5-África Subsaariana; 6-Caribe; 7-Leste Europeu; 8-Sul e Sudeste Mediterrâneo; 9-Nordeste Asiático; 10-Sudoeste Asiático.

O uso do conceito de AGA também teve a vantagens e desvantagens. A maior desvantagem é que esse enfoque não contemplou as diferenças internas e

entre países. Nas vantagens, a maior delas foi a possibilidade de desenvolver comparações em grande escala, identificando importantes e amplas tendências, conferindo um padrão global à epidemia. Essa distribuição é a que persiste até hoje para as análises da epidemia.

Em meados de 2009, o crescimento global da epidemia no mundo mostrava-se estabilizada, embora ainda houvesse locais com epidemia em ascensão (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2010).

No Brasil, a Aids foi primeiramente descrita em 1982, em São Paulo, com o diagnóstico da doença entre homens homossexuais. Era conhecida como “doença dos 5 H” – homossexuais, hemofílicos, haitianos, heroinômanos (usuários de heroína injetável) e *hookers* (profissionais do sexo em inglês). Em 1984, em São Paulo, surgiu o primeiro Programa de DST/Aids no Brasil. Dois anos mais tarde, em 1986 era criado o Programa Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde brasileiro. A epidemia se expandia no Brasil e as pesquisas tinham destaque no cenário da saúde pública, tanto que em 1987, pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz, isolaram o vírus HIV-1 pela primeira vez na América Latina (GALVÃO-CASTRO *et al.*, 1987).

## **2.2 O agente causador**

### 2.2.1 Histórico

A doença rapidamente se espalhava pelo mundo e as pesquisas laboratoriais se intensificavam buscando a descoberta do agente etiológico, que permitiria a melhor compreensão da dinâmica da epidemia.

Nas linhas de pesquisa para a descoberta do agente causador da Aids, dois pesquisadores destacaram-se, Robert Gallo do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e Luc Montagnier do Instituto Pasteur em Paris.

A equipe de Luc Montagnier, que estudava retrovírus associados a câncer em humanos, isolou o referido retrovírus a partir do linfonodo de um paciente com linfadenopatia persistente, no qual foram detectados traços da enzima transcriptasereversapresentes na cultura de linfócitos T. Inicialmente, Montagnier denominou este vírus de Vírus Associado à Linfadenopatia (LAV), (MONTAGNIER *et al.*, 1984).

Quase que, simultaneamente, os estudos desenvolvidos por Gallo, levantavam a hipótese que aquela enfermidade seria causada por um retrovírus da família do HTLV (Vírus Linfotrópico de Células T Humanas). O agente foi isolado e denominado de HTLV-III (GALLO; WONG-STALL, 1985). Este mesmo grupo continuou estudando o HTLV-III, buscando a sua detecção em populações de risco além dos homens homossexuais (SALUHUNDIN *et al.*, 1985).

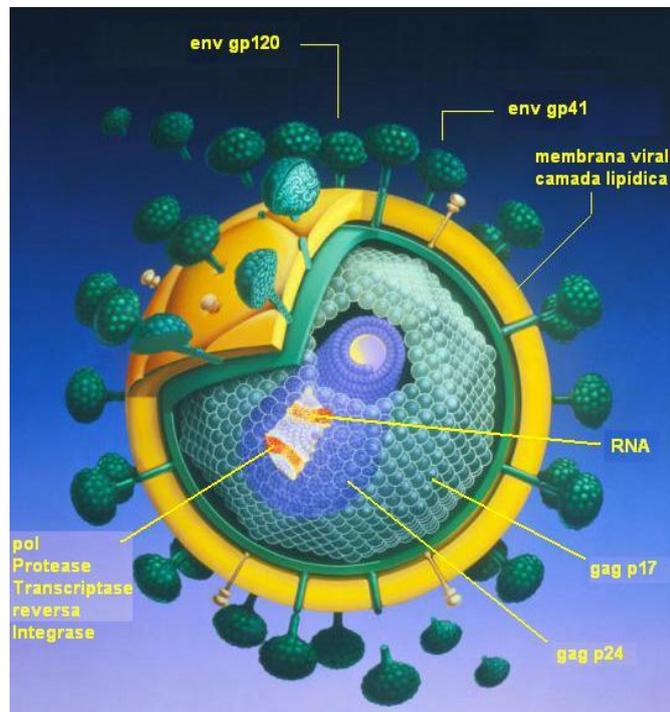
Em 1986, dois tipos de vírus foram descritos e diferenciados no oeste da África, com características morfológicas e estruturais semelhantes, no entanto diferindo entre si, em torno de 55% na sua sequência nucleotídica. Ambos foram tidos como os agentes causadores da Aids, na época conhecidos como LAV/HTLV-III (CLAVEL *et al.*, 1986).

Depois de algum tempo, a comunidade científica entendeu que os grupos de pesquisa, francês e americano, haviam descrito o mesmo vírus. Em maio de 1986, o vírus passou a ser chamado de HIV-1 (BARRE-SINOUSI *et al.*, 1983; GALLO, 2002; MONTAGNIER, 2002).

### 2.2.2 O vírus da imunodeficiência humana (HIV)

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), pertence à família Retroviridae, subfamília *Lentivirinae*, gênero *Lentivírus*. Sua partícula viral (Figura 1) apresenta-se esférica, composta por capsídeo viral, nucleocapsídeo proteico, duas fitas simples de RNA genômico, de polaridade positiva, com, aproximadamente 9,7 Kb. O capsídeo é formado por uma proteína matriz (p7) que reveste a superfície interna da membrana viral e pela proteína p24 localizada no centro do vírus. As proteínas p7 (nucleocapsídeo) estão condensadas ao genoma viral. O capsídeo também contém três enzimas essenciais denominadas protease (PR), integrase (IN) e transcriptase reversa (TR), esta última é responsável pela transcrição do RNA genômico em DNA de dupla fita, sendo esta capacidade considerada como “marca” dos retrovírus. O envelope viral é constituído por membrana lipídica derivada da célula hospedeira e das glicoproteínas de superfície (gp120) ancoradas ao envelope através de interações com a proteína transmembranosa (gp 41), responsáveis pelos processos de ligação e fusão do vírus às células alvo (BARRE-SINOUSI, 1996).

Figura 1 – Estrutura do HIV



Fonte: adaptado de <http://www.vicolab.com/>

O genoma dos Lentivírus possui como característica comum a presença de três genes estruturais, *gag*, *pol*, *env*. O gene *gag* é responsável pela codificação das proteínas do capsídeo viral, o gene *pol*, pelas enzimas envolvidas no ciclo de replicação e o gene *env*, pelas proteínas do envelope viral. Ainda, os Lentivírus possuem, além dos genes estruturais descritos, genes adicionais regulatórios (*tat* e *rev*) e acessórios (*vpr*, *vpu*, *vif* e *nef*) (SUCUPIRA; JANINI, 2006).

Além dos retrovírus humanos, existem pelo menos 18 vírus causadores da imunodeficiência dos símios (SIV) que acometem primatas não humanos. São características importantes dos retrovírus: sua capacidade de transferir informação genética de RNA para DNA e integrar o DNA no genoma do hospedeiro. Assim, os retrovírus são capazes de estabelecer infecção persistente no hospedeiro, apesar de sua resposta imunológica, além de penetrar na linhagem germinativa, permitindo então transmissão vertical do vírus (GOFF, 2004).

O HIV é portador de características atípicas, já que vários retrovírus são relativamente benignos e raramente matam as células infectadas. O HIV, por sua

vez, é citopático e citotóxico e possui altos níveis de expressão genética viral que resultam em morte das células infectadas (GOFF, 2004).

### 2.2.3 A diversidade genética do HIV

São conhecidos dois tipos virais do HIV, o HIV-1 e o HIV-2, que se distinguem entre si pelas suas propriedades antigênicas, moleculares e biológicas. A pandemia mundial é causada HIV-1, sendo esse um dos agentes etiológicos com maior variabilidade genética (ROBERTSON *et al.*, 1995).

O HIV-1 divide-se em 04 grandes grupos, M (Main ou Major), N (Non-M, Non- O ou New), grupos O (Outlier) e P. O grupo N e O são os menos prevalentes no mundo, responsáveis por apenas 5% das infecções pelo HIV-1. Os isolados pertencentes ao grupo N podem ser encontrados em Camarões (LAL; CHAKRABARTI; YANG, 2005). Os isolados pertencentes ao grupo O são altamente divergentes, sendo mais comumente encontrados na África Central (ROBERTSON *et al.*, 1999; TAKEBE; KUSAGAWA; MOTOMURA, 2004; VILLABONA-ARENAS *et al.*, 2015 ).

Os isolados pertencentes ao grupo M, considerados como causadores da pandemia mundial são classificados em nove subtipos, A, B, C, D, F, G, H, J e K (PEETERS; DELAPORTE, 1999; SALEMI *et al.*, 2005).

As variantes dos subtipos A e F podem, ainda, serem classificadas em subsubtipos (A1–A5 e F1–F2). Além desses isolados, podem existir as formas recombinantes circulantes (CRF). Para ser considerada uma CRF ela deve ser encontrada em três indivíduos infectados pelo HIV-1 sem vínculo epidemiológico direto e apresentar pontos de recombinação (*breakpoints*) idênticos (TAKEBE; KUSAGAWA; MOTOMURA, 2004; VIDAL *et al.*, 2006).

O vírus HIV-2 é tido como responsável por epidemias localizadas, em países da África Ocidental, apresentando número reduzido de casos na Europa e em outros continentes (ROBERTSON *et al.*, 2000). Originou-se na África Ocidental, a partir de macacos mangabey (*Cercocebusatys*), infectados com o vírus da imunodeficiência símia (SIV) (FULTZ *et al.*, 1986). Esse vírus apresenta uma heterogeneidade genética de 55% em relação ao HIV-1 e uma similaridade maior com o vírus da imunodeficiência símia. O desenvolvimento da Aids em indivíduos portadores do HIV-2 é 95% mais lenta do que em indivíduos

infectados pelo HIV-1. O vírus HIV-2 está relacionado à uma maior sobrevivência devido a capacidade de manter uma menor carga viral presente (POPPER *et al.*, 1999). O aumento de carga viral em três vezes do valor de referência está associado com a diminuição de 50% na sobrevivência, ao longo de 10 anos (MELLORS *et al.*, 1995).

Sem dúvida, a elevada variabilidade genética do HIV -1 se deve a inúmeros fatores. Dentre eles, a enzima transcriptase reversa (TR), que converte o RNA viral em DNA para a produção de novos *virions*. Durante este processo ocorrem substituições nucleotídicas, deleções, recombinações e inserções, pois a TR não tem propriedade corretiva (OVERBAUGH; BANGHAM, 2001) Além da TR, outro importante fator de variação do vírus HIV-1 se deve à recombinação homóloga. Esta recombinação ocorre quando indivíduos são infectados por duas variantes de forma simultânea. Na ocasião da transcrição reversa, a TR produz uma fita de DNA com segmentos de dois RNA iniciais. Este fenômeno ocorre em regiões onde circulam grande variedade de subtipos virais (LAL; CHAKRABARTI; YANG, 2005; RAMBAUT *et al.*, 2004).

Além destes fatores, existem outros que também contribuem para a diversidade genética, principalmente do HIV-1. O próprio sistema imune atua no vírus de forma que ele desenvolva mecanismos de *escape* a fim de manter a infecção no organismo hospedeiro. Outro mecanismo são as drogas antirretrovirais que agem no ambiente de replicação, causando uma seleção natural dos isolados, induzindo mutações que propiciam ao vírus condições de sobreviver neste meio (PINTO; STRUCHINER, 2006; REQUEJO, 2006).

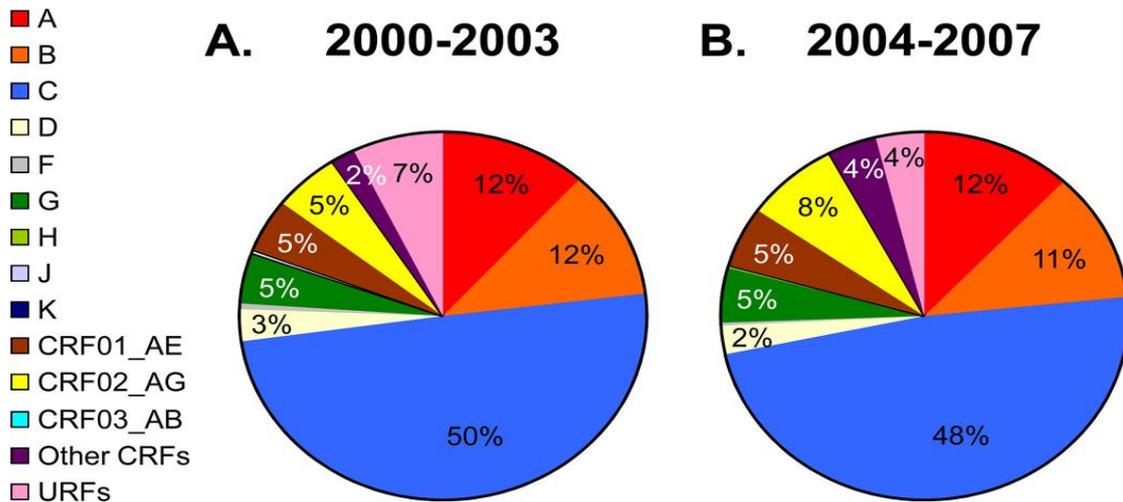
A grande variabilidade genética do vírus HIV é um dos grandes fatores impeditivos para o sucesso dos estudos de vacina (MORGADO; GUIMARAES; GALVÃO-CASTRO, 2002; RAMBAUT *et al.*, 2004), tornando o HIV-1, ainda um agente etiológico digno de muitas pesquisas, devido a sua capacidade mutagênica e infectividade.

#### 2.2.4 Distribuição geográfica dos subtipos do HIV-1 no mundo

O HIV-1 do grupo M, subtipo C, é responsável por 48 % das infecções no mundo, enquanto os subtipos A, B, CRF02\_AG, CRF01\_AE, G e subtipo D

representam 12%, 11%, 8%, 5%, 5% e 2% das infecções, respectivamente (HEMELAAR *et al.*; 2011) (figura 2 B).

Figura 2 - Distribuição global do HIV-1, subtipos e formas recombinantes circulantes



Fonte: HEMELLAR *et al.*, 2011.

O subtipo B foi responsável por 85% das infecções causadas pelo HIV-1 na Europa Ocidental e Central, enquanto os subtipos A, C e G variam de 2 a 3% (HEMELAAR *et al.*, 2011).

Os subtipos F, H, J e K, foram encontrados em menor proporção, somando 0,94% das infecções. As formas recombinantes, quando analisadas em sua totalidade, são responsáveis por 18% das infecções mundiais (HEMELAAR *et al.*, 2006; BUONAGURO *et al.*, 2007).

A prevalência dos subtipos varia em função da região estudada. O vírus HIV-1, subtipo A, é predominante em áreas da África Central e Oriental (Quênia, Uganda, Tanzânia e Ruanda) e em países do Leste da Europa. O HIV-1 subtipo B é a principal forma circulante na Europa ocidental e central, nas Américas e na Austrália, sendo também comum em vários países do sudeste da Ásia, norte da África e no Oriente Médio e entre os homens homossexuais sul-africanos e russos. Os vírus do subtipo C predominam e representam 80% de todas as infecções pelo HIV-1 na África do Sul e Índia (HEMELAAR *et al.*, 2006). As formas CRF são predominantes no sudeste da Ásia (CRF01-AE) (MOTOMURA *et al.*, 2000; PIYASIRISILP *et al.*, 2000) no oeste e centro-oeste da África (CRF02-AG)

(McCUTCHAN *et al.*, 1999; MONTAVON *et al.*; 2000). O subtipo G, originário da África Central, é atualmente o segundo subtipo mais prevalente na África Ocidental (DELATORRE; MIR; BELLO, 2014), aparecendo também na Europa, principalmente Portugal e Espanha (CARVALHO *et al.*, 2015; HOLGUIN; ALVARES; SORIANO, 2002). Linhagens do subtipo G também têm sido detectadas em Cuba e Rússia (DELATORRE; MIR; BELLO, 2014).

Na América Latina, predomina os vírus HIV-1 dos subtipos B, C e F, recombinantes B/F, em diferentes proporções. No Chile, o subtipo B é predominante, sendo responsável por 91,4% das infecções e apenas 8,6% dos isolados pertencem ao subtipo F (RIOS *et al.*, 2005). Resultados similares foram encontrados na Venezuela, com uma frequência superior a 90% do subtipo B. Além disso, formas recombinantes B/F foram encontradas (CASTRO *et al.*, 2003).

Na Argentina, a epidemia apresenta-se com perfil diferenciado, observando-se um predomínio das formas recombinantes BF, principalmente o CFR12\_BF, em UDI (CARR *et al.*, 2001; DILERNIA *et al.*, 2007; ESPINOSA *et al.*, 2004). O Uruguai apresenta também uma elevada prevalência de recombinantes BF, como na Argentina. Outros países como Equador, Peru, Bolívia e Paraguai tem o subtipo B como o mais prevalente (AGUAYO *et al.*, 2008; HIERHOLZER *et al.*, 2002).

O Brasil, por se tratar de um país com elevada densidade populacional e extensa área de fronteira, apresenta uma notória importância epidemiológica na América do Sul. A extensa área geográfica, associada às diferenças sociais, demográficas e culturais reflete na distribuição dos subtipos do HIV-1 em seu território.

Em 1992, foi realizado o primeiro estudo sobre a diversidade molecular do HIV-1 no Brasil, com pacientes provenientes do Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia (COUTO-FERNANDEZ *et al.*, 1992). Estudos posteriores, desenvolvidos no país sobre a evolução e circulação do HIV-1, sugeriram que o primeiro subtipo introduzido no país foi o subtipo B, de 1965 a 1970, seguidos pelo subtipo F1 entre os anos de 1975 e 1980 (BELLO *et al.*, 2006).

O subtipo F1 foi primeiramente demonstrado em estudos conduzidos em 1994 (MORGADO *et al.*, 1994; LOUWAGIE *et al.*, 1994), sendo também, da mesma época, a identificação da primeira forma recombinante B/F (SABINO *et al.*, 1994).

A forma recombinante circulante (CFR) CRF02\_AG circula no Norte do país e na região Sudeste, aparecendo com baixa frequência em outros estados (BRASIL, 2013b).

Os estudos epidemiológicos moleculares realizados no Brasil permitiram a identificação de uma alta prevalência de isolados do HIV-1 classificados como subtipo B, seguida em menor proporção pelo F1 e recombinantes BF1 na maior parte do território nacional, respeitando-se os diferentes padrões de distribuição de acordo com a região geográfica (figura 3).

Figura 3 – Distribuição dos subtipos de HIV-1 no Brasil



Fonte: Adaptado de BELOTO, 2014.

Estudos recentes demonstram elevado percentual do vírus HIV-1 subtipo C da forma recombinante CRF31\_BC na região sul do país, confirmando a presença de diferentes padrões de distribuição de acordo com a região do Brasil estudada (NUNES *et al.*, 2014; ALMEIDA *et al.*, 2012).

### 2.2.5 Subtipos e diferenças na clínica, transmissibilidade e progressão

A diversidade genética do HIV-1 tem importância não só para o entendimento da sua mutagênese, da origem geográfica distinta, e do impacto na diversidade clínica e comportamento biológico “in vivo” do vírus (MERSON; PIOT,

2005). Existem particularidades do comportamento dos vírus de diferentes subtipos que são importantes para o desenvolvimento de vacinas, bem como para o entendimento das diferentes respostas aos antirretrovirais (TAYLOR *et al.*, 2008).

Muitas das inferências sobre a transmissibilidade do HIV-1 influenciada pelos subtipos virais foram baseadas em observações realizadas na Tailândia, onde o vírus HIV-1 do subtipo B parecia estar mais relacionado à transmissão pelo uso de drogas injetáveis enquanto o CRF01\_AE, à transmissão por contato sexual. Estas constatações foram semelhantes às realizadas na África com os subtipos B e C (VAN HARMELEN *et al.*, 1997). Inicialmente, parecia haver mais eficiência na infecção pelo subtipo C em relações heterossexuais (SOTO-RAMIREZ *et al.*, 1996), situação esta que estudos posteriores não confirmaram (DITTMAR *et al.*; 1997; POPE *et al.*; 1997; KARITA *et al.*; 1997). Mais recentemente foi demonstrado que o vírus HIV-1 do subtipo C evoluiu de maneira compatível com o aumento da transmissibilidade sexual, e que, em combinação com a dinâmica epidemiológica, provavelmente seja um dos fatores importantes para a predominância do subtipo C na África e, conseqüentemente, a difusão mundial facilitada deste subtipo (WALTER *et al.*, 2009). Além disto, evidências apontam que alguns subtipos possam ter vantagens quanto à transmissibilidade, enquanto outros apresentam maior capacidade replicativa (GERETTI, 2006). Uma tendência maior de transmissão intra-útero também tem sido atribuída aos isolados de HIV-1 do grupo M subtipo C (RENJIFO *et al.*, 2004), assim como evidência de que isolados do subtipo C tenham vantagens replicativas em células do epitélio cervical, quando comparados com os do subtipo A.

As primeiras pistas de que os subtipos do grupo M estariam associados à uma evolução mais rápida para a Aids, veio das observações da presença de um número maior de aminoácidos com carga positiva (lisina e arginina) do que os demais subtipos (KORBER *et al.*; 1994), uma vez que a carga positiva presente em certas regiões do genoma viral está associada com a progressão da imunodeficiência (FOUCHIER *et al.*, 1992). Apesar das evidências neste sentido, a associação entre o subtipo do HIV e a progressão para a Aids ainda representa um grande desafio, pois os desfechos são multifatoriais podendo estar relacionados também ao hospedeiro (VLAHOV *et al.*, 1998; ALAEUS, 2000; STERLING *et al.*, 2001).

### 2.3 Transmissão do HIV

As formas de transmissão do HIV são, principalmente, sexual, sanguínea e vertical. Certos fluidos de sangue, sêmen, fluidos retais, vaginais e leite materno a partir de uma pessoa infectada pelo HIV, podem transmitir o vírus (BRASIL, 2010). Para que a transmissão seja eficaz, estes fluidos têm de entrar em contato com uma membrana mucosa, tecido danificado ou serem injetados diretamente na corrente sanguínea (a partir de uma agulha ou seringa) para que a transmissão ocorra (BRASIL, 2010).

Relações sexuais desprotegidas com portador de HIV é o comportamento sexual de mais alto risco. Sexo anal receptivo é mais arriscado do que o sexo anal insertivo e se constituem em importantes vias de infecção pelo HIV-1. O sexo vaginal desprotegido é o segundo comportamento sexual de maior risco. A transmissão da infecção entre mulheres que fazem sexo com mulheres é rara na ausência de outros comportamentos de risco (GUTIERREZ *et al.*, 2005).

Dentre os fatores que aumentam o risco de transmissão do HIV durante uma relação heterossexual está a alta viremia, imunodeficiência avançada, relação anal receptiva, relação sexual durante a menstruação e presença de outra DST, principalmente as ulcerativas, resultantes de infecções sexualmente transmissíveis como cancro mole, sífilis e herpes genital, aumenta significativamente o risco de transmissão e infecção pelo HIV (BRASIL, 2009).

A via de transmissão sanguínea está associada ao uso de drogas injetáveis, quando ocorre compartilhamento de agulhas, seringas, água para enxágue ou outro equipamento usado para preparar drogas intravenosas (BRASIL, 2015). Essa via adquire importância crescente em várias partes do mundo, como na Ásia, América Latina e no Caribe (UNAIDS, 2010).

A transmissão vertical do HIV, que ocorre da mãe infectada para o filho pode acontecer em qualquer fase do ciclo gravídico-puerperal e se constitui num importante mecanismo de transmissão e, atualmente, passível de prevenção. O momento mais crítico é o parto, principalmente durante o trabalho de parto e o parto, quando o risco de infecção é de 65%. Nas últimas semanas de gestação, o risco de infecção é de 35% e, na ocorrência do aleitamento materno, o risco aumenta 7 a 22% (DUARTE, QUINTANA, EL BEITUNE, 2005; GIANVECCHIO; GOLDBERG, 2005; BRITO *et al.*, 2006).

Alguns fatores aumentam o risco de infecção dos conceptos, como a alta carga viral materna (SHAFFER *et al.*, 1999; MOFENSON *et al.*, 1999; GARCIA *et al.*, 1999) a deficiência imunológica materna avançada (EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1992), a ruptura prolongada das membranas transplacentárias (LANDESMAN *et al.*, 1996) e a presença de infecções sexualmente transmissíveis, além do tipo de parto, prematuridade e uso de drogas ilícitas (CEBALLOS *et al.*, 2002; KUHN *et al.*, 1999). Os fatores de risco relacionados à transmissão vertical do HIV pelo leite materno têm sido menos estudados, mas a transmissão por essa via foi associada tanto com a carga viral quanto com a mastite subclínica (SEMBA *et al.*, 1999).

O risco de transmissão do HIV em ambiente de trabalho para profissionais de saúde pode ocorrer devido ao contato com materiais biológicos, durante acidentes com materiais perfurocortante (BRASIL, 2015). Estima-se que, o risco médio de contrair o HIV, após uma exposição percutânea a sangue contaminado, seja de aproximadamente, 0,3%. (BRASIL, 2009)

Outras formas de transmissão do vírus é a exposição sanguínea por meio de contato com sangue durante procedimento transfusional ou transplantes de órgãos/tecidos que estejam contaminados com HIV. Contudo, este risco é extremamente pequeno por causa de testes laboratoriais realizados em hemocentros e em unidades médicas de transplantes de órgãos. No Brasil, desde 1985, foi introduzida a triagem sorológica para doadores de sangue, além da triagem clínica. Estas medidas reduziram significativamente o risco de transmissão do HIV por transfusão sanguínea de um caso para 40.000 transfusões para um caso a cada 200.000 (GUTIERREZ *et al.*, 2005). Estas medidas preventivas foram potencializadas com a incorporação na legislação brasileira em 2014, da obrigatoriedade do uso da técnica de biologia molecular NAT (técnica de amplificação do ácido nucleico) na triagem laboratorial dos doadores de sangue, com vistas a diminuir o período de detecção do vírus HIV em janela imunológica (GIANCHETTI *et al.*, 2002). Este procedimento reduziu o risco de infecção pelo HIV através de sangue transfusional para um caso a cada 5.540.000 transfusões (OFFERGELD *et al.*, 2005).

O contato acidental com sangue infectado pelo HIV pode ser de risco, desde quea solução de continuidade na pele, feridas ou mucosas. No entanto, estes relatos também têm sido extremamente raros. A transmissão por meio do

beijo, por si só, é extremamente rara, uma vez que o HIV não é transmitido pela saliva (BRASIL, 2015).

Embora o vírus tenha sido isolado em vários fluidos corporais, como saliva, urina, lágrimas, somente o contato com sangue, sêmen, secreções genitais e leite materno têm sido implicados como fontes de infecção. O risco da transmissão do HIV por saliva foi avaliado em vários estudos laboratoriais e epidemiológicos que demonstraram que a concentração e a infectividade dos vírus da saliva de indivíduos portadores do HIV é extremamente baixa. Ainda não foi possível evidenciar, com segurança, nenhum caso de infecção por HIV adquirido por qualquer das seguintes vias teóricas de transmissão: contato interpessoal não-sexual e não-percutâneo (contato casual), vetores artrópodes (picadas de insetos), fontes ambientais (aerossóis, por exemplo) e objetos inanimados (fômites), além de instalações sanitárias (BRASIL, 2009).

Diante da casuística disponível, tem-se que formas alternativas de transmissão são altamente improváveis, e que a experiência cumulativa é suficientemente ampla para se assegurar, enfaticamente, que não há qualquer justificativa para restringir a participação de indivíduos infectados nos seus ambientes domésticos, escolares, sociais ou profissionais (BRASIL, 2009)

## **2.4 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV**

Logo após a descoberta do agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, foram desenvolvidos os imunoenaios para diagnóstico da infecção e licenciados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1985.

O diagnóstico etiológico do HIV pode ser dado com um resultado de exame Sorológico positivo de triagem, que deve sempre ser confirmado por outro teste com diferente metodologia. Dentre os testes de triagem estão várias gerações (quatro) de ensaios imunoenzimáticos (IE) conhecido por ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), ensaio quimioluminescentes e os testes rápidos (BRASIL, 2013b).

A partir de 2006, o Ministério da Saúde autorizou que o diagnóstico pudesse ser feito com o teste rápido, que pode utilizar Fluido Oral, Soro, Plasma ou Sangue Total. Com esta metodologia o diagnóstico do HIV pode ser feito com

a aplicação de dois testes feitos a partir kits diferentes. Se os dois testes tiverem os mesmos resultados, o diagnóstico já é confirmado. Em caso de discordância, é feito um terceiro teste para confirmação. Assim, o resultado oferece a mesma confiabilidade dos exames convencionais, não havendo necessidade de repetição em laboratório clínico (BRASIL, 2013b). O desempenho dos testes rápidos em uso no Brasil, a partir de 2013 apresenta 99,5% de sensibilidade clínica (BRASIL, 2013b), mas com especificidade inferior aos ensaios que utilizam amostras de sangue, soro ou plasma (BRASIL, 2013b).

A ampla acessibilidade ao diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV é a primeira de muitas estratégias no que se refere ao enfrentamento da Aids. Ela tem por objetivo melhorar a qualidade do diagnóstico da infecção recente pelo HIV e, ao mesmo tempo, fornecer uma base racional para assegurar que o diagnóstico seja seguro e concluído em tempo hábil (BRASIL, 2013b).

O país adota fluxogramas baseados na classificação de *Fiebig* (FIEBIG *et al.*, 2003) ou seja, um sistema de estagiamento laboratorial da infecção recente pelo HIV, que visa o conhecimento do *status* sorológico do paciente nas mais diversas fases da infecção (COHEN, *et al.*, 2010).

Diante dessa diversidade de cenários, não é possível a utilização de apenas um fluxograma para cobrir todas as situações que se apresentam para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Portanto, a escolha do fluxograma deve levar em consideração a população-alvo da testagem, a fim de maximizar as chances de diagnosticar infecções recentes e/ou agudas (BRASIL, 2013b).

Os testes para detecção da infecção pelo HIV são principalmente empregados em três situações: para triagem sorológica de doadores de sangue e garantia da segurança do mesmo e seus hemoderivados, bem como órgãos para transplante, para estudos de vigilância epidemiológica e para realizar o diagnóstico da infecção pelo HIV junto à população e por demanda clínica (BRASIL, 2013b).

Os testes rápidos são usados, preferencialmente, em locais que permitam a entrega do resultado durante o período da visita do indivíduo (consulta médica, atendimento em Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), atendimento em domicílio, atendimento em unidade de testagem móvel e em organizações não governamentais, etc).

Além dos exames disponíveis, a estratégia de testagem para crianças expostas ao HIV, conta com exames de quantificação de RNA do HIV (carga viral). A identificação precoce da criança infectada verticalmente é essencial para o início da terapia antirretroviral, para a profilaxia das infecções oportunistas e para o manejo das intercorrências infecciosas e dos distúrbios nutricionais. A passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG anti-HIV, principalmente no terceiro trimestre de gestação, interfere no diagnóstico sorológico da infecção vertical. Os anticorpos maternos podem persistir até os 18 meses de idade. Portanto, métodos que realizam a detecção de anticorpos da classe IgG não são recomendados para o diagnóstico em crianças menores de 18 meses de idade e o uso da carga viral segue as indicações do Departamento Nacional de DST/Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013b). Nestas condições, além da quantificação do RNA viral, a infecção pelo HIV pode ser diagnosticada por meio da detecção direta de componentes do vírus (antígeno p24, RNA ou DNA pró-viral). A detecção do antígeno p24 do HIV-1 ou de RNA ou DNA desempenha um papel importante quando a detecção de anticorpos não é possível. São especialmente úteis para o diagnóstico em crianças com idade inferior a 18 meses e na infecção aguda em adultos. A detecção molecular de ácido nucleico é mais sensível do que a detecção de p24 (BRASIL, 2013b).

Embora os testes rápidos e os IE sejam sensíveis e específicos, mesmo assim resultados falso-positivos podem ocorrer; por esta razão, os testes complementares foram desenvolvidos. Estes testes utilizam diferentes formatos e princípios. Estão incluídos nessa categoria: Western blot (WB), Imunoblot (IB) ou imunoenaios em linha (LIA do inglês *Line Immuno Assay*), incluindo o Imunoblot Rápido (IBR) e imunofluorescência indireta (IFI) (BRASIL, 2013b).

## **2.5 História natural da Aids**

Após um período de incubação de duas a três semanas a partir do contato com o vírus HIV, 40 a 90 % dos pacientes apresentam um quadro clínico de infecção aguda pelo HIV, representado por febre, adenopatia, faringite, *rash* cutâneo, mialgia e outras manifestações de menor frequência. Nesta fase, a viremia é alta e ocorre queda dos níveis de CD4, com presença de linfócitos atípicos, plaquetopenia e elevação das enzimas hepáticas. Em geral, essas

manifestações duram, em média, duas semanas e após um período de seis a doze semanas, o sistema imune é capaz de conter a replicação viral (COURA, 2008).

Os anticorpos contra o vírus HIV aparecem principalmente no soro ou plasma de indivíduos infectados, em média, 3 a 12 semanas após a infecção. O período compreendido entre o início da infecção e a detecção dos anticorpos é denominado de janela imunológica (NEUBERT *et al*, 2010). A infectividade na fase aguda é até 43 vezes maior do que na fase latente (SHELTON, 2010). Esta fase caracteriza-se tanto pela viremia elevada, quanto pela resposta imune muito intensa e conseqüentemente, rápida queda na contagem de linfócitos CD4+ de caráter transitório (BRASIL, 2009).

Após a soroconversão e a fase aguda, a maioria dos pacientes se mantem assintomático, permanecendo com o vírus no organismo de modo ainda não perfeitamente conhecido, durante um período longo e variável. Em determinado momento começa a se reproduzir, dizimando os glóbulos brancos, em especial os linfócitos permitindo com isso que qualquer microorganismo, até mesmo os da microbiota normal do corpo destruam os tecidos e provoquem infecções (denominadas oportunistas), que caracterizam o quadro de Aids (RACHID & SCHECHTER, 2003).

A grande maioria das pessoas infectadas pelo HIV e sem tratamento pode desenvolver alguma doença oportunista ou coinfeção associada ao HIV. Alguns indivíduos progredem mais rapidamente que outros, sendo que a razão da progressão depende de características virais e do hospedeiro, tais como subtipo viral e idade do paciente, além de fatores genéticos próprios do indivíduo (RACHID E SCHECHTER, 2003).

A maioria dos portadores do HIV evolui para a Aids no período de 5 a 10 anos, quando a contagem de CD4 baixa para níveis menores que 200 cel/mm<sup>3</sup>. Aproximadamente 6% dos pacientes infectados pelo HIV desenvolvem a doença em menos de 3 anos (progressores rápidos), 10 a 17% mantem-se livre da doença por mais de 20 anos (progressores lentos) (COURA, 2008).

Com o avanço da infecção pelo HIV e declínio da imunidade, os pacientes tornam-se suscetíveis a infecções como a tuberculose, pneumonia, infecções causadas por fungos dentre outras. Além destas infecções, muitos pacientes

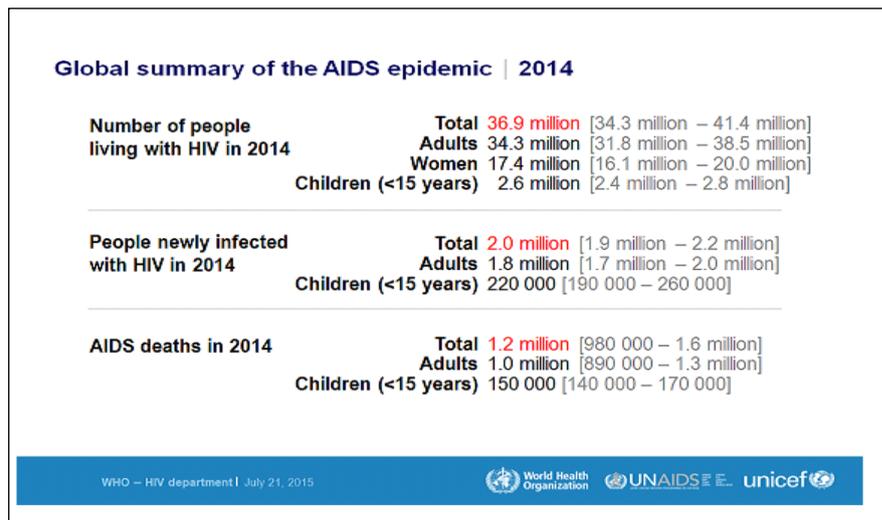
desenvolvem sintomas denominados constitucionais (febre, perda de peso, diarreia crônica, caquexia dentre outros) (RACHID & SCHECHTER, 2003).

## 2.6 Epidemiologia da Aids

### 2.6.1 Dimensão da Aids no Mundo

Atualmente estima-se que 36,9 milhões de pessoas vivem com HIV/Aids no mundo. Dentre os indivíduos infectados 47,1% são mulheres, 45,8 % homens e 7,0% são crianças (figura 4) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Figura 4 – Epidemia Global de Aids



Fonte: WHO, July 2015.

Desde o início da epidemia, quase 78 milhões de pessoas foram infectadas com o vírus HIV-1 e cerca de 39 milhões de pessoas evoluíram para óbito. Estima-se que 0,8% dos adultos de 15-49 anos em todo o mundo estão vivendo com HIV, embora o ônus da epidemia continue a variar consideravelmente entre os países e regiões (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

A África Subsaariana continua sendo a área mais severamente afetada, com quase 1 em cada 20 adultos vivendo com HIV e respondendo por quase 71% das pessoas que vivem com HIV em todo o mundo (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2014). Em 2014, havia 25,8 milhões (24 a 28,7 milhões) de pessoas vivendo com HIV na África Subsaariana, sendo as mulheres

responsáveis por mais da metade do número total de pessoas vivendo com HIV nessa região; em 2014, 790 mil (690 mil a 1 milhão) pessoas morreram de causas relacionadas à AIDS sendo que 10,7 milhões de pessoas tinham acesso ao tratamento antirretroviral (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2015).

Em 2014, na Ásia e no Pacífico, havia 5 milhões (4,5 a 5,6 milhões) de pessoas vivendo com HIV/Aids, tendo sido registrado aproximadamente 340 mil (240 a 480 mil) novas infecções pelo HIV na região, apesar deste número represente uma queda de 32% entre 2000 e 2014. A China, Indonésia e Índia respondem por 78% das novas infecções pelo HIV na região; além disso, ocorreram 240 mil óbitos (180.000 a 390.000) relacionados à AIDS no mesmo ano (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2015). A cobertura do tratamento é de 36% para todas as pessoas vivendo com HIV na Ásia e no Pacífico. Segundo a ONU, apenas dois países na Ásia e no Pacífico, Tailândia e Camboja, têm mais de 50% de todas as pessoas vivendo com o HIV atualmente em tratamento antirretroviral (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2015).

Na América Latina, em 2014, estima-se que haja havia 1,7 milhões (1,4 – 2 milhões) de pessoas vivendo com HIV/Aids, sendo que o número de novas infecções pelo HIV-1 diminuíram 13% entre os anos de 2000 e 2014. Além disso, 41 mil (31000 – 71000) pessoas morreram de causas relacionadas à AIDS, tendo sido observado uma queda de 29% no número de mortes entre os anos de 2005 e 2014. A cobertura do tratamento é de 47% (40% - 56%) de todos os adultos de 15 anos ou mais vivendo com HIV na América Latina e de 54% (5%-63%) entre crianças de 0 a 14 anos (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2015).

Em 2014, havia 2,4 milhões (de 1,5 a 3,5 milhões) de pessoas vivendo com HIV na Europa Ocidental e Central e na América do Norte com, aproximadamente 85 mil (48.000 – 130.000) novas infecções pelo HIV nestas regiões. Os Estados Unidos respondem por mais da metade das novas infecções pelo HIV na região. Nesta região, 26 mil (13000-47000) pessoas morreram de causas relacionadas à AIDS em 2014. Entre os anos de 2005 e 2014, o número de mortes relacionadas à AIDS na região manteve-se constante (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2015).

Em 2014, na Europa Oriental e Ásia Central, em 2014, havia 1,5 milhões (de 1,3 a 1,8 milhão) de pessoas vivendo com HIV/Aids. Neste mesmo ano, foram

aproximadamente, 140 mil (110 000-160 000) novas infecções pelo HIV na região, tendo sido registrado um aumento de 40% entre os anos de 2000 e 2014. O número de óbitos relacionados à Aids foi 62.000 (46.000-140.000), sendo este número o triplo do esperado para o ano. A cobertura do tratamento é de 18% (16%-21%) de todos os adultos com 15 anos ou mais vivendo com o HIV/Aids (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2015).

Na região do Caribe, em 2014, havia 280 mil (210.000-340.000) pessoas vivendo com HIV/Aids. Houve, aproximadamente, 13 mil (9.600-17.000) novas infecções pelo HIV na região durante o ano de 2014, sendo que houve redução de 52% entre os anos de 2000 e 2014. No Caribe, 8.800 (6.000-17.000) pessoas morreram de causas relacionadas à AIDS em 2014 e este número representa a metade dos óbitos esperados para o período, sendo o Haiti responsável por cerca de metade de todas as mortes relacionadas à AIDS na região. A cobertura do tratamento é de 44% (33%-54%) das pessoas com 15 anos ou mais vivendo com HIV no Caribe e 36% (32%-42%) entre as crianças (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2015).

Na região do Oriente Médio e Norte da África, em 2014, havia 240 mil (150.000-320.000) pessoas vivendo com HIV aproximadamente, 22 mil (13.000-33.000) novas infecções pelo HIV na região. No ano de 2014, as novas infecções pelo HIV-1 cresceram 22% entre 2000 e 2014. Nessa região, 12 mil (8.000-22.000) pessoas morreram de causas relacionadas à AIDS em 2014, sendo este número o triplo do que se esperava para o período de 2000 a 2014. A cobertura do tratamento é de 14% (9%-19%) dos adultos vivendo com HIV no Oriente Médio e no Norte da África e 15% (11% -18%) entre crianças de 0-14 anos (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2015).

Diante do quadro epidemiológico mundial, e as especificidades regionais da epidemia da Aids nos diversos países, medidas globais de prevenção e assistência ao paciente soropositivo no mundo foram implementadas, o que resultou em uma mudança no perfil dos serviços de saúde especializados, que favoreceram o acesso à saúde e assistência, como um direito de todos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estima que 85 países apresentem menos de 50 novas infecções pelo HIV-1 entre crianças por ano. Em 2015, Cuba tornou-se o primeiro país a ser certificado pela

Organização Mundial da Saúde (OMS) por ter eliminado novas infecções entre crianças (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2015).

Como parte da política mundial de enfrentamento do HIV/Aids, a OMS recomenda aos países um esforço voltado à acessibilidade ao diagnóstico da infecção pelo HIV pois estima-se que apenas 51% da população global tenha conhecimento da seu “*status*” sorológico (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015).

### 2.6.2 Aids no Brasil

Informações do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais de 2014, estima que existam, aproximadamente, 734 mil pessoas vivendo com HIV/Aids no Brasil no ano de 2014, correspondendo a uma prevalência de 0,4% (BRASIL, 2014).

Nos grupos populacionais em situação de maior vulnerabilidade, as taxas de prevalência de HIV-1 encontradas em estudos realizados pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais em 2008/2009 foram de 5,9% entre usuários de drogas injetáveis, 10,5% entre homens que fazem sexo com homens (HSH), 4,9% entre mulheres profissionais do sexo e 5,0% entre usuários de *crack* (BRASIL, 2014).

No Brasil, do total de casos identificados de 1980 até junho de 2014, a distribuição proporcional dos casos de Aids segundo região observada, demonstra uma concentração maior do número de casos nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo a 54,4% e 20,0% respectivamente. As regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte correspondem a 14,3%, 5,8% e 5,4% do total dos casos, notificados respectivamente (BRASIL, 2014).

A taxa de detecção de Aids no Brasil tem apresentado uma fase de estabilização nos últimos dez anos, com uma média de 20,5 casos para cada 100 mil habitantes. Também se observa estabilização da taxa na região Sul, com uma média de 31,1 casos para cada 100 mil habitantes. As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentam uma tendência linear de crescimento significativa, considerando o nível de significância de 5%. Em 2004, as taxas registradas foram de 15,0, 11,0 e 18,7 de casos para cada 100 mil habitantes nas regiões Norte (N), Nordeste (NE) e Centro-Oeste (CO), respectivamente, enquanto que, no último

ano as taxas foram de 26,1 na região Norte, 16,0 na região Nordeste e 20,3 na região Centro-Oeste, representando um aumento de 74,0% (N), 45,5% (NE) e 8,6% (CO) (BRASIL, 2014).

A região Sudeste é a única que apresentou tendência de queda significativa nos últimos dez anos. Em 2004, a taxa de detecção foi de 26,0 a qual passou para 18,7 casos a cada 100 mil habitantes em 2013, correspondendo a uma queda de 28,1% (BRASIL, 2014). No *ranking* nacional, o estado de Mato Grosso do Sul tem a 8ª maior taxa de detecção de novos casos de Aids do país (BRASIL, 2014).

Foram registrados no Brasil, desde 1980 até junho de 2014, 491.747 (65,0%) casos de Aids em homens e 265.251(35,0%) em mulheres. No período de 1980 até 2008, observou-se um aumento na participação das mulheres nos casos de AIDS, período este conhecido como feminização da Aids no Brasil. Com isso, a razão de sexo, apresentou redução de até 15 casos em homens para cada 10 casos em mulheres. No entanto, a partir de 2009, observa-se uma redução nos casos de Aids em mulheres e novamente um aumento nos casos em homens, refletindo-se na razão de sexo, que passou a ser de 18 casos de Aids em homens para cada 10 casos em mulheres em 2013 (BRASIL, 2014).

As taxas de detecção de Aids em homens nos últimos dez anos têm apresentado tendência significativa de crescimento. Em 2004, a taxa foi de 25,8 casos para cada 100 mil habitantes, a qual passou para 26,9 em 2013, representando um aumento de 4,3%. Entre as mulheres, observa-se tendência significativa de queda nos últimos dez anos, passando de 16,4 casos para cada 100 mil habitantes em 2004 para 14,1 em 2013, representando uma queda de 14,0% (BRASIL, 2014).

Entre os homens, observou-se um aumento estatisticamente significativo da taxa de detecção de Aids entre aqueles com 15 a 19 anos, 20 a 24 anos e 60 anos ou mais nos últimos dez anos. Destaca-se o aumento da taxa em jovens de 15 a 24 anos, observando-se, entre aqueles com 15 a 19 anos, um aumento de 53,2% e entre os de 20 a 24, de 10,3%, no período de 2004 a 2013. Entre os que têm 35 a 39 anos e 40 a 44 anos, observa-se uma tendência significativa de queda da taxa, representando 21,9% e 23,6% de redução de 2004 para 2013, respectivamente (BRASIL, 2014).

Com relação às mulheres, a taxa de detecção dos últimos dez anos segundo faixa etária, apresenta tendência significativa de aumento entre aquelas com 15 a 19 anos, 55 a 59 anos e 60 anos ou mais, sendo o aumento progressivo de 10,5%, 24,8% e 40,4% de 2004 para 2013, respectivamente. Em relação às faixas etárias de 20 a 24 anos até 40 a 44 anos, observa-se, de 2004 a 2013, uma tendência significativa de queda (BRASIL, 2014).

A taxa de detecção de Aids em menores de cinco anos tem sido utilizada como indicador *proxy* para avaliar a transmissão vertical do HIV. Tem-se observado uma tendência de queda estatisticamente significativa no Brasil como um todo sendo de 35,7%, nos últimos dez anos. No entanto, constata-se diferenças importantes entre as regiões quanto a essa tendência. Nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste há uma tendência de queda estatisticamente significativa, da ordem de 59,2%, 34,3% e 67,3%, respectivamente, de 2004 a 2013. Para as regiões Norte e Nordeste, por outro lado, observa-se no mesmo período uma elevação nas taxas de 9,1% (de 3,3 para 3,6 por 1.000 nascidos vivos) e 13,0% (de 2,3 para 2,6 por 1.000 nascidos vivos), respectivamente que não se mostraram estatisticamente significativas (BRASIL, 2014).

Com relação à categoria de exposição dos casos de Aids do Brasil, existe opredomínio de exposição heterossexual, tendo sido observado uma leve estabilização em torno de 53,4% dos casos nos últimos dez anos entre os homens com 13 anos ou mais. Nas regiões Nordeste e Sul, observou-se uma tendência significativa de aumento na proporção de homens heterossexuais maiores de 13 anos, passando de 47,5% e 51,5% em 2004 para 54,3% e 61,3% em 2013, respectivamente. Na região Sudeste, verificou-se uma tendência estatisticamente significativa de decréscimo na proporção de homens heterossexuais nos últimos dez anos. Nas regiões Nordeste e Sul, observa-se uma tendência significativa de aumento na proporção de homens heterossexuais passando de 47,5% e 51,5% em 2004 para 54,3% e 61,3% em 2013, respectivamente. Na região Sudeste, verificou-se uma tendência estatisticamente significativa de decréscimo na proporção de homens heterossexuais com Aids nos últimos dez anos (BRASIL, 2014).

Quanto à categoria HSH, observou-se uma tendência de aumento em quase todas as faixas etárias, exceto entre aqueles com 50 anos ou mais. Entre

os homens com até 29 anos, a proporção mais que dobrou comparando-se o ano de 2004 com 2013 (BRASIL, 2014).

Quanto ao nível de escolaridade, a proporção de casos de Aids entre homens analfabetos foi de 2,5%, enquanto que, entre as mulheres foi de 3,8%; para o nível superior incompleto, foi de 7,1% em homens e 2,5% em mulheres e para o nível superior completo foi de 11,7% entre os homens e 4,2% entre as mulheres. Em geral, ainda se observa uma concentração maior de casos entre aqueles com ensino médio completo (22,7%) e 5ª à 8ª série incompleta (22,5%) (BRASIL, 2014).

A mortalidade por Aids no Brasil, é acompanhada por meio de sistemas de informação, que demonstraram que o estado do Rio Grande do Sul apresentou o maior coeficiente de mortalidade padronizado de 2013 entre as Unidades da Federação (11,2 óbitos por Aids para cada 100 mil habitantes), sendo este aproximadamente o dobro do coeficiente observado para o Brasil no mesmo ano. No entanto, o estado do Rio Grande do Sul vem apresentando tendência significativa de queda nesse coeficiente ao longo dos dez anos. Os estados do Rio de Janeiro (9,1/100.000 hab) e Amazonas (8,7/ 100.000 hab) representam o segundo e terceiro maior coeficiente de mortalidade do país, respectivamente. O estado do Rio de Janeiro não vem apresentando variações significativas ao longo dos anos para o coeficiente de mortalidade, enquanto que para o estado do Amazonas foi observado uma significativa tendência de aumento (BRASIL, 2014).

Do total de óbitos por Aids registrados no Brasil, 198.534 (71,3%) ocorreram entre homens e 79.655 (28,6%) entre as mulheres. No entanto, tem-se observado um aumento estatisticamente significativo no número de óbitos em mulheres e uma estabilização desse número em homens, refletindo diretamente no coeficiente de mortalidade por sexo, estável entre o sexo masculino e com elevação significativa entre as mulheres (BRASIL, 2014).

No estado de Mato Grosso do Sul, foram notificados segundo informações do Ministério da Saúde, um total de 8.608 casos de Aids. Este quantitativo diverge das informações estaduais devido ao número de pacientes residentes em MS que foram notificados e tratados para a Aids em outros estados, conhecidos apenas pelo nível nacional. Considerando as informações do SINAN do Estado, tem-se 6.527 pessoas notificadas com Aids desde 1984 a 2013.

A taxa de detecção baseada em casos notificados no SINAN ao longo de 13 anos apresenta estabilidade. Ou seja, as ações desenvolvidas como campanhas preventivas no Carnaval e no Dia Mundial de luta contra a Aids, além daquelas desenvolvidas junto às populações chave, ainda não foram capazes de impactar na detecção de casos novos de Aids. A interiorização da epidemia é uma realidade no estado (MATO GROSSO DO SUL, 2013).

A análise da taxa de detecção de casos notificados em 2013, por município de residência, demonstrou que a maior taxa foi no município de Alcinoópolis, ficando Sonora com a 2ª maior taxa. As maiores taxas de detecção ocorreram em municípios que tem menos de 20.000 habitantes. A interiorização da Aids não é privilégio de Mato Grosso do Sul, pois esta realidade tem sido observada em todo o país. Diante disto é importante que os municípios de pequeno porte tenham Programas de DST/Aids e Hepatites Virais estruturados e atuantes, nos quais possam ser ofertadas tanto a assistência básica para estes pacientes, quanto ações de vigilância epidemiológica, que englobam controle e prevenção (MATO GROSSO DO SUL, 2013).

Quanto ao sexo, foi observado um aumento na detecção de casos entre as mulheres nos últimos anos. Entretanto, no ano de 2013, observou-se uma diminuição nesta taxa entre as mulheres e aumento entre os homens. Esta situação não é específica de Mato Grosso do Sul, tanto que já se considera que a feminização da epidemia já não é mais realidade do estado e nem do país (MATO GROSSO DO SUL, 2013).

No que se refere à faixa etária, a maior concentração de casos de Aids, tanto em homens quanto em mulheres, está na faixa etária de 30 a 39 anos. Na faixa etária de 13 a 19 anos, praticamente não há diferença entre homens e mulheres, sendo que a supremacia masculina na infecção pelo HIV-1 aumenta com a idade (MATO GROSSO DO SUL, 2013).

A análise do indicador de raça e cor é realizada baseando-se na ficha de investigação epidemiológica que consta no SINAN. Em 2013, a exemplo do que ocorreu em anos anteriores, a análise foi prejudicada devido ao grande percentual de fichas com este item não preenchido. O conhecimento da raça e cor do paciente pode ser um indicativo para que se desenvolvam ações de prevenção específicas. O que está demonstrado é que a população com Aids é predominantemente branca (33%) e que a população indígena representa apenas

1,2% dos casos. Vale ressaltar que se considerarmos que o Estado tem a segunda maior população indígena do país, os casos de Aids nesta população podem estar sendo subestimados devido ao grande número de casos com raça ignorada (MATO GROSSO DO SUL, 2013).

De 1984 a 2013, a categoria de exposição heterossexual foi responsável por 66% dos 4.287 casos notificados de Aids em Mato Grosso do Sul, seguido de 9% para a categoria de exposição homossexual, 6% para relações bissexuais e 5% dos casos foram atribuídos ao uso de drogas ilícitas (MATO GROSSO DO SUL, 2013).

A ocorrência da transmissão vertical do vírus HIV é uma ferramenta de avaliação da qualidade da assistência prestada às gestantes do Estado. Este indicador tem se apresentado decrescente no país (BRASIL, 2014) com um preocupante aumento de casos de transmissão vertical no estado, com taxa de 2,5% em 2011 e 11,6% em 2012 (MATO GROSSO DO SUL, 2013).

Na capital, Campo Grande a taxa de transmissão vertical tem se mostrado ascendente no período de 2007 a 2013, tendo sido encontrada uma taxa de 9,8% no período (MATOS, 2015).

## **2.70 enfrentamento da Aids 30 anos depois**

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), propõe, fomenta, e acompanha, de forma sistemática, a situação da infecção pelo HIV no mundo. As metas para Aids constantes nos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) se propõem a deter e reverter a propagação do HIV. Estas metas, segundo a UNAIDS, foram alcançadas e superadas. Novas infecções pelo HIV foram reduzidas em 35% e as mortes relacionadas à Aids em 41%. Segundo a ONU, a resposta global ao HIV evitou 30 milhões de novas infecções pelo vírus e cerca de 8 milhões (7,8 milhões) de mortes relacionadas à Aids desde 2000, ano em que os ODM foram estabelecidos (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2014).

Desde a descoberta do HIV até os dias de hoje, muito se investiu em prevenção, tratamento e em assistência à saúde dos pacientes infectados. À medida que o mundo se volta para 2030, percebe-se a importância do planejamento e implantação, pela Organização Mundial de Saúde, de um

ambicioso plano denominado Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, sob a forma de três estratégias globais de saúde para enfrentar o HIV/Aids, as Hepatites Virais e as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Estas estratégias 2016-2021 serão finalizadas e divulgadas na 69ª Assembléia Mundial da Saúde em 2016 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015).

### 2.7.1 Tratamento antirretroviral

A Síndrome compreende um complexo conjunto de sintomas e infecções resultantes do acometimento do sistema imunológico pelo HIV. A era pré-HAART, conhecida como “era sombria” foi marcada por tentativas desesperadas de se encontrar algo que desacelerasse a inexorável progressão da doença que levava à morte. Havia muita especulação e pouca lógica nos tratamentos, que usavam desde implante de timo, transfusão de medula óssea, interleucina, e dinitroclorobenzeno (BAYARD-MCNEELEY *et al.*, 1996; STRICKER; ELSWOOD, 1991; BARTLETT, 2006).

A era pré-HAART mais recente, representou os primeiros passos para o uso racional dos medicamentos. Após a descoberta do agente viral causador da síndrome, os conhecimentos sobre a replicação viral e a descoberta da enzima transcriptase reversa foram fundamentais o desenvolvimento da primeira classe de medicamentos que inibiria este processo (GALLO; MONTAGNIER, 2003; YARCHOAN *et al.*, 1986).

As classes dos medicamentos aprovados e utilizados atualmente são os Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR) os Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR), Inibidores de Protease (IP), Inibidores de Integrase (INI) e Inibidores de Fusão (IF). A terapia inicial recomendada deve sempre incluir combinações de 3 antirretrovirais, sendo 2 INTR, associado a 1 INNTR. Como regra, o esquema de 1ª linha deve ser Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz (BRASIL, 2013). Para casos excepcionais, o protocolo prevê alterações dos antirretrovirais de escolha, bem como o registro no prontuário das justificativas que sustentaram a alteração (BRASIL, 2013).

Nos últimos anos, os progressos na terapia antirretroviral foram caracterizados pela disponibilidade de novos medicamentos antirretrovirais relativamente mais seguros e com esquemas terapêuticos mais acessíveis e de

fácil adesão (GALLANT *et al.*, 2006). Além disso, o uso combinado de antirretrovirais conhecido como HAART, com a ingestão de um único comprimido, de dose fixa e as combinações de doses únicas diárias que, posteriormente, se tornaram disponíveis, têm sido associados a elevadas taxas de sucesso do tratamento, principalmente devido ao aumento da adesão a este.

Em agosto de 2007, o FDA (do inglês *Food and Drug Administration*) aprovou a introdução na terapia para o HIV-1 de fármaco com especificidade para o receptor CCR5, que atua em combinação com outros ARV (KURITZKES; KAR; KIRKPATRICK, 2008)

Foi consenso, durante muitos anos no Brasil, assim como em outros países, que o tratamento com antirretrovirais só deveria ser iniciado quando o paciente apresentasse sintomas ou manifestações clínicas indicativas de imunodeficiência e/ou T-CD4+ inferior a 350 mm<sup>3</sup> (GOTTLIEB, 2002; BRASIL, 2008). Entretanto, a partir da publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas pelo Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde, em 2013, as indicações e o início da terapia antirretroviral sofreu alterações. Os medicamentos devem ser indicados para todas as PVHA independentemente da contagem de T-CD4+, além dos pacientes sintomáticos (incluindo tuberculose ativa), pacientes assintomáticos e gestantes (BRASIL, 2013a).

A implantação do novo protocolo de tratamento no Brasil visa o aumento do acesso aos antirretrovirais como forma de diminuir a incidência, morbidade e mortalidade das PVHA, melhorando, desta forma, a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes (BRASIL, 2013).

### 2.7.2 Tornando o impossível possível

Há 15 anos, quando se discutia o acesso à terapia antirretroviral para 15 milhões de pessoas, as ponderações levavam a crer que esta meta seria impossível. A desigualdade de acesso e a injustiça social provocaram a indignação global, o que criou uma das conquistas mais determinantes do enfrentamento à infecção pelo HIV: reduções massivas nos preços de medicamentos antirretrovirais.

Em 2014, 40% de todas as pessoas vivendo com HIV tiveram acesso à terapia antirretroviral, resultando em um aumento de 22 vezes o número de pessoas em tratamento ao longo dos últimos 14 anos. A ampliação do tratamento com antirretrovirais para 15 milhões de pessoas ao redor do mundo comprova que o acesso ao tratamento pode ser ampliado até mesmo em contextos onde se observa escassez de recursos (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2014).

Diante do quadro epidemiológico mundial, no qual a Aids configura-se cada vez mais como uma doença crônica, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids, se propôs a perseguir quatro grandes objetivos a partir de 2015 que podem ser representados pelas afirmativas, “ TARV para 15 milhões de pessoas, zero novas infecções por HIV, zero mortes relacionadas com a Aids e discriminação zero, em um mundo em que as pessoas que vivem com HIV sejam capazes de viver vidas longas e de forma saudável” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Alcançar estes objetivos ambiciosos requer ampliação drástica da cobertura e melhoria da qualidade da prevenção, diagnóstico e cuidados frente ao HIV/Aids, além do desenvolvimento de novas tecnologias que favoreçam a adesão ao tratamento (SEIDL *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2015).

### 2.7.3 A sobrevida como meta: de doença aguda para crônica

O advento da HAART, modificou radicalmente o curso clínico da Aids e o perfil da epidemia no Brasil e no mundo (PALLELA, *et al.*, 2006). Com o avanço da terapia, a OMS passou a incluir a Aids na categoria das “condições crônicas” enquanto doença tratável e clinicamente manejável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005). O acesso livre e universal à HAART, estabelecido pelo governo brasileiro (BRASIL, 2000) em 1996, inaugurou uma nova fase da epidemia, com redução da mortalidade, da frequência e da duração de internações hospitalares, bem como um aumento significativo na sobrevida (CHEQUER, 1992; DOURADO *et al.*, 2006; MARINS *et al.*, 2003).

Os êxitos que o Programa Brasileiro de Aids alcançou (LEVI; VITÓRIA, 2002) foram considerados exemplares nesse momento epidemiológico (OKIE, 2006) e têm sido atribuídos também à pressão precocemente exercida pela sociedade civil organizada, sobretudo pelo movimento gay, nas iniciativas do

governo brasileiro (PARKER, 1997). O arsenal de medicamentos hoje disponível para tratamento garantiu benefícios tanto individuais, na medida em que houve aumento da sobrevivência das PVHA, quanto coletivos, ao diminuir a disseminação do vírus devido à redução da carga viral (LAMPTEY, 2006).

Do ponto de vista das PVHA, viver com HIV é permanente, portanto isto implica em mudanças de hábitos e comportamentos, convivência com os impactos sociais e emocionais da doença e de seus sintomas, utilização ininterrupta de medicações, frequente interação com profissionais de saúde e a permanente vivência da impossibilidade de cura, ou seja, situações conflitantes num universo de incertezas (ALENCAR, 2006).

Considerando-se a infecção pelo HIV de hoje, na perspectiva de uma doença crônica e com acesso à HAART, há que se considerar as profundas diferenças inter e intrarregionais no que diz respeito ao perfil da epidemia da Aids no Brasil (DOURADO *et al.*, 2006). A estabilidade das taxas de sobrevivência e de mortalidade por Aids nos últimos anos, quando comparadas ao período pós-HAART imediato, apesar de todo o aparato medicamentoso, diagnóstico e assistencial disponível no Brasil, sugere que o país possa estar no início de uma fase de reemergência da epidemia, o que exigirá ações de grande impacto para conter um possível avanço (GRANGEIRO; CASTANHEIRA; NEMES, 2015).

#### 2.7.4 O atual modelo de prevenção

A implantação de atividades de prevenção das DST/HIV/AIDS na rede de atenção básica do Sistema Único de Saúde (SUS) é um componente prioritário da política brasileira de controle destes agravos (BRASIL, 2005).

Diferentemente das ações de assistência às pessoas vivendo com HIV/AIDS, que desde o início da epidemia estruturaram-se nos serviços do sistema de saúde, as atividades de prevenção centraram-se, inicialmente, nas ações realizadas por organizações da sociedade civil (PARKER, 1997). A proposta de sua integração às estruturas do SUS começou a ser intensamente debatida nos anos 90, como resposta às tendências de heterossexualização e feminização da epidemia que se consolidavam na época (VILELA; DINIZ; BESSA, 1999).

O panorama mundial de prevenção não difere do brasileiro. Na última década, o número de novas infecções pelo HIV aumentou em mais de 25% em muitos países e, apesar das reduções, em 2008, outras 1,9 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV apenas na África Subsaariana. Impedir a disseminação de todas as diferentes epidemias do HIV requer nada menos que revolucionar a prevenção da transmissão do vírus (UNAIDS, 2010).

Abordagens de prevenção combinadas, baseadas em evidências sólidas de efetividade e eficácia – “*Conheça sua epidemia, conheça sua resposta*” – não têm sido amplamente aplicadas e nem divulgadas por muitos países. Como resultado, muitas vezes, os esforços nacionais de prevenção são inadequados e mal direcionados (UNAIDS, 2010).

A exposição heterossexual é a principal forma de transmissão do HIV na África Subsaariana e em muitos outros países, inclusive no Brasil. À medida que as epidemias se consolidaram, o número de novas infecções em pessoas em relacionamentos de “baixo risco” é, muitas vezes, alto. Apesar disto, são raros os programas voltados para adultos, casais ou pessoas em relacionamentos estáveis. Da mesma forma, são também raros os programas que prestam serviços de prevenção a casais sorodiscordantes. A maioria dos jovens ainda tem acesso inadequado a serviços de saúde de qualidade, incluindo programas de saúde e direitos sexuais e reprodutivos, testagem para HIV, bem como a disponibilização de preservativos (UNAIDS, 2010).

Na maioria dos países, a educação sexual efetiva ainda não está disponível nas escolas (UNAIDS, 2010). Em muitas sociedades, atitudes e leis impedem a discussão pública sobre a sexualidade, tanto em relação ao uso de preservativos, ao aborto e à diversidade sexual, por exemplo. No entanto, quer seja a epidemia do HIV generalizada ou concentrada, os jovens estão entre as populações mais afetadas. Uma vez que a própria juventude exacerba outras vulnerabilidades, jovens de ambos os sexos têm maior necessidade de acesso a informações, serviços e apoio social (UNAIDS, 2010).

Embora seja fácil de prevenir e a baixo custo, a transmissão vertical do HIV nos países de renda baixa e média permanece inaceitavelmente alta. Estima-se que apenas 53% das gestantes vivendo com HIV tenham recebido medicamentos antirretrovirais para reduzir o risco da transmissão do HIV a seus bebês (UNAIDS, 2010).

Os programas de prevenção também permanecem, inaceitavelmente, deficientes para as pessoas com maior risco de infecção, como usuários de drogas injetáveis, homens que fazem sexo com homens, transgêneros (identidade ou expressão de gênero que difere das normas sociais associadas ao gênero ao nascimento), mulheres e homens profissionais do sexo e seus clientes. Além disso, embora o uso de drogas não injetáveis, usadas como estimulantes, tenha sido associado ao aumento de comportamentos sexuais de risco e à infecção pelo HIV (STRATHDEE; STOCKMAN, 2010), são poucos os programas voltados para esta questão.

Muitos países com epidemias concentradas de HIV ainda não intensificaram as intervenções baseadas em evidências, como intervenções de redução de danos, abordagens de prevenção realizadas por pares e programas envolvendo o uso e distribuição de preservativos masculinos e femininos (UNAIDS, 2010).

No Brasil, o Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais é o responsável pelas estratégias de prevenção a serem adotadas pelas diversas unidades federadas, respeitando-se as especificidades e as situações epidemiológicas locais. A política de distribuição de preservativos masculinos e femininos foi a primeira estratégia a ser adotada e ainda é a mais difundida nos serviços de saúde. A partir de 2013, a acessibilidade à testagem do HIV devido à incorporação dos testes rápidos representou um novo passo na prevenção, baseado no conhecimento do status sorológico do indivíduo.

Não obstante, os avanços científicos e tecnológicos alcançados nas últimas décadas no controle e tratamento do HIV/Aids, no Brasil, diversos grupos populacionais ainda apresentam uma alta vulnerabilidade e estão suscetíveis à infecção pelo HIV e o adoecimento pela Aids. No cenário internacional, alguns autores chamam a atenção para um processo de “fadiga da prevenção” (ROWINIANK, 2009), orientada por ações, discursos e estratégias ancorados na oferta e no uso sistemático de preservativos, às vezes defendendo posições conservadoras e descontextualizadas.

No contexto nacional, estudos sobre o monitoramento das políticas públicas e das metas para a prevenção do HIV/Aids assumidas pelo Brasil na Organização das Nações Unidas também ressaltam esse esgotamento e a necessidade premente de novas estratégias e de referenciais teóricos no campo

da educação preventiva na ótica dos direitos humanos (PAIVA; PUPPO; BARBOZA, 2006).

Outro tema que ocupa a agenda da prevenção e que vem ganhando espaço diz respeito à aplicação de um conjunto de medidas profiláticas, como as propostas de profilaxia pré e pós-exposição e a circuncisão, como medidas de prevenção à infecção pelo HIV, bem como o uso combinado de antirretrovirais associados aos métodos de barreira, entre os quais se destacam os estudos clínicos em curso com microbicidas e diafragma, preservativos femininos e masculinos (PIMENTA; RAXAC; TERTO JR, 2010).

Em relação ao tema da medicalização da prevenção, que vem sendo tratado entre profissionais e pesquisadores, é preciso que se considerem algumas questões. Em primeiro lugar é preciso situar a medicalização da prevenção no mesmo contexto em que se reconhece o fracasso no desenvolvimento de uma vacina para o HIV e da baixa cobertura das ações de prevenção para os grupos vulneráveis (PIMENTA; RAXAC; TERTO JR, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Esta tecnologia de prevenção consiste em detectar precocemente a infecção pelo HIV e iniciar o tratamento antirretroviral no período onde existe o risco máximo de infecção, devido à viremia presente (BARTLETT, 2013). Atualmente o desafio e a gestão do enfrentamento do HIV, que parecia impossível em 1996, contam com enorme arsenal medicamentoso, bancos de dados consistentes, especialistas e conhecedores do estado da arte sobre prevenção, assistência e controle da infecção pelo HIV e principalmente uma longevidade que não difere muito de outras doenças crônicas (BARTLETT, 2013).

Neste cenário epidemiológico, apontam-se os resultados de um ensaio clínico controlado – HPTN 052, que mostrou que “tratamento é prevenção” presumivelmente porque a infecção pelo HIV, como praticamente todas as infecções, obedece à regra de que a probabilidade de transmissão é diretamente correlacionada com o tamanho do inóculo (BARTLETT, 2013).

Esta estratégia é um divisor de águas no sentido de que a cobertura universal pela HAART é agora uma estratégia comumente aceita nos Estados Unidos, recomendada pela OMS para todos os países que tenham recursos disponíveis para tanto (BARTLETT, 2013; BRASIL, 2013a). A recomendação do “diagnosticar e tratar” tem por objetivo melhorar a saúde individual e coletiva, na

medida em que previne a disseminação do HIV, que com base em modelagem matemática, demonstrou que o tratamento é uma estratégia de prevenção eficaz (BARTLETT, 2013; BRASIL, 2013a).

No Brasil, desde 2013 o Ministério da Saúde distribui, através do Sistema Único de Saúde (SUS), disponibiliza antirretrovirais para todos os portadores de HIV. Também são distribuídos pelo SUS medicamentos para a Profilaxia Pós-Exposição (PEP), até 72 horas após o contato de risco (BRASIL, 2015).

Além desta estratégia, está chegando ao Brasil a Profilaxia Pré-exposição (PrEP) (BARTLETT, 2013). Consiste em uma nova opção de prevenção, tida como eficaz, mas ainda não aprovada pelo Ministério da Saúde. Diversos estudos estão sendo conduzidos na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz-RJ), Universidade de São Paulo (USP-SP), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG-MG) e Universidade Federal da Bahia (UFBA-BA), para avaliar como funcionaria na prática a administração das doses de tenofovir e entricitabina (conhecido como Truvada) na forma de PrEP.

Visando a interrupção da transmissão do HIV, o principal e mais ambicioso alvo da *UNAIDS Fast-Track* para 2020, que inclui a obtenção de importantes reduções na mortalidade e nas novas infecções relacionadas com o HIV. A meta 90-90-90 (90% dos expostos ao HIV diagnosticados, 90% dos diagnosticados em tratamento e 90% dos em tratamento com carga viral indetectável) exigirá que os países acelerem ainda mais as suas respostas á infecção pelo HIV nos próximos anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Um esforço ainda maior também será necessário para garantir que as populações chaves, e adolescentes obtenham acesso aos serviços de saúde e que os mesmos possam oferecer tratamento e insumos de prevenção (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). O seguimento das recomendações da Organização Mundial de Saúde deverá contribuir para que a epidemia de HIV/AIDS deixe de ser um problema de saúde pública até 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Descrever os aspectos epidemiológicos, moleculares e clínicos dos casos de Aids em adultos no estado de Mato Grosso do Sul, no período de 1985 a 2012.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Para a consecução do objetivo geral, cumprir-se-ão os seguintes objetivos específicos:

- a) Conhecer a evolução temporal da Aids, através da análise de incidência, letalidade e mortalidade sob a ótica de gênero durante os 28 anos de epidemia;
- b) Conhecer o tempo de sobrevivência e o risco de óbito por Aids, por período de diagnóstico e preditores de interesse;
- c) Identificar os subtipos de vírus HIV-1 circulantes em Mato Grosso do Sul, por período de diagnóstico;
- d) Estabelecer possíveis associações entre os subtipos do HIV-1 e as características epidemiológicas e clínicas da população estudada.

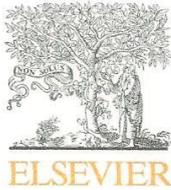
## 4 RESULTADOS

Os resultados obtidos na presente tese serão apresentados sob a forma de manuscritos, aceitos e/ou submetidos à publicação em revistas científicas indexadas e, serão listados a seguir na ordem em que as publicações serão discutidas.

1. PINTO, C.S.; FERNANDES, C. E. S.; OLIVEIRA, R. D.; MATOS, V. T. G.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Transitioning through AIDS epidemics – gender and temporality. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.19, n. 6, p. 657-659, Nov-Dec. 2015.
2. PINTO, C. S.; CRODA, J.; TANAKA, T. S. O.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Impact of care decentralization on mortality among HIV patients from Central Brazil: retrospective cohort study. Artigo submetido à publicação no revista Aids Research and Human Retroviruses.
3. PINTO, C. S.; ESPOSITO, A. O. P.; FERNANDES, C. E. S.; DEMARCHI, L H F.; FRANCISCO, R. B. L.; TANAKA, T. S. O.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Temporal dynamic, subtypes and epidemiological characteristics of HIV-1 infection, Central Brazil. Artigo submetido à publicação The Journal of Infection in Developing Countries.

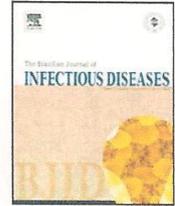
#### 4.1 Artigo 1

1. PINTO, C.S.; FERNANDES, C. E. S.; OLIVEIRA, R. D.; MATOS, V. T. G.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Transitioning through AIDS epidemics – gender and temporality. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 6, p. 657-659, Nov-Dec. 2015.



# The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES

[www.elsevier.com/locate/bjid](http://www.elsevier.com/locate/bjid)



## Brief communication

# Transitioning through AIDS epidemics – gender and temporality

Clarice Souza Pinto<sup>a,\*</sup>, Carlos Eurico dos Santos Fernandes<sup>b</sup>, Roberto Dias de Oliveira<sup>c</sup>,  
Vanessa Terezinha Gubert de Matos<sup>d</sup>, Ana Rita Coimbra Motta de Castro<sup>b,e</sup>

<sup>a</sup> Health Department of the State of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>b</sup> Biological and Health Science Center, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>c</sup> State University of Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>d</sup> Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>e</sup> Oswaldo Cruz Foundation, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 31 May 2015

Accepted 21 August 2015

Available online xxx

### Keywords:

Aids

Mortality

Lethality

Incidence

## ABSTRACT

**Objective:** To understand the evolution of AIDS over time in Mato Grosso do Sul, Brazil, using incidence, lethality, and mortality coefficients.

**Methods:** A descriptive epidemiological study based on time series analysis of secondary data from the Notifiable Diseases Information System reported between 1985 and 2012.

**Results:** The prevalence of AIDS was higher among men, with evidence of feminization during the first 14 years of the epidemic. There was no statistically significant sex difference in AIDS lethality. Women were 1.3 times more likely to survive than men.

**Conclusions:** Gender differences must be considered when designing new HIV/AIDS prevention strategies.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introduction

Worldwide, it is estimated that there are 37 million people infected with human immunodeficiency virus (HIV).<sup>1</sup> In Brazil, the first AIDS case was identified in 1982 in the southeast region. According to the Brazilian Ministry of Health, 757,042 AIDS cases were reported through July 2014, with a higher incidence in the south.<sup>2</sup> Brazil is known, however, for its guaranteed universal access to HIV testing and antiretroviral treatment.

In face of a 28-year epidemic, the goal of this study was to understand the evolution of AIDS over time in a Brazilian state using incidence, lethality, and mortality coefficients.

## Material and methods

This descriptive, time series, epidemiological study analyzed secondary data available from the Notifiable Diseases Information System (SINAN) of Mato Grosso do Sul state, Midwest Brazil. The analysis considered only adult AIDS cases (older

\* Corresponding author at: State Health Department of Mato Grosso do Sul, Avenida do Poeta, Bloco 7, Jardim Veraneio, Parque dos Poderes, Campo Grande 79.031-902, MS, Brazil.

E-mail address: [claricepm@gmail.com](mailto:claricepm@gmail.com) (C.S. Pinto).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.08.007>

1413-8670/© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

than 13 years old) reported from 1985 to 2012. This information was divided into four 7-year periods (1985–1991, 1992–1998, 1999–2005, and 2006–2012) to allow for comparison among periods.

Records were cross-referenced to eliminate duplicate cases. Patient outcome (alive or dead) was evaluated using the Mortality Information System (SIM) and the cause of death was identified from the Death Certificate. The cause of death was considered to be AIDS-related if AIDS, HIV, Acquired Immunodeficiency Syndrome, or any other terminology involving HIV/AIDS was included on any of the three lines of the Death Certificate.

Sex-specific coefficients of mortality and AIDS incidence were calculated according to the population rate obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics for the year considered to be the halfway point of each 7-year period (1988, 1995, 2002, 2009), as recommended by the Brazilian Institute for Health Development.<sup>3</sup> These numbers were obtained from census and intercensal estimates.

Contingency and adherence tests were performed using chi square for equality of proportions to draw comparisons between men and women across the four study periods. The overall odds ratio (OR) for the 4 periods was estimated using binomial logistic regression analysis. Statistical analyses were performed using SPSS 17.0 software and Bio Stat 4.0.

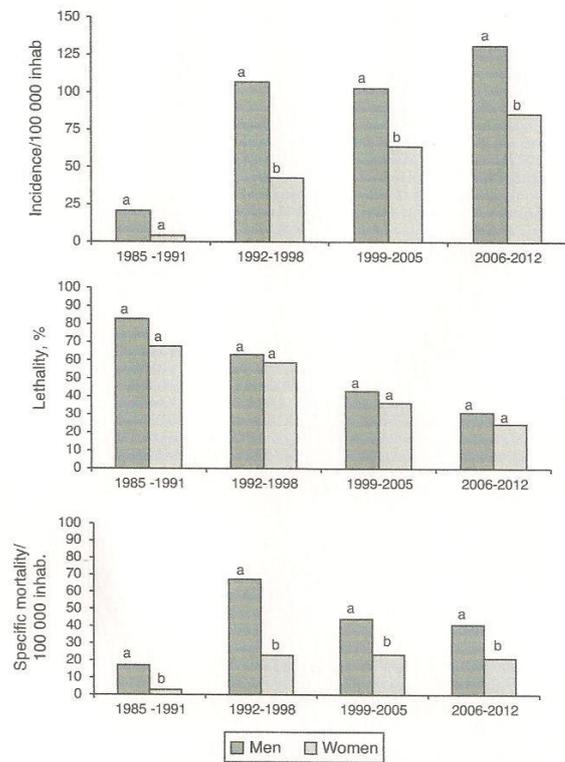
This study was approved by the Ethics on Research Committee of the Federal University of Mato Grosso do Sul under protocol number 141.736.

## Results

In the state of Mato Grosso do Sul the first AIDS case was identified in 1984 in a hemophilic child and the first adult case was identified in 1985. Since the beginning of the epidemic until June 2014, a total of 8608 adult AIDS cases were reported to SINAN across the counties of Mato Grosso do Sul.

Analysis of the case distribution by gender showed an increased AIDS incidence in both men and women during the study period; however, the AIDS incidence among women increased 21 times, whereas the incidence among men increased 6.3 times. As sexual orientation, the main categories identified were homosexuals, bisexuals and heterosexuals who use drugs, followed by heterosexual with sexual partners at high-HIV-risk.

In the first period, 1985–1991, 83.3% of AIDS cases occurred in men (176/210), with an incidence of 20.8/100,000 among men and 4.1/100,000 among women. The male to female ratio during this period was 5.1:1. During the next period, 1992–1998, men represented 71.8% (1032/1437) of all registered AIDS cases, with an incidence of 106.8/100,000 among men and 42.7/100,000 among women, resulting in a sex ratio of 2.5:1. In the third period, 1999–2005, there was a decrease in the incidence among men in relation to the previous period (100.8/100,000) and an increase in the incidence among women (64.1/100,000), resulting in a sex ratio of 1.6:1. In the fourth period, 2006–2012, the registered cases among men increased again to 60.3% (1551/2573) of all cases, with an incidence of 131.5/100,000 men and 86.1/100,000 among women, resulting in a sex ratio of 1.5:1. The difference between the



**Fig. 1 – Incidence, lethality and mortality of AIDS in Mato Grosso do Sul state during 1985–2012. Distinct letters between columns of the same period represent a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).**

incidence rates among men and women were not statistically significant during the first period; however, it was strongly significant during the other periods ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1).

Throughout the 28-year epidemic, the AIDS lethality rate in the studied population was 41.4%. In the first period, the lethality rate was higher among men (82.9%) than it was among women (67.6%) and the observed trend in male predominance was maintained during the subsequent periods. However, the lethality rates among women (24%) approached those of men (31.0%) in the last study period. Yet, there was no statistically significant difference in the lethality rates between sexes (Fig. 1).

In the analysis of mortality among AIDS cases during the period studied, women were 1.3 times more likely to survive during the study period than men. The AIDS-specific mortality in the first period of the epidemic was 17.2/100,000 men and 2.8/100,000 women. During the second period, the greatest difference in AIDS-specific mortality between men and women was observed (67.3/100,000 men compared to 22.6/100,000 women). In the third and fourth periods, mortality declined in both sexes in relation to previous periods but remained relatively stable (44.1 and 40.7/100,000 men and 23.3 and 21.2/100,000 women, respectively). The AIDS-specific mortality in men was higher than that of women and this

difference was statistically significant for all time periods analyzed (Fig. 1). The comparison between SINAN and SIM data identified 212 under-reporting AIDS-related deaths (8.5%).

## Discussion

The AIDS incidence rate in the state of Mato Grosso do Sul during the 28-year epidemic increased 21 times among women and 6.3 times among men. It was higher than the national incidence during the same period (13.4 among women and 3.6 times among men).<sup>2</sup> The trend toward stabilization and decline in AIDS incidence in Brazil<sup>4-6</sup> was not seen in the state of Mato Grosso do Sul. The data for this state showed an increasing incidence in both men and women, with no evidence of decline among women.<sup>5-7</sup> The extensive border of Mato Grosso do Sul with Paraguay and Bolivia might have influenced the epidemiologic situation and AIDS incidence in this region as patients from those countries may have received treatment in health centers of the state.

The sex ratio observed across the four periods analyzed indicated a decline in the male-to-female (M:F) ratio of AIDS cases, confirming the observed tendency toward feminization of the epidemic, especially in the first 14 years, reflecting a trend similar to national data.<sup>2</sup> The higher vulnerability observed in women, unknown at the beginning of the epidemic, the rise in heterosexual transmission of HIV, and the unequal gender relations may explain this process.<sup>5</sup>

The AIDS lethality rate of 41.4% observed during the study period of 1985–2012 in Mato Grosso do Sul was approximately three percentage points above that of Brazil (38.65%) in the same period.<sup>2</sup> The gender-specific lethality rate was higher among men in all periods, a trend similar to national data.<sup>2,8</sup> Free and universal access to antiretroviral treatment and early diagnosis may have been predominant factors contributing to the decline in lethality observed throughout the study period. The scarcity of studies examining these indicators hinders the comparability across studies.

Mortality due to AIDS among both men and women increased during the first two periods of the epidemic and declined in the 3rd and 4th periods, with a more significant decline observed among men. Again, both the accessibility to treatment and the switch from monotherapy to combination therapy in 1996 are believed to have had an impact on the reduction in AIDS-related mortality.

Throughout the 28-year AIDS epidemic in Mato Grosso do Sul, the incidence of AIDS increased greatly among women, especially during the first 14 years. In the last periods, a relatively stable growth rate was observed in AIDS incidence among women. Despite the tendency toward feminization of the AIDS epidemic in Mato Grosso do Sul, the incidence of AIDS among men is still relevant in this region, mainly observed in homosexuals, bisexuals and heterosexuals who use drugs, and heterosexuals with sexual partners at high-HIV-risk.

The AIDS lethality rate was higher among men throughout the four periods; however, the differences in lethality between genders decreased in the last 14 years. Considering all deaths, survival among women was 1.3 times higher, and the analysis of AIDS mortality in relation to gender showed that men had a higher risk of death in all analyzed periods.

The time distribution of AIDS incidence, lethality, and mortality according to gender throughout the 28-year epidemic in Mato Grosso do Sul can contribute to public health policies and plans of action against the spread of the AIDS epidemic through better understanding of gender differences, with respect to both preventative and therapeutic approaches.

## Conflict of interest

The authors declare there is no conflict of interest.

## Acknowledgments

The authors would like to thank State Department of Health of Mato Grosso do Sul (SES-MS) for providing the data from System for Notifiable Diseases (SINAN) and Mortality Information System (SIM).

## REFERENCES

1. World Health Organization, Unaid. HIV department. Global summary of the AIDS epidemic 2014. Geneva: WHO; 2015, July.
2. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico AIDS e DST, Brasília, ano III, n. 1, 27<sup>a</sup> à 52<sup>a</sup> semanas epidemiológicas – julho a dezembro de 2013 a 01<sup>a</sup> à 26<sup>a</sup> semanas epidemiológicas – janeiro a junho de 2014; 2014.
3. Waldman EA. Vigilância em saúde pública. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP); Instituto para o Desenvolvimento da Saúde (IDS); Núcleo de assistência Médico – Hospitalar (NAMH-VSP). Série Saúde e Cidadania no 7; 1998.
4. Fonseca MGP, Szwarcwald CL, Bastos FI. A sociodemographic analysis of the AIDS epidemic in Brazil, 1989–1997. *Rev Saúde Públ.* 2002;36:678–85.
5. Dourado I, Veras MASM, Barreira D, et al. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. *Rev Saúde Públ.* 2006;40 Suppl.:9–17.
6. Szwarcwald CL, Barbosa Junior A, Souza Junior PR, et al. Situação da Aids no Brasil: uma análise de indicadores para o monitoramento da epidemia. In: Ministério da Saúde/SVS/PN-DST e Aids Monitoraids Brasília (DF); 2004.
7. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS and HIV infection in Brazil: a multifaceted epidemic. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;34:207–17.
8. Silva LCF, Santos EMS, Neto ALS, et al. Pattern of HIV/AIDS infection in Manaus, State of Amazonas, between 1986 and 2000. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42:543–50.

## 4.2 Artigo 2

2. PINTO, C. S.; CRODA, J.; TANAKA, T. S. O.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Impact of care decentralization on mortality among HIV patients from Central Brazil: retrospective cohort study. Artigo submetido á publicação na Revista Aids Research and Human Retroviruses.

**TITLE PAGE****Impact of Aids care decentralization on mortality among HIV patients from Central Brazil : retrospective cohort study**C. S. PINTO<sup>1\*</sup>, J. CRODA<sup>2,4</sup>, T. S. O. TANAKA<sup>3</sup> and A. R. C. MOTTA-CASTRO<sup>3,4</sup><sup>1</sup>*State Department of Health of Mato Grosso do Sul, Brazil*<sup>2</sup>*Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil*<sup>3</sup>*Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil.*<sup>4</sup>*Oswaldo Cruz Foundation, Mato Grosso do Sul, Brazil;*\* **Author for correspondence:** C. S. Pinto, MSc, State Department of Health of Mato Grosso do Sul, Brazil – Avenida do Poeta, Bloco 7 – Campo Grande – MS / Brasil CEP: 79.031-902 (E-mail: [claricepm@gmail.com](mailto:claricepm@gmail.com))**Running title: Aids care decentralization impacts on mortality****ABSTRACT**

Objective: To identify clinical and epidemiological factors associated with survival among HIV patients reported in Mato Grosso do Sul state between 1985 and 2012. The diagnosis in the second (1999-2005) and third (2006-2012) periods was a protective factor in risk of death. Predictors associated with risk of death were opportunistic infection at the time of notification (HRadj 2:48 CI 95%: 2:03 to 3:25); residence in the interior city (HRadj 1:41 CI 95%: 1:27 to 1:56); male sex (HRadj 1:21 CI: 95% 1:10 to 1:33); heterosexual exposure to risky sexual partner (HRadj 1:51 CI: 95,0% 1.26-1.80) and use of injecting drugs (HRadj 1:41 CI 95%: 1.16 – 1.72). The mean survival time increased significantly in the post-HAART periods, and stability in the immediate post-HAART period. Patients living in the interior presented lower probability of survival in 10 years, than capital residents (20.0% and 35,0%, respectively) (p <0.0001).

**Keywords:** AIDS, survival, HAART, death, decentralization

## SHORT COMMUNICATION

Brazil accounts for 45% of AIDS cases in Latin America<sup>1</sup> and was the first middle-income country to provide free and universal access to AIDS treatment. MatoGrosso do Sul (MS) state belongs to the Midwest region of Brazil and stands for the eight largest rate of AIDS detection in the country<sup>2</sup>. The state capital, Campo Grande, comes 12th in the detection rate among the other 26 capital cities.<sup>2</sup>

In Brazil, late diagnosis (proportion of people living with HIV/AIDS who turn to the healthcare system with CD4 below 200 cells/mm<sup>3</sup>) tends to decrease, lying at levels similar to those found in the United States and the European Union<sup>3</sup>. On the other hand, in MatoGrosso do Sul, late diagnosis is observed in 31% of People Living with HIV/AIDS (PLWHA), the ninth worst rate in the country in 2014.<sup>2</sup>

In 1993, the National Program for STD/AIDS promoted the decentralization of AIDS care, improving treatment access as a public policy response to the interiorization of AIDS epidemic in Brazil.<sup>4</sup>

In view of this scenario, it is necessary to have the epidemiological knowledge of the risk factors of death from AIDS and the patients' survival rate over the 28 years the disease has been epidemic in MatoGrosso do Sul State (MS).

This is a retrospective cohort study conducted from secondary data of AIDS cases in adults notified in SINAN (Information System of Notifiable Diseases), the Brazilian information system of disease report, between 1985 and 2012. The cases were grouped into three periods: the first included patients diagnosed from 1985 to 1998 (pre-Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART); the second comprised 1999 to 2005, that is, post-HAART; and the third, 2006-2012 (post-decentralization). The variables of interest included socio-demographic, clinical and behavioral characteristics taken from the reporting forms of AIDS cases provided by SINAN.

The information on patient outcomes (living or dead) were confronted and compliant with the official system of deaths, the SIM (Mortality Information System). The categories of exposure to HIV transmission were classified according to the criteria of the Ministry of Health.<sup>2</sup>

The censored cases were those with no outcome date recorded in the reporting forms in 2012. SAS 9.2 software was used for data analysis. Stepwise multivariate logistic regression analysis was performed to identify predictive factors associated with death. Variables were included in the model if they reached a significance level of  $p < 0.05$  in the univariate analysis. The Wald test was used to evaluate the significance level of the predictors in the final model. Statistical significance was determined at a  $p$  value of  $< 0.20$  by the log-rank test. Statistical significance was determined at a  $p$  value of  $< 0.05$ . Results are expressed as the hazards ratio (HR) with 95% confidence interval. The study was approved by the Ethics Committee (Federal University of Mato Grosso do Sul, Protocol 141736 / 2012).

In MS, 6,001 cases of AIDS were notified by SINAN from 1985 to 2012. The first period (1985-1998) presented a higher number of male cases (73.4%) compared to the second and third periods ( $p < 0.01$ ). A greater number of deaths (fatality rate of 63%) was seen in the first period (pre-HAART) in comparison with the subsequent periods (40.4% and 30.0%;  $p < 0.01$ ). The comparison between the presence of AIDS-defining illness at the time of notification in the pre-HAART and post-HAART periods showed a significant decrease over time ( $p < 0.01$ ). It was observed a significant difference between the number of cases reported in the interior when compared with the cases from capital according with the period study ( $p < 0.01$ ; data not shown).

Among all the cases reported over the 28 years of Aids epidemic, there was a tendency to change the relative share of exposure categories among the periods surveyed. Thus, there was a proportional decrease in all categories except the heterosexual, which leapt from 39.7% in the first period (1985-1998) to 79.4% in the third period (2006-2012). Important decrease was observed between the first (1985-1998) and third periods (2006-2012) in the following categories: use of injecting drugs (12.6% to 0.7%), homosexual transmission (39.0% to 7.1%) and bisexual transmission (8.7% to 3.8%).

Through the Kaplan-Meier survival curve (Figure 1A), lower probability of survival was seen for patients living in the interior, with a significant difference in the estimated survival mean between residents of the interior of the state (1.5 years) and capital (3.5 years) ( $p < 0.0001$ ). The estimated survival rate of 10 years

after diagnosis was 20.0% for the cases of the interior and 35.0% for the cases of the capital ( $p < 0.0001$ ).

Figure 1B shows the survival curves of AIDS cases according to the time of diagnosis. On average, time of survival was higher in the second and third periods (over 4 years) than in the first period, with an estimated mean survival of one year ( $p < 0.0001$ ). The probability of survival four years after diagnosis was 25% for cases diagnosed in the first period and 58% and 60% for cases diagnosed in the second and third, respectively.

Table 1 shows the predictors associated with risk of death. After multivariate analysis, the greatest risk of death was independently associated with the presence of opportunistic infections at the time of notification, with the fact of living in the interior city, with heterosexual transmission by exposure to high-risky sexual partners, and use of injecting drugs. The second and third periods of AIDS diagnosis represented a protective factor for risk of death.

Brazil was the first developing country to provide free and universal access to HAART. This measure reflected directly on HIV/AIDS epidemic in the country, resulting in a dramatic decrease in AIDS mortality over the periods studied. During the 28 years of the AIDS epidemic in MS, male patients predominated<sup>2</sup>, with a significant difference between genders, similar to other study conducted in Brazil<sup>5</sup>. Despite of this, there were periods when the number of AIDS cases among women went up. Before the alertness of the epidemic feminization, prophylactic actions, such as HIV testing during antenatal care and expanding priority gender activities, recommended by the Department of STD / AIDS and Viral Hepatitis (Brazil- Ministry of Health) were implemented.

Although the highest concentration of AIDS cases were notified on the capital city, increased mortality risk and lower survival (2-years difference) were observed in patients living in the interior, with a significant difference observed over all periods analyzed. A similar study conducted in Florida showed a 1.7-years difference in mean survival when city and rural area dwellers were compared.<sup>6</sup> Even with the AIDS care decentralization, the Brazilian health care system is undermined by serious operational problems and several different local realities. In fact, the lack of HIV specialist health professionals, major intercity distances and limited mobility of patients from interior cities to the urban centers may influence this result. It is imperative that health care services provides to

those living with HIV/AIDS in Brazil an overall assessment of the health system capacity not only in urban centers but in all other regions and social segments. Prospective studies will be necessary to know the essential health needs of people from different communities.

Improving quality of care provided by a distinctive National Program for STD/AIDS, unique in many aspects, but that relies on the strengthening of Brazilian care system in all levels, should be a concern. The Brazilian health care system is undermined by serious operational problems and several different local realities, many of them below the desired care standards.

The impact of the availability of HAART has been shown by the significant increase in life expectancy in the second and third periods analyzed, which is in compliance with the literature.<sup>5-7</sup> An analogous study conducted in Rio de Janeiro found survival rate of 35.7% from 1996 to 2006.<sup>8</sup> Although the last period analyzed presents stable and discretely decreased survival rate in comparison with the immediate post-HAART period, it is believed that the statistical censorship has limited this result.

The four-year survival rate found by diagnosis period in the present study (25%, 58% and 60%, in the first, second and third period, respectively) was similar to a Brazilian cohort study<sup>5</sup> and much lower than that of a study conducted in Ukraine, where the probability was 87% in five years.<sup>9</sup> The similar probability of survival between second and third period suggests that the AIDS epidemic in Brazil, despite the accessibility to HAART, the availability of testing and decentralized assistance, may be entering a reemergence phase.<sup>10</sup>

Similar to a study conducted in Austrália,<sup>7</sup> a statistically significant decrease was found for most AIDS-defining illnesses when pre- and post- HAART periods were compared. In fact expanding access to HIV testing and HAART have fostered the early detection of new cases, which stands for an important factor in reducing the presence of defining illness on diagnosing AIDS.

Exposure to HIV because of risk behavior observed in intravenous drug users and heterosexuals with risky sexual partners was associated with increased risk of death, resembling the findings of studies carried out in Sichuan and Italia.<sup>11-12</sup> Most social vulnerability and difficulties in treatment adherence by these groups may be factors that influence the increased risk of death.<sup>13-14</sup>

This study documents relevant aspects of the AIDS epidemic in Midwest region of Brazil. Epidemiological studies of predictors associated with risk of death as well as the stability of survival rate in more recent periods, even in the presence of affordable and decentralized HAART, will serve as input to new public policies to cope with AIDS in the region, favoring the implementation of actions aimed at increasing survival and decreasing mortality risk as an integral part of Brazil's course of action in response to AIDS challenge.

## DISCLOSURE

Authors declare no conflict of interest regarding the publication of this report.

## REFERENCES

1. JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS – UNAIDS: Global statistic([http://unaids.org/sites/default/files/em/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716\\_FactSheet\\_en.pdf](http://unaids.org/sites/default/files/em/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716_FactSheet_en.pdf)) Accessed Jun 2015.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE:Boletim Epidemiológico HIV-Aids 2014 no Brasil([http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim\\_2014\\_1\\_pdf\\_60254.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim_2014_1_pdf_60254.pdf)).Accessed Jun 2015.
3. Nakagawa F, Phillips AN, Ludgren JD. Update on HIV in Western Europe. Current HIV/AIDS 2014;10:177-185.
4. Fonseca EM, Nunn A, Souza Junior PB, et al.:Descentralização, AIDS e redução de danos: a implementação de políticas públicas no Rio de Janeiro, Brasil. Cadernos de Saúde Pública 2007;9:2134-2144.
5. Tancredi MV, Waldman EA. Predictors of progression to Aids after HIV infection diagnosis in the pre and postHaart eras in a Brazilian Aids-free cohort. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene 2014;7:408-414.
6. Trepka MJ, Niyonsenga T, Maddox LM, et al.: Rural AIDS diagnoses in Florida: changing demographics and factors associated with survival. Journal Rural Health 2013;3: 266-280.
7. Gregory JD, Li Y, McDonald A, et al.: Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Individual Aids – Defining Illness Incidence and Survival in Australia. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2002;29: 388-395.
8. Pereira AGL, Matos HJ, Escosteguy CC. Survival of patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome in a general hospital at Rio de Janeiro city,

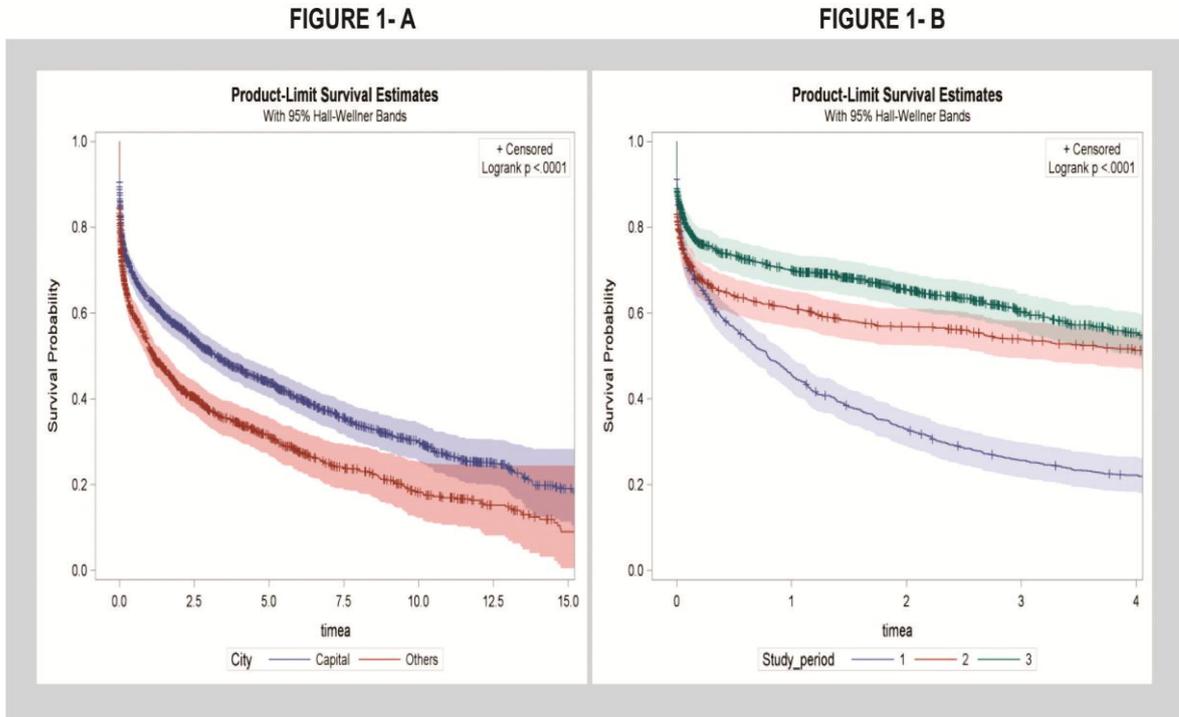
- using epidemiologic surveillance data. Cadernos de Saúde Coletiva 2013;2: 160-167.
9. Zhyvytsia D. Mortality and its predictors among highly active antiretroviral therapy naïve HIV-infected individuals: data from prospective cohort study in Ukraine. Georgia Medicine News 2014;232: 69-74.
  10. Grangeiro A, Castanheira ER, Nemes MIB. The reemergence of the Aids epidemic in Brazil: Challenges and perspectives to tackle the disease. Interface-comunicação, saúde, educação 2015;52:7-8.
  11. Zhang L, Gong Y, Wang Q, et al.: Survival analysis on Aids patients undergoing antiretroviral treatment, Liangshan prefecture, Sichuan province. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2014;12:1329-1332.
  12. Suligoi B, Zucchetto A, Grande E, et al.: Risk factors for early mortality after AIDS in the cART era: A population-based cohort study in Italy. BMC Infectious Disease 2015;015:960-966.
  13. Seidl EMF, Melchíades A, Farias V, et al.: Pessoas vivendo com HIV/AIDS: variáveis associadas à adesão ao tratamento anti-retroviral. Cadernos de Saúde Pública 2007;23:2305-2316.
  14. Silva JA, Dourado I, Brito AM, et al.: Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in adults with AIDS in the first six months of treatment in Salvador, Bahia State, Brazil. Cadernos de Saúde Pública 2015;31:1188–1198.

**Table 1. Risk factors associated with risk of death among Aids patients in MatoGrosso do Sul, Brazil, (N=6,001)**

Predictor	Univariate			Multivariate		
	Hazard ratio	95% CI	<i>p</i> -value	Hazard ratio	95% CI	<i>p</i> -value
<b>Study period</b>						
1(1985-1998)	1.00			1.00		
2(1999-2005)	0.58	0.53-0.64	<b>&lt;0.01</b>	0.60	0.52-0.68	<b>&lt;0.01</b>
3 (2006-2012)	0.53	0.33-0.48	<b>&lt;0.01</b>	0.62	0.54-0.71	<b>&lt;0.01</b>
<b>Opportunist Infection</b>						
No	1.00			1.00		
Yes	1.82	1.58-2.10	<b>&lt;0.01</b>	2.48	2.03-3.25	<b>&lt;0.01</b>
<b>Residence</b>						
Capital	1.00			1.00		
Other cities	<b>1.41</b>	1.29-1.53	<b>&lt;0.01</b>	<b>1.41</b>	1.27-1.56	<b>&lt;0.01</b>
<b>Sex</b>						
Female	1.00			1.00		
Male	1.21	1.10-1.33	<b>&lt;0.01</b>	-	-	
<b>Exposure category</b>						
Heterosexual	1.00			1.00		
Homosexual	1.14	0.97-1.35	0.12	0.94	0.79-1.11	0.44
Homosexual/drug user	1.92	1.23-2.83	<b>&lt;0.01</b>	1.47	0.99-2.18	0.05
Bisexual	0.96	0.78-1.78	0.68	0.87	0.71-1.08	0.21
Bisexual/drug	1.66	1.22-2.25	<b>&lt;0.01</b>	1.21	0.89-1.66	0.22
Heterosexual/drug user	1.42	1.20-1.67	<b>&lt;0.01</b>	1.13	0.95-1.33	0.16
Heterosexual/hemophiliac	2.56	1.06-6.17	0.04	1.31	0.54-3.17	0.55
Hetero/drug/hemophiliac	6.74	0.95-48.02	0.06	5.97	0.83-42.66	0.07
Hetero/risky sexual partner	1.26	1.06-1.50	<b>&lt;0.01</b>	1.51	1.26-1.80	<b>&lt;0.01</b>
Injecting Drugs users	2.04	1.70-2.46	<b>&lt;0.01</b>	1.41	1.16-1.72	<b>&lt;0.01</b>
Hemophiliac	5.60	1.40-22.44	0.02	2.95	0.73-11.88	0.12
Blood Transfusion	3.72	0.52-26.50	0.18	1.96	0.27-13.94	0.50
Vertical transmission	1.09	0.27-4.36	0.90	1.28	0.32-5.13	0.72

CI: confidence interval

**FIGURE 1.** Cumulative probability of survival in patients with AIDS, by place of residence (Figure 1A) and period of diagnosis (Figure 1B) in Mato Grosso do Sul, Brazil (N=6,001).



### 4.3 Artigo 3

3. PINTO, C. S.; ESPOSITO, A. O. P.; FERNANDES, C. E. S.; DEMARCHI, L. H. F.; FRANCISCO, R. B. L.; TANAKA, T. S. O.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Temporal dynamic, subtypes and epidemiological characteristics of HIV-1 infection, Central Brazil. Artigo submetido à publicação The Journal of Infection in Developing Countries.

## Brief Original Article

### Temporal dynamic, subtypes and epidemiological characteristics of HIV-1 infection, Central Brazil.

Clarice Souza Pinto<sup>1</sup>, Ana Olívia Pascoto Espósito<sup>2</sup>, Carlos Eurico dos Santos Fernandes<sup>3</sup>, Luiz Henrique Ferraz Demarchi<sup>2</sup>, Roberta Barbosa Lopes Francisco<sup>4</sup>, Tayana Serpa Ortiz Tanaka<sup>3</sup>, Ana Rita Coimbra Motta-Castro<sup>3,5</sup>.

<sup>1</sup> State Department of Health of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil

<sup>2</sup> Central Public Health Laboratory of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil

<sup>3</sup> Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>4</sup> Department of STD / Aids and Viral Hepatitis – Ministry of Health, Brasília, Brazil

<sup>5</sup> Oswaldo Cruz Foundation, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

#### Abstract

**Introduction:** The objective of this study was to identify the major subtypes of HIV-1 circulating in Mato Grosso do Sul (MS), Central Brazil. **Methods:** This is a cross-sectional study of time series with data from laboratory and disease report, analyzed by period of diagnosis and sociodemographic and clinical variables.

**Results:** HIV-1 subtype B predominated when periods were analyzed (85.4% vs 85.3%). In addition, an increase in the frequency of HIV-1 subtype C was detected, but no significant difference was seen between the two periods.

Univariate analysis of associated factors showed that age between 25 and 45 years ( $p = 0.004$ ) and male gender ( $p = 0.04$ ) were found to be associated with HIV-1 subtype B. The findings related to the resistance of HIV-1 to ARV showed that 30.6% of the AIDS patients diagnosed between 1985 and 2012 ( $n=212$ ) were resistant to more than three ARV classes (MDR).

**Conclusions:** Studies on the genetic diversity, as well as the profile of HIV-1 resistance mutations, are important tools for the historical reconstruction of regional epidemics and local epidemiological surveillance and treatment guidelines.

**Key words :** HIV-1, subtypes, epidemiology , resistance, ARV

## Introduction

There are approximately 35 million people living with HIV/AIDS worldwide. Brazil reports 747042 individuals, accounting for 45% of cases in Latin America, which in turn concentrates 5% of the global epidemic [1]. With continental dimensions, Brazil is divided into 05 regions and 27 federal units. The Midwest region, where MatoGrosso do Sul State (MS), is located, has the 9th largest AIDS detection rate in the country [2]. The capital, Campo Grande, comes 12th in the detection rate among the 27 Brazilian capitals [2].

Worldwide, HIV-1 group M subtype C is responsible for 48% of infections, while subtypes A, B, CRF02\_AG, CRF01\_AE, G and D subtype represent 12%, 11%, 8%, 5%, 5% and 2% of infections, respectively [3].

In Brazil, despite the geographical diversity and regional differences, subtype B of HIV-1 is the most prevalent, followed by F1 [4]. Subtype C prevails in the southern region, with characteristics of low virulence and mostly present in the heterosexual population [5] [6] [7].

The provision of antiretroviral (ARV) to all people living with HIV/AIDS (PLWHA) by the Brazilian Unified Health System (SUS) emphasizes the importance of knowing the different resistance profiles to ARVs, which can reduce the susceptibility of HIV-1 virus to the antiretroviral drugs available [8]. However the genotyping tests of HIV-1 used for detection of resistance to antiretroviral drugs, available by the SUS through the National Genotyping Network (RENAGENO), are indicated only for patients with virologic failure, viral load above 1000 copies/mL, pregnant women with HIV / AIDS, and people infected by partners in use of antiretroviral therapy (ART) [9].

Taking into consideration the continental dimension of Brazil, the heterogeneous distribution of HIV-1 subtypes in different regions, the extensive area of MS bordering with Paraguay and Bolivia and the intense interstate flow, the aim of this study was to identify the major subtypes of circulating HIV-1, their resistance to ARVs and the possible correlations between them and the clinical, epidemiological and time HIV-1 infection in MS.

## 2. Methodology

This cross-sectional time series study used secondary data from all patients who underwent genotyping and research of resistance mutations present in the

polymerase gene (PR/RT-*pol*). The molecular analyzes were performed at the Central Public Health Laboratory of MatoGrosso do Sul (LACEN), from September 2008 to December 2012, using commercial kit (TRUGENE HIV-1 Genotyping Kit, Siemens - USA) according to the manufacturer's instructions.

The information for the analysis of epidemiological and socio-demographic characteristics were taken from the official system of AIDS reports adopted in Brazil, SINAN (Notifiable Diseases Information System) in DBF format, compatible with Excell application.

So as to know the temporal dynamics, the analysis was performed according to the diagnosis period: the first, 1985-1998 and the second, 1999 to 2012. The cases without information of the HIV-1 subtype have been excluded. The prevalence of HIV-1 subtypes among predictive variables was analyzed by Pearson Chi-square, and cross reference procedures (contingency or Fisher's exact test) adjusted for Phi and Kramer test (two-sided asymptotic significance). The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

This study was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of the Federal University of MatoGrosso do Sul (UFMS) under No. 141736 in October 2012.

### **3. Results**

A total of 212 patients underwent molecular analysis from September 2008 to December 2012. The subtype B of HIV-1 was detected in 85.4% (47/55) of patients in the first period (1985-1998), and 85.3% (134/157) in the period 1999 to 2012 (Figure 1). An increase of 73.0% on the frequency of subtype C was seen when the two periods were analyzed (02 vs. 10), but no significant difference was observed between the two periods.

After statistical analysis of the variables, age between 25 and 45 years ( $p = 0.004$ ) and male gender ( $p = 0.04$ ) were found to be associated with HIV-1 subtype B.

Regardless of the viral subtype, resistance to three ARV classes was present in 30.6% of patients undergoing genotyping. The most common resistance (25.9%) was to three antiretroviral classes, known as MDR, in patients classified as HIV-1 subtype B. No significant difference between the two periods in the analysis of this variable was seen.

#### 4. Discussion

Studies are still scarce and limited on the molecular dynamics of HIV-1 covering temporal dimensions in a particular geographic region, as found in the present study. The results show the prevalence of HIV-1 subtype B in both periods analyzed. These data are consistent with other studies conducted in Brazil, indicating subtype B as the most prevalent in the majority of Brazilian regions, and suggest that this subtype was the first one introduced in the country [10,11]. Moreover, there was no change in molecular epidemiological pattern in MS with regard to subtype C, which differs from that seen in the southern region, where subtype C prevails, with increased transmissibility, though lower virulence [05,12, 13].

Statistical association was observed of HIV-1 subtype B with younger group (aged 25-44 years). This association can be explained by the prevalence of subtype B in the country [10] and the profile of the epidemic that focuses on young adults [2].

The same association was seen of subtype B with males gender, confirming that the feminization of the epidemic, observed in other regions of the country [14], does not occur in MatoGrosso do Sul, with a predominantly male epidemic [15].

The univariate analysis revealed no significant association of HIV-1 subtypes and the patients' schooling, place of residence, outcome and resistance to ARVs. A study carried out in another region of Brazil showed similar results [16].

Despite not having been found significant differences between HIV-1 subtypes and resistance to ARVs in the present study, high frequency of resistance to three ARV classes (MDR) was found among subtype B-infected patients (26,0%). This result is in compliance with the different proportions of MDR observed in studies conducted in different regions of Brazil, with rates ranging from 18.9%, found in the northeast, to 36.8%, in the southeast [17,18,19]. In a study on treatment efficacy and resistance to antiretroviral drugs in the context of non-subtype B infections, it has been observed that viral isolates belonging to this subtype are naturally less susceptible to PI, which would hamper the use of PI-containing HAART to this group [20]. In our study, resistance to protease inhibitors was found in 8.4% of patients classified as non-B subtype.

## Conclusions

Monitoring the molecular diversity of HIV-1 variants and associating it with the study of ARV resistance available in the country are essential for developing strategies to prevent, control and manage the patients' treatment. Further studies are required to support the availability of genotyping tests in the public health system for all HIV-1-infected individuals before ARV treatment, as it is an important tool in fighting the transmission of isolates resistant to the antiretroviral treatment available.

## Authors' contributions

CSP was responsible for designing the study, collecting and interpreting epidemiological data, and writing the manuscript. OP, RLF, LHFD and TSOT contributed in data collection and analysis related to laboratory tests. CESF conducted a review of the data and statistical analysis. ARCM-C was responsible for the analysis and critical evaluation of manuscript. All authors have read and approved the final version.

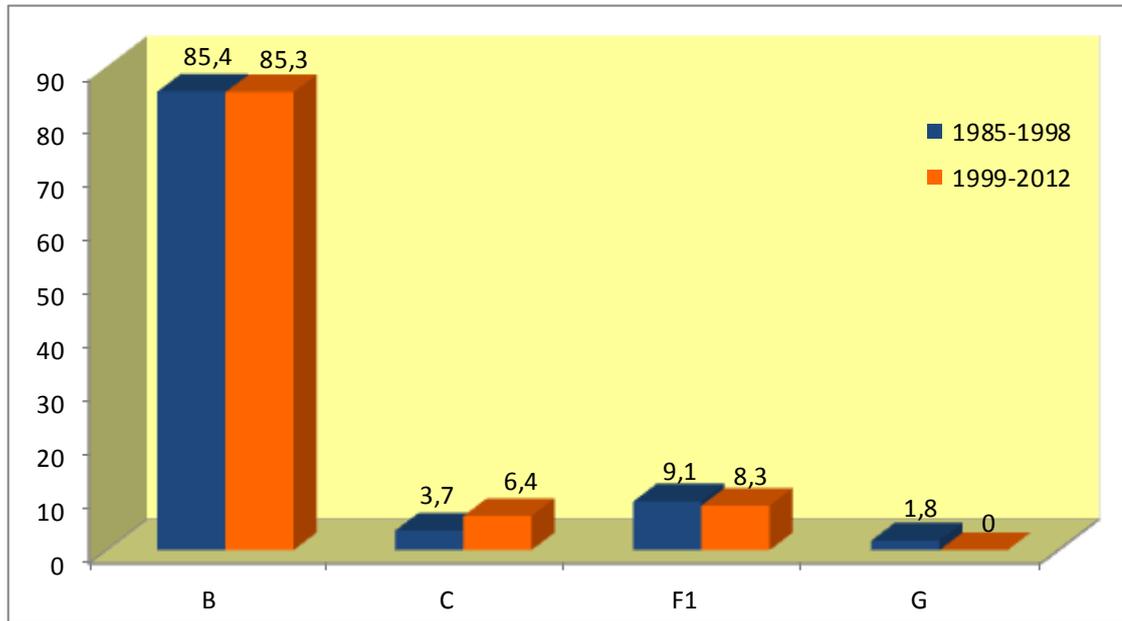
## References:

1. UNAIDS: Global statistics – Available on line:  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/em/media/unaids/contentassets/factsheet/2014/20140716\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/em/media/unaids/contentassets/factsheet/2014/20140716_FactSheet_en.pdf) (accessed on 26 June 2015).
2. Brazilian Ministry of Health. Aids Epidemiological Bulletin 2014 (in Portuguese). Available on line:  
[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/bol\\_etim\\_2014\\_final\\_pdf\\_15565.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/bol_etim_2014_final_pdf_15565.pdf) (accessed on October 2015).
3. Hemelaar, J.; Gouwa, E.; Ghys, P.D.; Osmanov, S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS*, 2011, 5, 679–689.
4. Inocêncio, L. A.; Pereira, A. A.; Sucupira, M. C. A.; Fernandez, J. C. C.; Jorge, C. P.; Souza, D. F. C.; Fink, H. T.; Diaz, R. S.; Becker, I. M.; Suffert, T. A.; Arruda, M. B.; Macedo, O.; Simão, M. B. G.; Tanuri, A. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. *Journal of the International AIDS Society*, 2009, 20, 12-20.

5. Brigido, L.F.; Nunes, C. C.; Oliveira, C. M.; Knoll, R. K.; Ferreira, J. L.; Freitas, C. A.; Alves, M. A.; Dias, C.; Rodrigues, R. HIV type 1 subtype C and CRF31\_BC recombinants prevail at the cities with the highest AIDS prevalence rate in Brazil. *Aids Res Hum Retroviruses*, 2007, 12, 1579-1586.
6. Ariën, K.K.; Vanham, G.; Arts, E. J. Is HIV-1 evolving to a less virulent form in humans? *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5, 141-151.
7. Iordanskiy, S.; Waltke, M.; Feng, Y.; Wood, C. Subtype-associated differences in HIV-1 reverse transcription affect the viral replication. *Retrovirology*. 2010, 7, 85.
8. Shafer, R. W. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002, 15, 247-277.
9. Brazilian Ministry of Health. Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Management of HIV infection in adults 2015 (in Portuguese). Available online: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo\\_final\\_31\\_7\\_2015\\_pdf\\_30707.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_final_31_7_2015_pdf_30707.pdf) (accessed on January 2016).
10. Bello, G.; Guimarães, M. I.; Morgado, M. G.; Evolutionary history of HIV-1 subtype B and F infections in Brazil. *Aids*, 2006, 5, 763-768.
11. Brindeiro, R.M.; Diaz, R. S.; Sabino, E. C.; Morgado, M. G.; Pires, I. L.; Brigido, L.; Dantas, M.C.; Barreira, D.; Teixeira, P.R.; Tanuri, A.; Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS*. 2003, 7, 1063-1069.
12. Santos, A. F.; Schrago, C. G.; Martinez, A. M.; Mendoza-Sassi, R.; Silveira, J.; Sousa, T. M.; Lengruher, R. B.; Soares, E. A.; Sprinz, E.; Soares, M. A. Epidemiologic and evolutionary trends of HIV-1 CRF31\_BC-related strains in southern Brazil. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007, 3, 28-33.
13. Sundaravaradan, V.; Das S, R.; Ramakrishnan, R.; Sehgal, S.; Gopalan, S.; Ahmad, N.; Jameel, S. Role of HIV-1 subtype C envelope V3 to V5 regions in viral entry, coreceptor utilization and replication efficiency in primary T-lymphocytes and monocyte-derived macrophages. *Virology*. 2007, 4, 126.
14. Nunes, C. C.; Matte, M. C. C.; Dias, C. F.; Araujo, L. A. L.; Guimarães, L. S. P.; Almeida, S.; Brigido, L. F. M. The influence of HIV-1 subtypes C, CRF31\_BC and B on disease progression and initial virologic response to HAART in a Southern Brazilian Cohort. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2014, 3, 205-211.

15. Librelotto, C. S.; Graff, T.; Simon, D.; Almeida, S. E. M.; Lunge, V. R. HIV-1 epidemiology and circulating subtypes in the countryside of South Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2015, 3, 249-257.
16. Pinto, C. S.; Fernandes, C. E. S.; Oliveira, R. D.; Matos, V. T. G.; Motta-Castro, A. R. C. Transitioning through AIDS epidemics – gender and temporality. *Braz. J. Infect. Dis.* 2015, 6, 657-659.
17. Sucupira, M. C.; Souza, I. E.; Costa, L. J.; Scheinberg, M. A.; Diaz, R. S. Antiretroviral treatment failure and HIV-1 genotypic resistance in São Paulo, Brazil. *Antivir. Ther.* 2001, 4, 263-264.
18. Cavalcanti, A. M.; Lacerda, H. R.; Brito, A. M.; Pereira, S.; Medeiros, D.; Oliveira, S. Antiretroviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region of Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2007, 7, 785-792.
19. Cardoso, L. P.; Stefani, M. M. High level of multidrug resistance mutations in HIV type 1 pol gene and resistance-associated mutations to enfuvirtide (T-20) among antiretroviral-experienced patients from central Brazil. *Aids Res Hum Retroviruses*, 2009, 10, 943-950.
20. Vergne, L.; Peeters, M.; Mpoudi-Ngole, E.; Bourgeois, A.; Liegeois, F.; Toure-Kane, C.; Mboup, S.; Mulanga-Kabeya, C.; Saman, E.; Jourdan, J.; Reynes, J.; Delaporte, E. Genetic diversity of protease and reverse transcriptase sequences in non-subtype-B human immunodeficiency virus type 1 strains: evidence of many minor drug resistance mutations in treatment-naïve patients. *J. Clin. Microbiol.* 2000, 38, 3919-3925.

**Table 1.** Distribution of HIV-1 subtypes according to the periods of diagnosis, Mato Grosso do Sul, 1985 a 2012 (N=212).



**Table 1.** Sociodemographic and clinical factors in patients stratified by HIV-1 subtype. Mato Grosso do Sul, 1985 to 2012 (N=212).

Variables	Subtypes HIV 1				X <sup>2</sup>	P
	B ( n= 181)		Non B (N=31)			
	N <sup>o</sup>	%	N <sup>o</sup>	%		
<b>Sex</b>						
Male	108	(51,0)	16	(7,5)	0.376	0,044
Female	73	(34.4)	15	(7,1)		
<b>Age (Years)</b>						
16 to 24	12	(5.7)	07	(3.3)	13.170	0,004
25 to 34	89	(42,0)	06	(2,8)		
35 to 45	52	(24.5)	13	(6.1)		
≥46	28	(13.2)	05	(2.4)		
<b>Education level*</b>						
None	08	(4.6)	02	(1.2)	3.684	0,159
1 to 11	133	(76.9)	16	(9.8)		
≥12	11	(6.4)	03	(2.3)		
<b>City Residence</b>						
Capital	128	(60.3)	19	(9.0)	2.544	0,111
Other Cities	53	(25,0)	12	(5,7)		
<b>Upshot</b>						
Live	159	(75,0)	28	(13,2)	0.274	0,601
Dead	22	(10.4)	03	(10.4)		
<b>Resistance to ARV</b>						
Without resistance	13	(6.1)	04	(1.9)	5.500	0,481
NRTI	11	(5,2)	01	(0.5)		
NNRTI	09	(4.2)	01	(0.5)		
PI	02	(0.9)	02	(0.9)		
NRTI + NNRTI	43	(20.3)	07	(3.3)		
NRTI + IP	48	(22.6)	06	(2.8)		
NNRI + NNRTI + PI	55	(26,0)	10	(4.8)		

\*39 cases with education level ignored

NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitors

NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

PI: protease inhibitors

## 5 CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

As informações obtidas a partir do estudo dos 28 anos de epidemia da Aids em Mato Grosso do Sul, ressaltam a importância da adoção e implementação de medidas de prevenção e assistência no âmbito estadual.

As diferenças quanto ao sexo devem ser consideradas nas ações de controle e prevenção, visto que, a epidemia da Aids em Mato Grosso do Sul é, predominantemente, masculina com a ocorrência de feminização apenas nos primeiros 14 anos. Maiores taxas de mortalidade entre os homens foram confirmadas e após análise da razão de chance (OR) de sobrevida, aplicada na totalidade dos óbitos, encontrou-se, entre as mulheres, chance 1,3 vezes maior de sobrevida quando comparada aos homens. Não foi encontrada diferença significativa entre sexo e letalidade por Aids.

Além disso, é importante que se tenha uma abordagem de prevenção e controle diferenciada junto à população de usuários de drogas injetáveis e heterossexuais que tem parceiros sexuais de risco, considerando que estes foram os preditores significativamente associados ao óbito por Aids na população estudada.

O fortalecimento das ações de assistência especializada em municípios do interior do Estado, que incluam a capacitação de profissionais de saúde no atendimento ambulatorial, bem como a estruturação de serviços de saúde adequados ao atendimento desta população, é imprescindível dentro da política de enfrentamento da Aids, uma vez que a sobrevida de pacientes do interior do Mato Grosso do Sul foi menor do que daqueles que residem na capital.

Considerando-se que o tempo médio de sobrevida no período pré-HAART era de 01 ano e que houve um aumento significativo nos períodos subsequentes, a análise temporal demonstrou estabilidade e discreto decréscimo da sobrevida em relação ao período pós-HAART imediato, ressaltando que o diagnóstico tardio possa ser um fator indutor desta situação.

As probabilidades de sobrevida em 4 anos encontrada no presente estudo, por período de diagnóstico (25%, 58% e 60% respectivamente) são inferiores à de outros países, sugerindo que a epidemia da Aids, apesar da acessibilidade ao HAART, a disponibilidade de testagem e a assistência descentralizada, pode estar entrando em uma fase de reemergência, que exigirá ações de grande

impacto para o enfrentamento deste novo cenário epidemiológico a exemplo do que ocorre em outras UF do país.

O aumento da circulação do HIV-1 do tipo C na população estudada, além de uma alta taxa de resistência secundária a três classes de drogas integrantes da HAART, são fatores dificultadores no processo de controle da epidemia, que poderá emergir de forma diferenciada na população.

As conclusões subsidiadas pela análise epidemiológica dos 28 anos de epidemia da Aids em Mato Grosso do Sul sugerem que a implantação de políticas públicas de enfrentamento da Aids, pautadas no cenário epidemiológico vigente podem ser efetivas e eficazes uma vez que considera a realidade local como parâmetro e como ponto de partida.

## REFERÊNCIAS

ABIA. **Seminário Prevenção das DST/AIDS: novos desafios 2009**. Rio de Janeiro: ABIA, 2010.

AGUAYO, N.; LAGUNA-TORRES, V. A.; VILLAFANE, M.; BARBOZA, A.; SOSA, L.; CHAUCA, G.; CARRION, G.; COENCA, B.; PEREZ, J.; GALEANO, A.; BAUTISTA, C. T.; SANCHEZ, J. L.; CARR, J. K.; KOCHER, T. Epidemiological and molecular characteristics of HIV-1 infection among female commercial sex workers, men who have sex with men and people living with AIDS in Paraguay. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 3, p. 225-231, May/June 2008.

ALAEUS, A. Significance of HIV-1 genetic subtypes. **Scandinavian Journal Infectious Diseases**, v. 32, n. 5, p. 455-463, 2000.

ALCANTARA, C. A.; REIS, M. N. G.; CARDOSO, L. P. V.; BELLO, G.; STEFANI, M. M. A. Increasing heterosexual transmission of HIV-1 subtype C in Inland Central Western Brazil. **Journal Medical Virology**, v.85, n. 3, p. 396-404, Mar. 2013.

ALENCAR, T. M. D. **A vida crônica é novidade na aids: as transformações da aids aguda para a aids crônica sob o ponto de vista dos pacientes**. 2006. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo

ALMEIDA, S.E.; MEDEIROS, R. M.; JUNQUEIRA, D.M.; GRAF, T.; PASSAES, C.P.; BELLO, G.; MORGADO, M.G.; GUIMARÃES, M. Temporal dynamics of HIV-1 circulating subtypes in distinct exposure categories in southern Brazil. **Virology Journal**, v.12, n. 9, p. 306, Dec. 2012.

AMATO NETO, V.; UIP, D. E.; BOULOS, M.; DUARTE, M. I. S.; MENDES, C. M. F.; TAKETOMI, E.; LONGO, I. M.; MATTOS FILHO, J. L. P.; MOURA, N. C.; ROCHA, T.R. F.; MENDES, N. F. Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS): descrição do primeiro caso autóctone no Brasil e estudo imunológico. **Revista Paulista de Medicina**, v. 101, n. 4, p. 165-8, jul./ago. 1983.

ALVES, M. T.; SILVA, A. A.; NEMES, M. I.; BRITO, L. G. Tendências da incidência e mortalidade por Aids no Maranhão, 1985 a 1998. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 2, p. 177-182, Abr. 2003.

BARRE-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J. C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VEZINET-BRUN, F.; ROUZIUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868-871, May 1983.

BARRE-SINOUSSE, F. HIV as the cause of AIDS. **Lancet**, v. 348, n. 9019, p. 31-35, July 1996.

BARTLETT, J. G. A. A decade of Haart: Historical perspective, successes, failures and future considerations. *MedscapeToday*, Baltimore, Nov. 2006. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/547646>>. Acesso em: 22 de Nov. 2015.

BARTLETT, J. G. A. 10 Changes in HIV Care That are Revolutionizing the Field. *Medscape HIV/Aids*, Baltimore, Dec. 2013. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/814712>>. Acesso em: 25 Out. 2015.

BAYARD-MCNEELEY, M.; DOO, H.; HE, S.; HAFNER, A.; JOHNSON, W. D. JR, HO, J.L. Differential effects of interleukin-12, interleukin-15, and interleukin-2 on human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. **Clinic and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 3, n. 5, p. 547-553, Sep. 1996,

BELLO, G. ; GUIMARÃES, M.L. ; MORGADO, M.G. ; Evolutionare history of HIV-1 subtype B and F infections in Brazil. **Aids**, v. 20, n. 5, p. 763-768. Mar. 2006.

BELOTO, N. C. P. **Pacientes coinfetados com HIV e Hepatite B e/ou C; aspectos clínicos, epidemiológicos, subtipagem do HIV-1 e impacto na evolução clínica para a AIDS**. 2014. 123 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna e Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Paraná / UFPR, Paraná, 2014.

BOUNAGURO, L.; TORNESELLO, M. L.; BOUNAUGURO, F. M.; Human Immunodeficiency Virus type 1 subtype distribution in the worldwide epidemic Patoghenetic and therapeutic implications. **Journal of Virology**, v. 81, n.19, p. 10209-10219. Oct. 2007.

BRASIL. Programa Nacional de DST/Aids. Legislação sobre DST e Aids no Brasil. Brasília: Ministério daSaúde; 2000.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Aids: Etiologia, Clínica, Diagnóstico e Tratamento. Unidade de Assistência. Brasília, Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids\\_etiologia\\_clinica\\_diagnostico\\_tratamento.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf). Acesso em 15 de Out. 2015.

BRASIL. Ministério da Saude. Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV. Ministério da Saúde, 2013 b. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_tecnico\\_diagnostico\\_infeccao\\_hiv.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_infeccao_hiv.pdf)>. Acesso em 15 de Out. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013 a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico – Aids e DST**. Ano I, n. 1, Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico – Aids e DST**. Ano III, n. 1, Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em:<[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58168/pcdt\\_pep\\_miolo\\_20\\_10\\_1\\_pdf\\_14036.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58168/pcdt_pep_miolo_20_10_1_pdf_14036.pdf)>. Acesso em: 23 out. 2015.

BRINDEIRO, R. M.; DIAZ, R. S.; SABINO, E. C.; MORGADO, M. G.; PIRES, I. L.; BRIGIDO, L.; DANTAS, M. C.; BARREIRA, D.; TEIXEIRA, P. R.; TANURI, A. Brazilian Network for HIV DrugResistanceSurveillance: a survey of chronically infected individuals. **AIDS**, v. 17, n. 7, p. 1063-1069, May. 2003.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 34, n. 2, p. 207-217, mar-abr. 2000.

CARDOSO, L. P.; STEFANI, M. M. High level of multidrug resistance mutations in HIV type 1 pol gene and resistance associated mutations to enfuvirtide (T-20) among antiretroviral experienced patients from central Brazil. **Aids Research and Human Retroviruses**, v. 25, n. 10, p. 943-950, Oct. 2009.

CARR, J. K.; AVILA, M.; CARRILLO, M. G.; SALOMON, H.; HIERHOLZER, J.; WATANAVEERADEJ, V.; PANDO, M. A.; NEGRETE, M.; RUSSELL, K. L.; SANCHEZ, J.; BIRXD, D. L.; ANDRADE, R.; VINOLES, J.; MCCUTCHAN, F. E. Diverse BF recombinants have spread widely since the introduction of HIV-1 in to South America. **AIDS**, v. 15, n. 15, p. 41-47, Oct. 2001.

CARVALHO, A.; COSTA, P.; TRIUNFANTE, V.; BRANCA, F.; RODRIGUES, F.; SANTOS, C. L.; CORREIA-NEVES, M.; SARAIVA, M.; LECOUR, H.; CASTRO, A. G.; PEDROSA, J.; OSÓRIO, N.S. Analysis of a local HIV-1 Epidemic in Portugal Highlights Established Transmission of Non-B and Non-G Subtipos. **Journal Clinical Microbiology**, v. 53, n. 5, p. 1506-1514, May. 2015.

CASTRO, E.; ECHEVERRIA, G.; DEIBIS, L.; DE SALMEN, B. G.; MOREIRA, A. S.; GUIMARAES, M. L.; BASTOS, F. I.; MORGADO, M. G. Molecular epidemiology of HIV-1 in Venezuela: high prevalence of HIV-1 subtype B and identification of a B/F recombinant infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 32, n. 3, p. 338-344, Mar. 2003.

CAVALCANTI, A. M.; LACERDA, H. R.; BRITO, A. M.; PEREIRA, S.; MEDEIROS, D.; OLIVEIRA, S. Antiviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 7, p. 785-792, Nov. 2007.

CEBALLOS, A.; PANDO, M. L. A.; LIBERATORE, D.; BIGLIONE, M.; CÁRDENAS, P. C.; MARTÍNES, M.; CELADILLA, M. L.; ÁVILA, M. M.; MARTÍNEZ PERALTA, L. Efficacy of strategies to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in Argentina, 1993-2000. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 31, n. 3, p. 348-353, Nov. 2002.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). First report of AIDS. First Report of Aids. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 50, n. 21, p. 429, June 2001. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5021a1.htm>. Acesso em: 02 out. 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Epidemiologic notes and reports pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 31, n. 27, p. 365-367, July 1982. Disponível em : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001126.htm>. Acesso em: 02 out. 2014.

CHEQUER, P.; HEARST, S. T.; HUDES, E. S.; CASTILHO, E.; RUTHERFORD, D.; LOURES, L.; RODRIGUES, L. Determinants of survival in adult Brazilian Aids patients, 1982-1989. **Aids**, v. 6, n. 5, p. 483-488, May. 1992.

CLAVEL, F.; GUÉTARD, D.; BRUN-VÉZINET, F.; CHAMARET, S.; REY, MA.; SANTOS-FERREIRA, M.O.; LAURENT, A.G.; DAUGUET, C.; KATLAMA, C.; ROUZIOUX, C. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. **Science**, v. 233, n. 4761, p. 343-346, Jul. 1986.

COHEN, S. M.; GAY, L. C.; BUSCH, P. M.; HECTH, M. F. The Detection of Acute HIV Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 202, sup. 2, p. 270-277, Oct. 2010.

COURA, J.R. **Síntese das doenças infecciosas e parasitárias**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.66-270.

COUTO-FERNANDEZ, J. C.; MORGADO, M. G.; IVO-DOS-SANTOS, J.; GALVAO CASTRO, B. Molecular and biological diversity of HIV-1 in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 87, n. 2, p. 249-255, Apr./June. 1992.

DAVIS, K. C.; HORSBURGH, C. R.; HASIBA, U.; SCHOCKET, A. L.; KIRKPATRICK, C. H. Acquired immunodeficiency syndrome with haemophilia. **Annals of Internal Medicine**, v. 98, n. 3, p. 284-286, Mar. 1983.

DE COCK, K. M.; JAFFE, H. W.; CURRAN, J. W. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. **AIDS**, v. 26, n. 10, p. 1205–1213, Jun. 2012.

DELLATORRE, E.; MIR, D.; BELLO, G. Spatio temporal Dynamics of the HIV-1 subtype Epidemic in West and Central Africa. **PLoS One**, v. 9, n. 6, Jun. 2014.

DILERNIA, D. A.; GOMEZ, A. M.; LOURTAU, L.; MARONE, R.; LOSSO, M. H.; SALOMON, H.; GOMEZ-CARRILLO, M. HIV type 1 genetic diversity surveillance among newly diagnosed individuals from 2003 to 2005 in Buenos Aires, Argentina. **Research and Human Retroviruses**, v. 23, n. 10, p. 1201-1207, Oct. 2007.

DORE, G. J.; LI, Y.; MCDONALD, A.; REE, H.; KALDOR, J. M. Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Individual Aids – Defining Illness Incidence and Survival in Australia. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 29, n. 4, p. 388-395, Apr. 2002.

DOURADO, I.; VERA, M. A.; BARREIRA, D.; BRITO, A. M. Aids epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, n.40, p. 9-17, Apr. 2006.

DUARTE, G.; QUINTANA, S. M.; EL BEITUNE, P. Fatores que influenciam a transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana tipo1. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.27, n.11, p. 698-705, Nov. 2005.

ESPINOSA, A.; VIGNOLES, M.; CARRILLO, M. G.; SHEPPARD, H.; DONOVAN, R.; PERALTA, L. M.; ROSSI, D.; RADULICH, G.; SALOMON, H.; WEISSENBACHER, M. Intersubtype BF recombinants of HIV-1 in a population of injecting drug users in Argentina. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 36, n. 1, p.630–636, May 2004.

EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. **Lancet**, v. 339, n. 8800, p. 1007-1012, Apr. 1992.

FIEBIG, E. W.; WRIGHT, D. J.; RAWAL, B. D.; GARRETT, P. E.; SCHUMACHER, R. T.; PEDDADA, L.; HELDEBRANT, C.; SMITH, R.; CONRAD, A.; KLEINMAN, S. H.; BUSCH, M. P. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. **AIDS**, v. 17, n. 13, p. 1871-1879, Set. 2003.

FOUCHIER, R. A.; GROENINK, M.; KOOTSTRA, N.A.; TEERSMETTE, M.; HUISMAN, H.G.; MIEDEMA, F.; SCHUITMAKER, H. Phenotype-associated sequence variation in the third variable domain of the human immunodeficiency virus type 1 gp120 molecule. **Journal of Virology**, v. 66, n. 5, p. 3183-3187, May. 1992.

FULTZ P.N.; MCCLURE, H.M.; ANDERSON, D.C.; SWENSON, R.B.; ANAND, R.; SRINIVASAN, A. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from naturally infected sooty mangabey monkeys (*Cercocebus atys*). **Proceedings of the National**

**Academy of Sciences of the United States of America**, v. 83, n. 14, p. 5286–5290, Mar.1986.

GALLANT, J. E.; DEJESUS, E.; ARRIBAS, J. R.; POZNIAK, A. L.; GAZZARD, B.; CAMPO, R.; LU, B.; MCCOLL, D.; CHUCK, S.; ENEJOSA, J.; TOOLE, J. J.; CHENG, A. K. Tenofovir DF, emtricitabine and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine and efavirenz for HIV. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 3, p. 351-360, Jan. 2006.

GALLO, R. C.; MONTAGNIER, L. The discovery HIV as the cause of Aids. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, p. 2283-2283, Dec. 2003.

GALLO, R. C. The early years of HIV/AIDS. **Science**, v. 298, n. 5599, p. 1728-1730, Nov. 2002.

GALLO, R. C.; WONG-STAAAL, F.A. Human T-lymphotropic retrovirus (HTLV-III) as the cause of the acquired immunodeficiency syndrome. **Annals of Internal Medicine**, v.103, n. 5, p. 679-689, Nov. 1985.

GALLO, R. C.; WONG-STAAAL, F. Retroviruses as etiologic agents of some animal and human leukemias and lymphomas and as tools for elucidating the molecular mechanisms of leukemogenesis. **Blood**, v. 60, n. 3, p. 545-557, Sept. 1982.

GALVÃO-CASTRO, B; IVO-DOS-SANTOS, J; COUTO-FERNANDEZ, J.C; BONGERTZ, V; CHEQUER-BOU-ABIB, D; SION,F.S; BARTH, O.M; PEREIRA, H; PEREIRA, M.S. Isolation and antigenic characterization of Human Immunodeficiency virus (HIV) in Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 82, n.4, p. 453-456, Dez.1987.

GARCIA, P. M.; KALISH, L. A.; PITT, J.; MINKOFF, H.; QUINN, T. C.; BURCHETT, S. K.; KORNEGAY, J.; JACKSON, B.; MOYE, J.; HANSON, C.; ZORRILLA, C.; LEW, J. F. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 6, p. 394-402, Aug. 1999.

GERETTI, A. M.; HARRISON, L.; GREEN, H.; SABIN, C.; HILL, T.; FEARNHILL, E.; PILLAY, D.; DUNN, D.; UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance. Effect of HIV-1 subtype on virologic and immunologic response to starting highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 9, p. 1296-1305, May. 2009.

GIACHETTI, C.; LINNEN, J.M.; KOLK, D.P.; DOCKTER, J.; GILLOTTE-TAYLOR, K.; PARK, M.; HO-SING-LOY, M.; MCCORMICK, M.K.; MIMMS, L.T.; MCDONOUGH, S.H. Highly Sensitive Multiplex Assay for Detection of Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Hepatitis C Virus RNA. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n.7, p. 2408-2419, Jul. 2002.

GIANVECCHIO, R. P.; GOLDBERG, T. B. L. Protective and risk factors related to vertical transmission of the HIV-1. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 2, p. 581-588, mar-abr, 2005

GOEDERT, J. J.; NEULAND, C. Y.; WALLEN, W. C.; GREENE, M. H.; MANN, D. L.; MURRAY, C.; STRONG, D.; FRAUMENI, J. F.; BLATTNER, W. A. Amyl nitrite may alter T lymphocytes in homosexual men. **Lancet**, v. 1, n. 8269, p. 412-416, Feb. 1982.

GOFF, S. P. Introduction to Retroviruses. In: WORMSER, G. P. AIDS and Other Manifestations of HIV Infection. **Elsevier**, 2004. Páginas 57-93.

GOTTLIEB, M. S.; SCHROFF, R.; SCHANKER, H. M.; WEISMAN, J. D.; FAN, P. T.; WOLF, R. A.; SAXON, A. Pneumocystiscarinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 305, n. 24, p. 1425-1431, Dec. 1981.

GOTTLIEB, M.S.; SOW, P. S.; HAWES, S. E.; NDOYE, I.; REDMAN, M.; COLLSECK, A. M.; NIANG, M. A.; DIOP, A.; KUYPERS, J. M.; CRITCHLOW, C. W.; RESPESS, R.; MULLINS, J. I.; KIVIAT, N. B. Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. **The Journal Infectious Diseases**, v.185, n. 7, p. 905-914, Apr. 2002.

GRANGEIRO, A.; CASTANHEIRA, E. R.; NEMES, M. I. B. The reemergence of the Aids epidemic in Brazil: Challenges and perspectives to tackle the disease. **Interface comunicação - saúde e educação**, v.19, n.52, p. 7-8, Mar. 2015.

GUTIERREZ, E. B.; SILVA, S. S.; ALMEIDA, M. C. S.; YASUDA, M. A. S. Retrovíroses e síndrome da imunodeficiência adquirida. In: COURA, J. R. (Ed.). **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. cap. 161, p. 1877-9, (Volume II).

HARRIS, C.; SMALL, C. B.; KLEIN, R. S.; FRIEDLAND, G. H.; MOLL, B.; EMESON, E. E; SPIGLAND, I.; STEINGBIGEL, N. H. Immunodeficiency in female sexual partners of men with the acquired immunodeficiency syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 19, n. 20, p. 1181-1184, May 1983.

HEMELAAR, J.; GOUNWS, E.; GHYS, P. D.; OSMANOV, S. Global and regional Distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. **AIDS**, v. 20, n. 16, p. 13-23, Oct. 2006.

HEMELAAR, J.; GOUWS, E.; GHYS, P. D.; OSMANOV, S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. **AIDS**, v. 25, n. 5, p. 679–689, Mar. 2011.

HIERHOLZER, J.; MONTANO, S.; HOELSCHER, M.; NEGRETE, M.; HIERHOLZER, M.; AVILA, M. M.; CARRILLO, M. G.; RUSSI, J. C.; VINOLES, J.; ALAVA, A.; ACOSTA, M. E.; GIANELLA, A.; ANDRADE, R.; SANCHEZ, J. L.;

CARRION, G.; SANCHEZ, J. L.; RUSSELL, K.; ROBB, M., BIRX, D.; MCCUTCHAN, F.; CARR, J. K. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Ecuador, Peru, Bolivia, Uruguay, and Argentina. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 18, n. 18, p. 1339-1350, Dec. 2002.

HOLGUIN, A.; ALVAREZ, A.; SORIANO, V. High prevalence of HIV-1 subtype G and natural polymorphisms at the protease gene among HIV-infected immigrants in Madrid. *Aids*, v.18, n. 8, p. 1163-1170, May. 2002.

JEROME, J.; GALVAO, M. T. G.; LINDAU, S. T. Brazilian Mothers with HIV: Experiences with Diagnosis and Treatment in Human Rights Based Health Care System. **AIDS Care**, v. 24, n. 4, p. 491–495, Dec. 2012.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV & AIDS. **A strategic approach: HIV & Aids and Education**. Paris, UNESCO, 2009.

KARITA, E.; NKENGASONG, J. N.; WILLEMS, B.; VANHAM, G.; FRANSEN, K.; HEYNDRIKX, L.; JANSSENS, W.; PIOT, P.; VAN DER GROEN, G. Macrophage-tropism of HIV-1 isolates of difference genetic subtypes. **AIDS**, v. 11, n. 10, p. 1303-1304, Ago. 1997.

KORBER, B. T.; MACLNNES, K.; SMITH, R. F.; MYERS, G. Mutational trends in V3 loop protein sequences observed in different genetic lineages of human immunodeficiency virus type 1. **Journal of virology**, v. 68, n. 10, p. 6730-6744, Oct. 1994.

KUHN, L.; STEKETEE, R. W.; WEEDON, J.; ABRAMS, E. J.; LAMBERT, G.; BAMJI, M.; SCHOENBAUM, E.; FARLEY, J.; NESHEIM, S. R.; PALUMBO, P.; SIMONDS, R. J.; THEA, D. M. Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 179, n. 1, p. 52-58. Jan. 1999.

KURITZKES, D.; KAR, S.; KIRKPATRICK, P.; Fresh from the pipeline: Maraviroc. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, p. 15-17, Jan. 2008.

LAL, R. B.; CHAKRABARTI, S.; YANG, C. Impact of genetic diversity of HIV-1 on Diagnosis, antiretroviral therapy & vaccine development. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 121, n. 4, p. 287-314, Apr. 2005.

LAMPTEY, P. R.; JOHNSON, J. L.; KHAN, M. The global challenge of HIV and AIDS. **Population Bulletin**, v. 61, n. 1, p. 28, 2006.

LANDESMAN, S. H.; KALISH, L. A.; BURNS, D. N.; MINKOFF H.; FOX H. E.; ZORRILLA, C.; GARCIA, P.; FOWLER, MG.; MOFENSON, L.; TUOMALA, R.; Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 25, p. 1617-1623. Jun. 1996.

LEDERMAN, M. M. Haemophilia, human immunodeficiency virus and human immunodeficiency virus pathogenesis. **Journal of Trombosis and Haemostasis**, v.104, n. 5, p. 911-914, Nov. 2010.

LEVI, G. C.; VITORIA, M. A.; Fighting against AIDS: the Brazilian experience. **Aids**, v. 16, n. 18, p. 2373-2383, Dec. 2002.

LIBRELOTTO, C. S.; GRAFF, T.; SIMON, D.; ALMEIDA, S. E. M.; LUNGE, V. R. HIV-1 epidemiology and circulating subtypes in the country side of South Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 3, p. 249-257, Jun. 2015.

LOMAR, A. V.; DIAMENT, D. Tratamento anti-retroviral. In: VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 8.9, p. 235-242.

LOUWVAGIE, J.; DELWART, E.L.; MULLINS, J.I.; McMCUTCHAN, F.E.; EDDY,G.; BURKE,D.S. Genetic analysis of HIV-1 isolates from Brazil reveals presence of two distinct genetic subtypes. **Aids Research Human Retroviruses**, v.10, n. 5, p. 561-567, May. 1994.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde. **Boletim epidemiológico** - Aids e DST, ano XIII, n. 8. Campo Grande: Secretaria de Estado de Saúde, 2013.

MATOS, V.T. G. Epidemiologia da Transmissão Vertical do HIV em Campo Grande, MS. 2015. 66 f. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul / UFMS, Mato Grosso do Sul, 2015.

MCCUTCHAN, F. E.; CARR, J.K.; BAJANI, M.; SANDERS-BUELL, E.; HARRY, T.O.; STOECKLI, T.C.; ROBBINS, K.E.; GASHAUW.; NASIDI, A.; JANSSENS, W.; KALISH, M.M.Subtype G and multiple forms of A/G intersubtype recombinant human immunodeficiency virus type 1 in. **Virology**, v. 254, n. 2, p. 226-234, Feb. 1999.

MANN, J.; TARANTOLA, D. J. M.; NETTER, T. W.; **AIDS in the World**. Cambridge: Harvard University Press, 1992.

MARINS, J. R.; JAMAL, L. F.; CHEN, S. Y.; BARROS, M. B.; HUDES, E. S.; BARBOSA, A. A.; CHEQUER, P.; TEIXEIRA, P. R.; HEARST, N.; Dramatic improvement in survival among adult Brazilian Aids Patients. **AIDS**, v. 17, n. 11, p.1675-1682, Jul. 2003.

MELLORS, J. W.; RINALDO, C. JR.; TODD, J. A.; HOO, B. S.; KOKKA, R. P.; GUPTA, P. Quantitation of HIV-1 in plasma predicts outcome after seroconversion. **Annal of Internal Medicine**, v. 122, n. 8, p. 573-579, Abr. 1995.

MERSON, M. H.; PIOT, P. Global Perspectives on Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: MANDELL, G. L.; BENNETT,

J. E.; DOLIN, R. **Principles and Practices of Infectious Diseases**. 8<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.

MOFENSON, L. M.; LAMBERT, J. S.; STIEHM, E. R.; BETHEL, J.; MEYER, W. A. 3RD.; WHITEHOUSE, J.; MOYE, J. J. R.; REICHELDERFER, P.; HARRIS, D. R.; FOWLER, M. G.; MATHIESON, B. J.; NEMO, G. J. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 6, p. 385-393, Aug. 1999.

MONTAGNIER, L.; CHERMANN, J. C.; BARRÉ-SINOUSI, F.; KLATZMANN, D. ALIZON, M.; CLAVEL, F. BRUN-VEZINET, F.; VILMER, E.; ROUZIOUX, C. Lymphadenopathy associated virus and its etiological role in AIDS. **Princess Takamatsu Symposia**, n. 15, p. 319-331, 1984.

MONTAGNIER, L. The history of HIV discovery. **Science**, v. 298, n. 5599, p. 1727-1728, Nov. 2002.

MORGADO, M.G.; SABINO, E.C.; SHPAER, E.G.; BONGERTZ, V.; BRIGIDO, L.; GUIMARÃES, M.D.; CASTILHO, E.A.; GALVÃO-CASTRO, B.; MULLINS, J.I.; HENDRY, R.M.; MAYER, A. V3 region polymorphisms in HIV-1 from Brazil: prevalence of subtype B strains divergent from North/American/European prototype and detection of subtype F. **Aids Research and Human Retroviruses**, v.10, n.5, p. 569-576, May. 1994.

MORGADO, M. G.; GUIMARAES, M. L.; GALVAO-CASTRO, B. HIV-1 polymorphism: a challenge for vaccine development: a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 2, p. 143-150, 2002.

MOTOMURA, K.; KUSAGAWA, S.; KATO, K.; NOHTOMI, K.; LWIN, H. H.; TUN, K.M.; THWE, M.; OO, K.Y.; LWIN, S.; KYAW, O.; ZAW, M.; NAGAI, Y.; TAKEBE, Y. Emergence of new forms of human immunodeficiency virus type 1 intersubtype recombinants in central Myanmar. **AIDS Research Human Retroviruses**, v. 16, n. 17, p. 1831-1843, Nov.2000.

NEUBERT, J.; LAWS, H. J.; ADAMS, O.; MÜNK, C.; KRÄMER, M.; NIEHUES, T.; KORN, K.; FLECKENSTEIN, B.; PETRI, E.; BORKHARDT, A. HIV-1 seroreversion following antiretroviral therapy in an HIV-infected child initially presenting with acquired immunodeficiency syndrome. **Aids**, v. 24, n. 2, p. 327-328, Jan. 2010.

NUNES, C. C.; MATTE, M. C. C.; DIAS, C. F.; ARAÚJO, L. A. L.; GUIMARÃES, L. S. P.; ALMEIDA, S.; BRÍGIDO, L. F. M. The influence of HIV-1 subtypes C, CRF31\_BC and B on disease progression and initial virologic response to HAART in a Southern Brazilian Cohort. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 3, p. 205–211, May-Jun. 2014.

NUNN, A. S.; FONSECA, E. M.; BASTOS, F. I.; GRUSKIN, S. AIDS Treatment In Brazil: Impacts And Challenges. **Health Affairs (Millwood)**, v. 28, n. 4, p. 1103–1113, Jul. 2009.

OFFERGELD, R.; FAENSEN, D.; RITTER, S.; HAMOUDA, O. Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. **Euro Surveill**, v.10, n.2, p.13-14, Feb. 2005

OKIE, S. Fighting HIV-lessons from Brazil. **New England Journal Medicine**, v.11, n. 354, p. 1977-1981, May. 2006.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS – Estatísticas Globais de 2014. Disponível em: <http://nacoesunidas.org/wp-content/uploads/2015/07/3-Dados-Relatório-ODM-6-Mundo-UNAIDS.pdf>> acesso em 19 de Fev. 2015.

OVERBAUGH J, BANGHAM CRM. Selection forces and constrains on retroviral sequence variation. **Science**, v. 292, n. 5.519, p.1106-1109, May 2001.

PAIVA, V; PUPO, L. R.; BARBOZA, R. O direito à prevenção e os desafios da redução da vulnerabilidade ao HIV no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. Supl, p. 109-119, Apr. 2006.

PALELLA, F.J.; BAKER, R. K.; MOORMAN, A.C.; CHMIEL, J. S.; WOOD, K.C.; BROOKS, J. T.; HOLMBERG, S. D. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV out patient study. **Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 43, n. 1, p. 27-34, Sep. 2006.

PARKER, R; CAMARGO, JR K R. Pobreza e HIV/AIDS: aspectos antropológicos e sociológicos. **Cadernos de Saúde Pública**, São Paulo, v. 16, n.1, p. 89-102, 2000.

PARKER, R.; TERTO JUNIOR, V.; PIMENTA, M. C. Estado e sociedade em redes: descentralização e sustentabilidade das ações de prevenção das Dst/Aids. In: **Aprimorando o debate: respostas sociais frente a AIDS: anais do seminário: princípios possíveis para as respostas ao HIV/AIDS**. ABIA, 2002. p. 31-36.

PARKER, R. Políticas, instituições e Aids. In: **Políticas, instituições e Aids**. Jorge Zahar; ABIA, 1997.

PETERLIN; B. M.; TRONO, D. Hide, shield and strike back: how HIV-infected cells avoid immune eradication. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, p. 97–107, Feb. 2003.

PETERMAN, T. A.; DROTMAN, D. P.; CURRAN, J. W. Epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Epidemiological Reviews**, v. 7, p. 1-21, 1985.

PEETERS, M.; DELAPORTE, E. Genetic diversity of HIV infection worldwide and its consequences. **Médecine Tropicale** (Marseille), v. 59, n. 4, p. 449-455, 1999.

PIYASIRISILP, S.; MCCUTCHAN, F.E.; CARR, J.K.; SANDERS-BUELL, E.; LIU, W.; CHEN, J.; WAGNER, R.; WOLF, H.; SHAO, Y.; LAI, S.; BEYRER, C.; YU, X.F. A recent outbreak of human immunodeficiency virus type 1 infection in southern China was initiated by two highly homogeneous, geographically separated strains, circulating recombinant form AE and a novel BC recombinant. **Journal of Virology**, v. 74, n. 23, p. 11286-11295, Dec. 2000.

POON, M. C.; LANDAY, A.; PRASTHOFER, E. F.; STAGNO, S. Acquired Immunodeficiency syndrome with *Pneumocystis carinii* pneumonia and *Mycobacterium avium* intracellular infection in a previously health patient with classic hemophilia Clinical, immunologic, and virologic findings. **Annals of Internal Medicine**, v. 98, n. 3, p. 287–290, Mar. 1983.

POPE, M.; HO, D.D.; MOORE, J.P.; WEBER, J.; DITTMAR, M.T.; WEISS, R.A. Different subtypes of HIV-1 and cutaneous dendritic cells. **Science**, v. 278, n. 5339, p. 786-787, Oct. 1997.

POPPER, S. J.; SARR, A. D.; TRAVERS, K. U.; GUEYE-NDIAYE, A.; MBOUP, S.; ESSEX, M. E.; KANKI, P. J. Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. **The Journal of infectious diseases**, v. 180, n. 4, p.1116-1121, Oct. 1999.

RACHID, M & SCHECHTER. Manual de HIV/Aids. 7ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

RAMBAUT, A.; POSADA, D.; CRANDALL, K. A.; HOLMES, E. C. The causes and Consequences of HIV evolution. **Nature Reviews**, v. 5, p. 52-61, 2004.

RAMOS, S. **Heterossexualização da AIDS nos anos 90**: O Papel das representações de gênero na construção de representações da AIDS. Rio de Janeiro: Abia, 1992.

REIS, A. C.; SANTOS, E. M.; CRUZ, M. M. Mortalidade por Aids no Brasil: um estudo exploratório da evolução temporal. **Epidemiologia e Serviços de Saude**, v. 16, n. 3, p. 195-205, set. 2007.

RENJIFO, B.; GILBERT, P.; CHAPLIN, B.; MSAMANGA, G.; MWAKAGILE, D.; FAWZI, W.; ESSEX, M. Preferential in-uterotransmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. **AIDS**, v. 18, n. 12, p. 1629-1636, Ago. 2004.

REQUEJO, H. I. Z. World wide molecular epidemiology of HIV. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 2, p. 331-345, Apr. 2006.

RIOS, M.; FERNANDEZ, J.; JARAMILLO, P.; PAREDES, V.; SANCHEZ, J. L.; LAGUNA-TORRES, V. A.; CARR, J. K.; RAMIREZ, E. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Chile: differential geographic and transmission route distribution of B and F subtypes. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 21, n. 10, p. 835–840, Oct. 2005.

ROBERTSON, D. L.; ANDERSON, J. P.; BRADAC, J. A.; CARR, J. K.; FOLEY, B.; FUNKHOUSER, R. K.; GAO, F.; HAHN, B. H.; KALISH, M. L.; KUIKEN, C.; LEARN, G. H.; LEITNER, T.; MCCUTCHAN, F.; OSMANOV, S.; PEETERS, M.; PIENIAZEK, D.; SALMINEN, M.; SHARP, P. M.; WOLINSKY, S.; KORBER, B. HIV-1 nomenclature proposal. **Science**, v. 288, n. 546, p. 55-56, Apr. 2000.

ROBERTSON, D.L.; SHARP, P. M.; MCCUTCHAN, F. E.; HAHN, B. H. Recombination in HIV-1. **Nature**, v. 374, n. 6518, p. 124-26, 1995.

SABINO, E.C.; SHPAER, E.G.; MORGADO, M.G.; KORBER, B.T.; DIAZ, R.S.; BONGERTZ, V.; CAVALCANTE, S.; GALVÃO-CASTRO, B.; MULLINS, J. I.; MAYER, A. Identification of human immunodeficiency virus type 1 envelope genes recombinant between subtypes B and F in two epidemiologically linked individuals from Brazil. **Journal of Virology**, v. 68, n. 10, p. 6340-6346, Oct. 1994.

SALEMI, M.; DE OLIVEIRA, T.; SOARES, M. A.; PYBUS, O.; DUMANS, A. T.; VANDAMME, A. M.; TANURI, A.; CASSOL, S.; FITCH, W. M. Different epidemic potentials of the HIV-1B and C subtypes. **Journal of Molecular Evolution**, v. 60, n. 5, p. 598-605, May. 2005.

SALAHUDIN, S. Z.; MARKHAM, P. D.; POPOVIC, M.; SARNGADHARAN, M. G.; ORNDORFF, S.; FLADAGAR, A.; PATEL, A.; GALLO, R. C. Isolation of infectious human T-cell leukemia/lymphotropic virus type III (HTLV-III) from patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS or AIDS-related complex (ARC) and from healthy carriers: a study of risk groups and tissue sources. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 50, n. 16, p. 5530-5534, Aug. 1985.

SANTOS, A.F.; SCHRAGO, C. G.; MARTINEZ, A. M.; MENDOZA-SASSI, R.; SILVEIRA, J.; SOUSA, T. M.; LENGROBER, R. B.; SOARES, E. A.; SPRINZ, E.; SOARES, M. A. Epidemiologic and evolutionary trends of HIV-1 CRF31\_BC-related strain in southern Brazil. **Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 45, n. 3, p. 28-33, Jul. 2007.

SEIDL, E. M. F.; MELCHÍADES, A.; FARIAS, V.; BRITO, A. Pessoas vivendo com HIV/AIDS: variáveis associadas à adesão ao tratamento anti-retroviral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 10, p. 2305-2316, Out. 2007.

SEMBA, R. D.; KUMWENDA, N.; HOOVER, D. R.; TAHA, T. E.; QUINN, T. C.; MTIMAVALYE, L.; BIGGAR, R. J.; BROADHEAD, R.; MIOTTI, P. G.; SOKOLL, L. J.; VAN DER HOEVEN, L.; CHIPHANGWI, J. D. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. **Journal of Infectious Diseases**, v. 180, n. 1, p. 93-98, Jul. 1999.

SHAFFER, N.; ROONGPISUTHIPONG, A.; SIRIWASIN, W.; CHOTPITAYASUNONDH, T.; CHEARSKUL, S.; YOUNG, N.L.; PARE, B.; MOCK, P. A.; BHADRAKOM, C.; CHINAYON, P.; KALISH, M. L.; PHILLIPS, S. K.; GRANADE, T. C.; SUBBARAO, S.; WENIGER, B. G.; MASTRO, T. D. Maternal viral load and perinatal HIV-1 subtype and transmission, Bangkok, Thailand. **Journal of Infectious Diseases**, v. 179, n. 3, p. 590-599, Mar. 1999.

SHELTON, J. C. A tale of two-components generalized HIV epidemics. **Lancet**, v. 375, n. 9719, p. 964-966, Mar. 2010.

SILVA, J. A.; DOURADO, I.; BRITO, A. M.; SILVA, C. A. Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in adults with AIDS in the first six months of treatment in Salvador, Bahia State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 6, p. 118-198, Jun. 2015.

SOLIGOI, B.; ZUCCHETTO, A.; GRANDE, E.; CAMONI, L.; DAL MASO, L.; FROVA, L.; VIRDONE, S.,P.; ; BOROS, S.; PAPPAGALLO, M.; TABORELLI, M.; REGINE, V.; DE PAOLI, P.; SERRAINO, D. Risk factors for early mortality after AIDS in the cART era: A population-based cohort study in Italy, **BMC Infections Diseases**, v. 15, p. 229-237, Jun. 2015.

SOTO-RAMIREZ, L.E.; RENJIFO, B.; McLANE, M.F.; MARLINK, R.; O'HARA, C.; SUTTHENT, R.; WASI, C.; VITHAYASAI, P.; APICHARTPIYAKUL, C.; AUEWARAKUL, P.; PEÑA-CRUZ, V.; CHUI, D. S.; OSATHANONDH, R.; MAYER, K. LEE, T. H.; ESSEX, M. HIV-1 Langerhans'cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. **Science**, v. 271, n. 5253, p. 1291-1293, Mar. 1996.

STERLING, T.R.; VLAHOV, D.; ASTEMBORSKI, J.; HOOVER, D. R.; MARGOLICK, J. B.; QUINN, T. C. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. **The New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 10, p. 720-75, Mar. 2001.

STRATHDEE, S.; STOCKMAN, J. Epidemiology of HIV among injecting and non-injecting drug users: current trends and implications for interventions. **Current HIV/AIDS Reports**, v.7, n. 2, p. 99-106, May. 2010.

STRICKER, R. B.; ELSWOOD, B. F. Dendritic cells and dinitrochlorobenzene (DNCB): a new treatment approach to AIDS. **Immunology Letters**, v.29, n.3, p.191-196, Aug. 1991.

SUCUPIRA, M. C.; SOUZA, I. E.; COSTA, L. J.; SCHEINBERG, M. A.; DIAZ, R. S. Antiretroviral treatment failure and HIV-1 genotypic resistance in São Paulo, Brazil. **Antiviral therapy**, v. 6, n. 4, p. 263-264, Dec. 2001.

SUCUPIRA, M. C. A.; JANINI, L. M. R. Subtipos do HIV. **Tendências em HIV-Aids**, v. 1, n. 2, p. 7-14, 2006.

TAKEBE, Y.; KUSAGAWA, S.; MOTOMURA, K. Molecular epidemiology of HIV: Tracking AIDS pandemic. **Pediatrics International**, v. 46, n. 2, p. 236-244, Apr. 2004.

TAYLOR, B. S.; SOBIESZCZYK, M. E.; MCCUTCHAN, F. E.; HAMMER, S. M. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 15, p. 1590-1602, Abr. 2008.

TREPKA, M. J.; NIYONSENGA, T.; MADDOX, L. M.; LIEB, S. Rural AIDS diagnoses Florida: changing demographics and factors associated with survival. **Journal Rural Health**, v. 29, n. 3, p. 266-280, Jun. 2013.

UNAIDS. Estratégia do UNAIDS/ONUSIDA 2011-2015- chegando a zero, 2010.

Disponível em :

<[http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/JC2034\\_UNAIDS\\_Strategy\\_pt.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/JC2034_UNAIDS_Strategy_pt.pdf)>. Acesso em: 23 Out. 2015.

UNAIDS. Internacional technical guidance on sexuality education: an evidence – informed approach for schools, teachers and health educators. Paris, Unesco, 2010.

VAN HARMELEN J.; WOOD, R.; LAMBRICK, M.; RYBICKI, E. B.; WILLIAMSON, A. L.; WILLIAMSON C. An association between HIV-1 subtypes and mode of transmission in Cape Town, South Africa. **AIDS**, v. 11, n.1, p. 81-87, 1997.

VERGNE, L.; PEETERS, M.; MPOUDI-NGOLE, E.; BOURGEOIS, A.; LIEGEOIS, F.; TOURE-KANE, C.; MBOUP, S.; MULANGA-KABEYA, C.; SAMAN, E.; JOURDAN, H.; REYNES, J.; DELAPORTE, E. Genetic diversity of proteases and reverse transcriptase sequences in non-subtype-B human immunodeficiency virus type 1 strains: evidence of many minor drug resistance mutations in treatment-naïve patients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 11, p. 3919-3925, Nov. 2000.

VIDAL, N.; MULANGA, C.; BAZEPEO, S. E.; MWAMBA, J. K.; TSHIMPAKA, J.; KASHI, M.; MAMA, N.; VALÉA, D.; DELAPORTE, E.; LEPIRA, F.; PEETERS, M. HIV type 1 pol gene diversity and antiretroviral drug resistance mutations in the Democratic Republic of Congo (DRC), **Aids Research and Human Retroviruses**, v. 22, n. 2, p. 202-206, Feb. 2006.

VILLABONA-ARENAS, C. J.; DOMYEUM, J.; MOUACHA, F.; BUTEL, C.; DELAPORTE, E.; PEETERS, M.; MPOUDI-NGOLE, E.; AGHOKENG, A. F. HIV-1 group O infection in Cameroon from 2006 to 2013: Prevalence, genetic diversity, evolution and public health challenges. **Infection, genetics and evolution**, v. 36, p. 210-216, Dec. 2015.

VILLELA, W. V.; DINIZ, S. G.; BESSA, M. S. Interfaces entre os programas de DST/AIDS e saúde reprodutiva: o caso brasileiro. In: **Saúde, desenvolvimento e política: respostas frente à AIDS no Brasil**. Editora 34, 1999. p. 123-76.

VLAHOV, D.; GRAHAM, N.; HOOVER, D.; FLYNN, C.; BARTLETT, J.G.; MARGOLICK, J.B.; LYLES, C. M.; NELSON, K.E.; SMITH, D.; HOLMBERG, S.; FARZADEGAN, H. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: plasma viral load and CD4+ cell count. **The Journal of the American Medical Association**, v. 279, n.1, p. 35-40, Jan. 1998.

VOLMINK, J.; SIEGFRIED, N. L.; VAN DERMERWE, L.; BROCKLEHURST, P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection

(Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 1. Art. No.: CD003510, 2007.

WALTER, B. L.; ARMITAGE, A. E.; GRAHAM, S. C.; OLIVEIRA, T.; SKINHOJ, P.; JONES, E. Y.; STUART, D. I.; MCMICHAEL, A. J.; CHESEBRO, B.; IVERSEN, A. K. N. Functional characteristics of HIV-1 subtype-C compatible with increased heterosexual transmissibility. **Aids (London, England)**, v. 23, n. 9, p. 1047-1057, Jun. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Chronic conditions: the global burden e Chronic Diseases**. Disponível em: <[http://www.who.int/chronic\\_conditions/burden/en/index.html](http://www.who.int/chronic_conditions/burden/en/index.html)> Acesso em 10 Out 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Consolited Guidelines on HIV testing services**. Genebra. v.1, p. 19-22. Disponível em: <<http://www.who.int/entity/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/index.html>> acesso em 31 Aug 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Data and Statistics**. Disponível em: <<http://www.who.int/hiv/data/en/>> acesso em 24 Sept. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV**, 2015. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1)>. Acessado em 30 Sept. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Global Update on the Health Sector Response to HIV**. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128196/1/WHO\\_HIV\\_2014.15\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128196/1/WHO_HIV_2014.15_eng.pdf) acesso em 19 Out. 2015.

YARCHOAN, R.; KLECKER, R. W.; WEINHOLD, K. L.; MARKHAM, P. D.; LYERLY, H.; DURAK, D. K.; GELMANN, E.; LEHRMAN, S. N.; BLUM, R. M.; Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. **Lancet**, v. 15, n. 1, p. 575-580, Mar. 1986.

ZHANG, L.; GONG, Y.; WANG, Q.; LIAO, Q.; YU, G.; WANG, J.; YIN, B.; XIAO, L.; LIU, Z. Survival analysis on Aids patients undergoing antiretroviral treatment, Liangshan prefecture, Sichuan Province. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi**, v. 35, n. 12, p. 1329-1332, Dec. 2014.

ZHYVYTSIA, D. Mortality and its predictors among highly active antiretroviral therapy naïve HIV-infected individuals: data from prospective cohort study in Ukraine. **Georgia Medicine News**, v.232, p. 69-74, Jul.2014.

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFMS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AIDS EM MATO GROSSO DO SUL, 1984-2012: Aspectos epidemiológicos, moleculares e clínicos

**Pesquisador:** Clarice Souza Pinto

**Área Temática:** Área 9. A critério do CEP.

**Versão:** 3

**CAAE:** 05390512.8.0000.0021

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 141.736

**Data da Relatoria:** 25/10/2012

#### Apresentação do Projeto:

O projeto está redigido de forma clara, respeitando as normas de redação científica.

#### Objetivo da Pesquisa:

Descrever os aspectos epidemiológicos, moleculares e clínicos dos casos de Aids do estado de Mato Grosso do Sul, de 1984 a 2012.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Conhecer a taxa de transmissão vertical do HIV, características epidemiológicas e as co-morbidades em gestantes infectadas em Mato Grosso do Sul;
- b) Identificar os genótipos do HIV circulantes em Mato Grosso do Sul, sua distribuição no território e a relação com o tempo de sobrevivência dos pacientes;
- c) Conhecer o tempo de sobrevivência dos pacientes notificados com Aids em Mato Grosso do Sul, desde 1984 a 2012
- d) Estimar o tempo decorrido entre o diagnóstico da infecção pelo HIV até a ocorrência da Aids, comparativamente entre os casos notificados, divididos em períodos de 07 anos (1984 a 1990, 1991 a 1997, 1998 a 2004 e 2005 a 2011), segundo variáveis de evolução da doença e as principais doenças oportunistas ou sinais e sintomas na ocasião da notificação do caso.
- e) Verificar a ocorrência de subnotificação de casos de Aids, baseados no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos - SICLOM, no Sistema de e no Sistema de Mortalidade - SIM;

**Endereço:** Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

**Bairro:** Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110

**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE

**Telefone:** ((67) 33)45-7-187 **Fax:** ((67) 33)45-7-187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br

UFMS

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O projeto apresenta os itens.

A proposta não apresentará riscos a pacientes caso sejam respeitadas os termos de não divulgação da identificação de pacientes constantes nos prontuários.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A proposta tem condições de, ao final, fornecer subsídios para orientar políticas públicas em relação ao quadro epidemiológico da AIDS no Mato Grosso do Sul.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O projeto relaciona e apresenta os termos de apresentação obrigatória.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pela aprovação

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPO GRANDE, 08 de Novembro de 2012

---

**Assinador por:**  
**Edilson dos Reis**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

**Bairro:** Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110

**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE

**Telefone:** ((67) 33)45-7-187 **Fax:** ((67) 33)45-7-187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br

## ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2



AIDS Research and Human Retroviruses

### Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

**Submitted to**

AIDS Research and Human Retroviruses

**Manuscript ID**

AID-2016-0064

**Title**

Impact of Aids care decentralization on mortality among HIV patients from Central Brazil: retrospective cohort study

**Authors**

Pinto, Clarice

Croda, Julio

Tanaka, Tayana

Motta-Castro, Ana Rita

**Date Submitted**

15-Mar-2016

[Author Dashboard](#)

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2015. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)

## ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 3

#8391 Summary

[Summary](#) [Review](#) [Editing](#)

### Submission

Authors	Clarice Souza Pinto, Ana Olivia Pascoto Espósito, Carlos Eurico Fernandes, Roberta Barbosa Lopes Francisco, Tayana Serpa Ortiz Tanaka, Ana Rita Coimbra Motta-Castro
Title	Temporal dynamics, subtypes and epidemiological characteristics of HIV-1 infection, Central Brazil
Original file	<a href="#">8391-49494-1-SM.DOCX</a> 2016-03-16
Supp. files	<a href="#">8391-49495-1-SPTIF</a> 2016-03-16 <a href="#">ADD A SUPPLEMENTARY FILE</a> <a href="#">8391-49496-1-SPDOCX</a> 2016-03-16 <a href="#">8391-49497-2-SPDOCX</a> 2016-03-16
Submitter	Mrs Tayana Serpa Ortiz Tanaka 
Date submitted	March 16, 2016 - 06:42 AM
Section	Brief Original Articles
Editor	None assigned

### Author Fees

Article Publication	244.00 EUR	<a href="#">PAY NOW</a>
---------------------	------------	-------------------------

### Status

Status	Awaiting assignment
Initiated	2016-03-16
Last modified	2016-03-16