

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:**

**CIÊNCIAS MÉDICAS**

**Subtipos do HIV-1 e associação com características demográfico-epidemiológicas em  
pacientes atendidos em Hospital de referência em Porto Alegre, Brasil.**

Autor: Patrícia Reis Pereira

Orientador: Alexandre P. Zavascki

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, janeiro de 2010

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:**

**CIÊNCIAS MÉDICAS**

**Subtipos do HIV-1 e associação com características demográfico-epidemiológicas em  
pacientes atendidos em Hospital de referência em Porto Alegre, Brasil.**

Autor: Patrícia Reis Pereira

Orientador: Alexandre P. Zavascki

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, janeiro de 2010

## **Agradecimentos**

Agradeço aos meus pais e irmã pelo incentivo contínuo aos estudos e aperfeiçoamento constante desde o início de minha vida e pelo indescritível apoio afetivo nas horas mais difíceis.

À Leonor pela valiosa ajuda no cumprimento de algumas tarefas deste projeto.

Agradeço ao Prof. Dr. Alexandre Zavascki por aceitar me conduzir neste projeto, por me transmitir a orientação necessária, confiar e acreditar na conclusão de mais esta etapa.

Agradeço ao Prof. Dr. Eduardo Sprinz por confiar e acreditar em mim nesta fase crítica de aprimoramento do conhecimento e por me dar a oportunidade de entrar em contato com toda a sua sabedoria e experiência na luta apaixonada pela vida dos pacientes com HIV/SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida).

Ao Prof. Dr. Luciano Goldani, chefe do Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Dr. Rodrigo Pires dos Santos, chefe do Controle de Infecção Hospitalar, pela ajuda em alguns aspectos do projeto, ao Dr. Marcelo Jeffman pelos conhecimentos transmitidos com competência e alegria no dia-a-dia.

Agradeço às colegas Taiana Lando, Cátia Frigi Delevati, Morgana Colvara Leite, Lidiane Stole por entenderem e perdoarem as minhas ausências em outras atividades, me proporcionando um tempo sem o qual não concluiria este projeto. Ainda a Taiana Lando, mais que colega, pela ajuda na revisão da dissertação. À querida Lucimara pelo grande apoio no trabalho me proporcionando um precioso tempo para concluí-lo.

Aos colegas Carol, Diego e Jane por caminharem junto comigo e dividirem muitas tarefas, à querida Úrsula por me ajudar na missão da bioestatística. À colega Cassiana Prates pela valiosa ajuda em alguns momentos em que o dia necessitava de mais de 24h.

A todos os colegas e Direção do Hospital Divina Providência que me ajudaram a assistir várias disciplinas, facilitando meus horários de trabalho. À Rosane, mais que colega, pela ajuda durante nossos plantões para que eu pudesse concluir este projeto.

À Direção do Hospital Bruno Born pelo apoio na realização deste projeto.

Ao querido Sidnei Alves Filho pela generosidade e boa vontade na revisão do artigo científico.

À colega Adriana Uranga por entender e facilitar a realização de tarefas indispensáveis para a realização deste projeto. Agradeço a Taís pelo suporte, conforto, esperança e motivação nas horas mais difíceis.

Agradeço à amiga Melissa Azevedo, mesmo que distante em alguns momentos pelas imposições da vida, sempre presente nas horas mais difíceis.

Agradeço também ao amigo Vinícius Gava pela valiosa ajuda na última hora. À Clarissa pela ajuda na reta final deste trabalho.

Por fim, aos pacientes, motivo de nosso esforço e dedicação.

O mundo começa agora

Apenas começamos.

Legião Urbana

**Sumário**

1. Resumo	12
2. Introdução	14
3. Revisão da Literatura	16
3.1 Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida – HIV	16
3.1.1 Virologia	16
3.1.2 Estrutura e Composição	16
3.1.3 Classificação	20
3.1.4 Origem da Imunodeficiência Humana	23
3.1.5 Infecção Humana pelo HIV	24
3.1.5.1 Patogênese e Patologia	24
3.1.5.2 Linfócitos T CD4 e células de memória	25
3.1.5.3 Monócitos e Macrófagos	26
3.1.5.4 Órgãos Linfóides	27
3.1.5.5 Células Neurais	27
3.1.5.6 Achados Clínicos	28
3.1.5.7 Carga Viral Plasmática	28
3.1.5.8 Doença Neurológica	28
3.1.5.9 Infecções oportunistas	29

3.1.5.10 Neoplasias	29
3.1.5.11 Imunidade	29
3.1.5.12 Diagnóstico laboratorial	31
3.1.5.13 Isolamento viral	31
3.1.5.14 Sorologia	31
3.1.5.15 Detecção de ácidos nucleicos virais ou antígenos	32
3.1.5.16 Epidemiologia	33
3.1.5.17 África Subsaariana	36
3.1.5.18 Oceania	38
3.1.5.19 Ásia	38
3.1.5.20 América Latina	39
3.1.5.21 América do Norte	39
3.1.5.22 Europa	39
3.1.5.23 Brasil	41
3.1.5.24 Mortalidade	46
3.1.5.25 Rio Grande do Sul	49
3.1.5.26 Porto Alegre	63
3.1.5.27 Tratamento do HIV	63
3.1.5.28 Subtipos do HIV-1	64

4. Justificativa	73
5. Objetivos	74
5.1. Geral	74
5.2. Específicos	74
6. Referências	75
7. Artigo Científico	85
8. Considerações gerais	103

## Lista de Abreviaturas

CD3 linfócito T (CD3)

CD4 linfócito T (CD4)

CD8 linfócito T (CD8)

CRF-31 forma recombinante do HIV-1 BC

DASIS Departamento de Análise de Situação em Saúde

DATASUS Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

DNA *deoxyribonucleic acid*; ácido desoxirribonucléico

EIA enzima imunoenensaio

Env envelope

Gag antígeno de grupo

HCPA Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HIV *Human Immunodeficiency Virus*; vírus da imunodeficiência humana

HIV-1 *Human Immunodeficiency Virus type 1*; vírus da imunodeficiência humana tipo 1

HIV-2 *Human Immunodeficiency Virus type 2*; vírus da imunodeficiência humana tipo 2

IN integrase

IP inibidor de protease

IP/r inibidor de protease com ritonavir

ITRN inibidor da transcriptase reversa análogo nucleosídeo



ITRNN inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo

LTRs *long terminal repeats*

M *main*; principal

MHC Complexo maior de histocompatibilidade

mm<sup>3</sup> milímetro cúbico

MS Ministério da Saúde

MSM *men who have sex with men*; homens que fazem sexo com homens

N *new*; novo

Nef *negative factor*; fator negativo

NF-kB fator de necrose tumoral kB

NSI não indutor de sincícios

O *outlier*;

PCR reação em cadeia da polimerase

PN DST/AIDS Programa Nacional de Doenças Sexualmente transmissíveis

Pol Polimerase

PR protease

R5 vírus que utilizam CCR5 como correceptor

R5/X4 vírus que utilizam CCR5 e CXCR4 como co-receptor

RNA *ribonucleic acid*; ácido ribonucléico

RRE *Rev Response Element*; elemento de resposta a Rev

RS Rio Grande do Sul

RT transcriptase reversa

RT-PCR *reverse transcription-polymerase chain reaction*; reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa

SES Secretaria estadual de saúde

SI indutor de sincícios

SICLOM Sistema de Controle e Logística de Medicamentos

SIDA Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

SIM Sistema de informação sobre mortalidade

SINAN Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SISCEL Sistema de Controle de exames laboratoriais CD4/CD8 e carga viral

SIV Vírus da imunodeficiência símia

SVS Secretaria de Vigilância em Saúde

TAR *transactivation response element*; elemento de resposta à transativação

TARV Terapia Antirretroviral

Tat *transactivator protein*; proteína de transativação

UDI usuários de drogas intravenosas

UF Unidade federativa

UNAIDS *The United Nations Joint Programme on HIV/AIDS*

Vif *viral infective factor*; proteína viral Vif

Vpr proteína viral R

Vpu proteína viral U

WHO *World Health Organization*; Organização Mundial da Saúde

## 1. Resumo

O HIV é dividido em HIV-1 e 2. O HIV-1 é classificado em três grupos, o M (main) responsável pela maioria das infecções, O (outlier) e N(new). Na atualidade, nove subtipos puros e 43 formas recombinantes do grupo M são reconhecidos incluindo sub subtipos.

O subtipo C é o mais prevalente, representando aproximadamente 56% das infecções no mundo. Não foram descritas as conseqüências exatas destes subtipos, algumas evidências indicam que alguns subtipos podem ter vantagem na transmissão viral, enquanto outros na replicação, além de influenciar nas vias de mutação, aparecimento de resistência mais rapidamente e fracasso do tratamento.

No Brasil os subtipos B e C são os mais freqüentes e acima de 50% dos indivíduos recentemente infectados pertencem aos subtipos não-B. O Rio Grande do Sul (RS) exhibe a prevalência mais alta do subtipo C e há uma forma recombinante específica C e B – CRF-31.

Entre julho de 2002 e janeiro de 2003 foi realizada a genotipagem e subtipagem do vírus HIV-1 em 178 pacientes, consecutivamente, atendidos no ambulatório de HIV/AIDS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) desde 1983, os quais assinaram o termo de consentimento livre e informado. Após revisão dos resultados destes testes restaram 161 pacientes devido a perda de dados relacionados a nome e prontuário (não foi possível relacionar as 17 amostras a um nome e/ou prontuário).

Em busca das variáveis demográficas e epidemiológicas realizou-se revisão de prontuário e busca ativa através de telefonema aos pacientes sem seguimento por pelo menos 2 anos. Consultou-se também o obituário de HIV/AIDS.

O objetivo principal deste estudo é avaliar os padrões variáveis do HIV-1, prevalência nos indivíduos assistidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e relacionar estes subtipos com características demográficas e epidemiológicas.

Dos 161 pacientes, 90 eram do sexo masculino e 71 do sexo feminino. O subtipo B foi o mais prevalente em nossa amostra sendo encontrado em 53% dos pacientes. Até 1990 o subtipo B era encontrado na grande maioria dos pacientes com HIV, contribuindo com 75% das infecções. A partir de 2000 o subtipo C passou a representar a maioria das infecções, ficando com 33,3% dos casos, porém este aumento não foi estatisticamente significativo. Dos 161 pacientes com subtipo identificado, 19 não se conhecia a categoria de exposição. Revelando entre o subtipo B, a grande maioria dos pacientes nas categorias de exposição sexual, subdivisão homossexual e bissexual, o subtipo C foi relacionado com categorias de exposição heterossexual e uso de drogas injetáveis, quando se analisou separadamente o subtipo C com as categorias de exposição, não se demonstrou relação com categoria específica. Já o subtipo B analisado separadamente mostrou grande associação com a categoria de exposição MSM e bissexual. Em relação a procedência dos pacientes, houve associação estatisticamente significativa entre o subtipo B e a cidade de Porto Alegre, onde o mesmo foi encontrado na maioria dos pacientes. O subtipo C foi encontrado na maioria dos pacientes procedentes de regiões metropolitanas e do interior do estado.

O conhecimento da prevalência dos subtipos de acordo com a procedência dos pacientes pode ajudar as autoridades competentes a dirigir esforços na prevenção da infecção pelo HIV.

## 2. Introdução

Nos últimos anos os esforços na luta contra o vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV) têm alcançado importantes avanços na terapia e prevenção desta patologia. Foram feitos muitos progressos no conhecimento dos parâmetros imunológicos e virológicos da doença, transmissão e resistência à terapia antirretroviral (TARV). Porém, o número de pessoas que vivem com HIV no mundo continua crescendo. Atualmente, de acordo com o The United Nations Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), aproximadamente 33 milhões de pessoas vivem com HIV; 2,7 milhões foram infectadas em 2007, e 2 milhões de mortes aconteceram no mesmo período (1, 2). A África subsaariana é o local com maior número de pessoas infectadas no mundo (67%) e com maior número de mortes pelo HIV em 2007 (75%). Calcula-se que 1,7 milhões de pessoas estão infectadas com HIV na América Latina, principalmente no Brasil (aproximadamente 620.000 indivíduos) (2), Argentina, México e Colômbia, com a ocorrência de 63.000 mortes em 2007.

O HIV é um vírus com genoma de RNA (ácido ribonucléico) de fita simples, pertencente ao gênero *Lentivirus* e à família *Retroviridae*, com origem zoonótica relacionada ao vírus simiano. É dividido em HIV tipos 1 e 2 (HIV-1 e HIV-2). O HIV-1 é dividido em três grandes grupos, o M(main) responsável pela maioria das infecções, O(outlier) e N(new). Na atualidade, nove subtipos puros e 43 formas recombinantes do grupo M são reconhecidos incluindo sub subtipos (A1, A2, F1 e F2) (3, 4). O subtipo C é o mais prevalente, representando aproximadamente 56% das infecções no mundo. A epidemiologia molecular do HIV é complexa e o aparecimento de novas variantes difere mundialmente.

Os genomas desses vírus são relativamente grandes, apresentando um número maior de genes do que outros retrovírus. Além dos genes estruturais, *gag*, *pol* e *env*, comuns a todos os retrovírus, os lentivírus codificam proteínas acessórias e regulatórias da replicação viral.

Não foram descritas as conseqüências exatas da diversidade genética na estrutura do envelope, gag e pol, nos promotores de transcrição e seqüência de genes acessórios e regulatórios, entre os subtipos. Evidências indicam que alguns podem ter vantagem na transmissão viral, enquanto outros na replicação, além de influenciar nas vias de mutação, aparecimento de resistência mais rapidamente e fracasso do tratamento (5, 6). Outros estudos sugerem que não haja nenhuma diferença na diminuição do linfócito T (CD4), progressão da doença ou aumento da carga viral entre os subtipos A, C ou D (7). Os mecanismos moleculares responsáveis por estas diferenças estão sendo identificados e incluem fatores relacionados com o vírus e hospedeiro.

Subtipos C e E são transmitidos mais facilmente por contato sexual (principalmente heterossexual) (8, 9). Um estudo realizado na Tanzânia demonstrou que os subtipos A e C são transmitidos com mais facilidade pela via vertical, também denominada materno-infantil, que o D; porém outro estudo em Uganda não demonstrou esta diferença (10). Um grande estudo no Quênia demonstrou forte evidência de que as mulheres infectadas pelo subtipo D transmitem o HIV mais facilmente que o subtipo A por via vertical. Uma coorte em Uganda, baseada em mais de 1000 indivíduos verificou que o subtipo D está associado com uma progressão mais rápida para morte e com níveis mais baixos de CD4 quando comparado com subtipo A (11).

Alguns estudos no Brasil indicam que os subtipos B e C são os mais freqüentes e acima de 50% de indivíduos recentemente infectados pertencem aos subtipos não-B. O Rio Grande do Sul (RS) exhibe a prevalência mais alta do subtipo C e há também uma forma recombinante específica C e B (CRF-31) (12, 13). O objetivo principal deste estudo é avaliar os padrões variáveis do HIV-1, prevalência nos indivíduos assistidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e relacionar estes subtipos com características epidemiológicas e demográficas.

### 3. Revisão da literatura

#### 3.1. Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida – HIV

##### 3.1.1 Virologia

Os tipos de vírus da imunodeficiência humana (HIV), derivados dos lentivírus dos primatas, são os agentes etiológicos da Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA). A doença foi descrita primeiramente em 1981, e o HIV-1 foi isolado em 1983 (14).

##### 3.1.2 Estrutura e composição

O HIV é um retrovírus, um membro do gênero Lentivírus e expõem muitas das características físico-químicas típicas da família *Retroviridae*. A característica morfológica exclusiva do HIV é um nucleóide cilíndrico no vírion maduro (14).

O genoma do HIV-1 contém pelo menos nove genes diferentes, sendo três deles encontrados em todos os retrovírus, são eles: *gag* (que codifica as proteínas estruturais), *pol* (que codifica as enzimas virais protease [PR], transcriptase reversa [RT] e integrase [IN]) e *env* (que codifica as glicoproteínas do envelope). Esses genes são considerados os genes estruturais. Os genes *gag*, *pol* e *env* são traduzidos em poliproteínas precursoras, que são posteriormente clivadas por proteases celulares e por uma protease viral (15). Há ainda os genes regulatórios, *tat* e *rev*, além de quatro genes acessórios: *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu*. Embora esses genes auxiliares mostrem pouca homologia seqüencial, suas funções são conservadas (14). A diferença genômica entre o HIV-1 e o HIV-2 está na presença do gene *vpx* no HIV-2. Nas extremidades 3' e 5' do pro - vírus são encontradas longas seqüências repetidas denominadas de LTRs (*long terminal repeats*), que regulam a integração do vírus ao genoma hospedeiro, a expressão gênica e a replicação (16, 17). O gene *gag* é traduzido em uma poliproteína precursora de 55kD, denominada p55 Gag. Essa é clivada pela protease viral em



quatro proteínas menores: p17 que forma a matriz; p24 que constitui o capsídeo; p7 que constitui o nucleocapsídeo; e p6 que promove a incorporação da proteína Vpr aos *vírions*. Essas quatro proteínas são encontradas nas partículas virais maduras do HIV-1 (16, 18). O gene *pol* codifica uma poliproteína precursora das enzimas virais PR, RT e IN. A seqüência do gene *pol* não possui um códon de iniciação. Assim, não pode ser traduzida independentemente. A poliproteína Pol é traduzida fusionada a Gag, formando um precursor denominado Gag - Pol. A protease viral cliva o polipeptídio Pol, separando-o de Gag, e, posteriormente, cliva Pol para gerar PR, RT e a IN. Porém, é somente no meio extracelular, após a liberação do vírus da célula hospedeira, que a protease viral sofre auto-ativação e inicia o processo de clivagem, tornando infecciosa a partícula viral. Todos os produtos do gene *pol* podem ser encontrados dentro das partículas virais do HIV-1 (16). O gene *env* codifica uma poliproteína precursora, que é sintetizada na forma de um trímero, com ligações não covalentes entre as subunidades gp120 e gp41. O gene *tat* codifica um transativador transcricional que é essencial à replicação do HIV-1. Tat é uma proteína que se liga ao RNA, reconhece uma seqüência em forma de *loop*, denominada elemento de resposta à transativação (*transactivation response element- TAR*), localizada na extremidade 5' de todos os RNAs mensageiros do HIV-1. Como resultado dessa ligação há o aumento na taxa de produção de transcritos virais primários em pelo menos 1000 vezes (15, 16).

O transcrito completo do HIV possui múltiplos sítios de processamento alternativo. O processamento alternativo dos RNAs mensageiros é necessário para expressão eficiente dos genes virais. As proteínas Tat, Rev e Nef são processadas na fase inicial da infecção e acumulam-se devido à ativação transcricional produzida por Tat. O acúmulo da proteína Rev é responsável pela entrada na fase tardia do ciclo de replicação do HIV-1. Rev é uma proteína que se liga ao RNA e reconhece um elemento estrutural específico localizado em *env*, denominado elemento de resposta a Rev (*Rev Response Element- RRE*). A proteína Rev

facilita a síntese das proteínas virais estruturais e garante a viabilidade do genoma completo de RNA do HIV-1. Ela também está envolvida no transporte dos transcritos de fase tardia dos genes *vpr*, *vpu* e *vif* para o citoplasma da célula hospedeira (15, 16, 19).

O gene *nef* (*negative factor*) codifica um pequeno polipeptídeo que está associado à estimulação da infecção viral, da resistência à ação do sistema imune, e, conseqüentemente, da progressão mais rápida para a AIDS. Diversas funções são atribuídas a *nef*. Algumas delas estão associadas à modulação negativa da expressão de CD4 e do complexo maior de histocompatibilidade (MHC classe I) nos linfócitos T, às interações com as proteínas do citoesqueleto, e à inibição dos sinais apoptóticos nas células infectadas pelo HIV (20, 21).

A proteína viral U ou Vpu é essencial à maturação e liberação da progênie viral. Nas células infectadas pelo HIV, são formados complexos entre o receptor celular CD4 e a glicoproteína do envelope gp120 no meio intracelular. Tal processo interfere na gp120 pela clivagem da molécula de CD4 ligada a ela (15, 16, 22).

A proteína viral R ou Vpr é incorporada à partícula viral pelo peptídeo p6 de Gag. Uma das funções atribuídas a Vpr é facilitar a localização nuclear do complexo de pré-integração, ligando-se a proteínas dos poros nucleares. Vpr também pode bloquear a divisão celular, mantendo o ciclo celular na fase G2, ligar-se a LTR viral e potencializar a transcrição de genes pela interação com fatores transcricionais celulares (15, 16).

A proteína viral Vif, fator de infectividade viral (*viral infective factor*), tem papel importante na infecção e na replicação do vírus, sendo essencial para infecções *in vivo*. Essa proteína também pode bloquear o processamento prematuro da poliproteína Gag pela protease viral ainda no citoplasma (15, 19). Muitos isolados do HIV não são idênticos, mas parecem compreender um espectro de vírus relacionados. Populações heterogêneas de genoma viral são encontradas em um indivíduo infectado. Esta heterogeneidade reflete taxas elevadas de

replicação viral e taxa de erro elevada da transcriptase reversa viral. As regiões de maior divergência entre isolados diferentes são localizadas no gene do envelope.

As glicoproteínas do envelope (gp120 e gp41) possuem papel crucial nos eventos iniciais da infecção pelo HIV, mediando a ligação do vírus à célula hospedeira e a fusão das membranas viral e celular. Estas proteínas também são os principais alvos para a resposta imune anti-HIV nos indivíduos infectados, devido a sua localização na superfície da partícula viral (15, 23). A glicoproteína gp120 permite o reconhecimento da célula alvo e determina o tropismo celular pela ligação ao receptor celular CD4 a um dos vários co-receptores membros da família de receptores de quimiocinas, mais frequentemente CCR5 ou CXCR4. A glicoproteína gp41 promove a fusão da membrana viral com a celular, processo que resulta na liberação do nucleocapsídeo viral no interior da célula hospedeira (24-26).

Os isolados de HIV-1 podem ser distribuídos em duas categorias, de acordo com os efeitos citopáticos induzidos: indutor de sincícios (SI) e não indutor de sincícios (NSI). Essa característica está relacionada ao tipo celular infectado e às interações com o co-receptor.

Isolados primários de HIV-1, em sua maioria, utilizam o co-receptor CCR5 para a entrada na célula. As linhagens virais que utilizam esse co-receptor são denominadas R5. Para a maioria desses isolados, que são transmitidos e predominam durante a fase inicial da doença, a presença de CCR5 é crucial para a infecção da célula. Há relatos de indivíduos que apresentam resistência à infecção pelo HIV-1 devido às falhas na expressão de CCR5 em suas células. Essas linhagens virais infectam preferencialmente macrófagos e não induzem a formação de sincícios. Isolados de HIV-1, que surgem na fase mais tardia da infecção utilizam, mais frequentemente, o co-receptor CXCR4 em lugar de CCR5, ou ambos, e são denominados X4 ou R5/X4, respectivamente. Esses vírus estão associados à rápida progressão da AIDS, infectam os linfócitos T e produzem efeitos citopáticos, formando sincícios (27, 28). Pouco se sabe sobre o mecanismo de variação desses vírus, como ocorre a

transição do uso do co-receptor CCR5 para CXCR4, e as alterações na patogenicidade viral já descritas.

### **3.1.3 Classificação**

Lentivírus foram isolados de muitas espécies (tabela 1), incluindo mais de duas dúzias de espécies de diferentes primatas não-humanos africanos. Os dois tipos de HIV-1 e HIV-2 são distintos na base da organização do genoma e em relações evolucionárias com outros lentivirus primatas. A divergência na seqüência entre HIV-1 e HIV-2 excede 50% (29).

Tabela 1. Membros Representativos do Gênero Lentivírus.\*

<b>Origem</b>	<b>Vírus</b>	<b>Doenças</b>
Humanos	HIV-1 (SIV <sub>cpz</sub> ) HIV-2 (SIV <sub>sm</sub> )	AIDS
Primates não-humanos		
Chimpanzé	SIV <sub>cpz</sub>	AIDS Simiana
Sooty mangabey	SIV <sub>sm</sub>	AIDS Simiana
Macacos	SIV <sub>mac</sub>	AIDS Simiana
Macaco Verde Africano	SIV <sub>agm</sub>	AIDS Simiana
Macaco Sykes	SIV <sub>syk</sub>	AIDS Simiana
Mandrill	SIV <sub>mdr</sub>	AIDS Simiana
Macaco l'Hoest	SIV <sub>lhoest</sub>	AIDS Simiana
Macaco Colobus	SIV <sub>col</sub>	AIDS Simiana
Não-primatas		
Gato	Vírus da Imunodeficiência Felina	AIDS Felina
Bovinos	Vírus da Imunodeficiência Bovina	
Ovelhas	Visna/maedi vírus	Doença Pulmonar e SNC
Equinos	Vírus da Anemia Infecciosa	Anemia
Caprinos	Vírus da artrite e encefalite	Artrite, encefalite

\* Adaptado de Jawetz (14)

Baseado em seqüências do gene do env o HIV-1 compreende três grupos distintos do vírus (M, N, e O); o grupo predominante M contém pelo menos dez subtipos ou classes (A-J). As formas recombinantes do vírus são encontradas também nos seres humanos em regiões geográficas diferentes. Similarmente, cinco subtipos do HIV-2 (A-E) foram identificados. Entre cada subtipo há uma variabilidade extensiva.

Os numerosos isolados lentivirus foram obtidos da espécie primata não-humana. Os lentivirus do primata caem em seis linhagens filogenéticas principais. O vírus da imunodeficiência símia dos *sooty mangabeys* (*Simian immunodeficiency virus*, SIV<sub>sm</sub>; um tipo de macaco na África ocidental) e HIV-2 são considerados variantes do mesmo vírus, como são os isolados do chimpanzé e o HIV-1. O SIV dos macacos verdes africanos (SIV<sub>agm</sub>), dos macacos *Sykes* (SIV<sub>syk</sub>), dos *Mandrills* (SIV<sub>mnd</sub>) e dos macacos *Colobus* (SIV<sub>col</sub>) representam linhagens discretas adicionais. A organização dos genomas dos lentivirus dos humanos e símios é muito similar. Uma diferença observada é que HIV-1 e o vírus do chimpanzé carregam um gene vpu, HIV-2 e o grupo de SIV<sub>sm</sub> têm um gene vpx.

As seqüências dos genes do gag e pol são conservadas. Há uma divergência significativa entre os genes da glicoproteína do envelope; as seqüências da proteína da transmembrana são mais conservadas do que as seqüências externas da glicoproteína (o componente de proteína exposto no exterior da partícula do vírus). O SIV parece ser não patogênico em sua espécie de origem (por exemplo, chimpanzé, macaco verde africano, *sooty mangabey*), espécies infectadas em seus habitats naturais. Em contraste, o macaco *rhesus* não é infectado naturalmente na Ásia selvagem, mas é suscetível à indução de doença por vários isolados SIV. Os lentivirus do não-primata estabelecem as infecções persistentes que afetam várias espécies animais. Estes vírus causam doenças e às vezes imunodeficiência crônica. Os vírus dos não primatas não causam infecções sabidas em primatas, incluindo humanos (30).

### 3.1.4 Origem da Imunodeficiência Humana

O HIV nos seres humanos originou-se das infecções entre espécies pelo vírus símio na África rural, provavelmente devido ao contato humano direto com sangue infectado do primata. Análise de seqüências evolutivas colocam a introdução do SIV chimpanzé (SIVcpz) nos seres humanos que resultou no HIV-1, grupo M aproximadamente em 1930. A origem zoonótica do HIV-2 foi a primeira a ser elucidada, com o isolamento do SIVsm de primatas da espécie *Cercocebus atys* (14).

As transmissões do HIV aos humanos ocorreram repetidamente ao longo dos anos, mas as mudanças sociais, econômicas e comportamentais particulares que ocorreram na metade do século 20 forneceram as circunstâncias que permitiram que o vírus se expandisse e se tornasse bem estabelecido nos seres humanos, além de alcançar proporções endêmicas (14).

Para substanciar a origem da epidemia humana, cinco linhas de evidências têm sido utilizadas: 1- as similaridades na organização do genoma dos HIVs e SIVs; 2- as suas relações filogenéticas; 3- a prevalência dos SIVs nos seus hospedeiros naturais; 4- a coincidência geográfica entre os dois vírus; e 5- a existência de vias plausíveis de transmissão entre espécies (14).

A reconstrução das relações evolutivas entre os dois tipos de HIV e os SIV permitiu a identificação das espécies de símios que forneceram os ancestrais diretos dos vírus humanos. Uma inferência também importante foi a de que a epidemia da AIDS, na realidade, resulta de pelo menos sete eventos de transmissão zoonótica de vírus de primatas, das quais quatro deram origem aos subtipos de HIV-2 enquanto as outras três fundaram, cada uma, os grupos M, N e O do HIV-1. Entretanto, apesar da provável ocorrência das sete introduções na espécie humana, a pandemia está associada aos subtipos e formas recombinantes do grupo M (14).

### **3.1.5 Infecção Humana pelo HIV**

#### **3.1.5.1 Patogênese e Patologia**

O curso típico da infecção pelo HIV sem tratamento pode se estender por uma década. Os estágios incluem a infecção primária, a disseminação do vírus ao sistema linfático, a fase de latência, expressão elevada do HIV, a doença clínica e morte. Em casos não tratados a morte ocorre geralmente dois anos após o aparecimento dos sintomas.

Após a infecção primária, existe um período de 4-11 dias entre a infecção da mucosa e a viremia inicial, a viremia é detectada em 8-12 semanas. O vírus é intensamente disseminado pelo corpo neste período e os órgãos linfóides tornam-se infectados. Uma síndrome de mononucleose aguda desenvolve-se em 50-75% de todos os pacientes 3-6 semanas após a infecção primária. Há uma queda significativa no número de linfócitos T CD-4 neste período. Uma resposta imune ao HIV ocorre 1 semana a 3 meses após a infecção, a carga viral diminui e os níveis de CD-4 voltam a subir. Entretanto a resposta imune não é capaz de eliminar a infecção completamente, as células infectadas pelo HIV persistem nos linfonodos. O período de latência pode durar 10 anos. Durante este tempo há um grande nível de replicação viral. Estima-se que 10 bilhões de partículas do HIV são produzidas e destruídas diariamente. A meia vida do vírus no plasma é de 6 horas, e o ciclo do vírus dura em torno de 2,6 dias. Os linfócitos T CD4, os maiores alvos da produção viral, parecem ter a mesma taxa de renovação. Quando infectado, a meia vida do CD4 fica em torno de 1,6 dias. Devido à rápida taxa de replicação viral e taxa inerente de erro da transcriptase reversa, estima-se que cada nucleotídeo do HIV provavelmente sofre mutação em uma base diariamente.

O HIV encontrado em pacientes com doença em estágio final é usualmente muito mais virulento e citopático do que as cepas encontradas no início da doença. Geralmente uma



mudança nas cepas com tropismo pelos monócitos e macrófagos para cepas com tropismo pelos linfócitos acompanha a progressão da doença (31).

### **3.1.5.2 Linfócitos T CD4 e células de memória**

A principal característica do HIV é a depleção dos linfócitos indutores de células T auxiliares, resultado da replicação do HIV nestes linfócitos assim como a morte de células T não infectadas por mecanismos indiretos. As células T expressam a marcação fenotípica CD4 na sua superfície. A molécula CD4 é o maior receptor para o HIV e tem alta afinidade pelo envelope viral.

No início da infecção os isolados do HIV são M-trópico (macrófagos). No entanto, todas as cepas do HIV infectam primariamente T CD4. Com a progressão da infecção, os vírus M-trópicos são substituídos pelos T-trópicos (linfócitos T).

Durante a transmissão do HIV-1 a um novo hospedeiro susceptível observa-se um significativo estreitamento da diversidade da população de vírus (*bottleneck*), de modo que a progênie viral produzida no início da infecção resulta da expansão de uma ou poucas partículas virais. Diversos fatores impõem esse estreitamento, como: a resposta imune inata; a densidade de células-alvo no local da infecção; o número de partículas virais transmitidas e a estrutura da população viral do hospedeiro transmissor. Além do estreitamento da diversidade, durante a transmissão do HIV-1 também ocorre um processo de seleção natural, de modo que os vírus encontrados nos estágios iniciais da infecção possuem características distintas daqueles observados nos estágios mais tardios da imunodeficiência. De um modo geral, os isolados virais de indivíduos nos estágios iniciais apresentam baixas taxas de replicação, não possuem capacidade de induzir a formação de sincícios em células MT-02, replicam com maior eficiência em macrófagos e utilizam preferencialmente o co-receptor CCR5 para infectar a célula. Por outro lado, em estágios avançados, uma grande parte das cepas virais

apresenta altas taxas de replicação, replica-se com maior eficiência em células T e utiliza a molécula CXCR4 como co-receptor. Além disto, em aproximadamente 50% dos indivíduos, os vírus adquirem a capacidade de induzir sincícios em culturas de células. Entretanto, apesar das variantes que utilizam o co-receptor CXCR4 dominarem as populações virais nas fases mais avançadas da imunodeficiência, as variantes CCR5 são tipicamente transmitidas para os hospedeiros durante o processo de infecção (14).

As conseqüências da disfunção de T CD4 causada pelo HIV são devastadoras porque o CD4 exerce função essencial na resposta imune humana. É responsável direta ou indiretamente pela indução de várias funções de células linfóides e não linfóides. Incluindo a ativação de macrófagos, indução de funções de células T citotóxicas, “*natural killer*”, células B e secreção de vários fatores solúveis indutores de crescimento e diferenciação de células linfóides e hematopoiéticas.

Durante todo o tempo, apenas uma pequena fração de CD4 é infectada produtivamente, muitas são destruídas, porém esta fração sobrevive e muda para um estado de memória latente. Há uma pequena expressão genética viral nas células de memória, promovendo um reservatório latente, estável e longo para o vírus. Quando exposto a um antígeno, as células de memória tornam-se ativas e liberam o vírus. Este reservatório latente decai lentamente, com meia-vida de ao menos 43 meses (14).

### **3.1.5.3 Monócitos e Macrófagos**

Monócitos e macrófagos representam um papel principal na disseminação e patogênese do HIV. Alguns tipos de monócitos expressam o antígeno CD4 ligando-se ao envelope do HIV. O co-receptor do HIV em monócitos e macrófagos é o CCR5. No cérebro, as células mais infectadas são os monócitos e macrófagos levando às manifestações neuropsiquiátricas do HIV. Macrófagos alveolares infectados têm papel importante na

pneumonite intersticial do HIV. Cepas M-trópicas do HIV predominam após a infecção inicial e estas cepas são responsáveis pela infecção inicial mesmo que a fonte de transmissão contenha vírus M e T trópicos. Acredita-se que monócitos e macrófagos servem como reservatórios maiores do HIV. Ao contrário do linfócito T CD4, o monócito é relativamente refratário aos efeitos citopáticos do HIV, então o vírus pode não somente sobreviver nesta célula como macrófagos infectados continuam produzindo vírus (14).

#### **3.1.5.4. Órgãos Linfóides**

Os órgãos linfóides têm papel central na infecção pelo HIV. Os linfócitos no sangue periférico representam aproximadamente 2% do total de linfócitos, o restante localiza-se nos órgãos linfóides. Durante o curso da infecção, mesmo durante a latência, o HIV é ativamente replicado nos tecidos linfóides. O microambiente dos linfonodos é ideal para o estabelecimento e disseminação do HIV. Ocorre liberação de citocinas e ativação de um grande pool de CD4 altamente suscetível à infecção pelo HIV. Com a evolução da infecção, ocorre alteração na arquitetura dos linfonodos (14).

#### **3.1.5.5 Células Neurais**

Anormalidades neurológicas são comuns nos estágios finais da infecção e são doenças definidoras de SIDA, ocorrem em 40-90% dos pacientes, incluindo encefalopatia, neuropatias e demência. Estas alterações são explicadas por mecanismos diretos e indiretos do HIV. As principais células infectadas no sistema nervoso central são monócitos e macrófagos. O HIV está presente raramente em neurônios, oligodendrócitos e astrócitos (32).

### 3.1.5.6 Achados Clínicos

Sintomas de infecção aguda são inespecíficos e incluem fadiga, *rash*, cefaléia, náusea, sudorese noturna. SIDA é caracterizada por pronunciada imunossupressão e desenvolvimento de severas doenças oportunistas ou neoplasias não usuais.

### 3.1.5.7 Carga Viral Plasmática

A carga viral do HIV no sangue é de valor prognóstico. Existe contínua replicação e morte celular em cada paciente e a carga viral difere entre eles e reflete o número de células produtivamente infectadas. Uma única medida de carga viral 6 meses após a infecção pode prever o risco de desenvolver síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) anos após. A carga viral parece ser o melhor preditor de desfecho clínico a longo prazo, a contagem de CD4 é o melhor preditor de risco de desenvolvimento de doenças oportunistas a curto prazo. A medida da carga viral é elemento crítico na avaliação da eficácia da terapia antirretroviral (14).

### 3.1.5.8. Doença Neurológica

Disfunção neurológica ocorre frequentemente em pessoas infectadas pelo HIV, 40-90% apresentam sintomas neurológicos.

As síndromes neurológicas incluem encefalite sub-aguda, mielopatia vacuolar, meningite asséptica e neuropatia periférica. O complexo SIDA-demência, a síndrome neurológica mais comum, ocorre como manifestação tardia em 25-60% dos pacientes com SIDA e é caracterizada por perda de memória, falta de concentração, apatia, retardo psicomotor e alterações comportamentais. Outras doenças neurológicas associadas com HIV incluem toxoplasmose, criptococose, linfoma, leucoencefalopatia multifocal progressiva e a vida média após o diagnóstico de demência severa é usualmente de 6 meses (14).

### **3.1.5.9. Infecções oportunistas**

As causas principais de morbidade e mortalidade entre pacientes com SIDA em estágio terminal são as infecções oportunistas - infecções severas induzidas por agentes que raramente causam infecções em imunocompetentes. As infecções oportunistas ocorrem geralmente com CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>. Entre elas estão a toxoplasmose, pneumocistose, micobacterioses atípicas, bartonelose, citomegalovirose entre outras (14).

### **3.1.5.10 Neoplasias**

Os pacientes com SIDA exibem uma predisposição marcada ao desenvolvimento de câncer, outra consequência da supressão imune. As neoplasias associadas à SIDA estão associadas a um cofator viral e incluem; linfoma não-Hodgkin, linfoma de Burkitt, sarcoma de Kaposi, neoplasias cervicais e tumores anogenitais. O co-fator viral poliomavírus SV 40 é detectado em alguns linfomas não-Hodgkin. O DNA viral do Epstein-Baar é encontrado na maioria das neoplasias de células B classificadas como linfoma de Burkitt (14).

Sarcoma de Kaposi é um tumor vascular de origem endotelial que ocorre na pele, mucosas, linfonodos e órgãos viscerais, é 20.000 vezes mais comum em pacientes com SIDA não tratados do que na população geral. As neoplasias cervicais são causadas por papilomavírus de alto risco, assim como outras da região anogenital. Algumas neoplasias não definidoras de SIDA também são mais comuns em pacientes com esta doença, incluindo câncer de pele, Hodgkin e neoplasia de próstata (14).

### **3.1.5.11. Imunidade**

Pessoas infectadas pelo HIV desenvolvem imunidade humoral e celular contra o vírus. Anticorpos contra alguns antígenos virais desenvolvem-se logo após a infecção (Tabela 2).

Tabela 2. Produtos gênicos do HIV úteis no diagnóstico\*.

<b>Produto</b>	<b>Descrição</b>
gp160	Precursor de glicoproteínas do envelope
gp120	Glicoproteínas externas do envelope do vírion, (SU)
p66	Transcriptase Reversa e RNase H do produto gênico da polimerase
p55	Precursor de proteínas do core, poliproteínas do gene do gag
p51	Transcriptase Reversa (RT)
gp41	Glicoproteína da transmembrana do envelope (TM)
p32	Integrase (IN)
p24	Proteína do nucleocapsídeo do core do vírion (CA)
p17	Proteína da matriz do core do vírion (MA)
*Adaptado de Jawetz (14)	

A maioria dos indivíduos infectados pelo HIV apresenta anticorpos neutralizantes contra a glicoproteína do envelope. Contudo, os níveis de atividade neutralizante são baixos. A glicoproteína do envelope apresenta grande variabilidade, esta variação natural permite a evolução de populações sucessivas de vírus resistentes que escapam do reconhecimento dos anticorpos (14).

Ocorre resposta celular direta contra as proteínas do HIV. Linfócitos T citotóxicos reconhecem env, pol, gag e nef, esta reatividade é mediada pelo complexo maior de histocompatibilidade de linfócitos CD3-CD8. A reatividade específica contra o envelope ocorre em quase todas as pessoas infectadas e diminui com a progressão da doença. Atividade das células natural killer também foi detectada contra o gp120. Não é claro qual resposta é importante contra a infecção ou desenvolvimento da doença (14).

### **3.1.5.12. Diagnóstico laboratorial**

A evidência da infecção pode ser detectada de três maneiras: isolamento viral, detecção de anticorpos, ácidos nucleicos ou antígenos.

A infecção viral é quantificada por dosagem da transcriptase reversa, que mede a atividade da enzima de partículas virais, imunofluorescência indireta, que mede a porcentagem de células infectadas, RT-PCR( reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa) ou medida dos ácidos nucleicos do HIV (14).

### **3.1.5.13. Isolamento viral**

O HIV pode ser cultivado de linfócitos do sangue periférico. O número de células infectadas varia com o estágio da doença. Altos títulos virais são encontrados no plasma de pacientes com SIDA em comparação com pacientes assintomáticos. A magnitude da viremia correlaciona-se melhor com o estágio da doença, do que qualquer anticorpo (14).

### **3.1.5.14. Sorologia**

Os anticorpos contra o HIV podem ser medidos por enzima imunoensaio e se realizados corretamente têm sensibilidade e especificidade maior que 98%. Estes testes quando positivos devem ser confirmados por Imunofluorescência Indireta (IFI) ou *western blot*, que detecta anticorpos contra proteínas específicas do HIV. Os mais comuns são o p24 da proteína do core ou glicoproteínas do envelope gp41, gp120, gp 160 (14).

O padrão de resposta contra antígenos virais específicos muda ao longo do tempo com a progressão da doença. Anticorpos contra as glicoproteínas do envelope são mantidos, mas aqueles contra as proteínas do gag (p17, p24, p55) diminuem. O declínio do anticorpo anti-p24 marca o início dos sinais de progressão imunológica.

Testes simples e rápidos para detecção de anticorpos podem ser realizados no sangue e saliva e baseiam-se em reações de aglutinação e imunodot.

O tempo médio de soroconversão do HIV é de 3-4 semanas. A maioria dos indivíduos ficam detectáveis em torno de 6-12 semanas após a infecção e virtualmente todos estarão detectáveis em 6 meses (14).

#### **3.1.5.15. Detecção de ácidos nucléicos virais ou antígenos**

RT-PCR, reação em cadeia da polimerase (PCR) e método de bDNA são comumente usados para detectar RNA viral. RT-PCR usa um método enzimático para amplificar RNA, bDNA amplifica RNA viral através de hibridização de oligonucleotídeos (14). Níveis baixos de antígeno p-24 podem ser detectados precocemente após a infecção. O antígeno torna-se indetectável após o aparecimento de anticorpos, mas reaparece no final da infecção e indica mau prognóstico (14).



### 3.1.5.16. Epidemiologia

Em 2008 houve 2,7 milhões de novas infecções pelo HIV e 2 milhões de mortes (33) (figura 1).

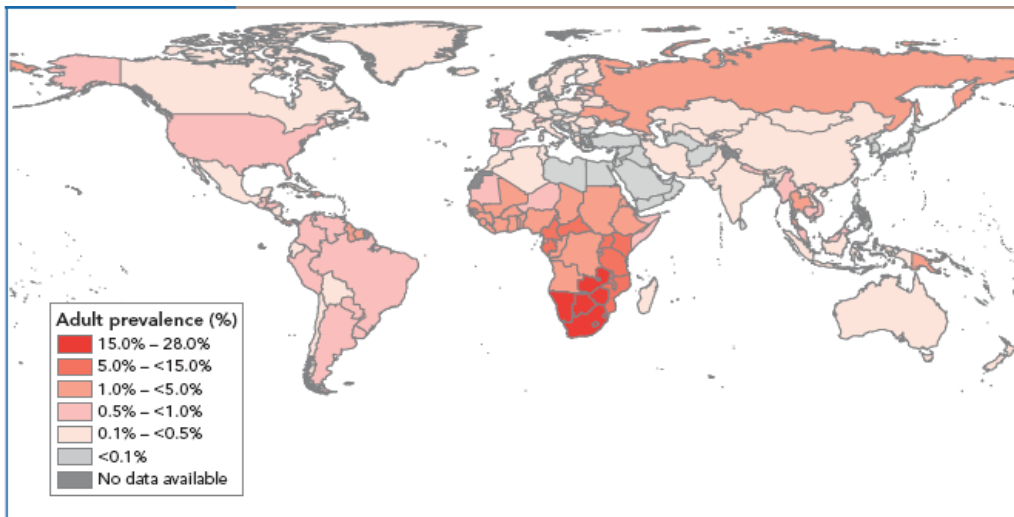


Figura 1: visão global da epidemia pelo HIV. Figura retirada de UNAIDS/WHO 2008 (2).

A taxa de novas infecções pelo HIV diminuiu em vários países, porém, globalmente continua aumentando devido a novas infecções em países que não notificavam previamente. Devido ao maior acesso ao tratamento nos últimos dez anos, o número de mortes por SIDA decaiu, como demonstra a figura 2.

Regional HIV and AIDS statistics, 2001 and 2008				
	Adults and children living with HIV	Adults and children newly infected with HIV	Adult prevalence (%)	Adult and child deaths due to AIDS
<b>Sub-Saharan Africa</b>				
2008	22.4 million [20.8 million–24.1 million]	1.9 million [1.6 million–2.2 million]	5.2 [4.9–5.4]	1.4 million [1.1 million–1.7 million]
2001	19.7 million [18.3 million–21.2 million]	2.3 million [2.0 million–2.5 million]	5.8 [5.5–6.0]	1.4 million [1.2 million–1.7 million]
<b>Middle East and North Africa</b>				
2008	310 000 [250 000–380 000]	35 000 [24 000–46 000]	0.2 [<0.2–0.3]	20 000 [15 000–25 000]
2001	200 000 [150 000–250 000]	30 000 [23 000–40 000]	0.2 [0.1–0.2]	11 000 [7800–14 000]
<b>South and South-East Asia</b>				
2008	3.8 million [3.4 million–4.3 million]	280 000 [240 000–320 000]	0.3 [0.2–0.3]	270 000 [220 000–310 000]
2001	4.0 million [3.5 million–4.5 million]	310 000 [270 000–350 000]	0.3 [<0.3–0.4]	260 000 [210 000–320 000]
<b>East Asia</b>				
2008	850 000 [700 000–1.0 million]	75 000 [58 000–88 000]	<0.1 [<0.1]	59 000 [46 000–71 000]
2001	560 000 [480 000–650 000]	99 000 [75 000–120 000]	<0.1 [<0.1]	22 000 [18 000–27 000]
<b>Oceania</b>				
2008	59 000 [51 000–68 000]	3900 [2900–5100]	0.3 [<0.3–0.4]	2000 [1100–3100]
2001	36 000 [29 000–45 000]	5900 [4800–7300]	0.2 [<0.2–0.3]	<1000 [<500–1200]
<b>Latin America</b>				
2008	2.0 million [1.8 million–2.2 million]	170 000 [150 000–200 000]	0.6 [0.5–0.6]	77 000 [66 000–89 000]
2001	1.6 million [1.5 million–1.8 million]	150 000 [140 000–170 000]	0.5 [<0.5–0.6]	66 000 [56 000–77 000]
<b>Caribbean</b>				
2008	240 000 [220 000–260 000]	20 000 [16 000–24 000]	1.0 [0.9–1.1]	12 000 [9300–14 000]
2001	220 000 [200 000–240 000]	21 000 [17 000–24 000]	1.1 [1.0–1.2]	20 000 [17 000–23 000]
<b>Eastern Europe and Central Asia</b>				
2008	1.5 million [1.4 million–1.7 million]	110 000 [100 000–130 000]	0.7 [0.6–0.8]	87 000 [72 000–110 000]
2001	900 000 [800 000–1.1 million]	280 000 [240 000–320 000]	0.5 [0.4–0.5]	26 000 [22 000–30 000]
<b>Western and Central Europe</b>				
2008	850 000 [710 000–970 000]	30 000 [23 000–35 000]	0.3 [0.2–0.3]	13 000 [10 000–15 000]
2001	660 000 [580 000–760 000]	40 000 [31 000–47 000]	0.2 [<0.2–0.3]	7900 [6500–9700]
<b>North America</b>				
2008	1.4 million [1.2 million–1.6 million]	55 000 [36 000–61 000]	0.6 [0.5–0.7]	25 000 [20 000–31 000]
2001	1.2 million [1.1 million–1.4 million]	52 000 [42 000–60 000]	0.6 [0.5–0.7]	19 000 [16 000–23 000]
<b>TOTAL</b>				
2008	33.4 million [31.1 million–35.8 million]	2.7 million [2.4 million–3.0 million]	0.8 [<0.8–0.8]	2.0 million [1.7 million–2.4 million]
2001	29.0 million [27.0 million–31.0 million]	3.2 million [2.9 million–3.6 million]	0.8 [<0.8–0.8]	1.9 million [1.6 million–2.2 million]

Figura 2: Perfil da epidemia do HIV por regiões em 2008. Figura retirada de UNAIDS/WHO 2009 (33)

A África subsaariana permanece a região mais afetada pelo HIV contando com 67% de todas as infecções e 75% das mortes em 2007, porém um maior número de novas infecções está ocorrendo na Rússia, Indonésia e alguns países desenvolvidos. Na maioria das regiões fora da África subsaariana o HIV afeta em maior proporção usuários de drogas, homens que fazem sexo com homens e trabalhadores do sexo. As mulheres contribuem com 50% de todas as infecções mundiais e 60% das infecções na África subsaariana (figuras 3 e 4). Jovens entre 15-24 anos contribuem com 45% das novas infecções no mundo (2).

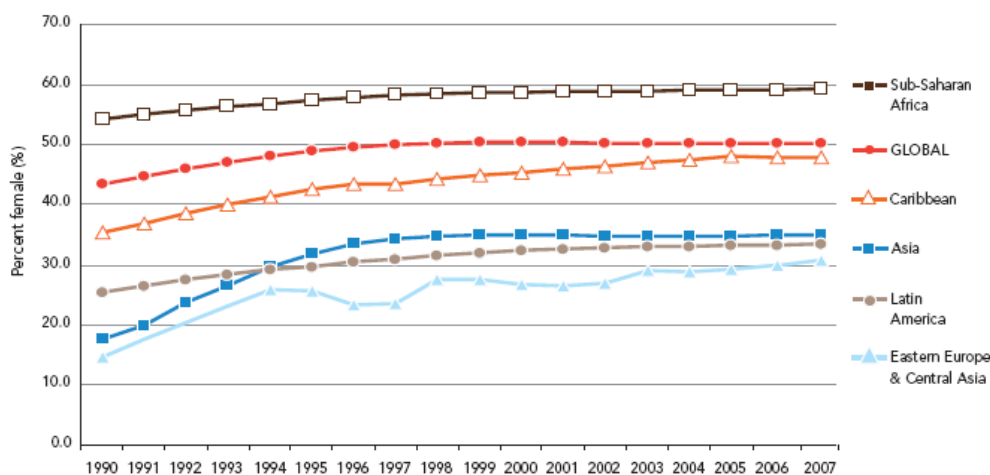
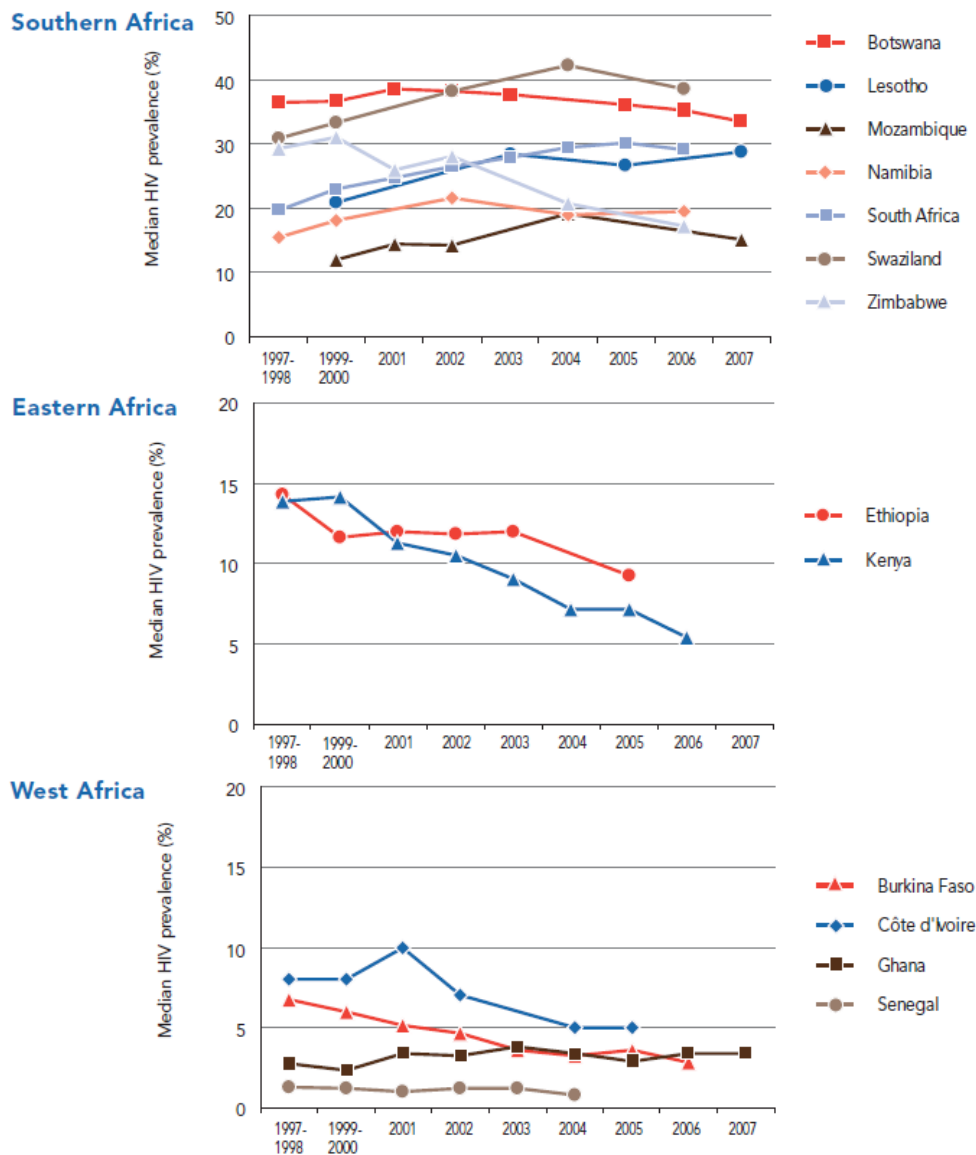


Figura 3: Perfil da epidemia do HIV em mulheres. Figura retirada de UNAIDS/WHO 2008 (2).



Note: Analysis restricted to consistent surveillance sites for all countries except South Africa (by province) and Swaziland (by region).  
Source: National surveillance reports and UNAIDS/WHO/UNICEF, Epidemiological Fact Sheets on HIV and AIDS. July 2008.

Figura 4: Epidemiologia da infecção pelo HIV em gestantes na África subsaariana Figura retirada de UNAIDS/WHO 2008 (2).

### 3.1.5.17. África Subsaariana

Estima-se que 1.9 milhões de pessoas foram infectadas na África subsaariana em 2007, levando a 22 milhões de pessoas vivendo com HIV, 67% da população mundial infectada e 75% das mortes causadas pela doença. Existe pouca informação sobre o meio leste

e norte da África, estima-se que 380.000 pessoas estavam infectadas com HIV em 2007, incluindo 40.000 novos infectados. A principal forma de contágio na África subsaariana é heterossexual com algumas diferenças entre as sub-regiões (2) (figura 5).

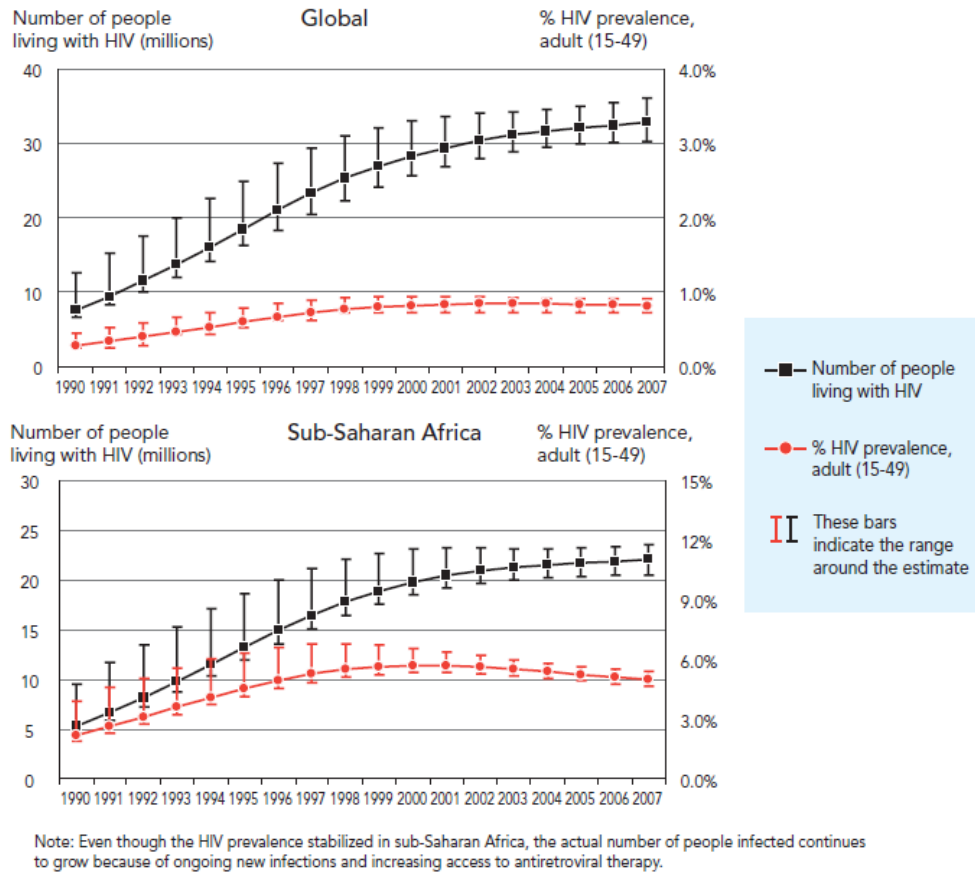


Figura 5: Perfil da epidemia na África Subsaariana, retirada de UNAIDS/WHO 2008 (2).

### 3.1.5.18. Oceania

Estima-se 59.000 pessoas vivendo com HIV na oceania em 2008, com 3.900 infectados naquele ano (33) (figura 6).

Number of people living with HIV	2008: 59 000 [51 000–68 000]	2001: 36 000 [29 000–45 000]
Number of new HIV infections	2008: 3900 [2900–5100]	2001: 5900 [4800–7300]
Number of children newly infected	2008: <500 [<500–<1000]	2001: <500 [<200–<500]
Number of AIDS-related deaths	2008: 2000 [1100–3100]	2001: <1000 [<500–1200]

Figura 6: Perfil da epidemia na Oceania, retirada de (33).

Na Oceania existe uma baixa prevalência do HIV quando comparado com outras regiões. Da mesma forma na Austrália, uma das regiões mais importantes da Oceania, a prevalência do HIV fica em torno de 0,2% e é consideravelmente menos severa do que em outros países desenvolvidos(33).

### 3.1.5.19. Ásia

Estima-se que 5 milhões de pessoas vivem com HIV na Ásia, incluindo 380.000 novos infectados. Aproximadamente 380.000 morreram de SIDA em 2007. O aumento do número de pessoas infectadas com HIV é maior na Ásia central e relacionado com o uso de drogas intravenosas em diversas repúblicas incluindo Kasaquistão e, mais recentemente, Kirguistão, Tadjiquistão e Uzbequistão (2). Na China a maior forma de transmissão está relacionada com a categoria de exposição heterossexual.

### **3.1.5.20 América Latina**

Calcula-se que 2 milhões de pessoas estavam infectados com HIV na América Latina, principalmente no Brasil, Argentina, México e Colômbia em 2008. Estima-se que 170.000 novas infecções ocorreram na América Latina em 2008 (33).

### **3.1.5.21. América do Norte**

Em 2007 1,3 milhões de pessoas estavam vivendo com HIV na América do Norte, 46.000 casos novos foram diagnosticados naquele período e 21.000 mortes relacionadas ao HIV ocorreram (2).

### **3.1.5.22. Europa**

A Europa ocidental continua apresentando o crescimento mais rápido do mundo na epidemia, com um aumento brusco no número de novas infecções. Estima-se que nessa região durante o ano 2001 ocorreram 250 mil novas infecções, pelo que o número de pessoas que vivem com o HIV alcançou a cifra de um milhão. Tendo em conta o alto grau de promiscuidade que existe, não somente nas populações de alto risco, e as elevadas taxas de consumo de drogas intravenosas entre os jovens, é altamente possível que o vírus aumente consideravelmente.

Na Federação Russa prossegue o alarmante aumento nos últimos anos nas infecções pelo HIV, com novos diagnósticos de casos notificados multiplicando-se praticamente por dois anualmente desde 1998. Nos primeiros seis meses de 2001 foram comunicados mais de 40 mil novos diagnósticos de soropositivos. A cifra total de pessoas infectadas ascendeu a 129 mil em junho de 2001, mas estima-se que o número de soropositivos é muitas vezes mais elevado que as cifras notificadas no informe.

A Ucrânia apresenta a taxa mais alta de infecção da Europa. Apesar do consumo de drogas intravenosas ser atualmente responsável por três quartos das infecções pelo HIV neste país, a proporção de infecções pelo HIV transmitidas sexualmente está aumentando.

Na Estônia as infecções pelo HIV notificadas deram um salto de 12 em 1999 a 1.112 nos nove primeiros meses de 2001. A infecção pelo HIV na Europa central e oriental manteve-se estável em 2008.



## 3.1.5.23. Brasil

De 1980 a junho de 2008, foram identificados um total de 506.499 casos de AIDS no

Brasil (34)(tabela 3). Tabela 3: n° de casos de AIDS no Brasil

UF de residência	1980-1995 <sup>(1)</sup>	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
<b>Brasil</b>	<b>110347</b>	<b>24837</b>	<b>27225</b>	<b>30142</b>	<b>27533</b>	<b>30032</b>	<b>31224</b>	<b>38154</b>	<b>38131</b>	<b>37421</b>	<b>37071</b>	<b>35459</b>	<b>33489</b>	<b>5012</b>	<b>504499</b>
<b>Norte</b>	<b>1531</b>	<b>467</b>	<b>600</b>	<b>713</b>	<b>805</b>	<b>879</b>	<b>1203</b>	<b>1491</b>	<b>1577</b>	<b>2107</b>	<b>2089</b>	<b>2100</b>	<b>2333</b>	<b>260</b>	<b>18155</b>
Roraima	204	55	73	85	70	129	130	182	190	183	212	267	265	25	2070
Acre	48	6	13	19	30	24	31	45	38	51	54	37	54	4	454
Amazonas	384	115	186	218	293	291	352	438	400	526	596	602	602	60	5063
Roraima	56	17	15	22	24	50	53	35	91	109	65	71	98	15	721
Pará	703	228	246	291	290	292	516	630	732	1066	991	928	1111	106	8130
Amapá	42	21	33	25	42	35	49	73	45	74	77	89	110	17	732
Tocantins	94	25	34	53	56	58	72	88	81	98	94	106	93	33	985
<b>Nordeste</b>	<b>8441</b>	<b>2134</b>	<b>2418</b>	<b>2981</b>	<b>2947</b>	<b>3289</b>	<b>3599</b>	<b>4535</b>	<b>4871</b>	<b>5240</b>	<b>5722</b>	<b>5483</b>	<b>5660</b>	<b>828</b>	<b>58348</b>
Maranhão	666	192	214	293	272	330	358	406	527	668	690	759	660	104	6139
Piauí	280	79	102	94	110	170	167	191	189	294	307	256	325	59	2623
Ceará	1460	338	371	644	568	560	613	681	826	897	782	797	850	75	9462
Rio Grande do Norte	441	111	137	180	133	162	169	161	220	149	325	294	278	24	2784
Paraíba	621	133	149	194	245	242	283	268	294	327	316	306	346	71	3745
Pernambuco	2087	545	589	767	649	746	923	1222	1108	1191	1540	1343	1348	170	14308
Alagoas	466	117	152	116	132	148	201	235	259	222	283	263	313	94	3001
Sergipe	379	80	99	104	113	120	90	124	164	157	183	204	228	43	2088
Bahia	2241	519	605	589	705	811	845	1247	1284	1335	1296	1241	1292	188	14198
<b>Sudeste</b>	<b>81954</b>	<b>16965</b>	<b>17899</b>	<b>19187</b>	<b>17054</b>	<b>17640</b>	<b>17817</b>	<b>21136</b>	<b>20814</b>	<b>20018</b>	<b>19282</b>	<b>17866</b>	<b>16050</b>	<b>2063</b>	<b>305725</b>
Minas Gerais	7046	1679	1807	1768	1799	1759	2072	2934	2908	2885	2891	2718	2578	402	35241
Espírito Santo	960	246	351	396	418	471	527	671	665	709	647	642	585	120	7408
Rio de Janeiro	16240	3552	4008	4149	3635	4140	4225	5482	5047	5494	5161	4927	4452	427	70889
São Paulo	57708	11488	11733	12874	11202	11270	10993	12099	12199	10930	10588	9579	8415	1114	192187
<b>Sul</b>	<b>13051</b>	<b>3973</b>	<b>4735</b>	<b>5839</b>	<b>5436</b>	<b>6604</b>	<b>6839</b>	<b>8525</b>	<b>8248</b>	<b>7729</b>	<b>7588</b>	<b>7737</b>	<b>7431</b>	<b>1622</b>	<b>95552</b>
Paraná	3398	1153	1486	1543	1595	1834	1780	2199	2150	1966	1911	1742	1699	304	24710
Santa Catarina	3457	1133	1178	1491	1372	1573	1700	2190	1917	2046	2091	2057	1892	446	24543
Rio Grande do Sul	6196	1687	2121	2805	2469	3197	3359	4136	4176	3717	3586	3938	4040	872	46299
<b>Centro-Oeste</b>	<b>5190</b>	<b>1298</b>	<b>1573</b>	<b>1422</b>	<b>1291</b>	<b>1620</b>	<b>1766</b>	<b>2469</b>	<b>2626</b>	<b>2527</b>	<b>2390</b>	<b>2273</b>	<b>2035</b>	<b>239</b>	<b>28719</b>
Mato Grosso do Sul	1220	281	289	295	259	276	289	443	467	418	420	442	404	64	5567
Mato Grosso	778	294	342	290	200	264	366	558	620	650	612	495	565	38	6073
Goiás	1808	400	576	507	487	670	767	888	867	917	858	866	616	51	10273
Distrito Federal	1384	323	366	330	345	410	344	580	671	542	505	470	450	86	6806

FONTE: MS/SVS/PHIAST/AIDS

NOTAS: (1) SCLM e SCSCEM validado dos dados do SCSCEM.

(2) SCLM e SCSCEM de 30/06/2008 e SCLM de 2/06/2007.

Dados preliminares para os últimos 5 anos.

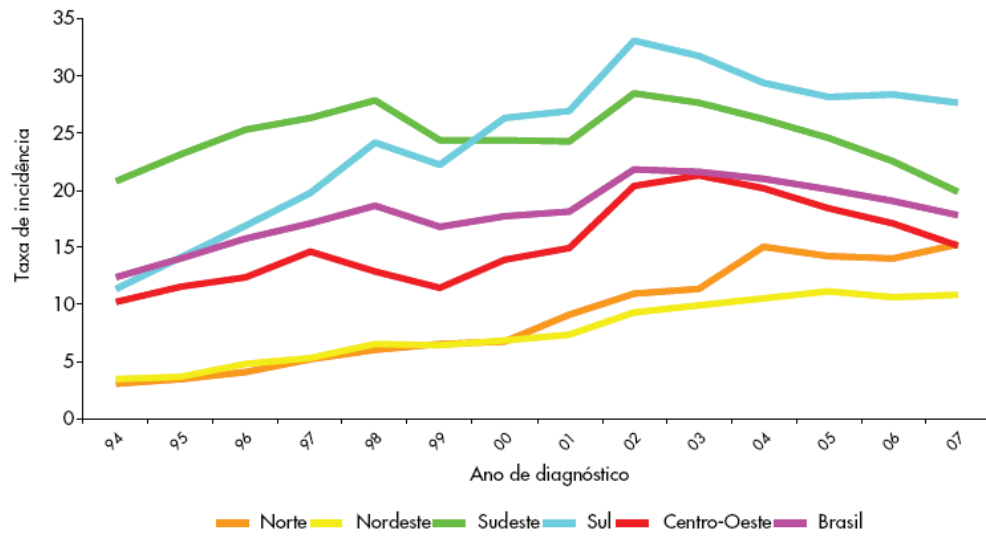
(3) Para o período de 1980 a 1995, consultar [www.datasus.gov.br no menu Ancestrico > Epidematologia > Tabnet epidemiologia](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?epidematologia/def.def).

Pelos dados do SINAN, no mesmo período, observa-se um total de 432.890 casos, o que representa 85% dos casos de AIDS contidos na Tabela 3.

Em 2006 foram identificados 35.459 casos de AIDS (Tabela 3) e no SINAN foram notificados 22.685 casos, correspondendo a 64% dos casos de AIDS contidos na Tabela 3.

Considerando as regiões do país, entre 1980 e junho de 2008 (Tabela 3), houve 18.155 casos identificados na Região Norte (4%), 58.348 na Nordeste (12%), 305.725 na Região Sudeste (60%), 95.552 na Região Sul (19%) e 28.719 na Centro-Oeste (6%). Comparando-se os dados da Tabela 3 com os do SINAN, percebe-se um percentual de 28% de provável subnotificação no SINAN na Região Norte, 20% na Nordeste, 12% na Sudeste, 15% na Sul e 17% na Centro-Oeste (34).

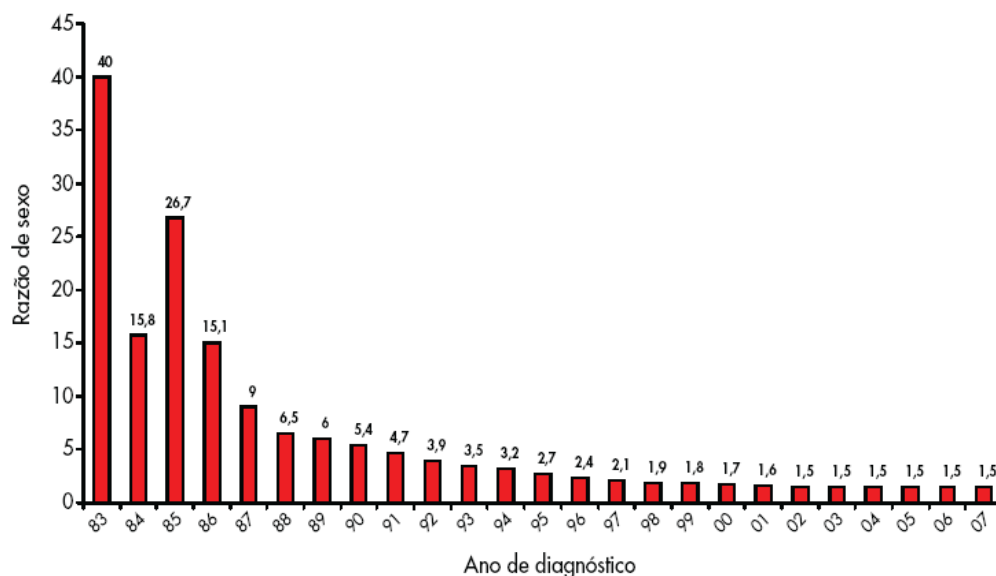
Em 2006 foram identificados (Tabela 3) 35.459 casos novos de AIDS no Brasil, representando uma taxa de incidência de 19,0/100.000 hab. (Figura 7) De acordo com o SINAN, foi notificado no país, no mesmo ano, um total de 22.685 casos novos, com taxa de incidência de 12,1/100.000 hab., o que expressa uma diferença de 6,9/100.000 hab. entre os dois bancos (SINAN e banco relacionado). Com relação às regiões do país, essa diferença entre as taxas de incidência para o ano de 2006 é de 5,8 na Norte, 4,2 na Nordeste, 8,2 na Sudeste, 9,2 na Sul e 5,4 na Centro-Oeste.



FONTE: MS/SVS/PN-DST/AIDS  
 POPULAÇÃO: MS/SE/DATASUS, em <www.datasus.gov.br/informações em saúde> acessado em 05/11/2008  
 \*Casos notificados no SINAN, registrados no SISCEL/SICLOM até 30/06/2008 e no SIM de 2000 a 2007.  
 Dados preliminares para os últimos 5 anos.

Figura 7: Taxa de incidência de AIDS por 100.000 hab., figura retirada de Ministério da Saúde (34).

De 1980 até junho de 2008 foram identificados 333.485 casos de AIDS no sexo masculino e 172.995 no sexo feminino. Observa-se que a razão de sexo (masculino:feminino) no Brasil vem diminuindo ao longo da série histórica, passando de 15,1: 1 em 1986 para 1,5: 1 em 2006. (Figura 8).



FORNTE: MS/SVS/PN-DST/AIDS

\*Casos notificados no SIMAN, registrados no SISCEL/SICLON até 30/06/2008 e no SIM de 2000 a 2007.

Dados preliminarres naira os últimos 5 anos.

Figura 8: Razão de sexo (masculino:feminino) dos casos de AIDS, retirada de Ministério da Saúde (34).

Entre 1980 e junho de 2008, observa-se que do total de casos identificados em homens, 78% estão na faixa etária de 25 a 49 anos. Para as mulheres, essa proporção corresponde a 71% (34).

Com relação às taxas de incidência segundo sexo e faixa etária, no sexo masculino, as maiores taxas estão na faixa etária de 30 a 49 anos. Ao longo da série histórica, percebe-se um incremento das taxas de incidência de AIDS na faixa etária de maiores de 50 anos, em homens e mulheres. No sexo feminino as maiores taxas de incidência estão na faixa etária de 30 a 39 anos. Em 2006, no sexo masculino, na categoria de exposição sexual, há maior transmissão entre os heterossexuais (43%) e na categoria sanguínea, a transmissão é maior entre os usuários de drogas injetáveis (9%). Ao longo do período de 1980 a junho de 2008, observa-se tendência ao crescimento proporcional da sub-categoria de exposição heterossexual, estabilização entre homo/ bissexuais e redução entre os usuários de drogas injetáveis (UDI) (Figura 9).

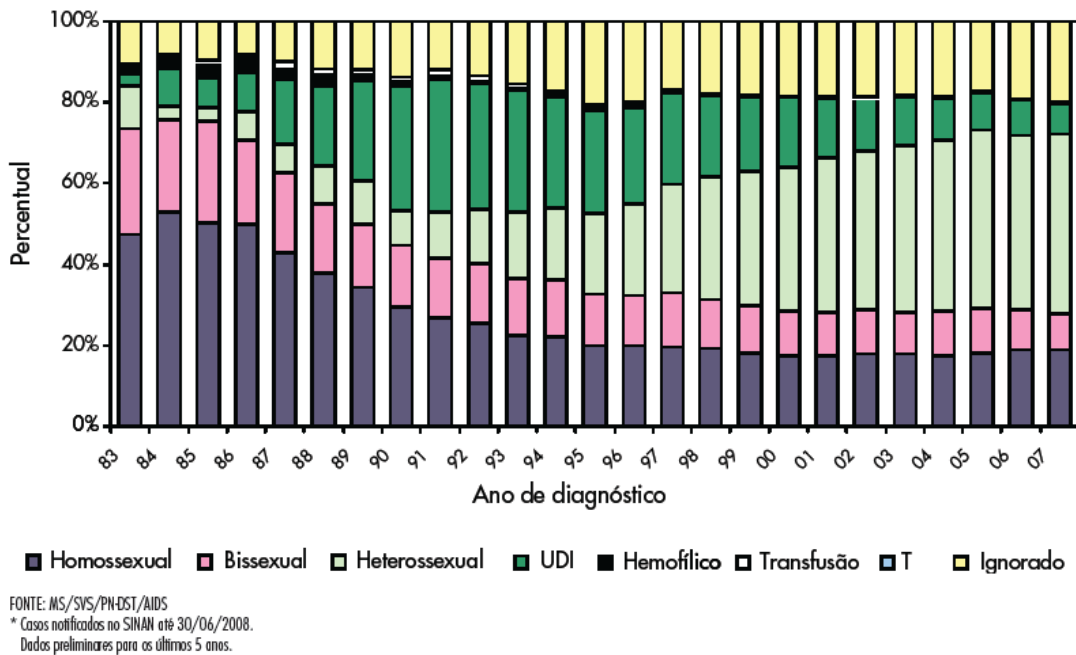


Figura 9: casos de AIDS segundo categoria de exposição em homens com mais de 13 anos. Retirada de Ministério da Saúde (34).

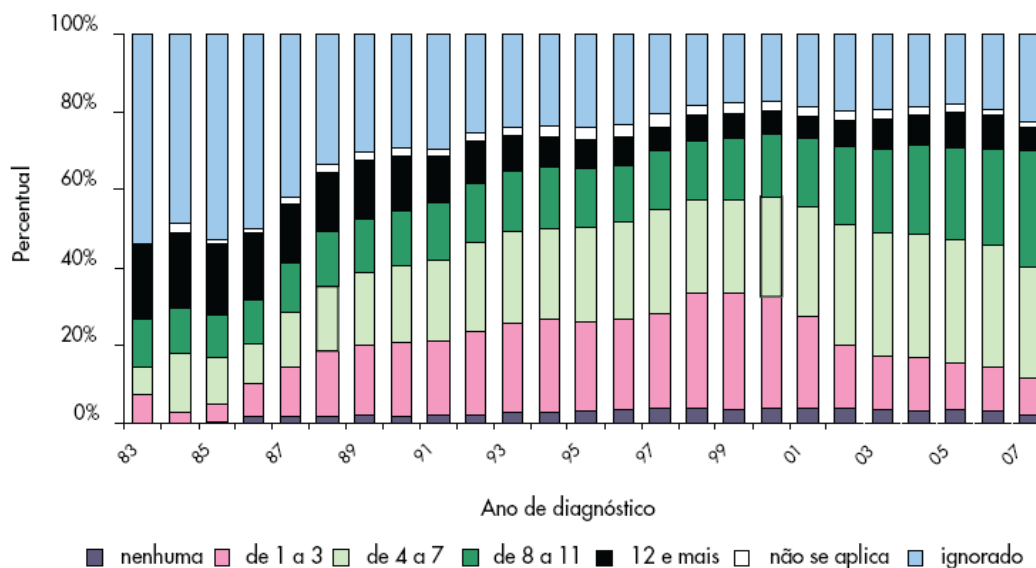
Em relação ao sexo feminino ao longo do período, a tendência é semelhante à observada no sexo masculino. Em 2006, no sexo feminino, a transmissão é predominantemente heterossexual (96%), seguida dos UDI (3%) (34). No período de 1980 a junho de 2008 foram diagnosticados no país 11.796 casos de transmissão vertical.

Em 2006 foram identificados 561 casos de AIDS em menores de cinco anos, correspondendo a uma taxa de incidência de 3,1/100.000 hab. Segundo as regiões de residência essas taxas são: 2,9 na Região Norte, 2,0 na Região Nordeste, 3,3 na Região Sudeste, 5,7 na Região Sul e 2,3 na Região Centro-Oeste.

Observa-se queda da razão brancos/ negros entre homens de 1,7:1 em 2001 para 1,2:1 em 2007 e entre mulheres de 1,6:1 em 2001 para 1,1:1 em 2007.

A Figura 10 mostra dados de escolaridade, em anos de estudo, segundo o ano de diagnóstico.

Observa-se ao longo da série histórica, um aumento proporcional de casos entre a população com 8 a 11 anos de estudo, aumentando de 16%, em 1999, para 25% dos casos em 2006.



FORTE: MS/SVS/PN-DST/AIDS

\* Casos notificados no SINAN até 30/06/2007.

Dados preliminares para os últimos 5 anos.

Figura 10: Percentual de casos de AIDS segundo escolaridade, retirada de Ministério da Saúde (34).

### 3.1.5.24. Mortalidade

De 1980 a 2007 (Tabela 4) foram declarados no SIM 205.409 óbitos por AIDS no Brasil, sendo 5.633 (3%) na Região Norte, 20.136 (10%) na Nordeste, 137.551 (67%) na Sudeste, 32.632 (16%) na Sul e 9.457 (5%) na Centro-Oeste (34).

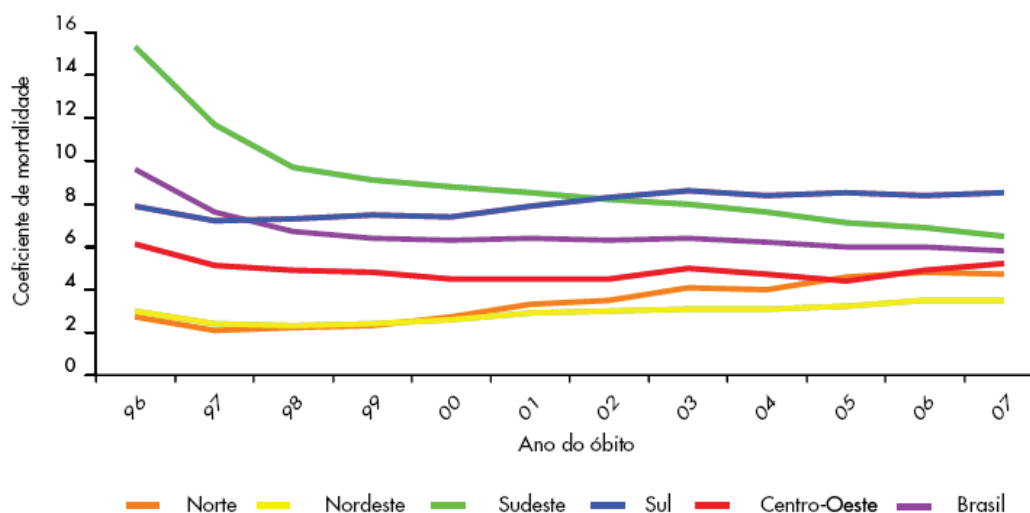
Tabela 4: Óbitos por AIDS no Brasil, retirado de Ministério da Saúde (34).

UF de residência	1990-1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007 <sup>(1)</sup>	Total
<b>Brasil</b>	40079	13391	15156	15017	12078	10770	10521	10730	10948	11055	11283	11020	11100	11201	11060	205409
<b>Norte</b>	353	171	209	270	220	231	245	309	390	415	495	490	579	616	640	5638
Roraima	30	13	18	25	29	37	38	40	42	42	63	49	59	64	30	579
Acre	10	1	2	5	3	6	7	15	11	10	14	15	17	7	10	133
Amazonas	78	41	58	74	56	46	66	61	102	108	113	124	144	168	172	1411
Roraima	15	7	6	16	5	13	15	20	20	19	18	17	16	23	28	238
Pará	200	103	111	133	114	116	104	154	188	204	242	252	301	305	355	2882
Amapá	9	0	8	6	8	1	7	4	7	11	13	11	19	21	16	14
Toçantins	11	6	6	11	5	12	8	15	20	21	32	22	23	28	29	249
<b>Nordeste</b>	2495	1000	1159	1200	984	954	989	1147	1263	1341	1404	1393	1498	1622	1687	20136
Maranhão	205	46	65	70	50	69	69	92	121	130	160	146	206	180	237	1846
Piauí	55	30	32	36	39	30	25	44	46	51	52	64	54	79	77	714
Ceará	345	136	166	188	156	109	134	173	150	204	204	209	202	239	251	2866
Rio Grande do Norte	142	77	96	67	37	23	28	39	49	39	48	37	40	48	40	805
Paraíba	168	83	76	55	41	49	46	50	70	68	94	94	85	102	95	1176
Pernambuco	758	331	381	407	300	344	312	339	371	395	376	379	406	452	423	5974
Alagoas	98	31	41	45	44	28	24	41	63	60	62	49	59	57	68	770
Sergipe	51	32	50	35	30	21	37	42	37	36	28	55	53	40	58	605
Bahia	673	234	252	297	287	281	314	327	356	358	380	360	393	430	438	5380
<b>Sudeste</b>	32619	10303	11310	10914	8488	7167	6796	6773	6634	6486	6409	6190	6009	5877	5566	137551
Minas Gerais	1677	751	917	1069	828	738	831	783	862	810	857	864	813	851	810	13461
Espírito Santo	253	106	141	158	143	150	125	158	149	147	175	205	162	208	190	2470
Rio de Janeiro	8502	2286	2490	2404	1974	1694	1571	1644	1652	1679	1744	1780	1541	1579	1560	34100
São Paulo	22187	7160	7762	7283	5543	4585	4289	4188	3971	3860	3633	3341	3493	3239	3006	87520
<b>Sul</b>	3484	1458	1787	1972	1811	1866	1945	1961	2115	2246	2356	2354	2433	2441	2463	32632
Pernambuco	857	401	458	532	410	400	451	444	470	506	520	503	520	578	513	7568
Santa Catarina	649	338	379	418	412	405	448	462	469	487	516	502	502	483	527	7017
Rio Grande do Sul	1908	719	950	1022	989	1061	1046	1055	1176	1253	1320	1349	1411	1380	1413	18052
<b>Centro-Oeste</b>	1178	459	691	661	575	552	546	540	546	557	619	593	581	645	714	9457
Mato Grosso do Sul	252	82	121	122	125	114	126	117	108	113	145	128	130	139	159	1981
Mato Grosso	120	59	137	106	114	120	119	114	137	128	144	147	147	173	203	1968
Goiás	353	129	198	221	177	189	168	183	206	178	218	206	190	220	252	3088
Distrito Federal	453	189	235	212	159	129	133	126	95	138	112	112	114	113	100	2420

FONTE: MS/SIS/ DMSIS/ Sistema de Informações sobre Mortalidade- SIM

NOTA: (1) Dados preliminares.

Em 2006 o coeficiente de mortalidade por AIDS foi de 6,0/100.000 hab. no Brasil. No período de 1996 a 2006 verifica-se redução na Região Sudeste, estabilização na região Sul e aumento nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (Figura 11).



FORNTE: MS/SVS/DASIS/Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

POPULAÇÃO: MS/SVS/DATASUS em [www.datasus.gov.br/informacoes-em-saude/demograficas-e-socioeconomicas](http://www.datasus.gov.br/informacoes-em-saude/demograficas-e-socioeconomicas) acessado em 05/11/2008.

\* Padronização realizada por método direto, pela distribuição etária da população brasileira.

Dados preliminares para 2007.

Figura 11: Coeficientes de mortalidade (por 100.000 hab.) por idade para o Brasil e regiões. Retirada de Ministério da Saúde (34).

Foram declarados no SIM 150.719 (73%) óbitos no sexo masculino e 54.579 (27%) no sexo feminino. Em 2006 o coeficiente de mortalidade no sexo masculino foi 8,1/100.000 hab. e 4,0/100.000 hab. no feminino. Considerando a série histórica, observa-se redução do coeficiente de mortalidade entre homens a partir de 1996. Em mulheres, essa queda ocorre apenas em 1997, mas ao contrário do observado nos homens a tendência de redução não persiste após o ano 2000.

Em relação aos óbitos por AIDS segundo sexo e raça/cor observa-se queda da razão brancos/negros, que variou entre 2001 e 2006, de 1,6:1 para 1,2:1 no sexo masculino e de 1,3:1 para 0,9:1 no feminino (34).



### 3.1.5.25. Rio Grande do Sul

Dados gerais sobre a análise dos casos de AIDS em adultos:

De janeiro de 1983 até dezembro de 2007 foram notificados à SES/RS 37.207 casos novos de AIDS – incidência acumulada. A prevalência no período de 2007 foi de 20.491 casos, em 31 de dezembro era 19.127 o número de pacientes notificados (vivos) no Rio Grande do Sul – prevalência no ponto.

#### Tendências epidemiológicas atuais da epidemia de AIDS no Estado do RS:

**Incidência** – tendência de estabilização – em torno de 3.000 casos novos por ano no período de 2000 a 2004, e tendência de diminuição da incidência entre 2005 e 2007 – 2.630 casos em média. ( Figura 12)

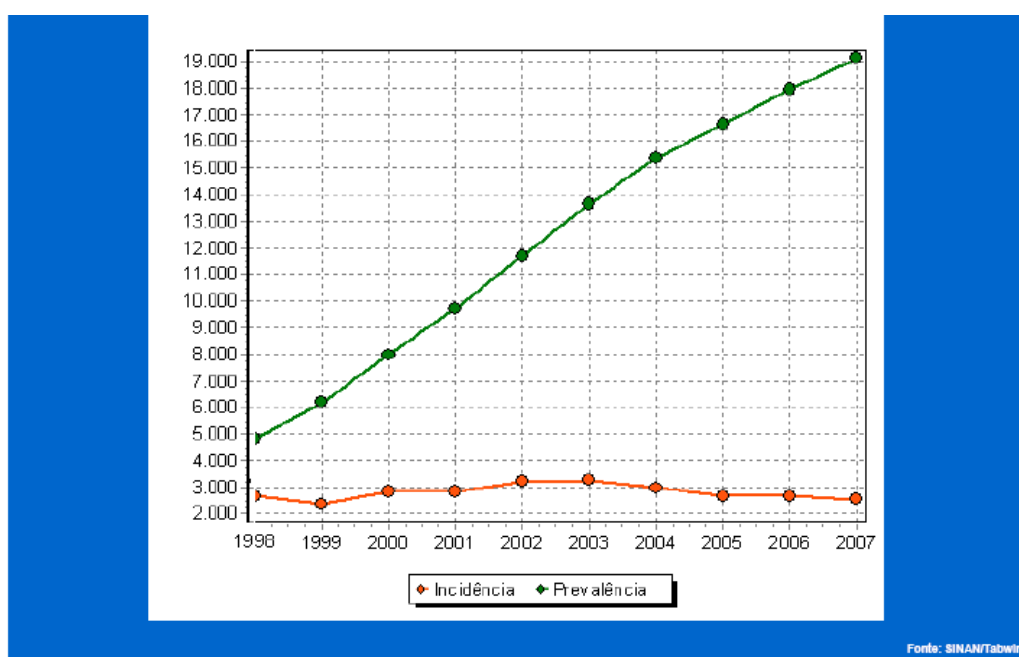


Figura 12: Incidência e Prevalência de AIDS 1998-2007, retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

**Prevalência** – tendência de aumento – este crescimento é proporcional à diminuição da letalidade e estabilidade da incidência (35) (Figura 13).

## Coeficiente de Prevalência por 10.000 habitantes

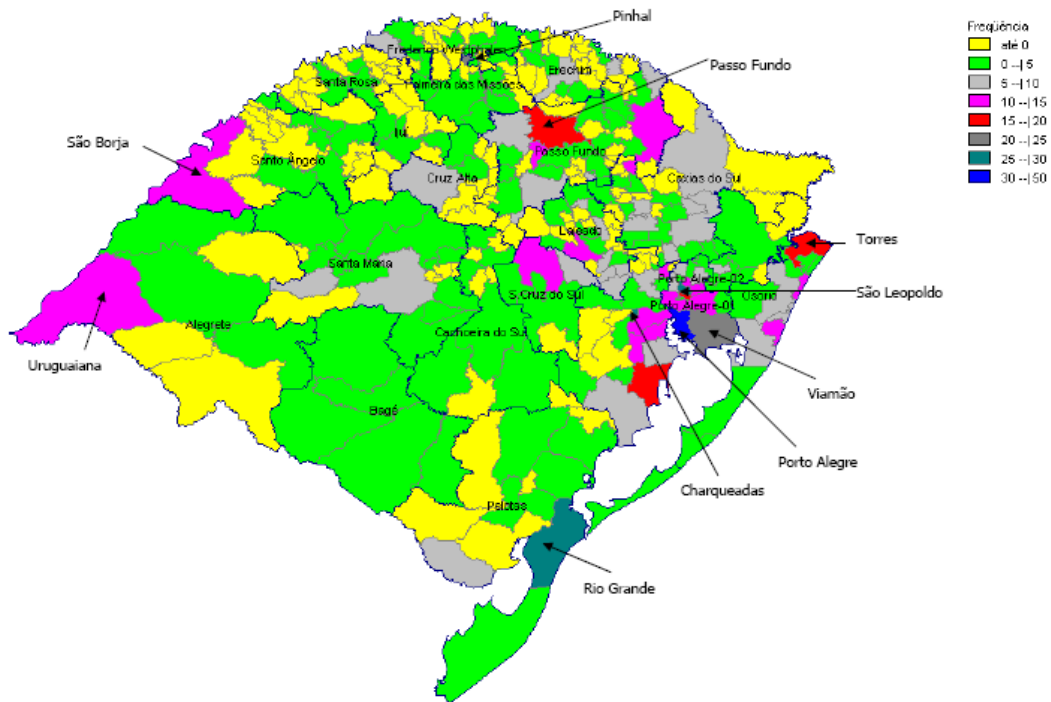


Figura 13: Coeficiente de prevalência, retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

**Letalidade** – tendência de diminuição – estimada em 7.3% nos últimos 4 anos (35).

**Mortalidade** – tendência de estabilidade nos últimos seis anos – em média 12.5 óbitos por AIDS para cada 100.000 habitantes (35 )(Figura 14).

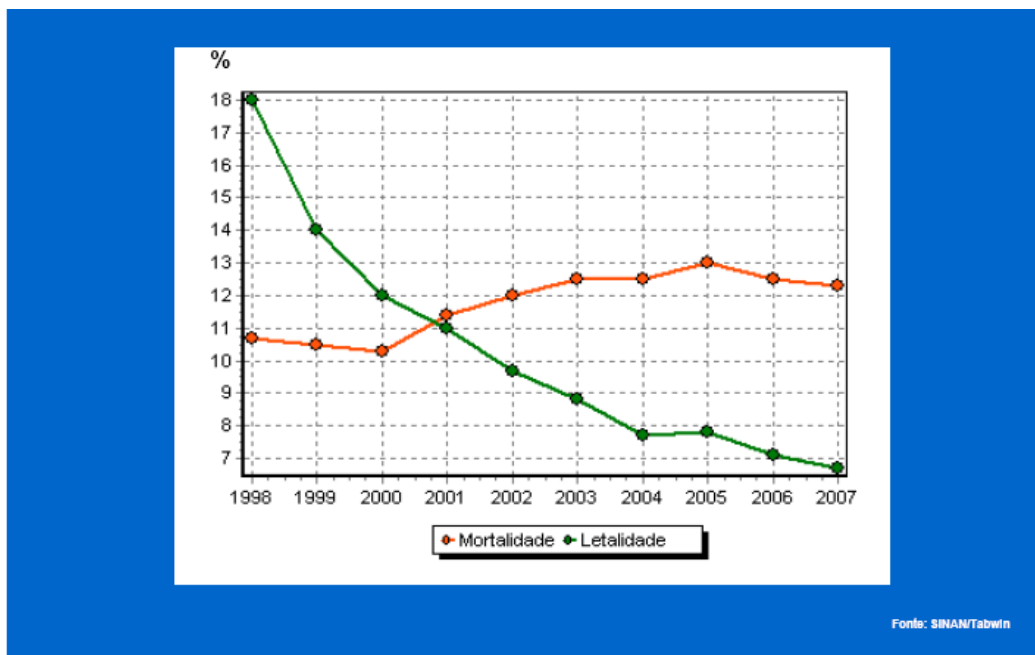


Figura 14: Óbitos por AIDS notificados 1998-2007, retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

**Distribuição por sexo** – Observamos na análise geral tendência de estabilização da distribuição proporcional – em torno de 43% de casos femininos e 57% de casos masculinos nos últimos anos. Entretanto, estratificando por faixa-etária verificamos uma diferença importante na distribuição proporcional por sexo. Nas faixas-etárias mais jovens – 14/19 e 20/29 anos de idade – o número de mulheres entre os casos é praticamente o dobro do que de homens. Nas faixas-etárias seguintes essa situação se inverte – dos 30/39 e 40/49 anos de idade há uma proporção muito maior de homens entre os casos. Já nas faixas-etárias mais velhas – com mais de 50 anos de idade –, a distribuição é parelha entre homens e mulheres. (Figura 15)

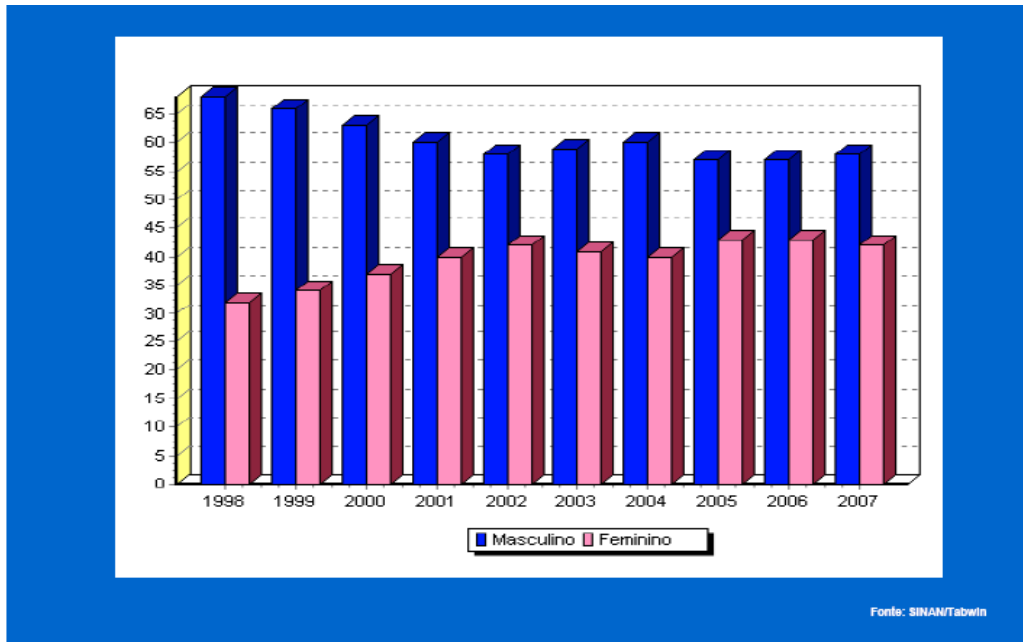


Figura 15: Distribuição por sexo e idade 1998/2007, retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

**Distribuição por faixa etária** – mantém-se a tendência de diminuição proporcional de casos entre os adultos com menos de 29 anos de idade e um aumento proporcional de adultos com mais de 40 anos e, até, com mais de 50 anos de idade. As faixas etárias “medianas” – de 30 a 39 anos de idade – mantém uma estabilidade, em torno de 35% nos últimos anos. Entretanto, como já mencionado sobre a distribuição proporcional dos casos por sexo, essa distribuição é diferente para homens e mulheres (35) (Figuras 16,17, 18) (Tabelas 5, 6, 7).

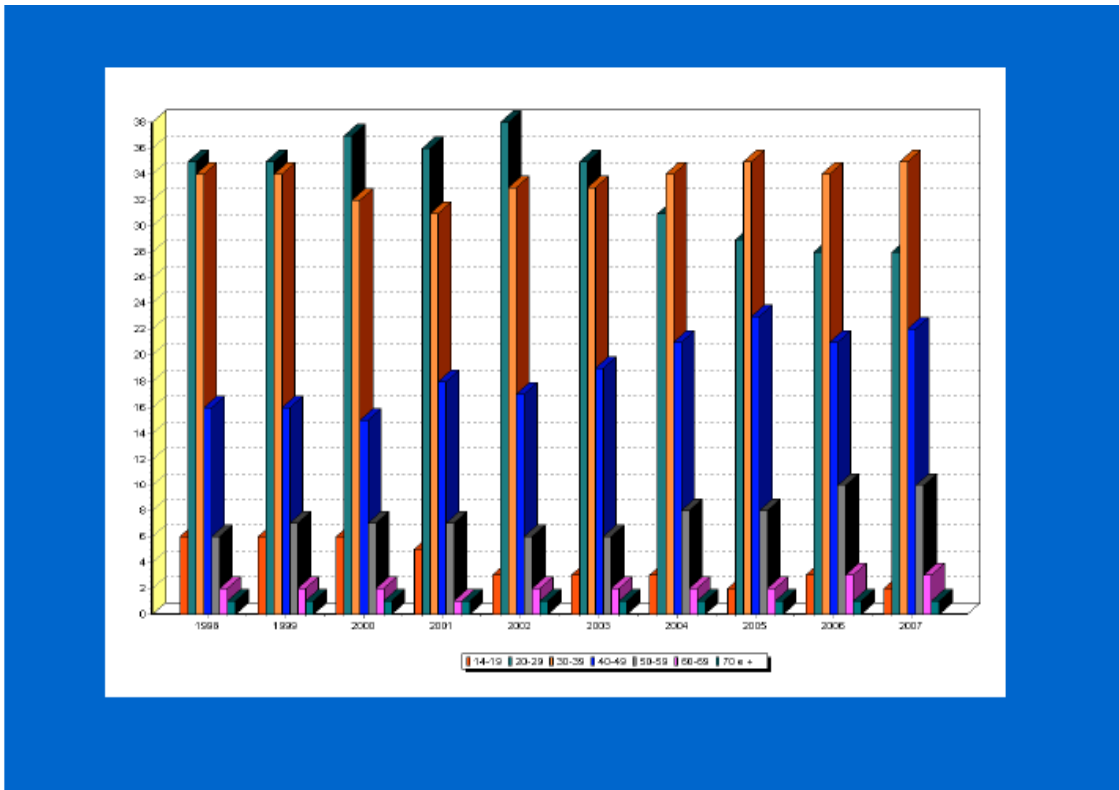


Figura 16: distribuição por faixa etária entre o sexo feminino 1998-2007, retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

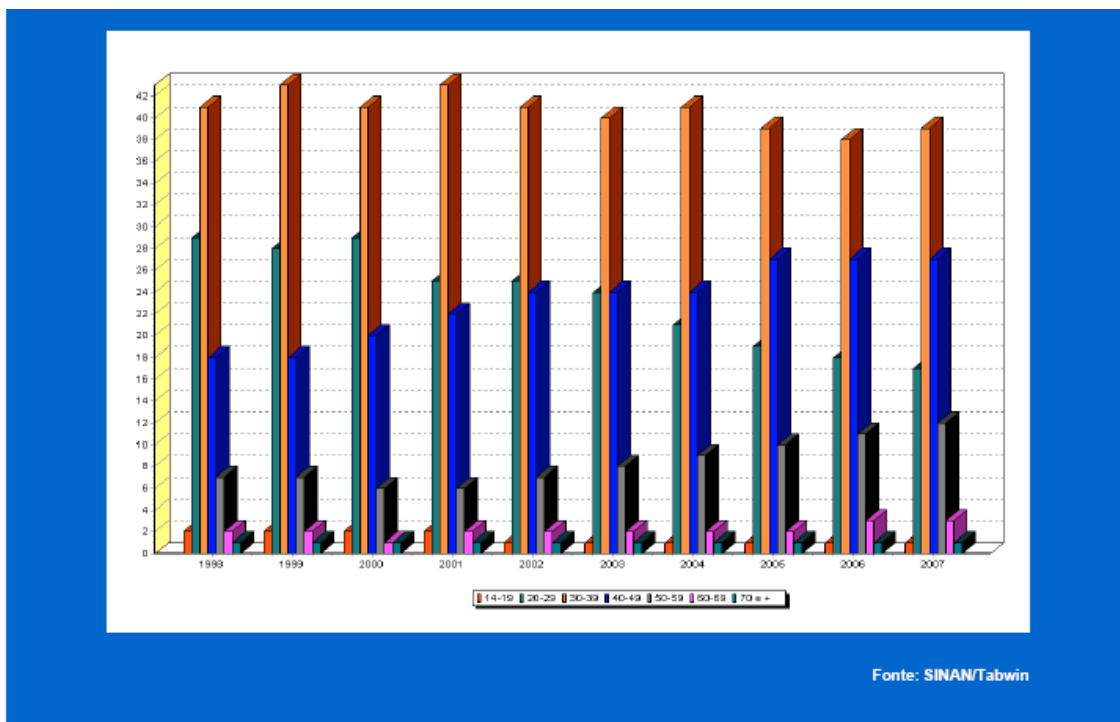


Figura 17: Distribuição por faixa etária em pacientes masculinos, retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

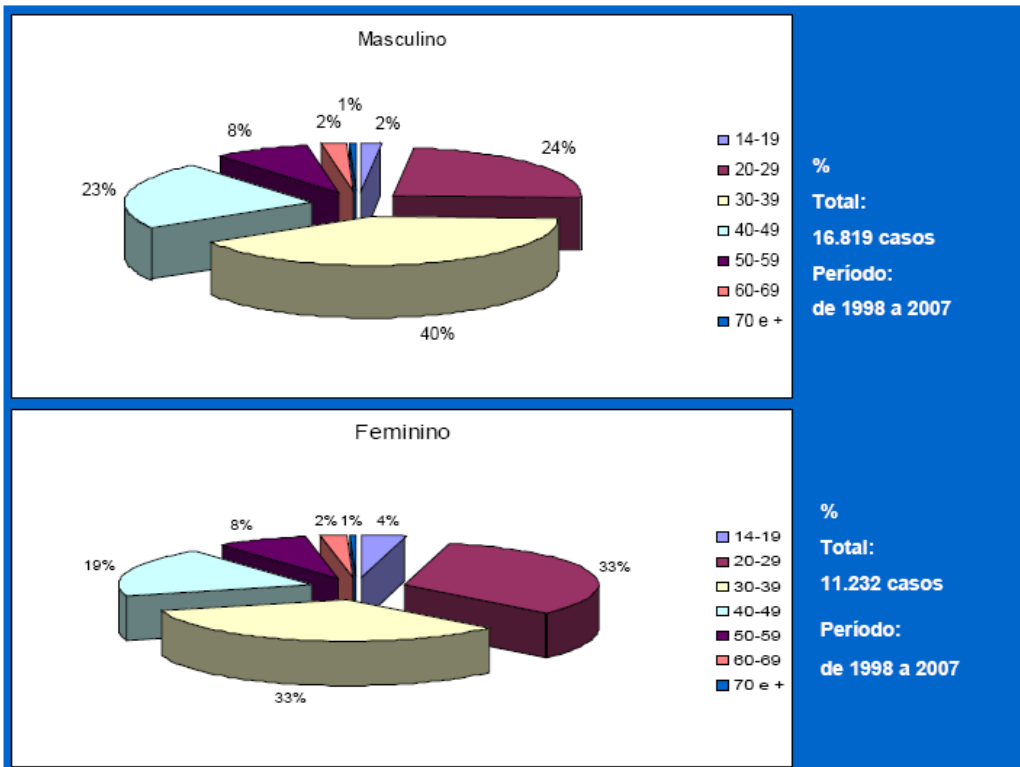


Figura 18: Distribuição por ambos os sexos e faixa etária, retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

Tabela 5: Número de casos novos de AIDS, distribuição por sexo em adultos por ano de diagnóstico 1983/2007. (Retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35)).

Ano	Masculino	Proporção	Feminino	Proporção	Razão M/F - aproximada -
1983	2	100%	Zero	####	####
1984	6	100%	Zero	####	####
1985	11	100%	Zero	####	####
1986	72	99%	1	####	####
1987	86	93%	6	7%	14 / 1
1988	150	92%	13	8%	12 / 1
1989	222	91%	22	9%	10 / 1
1990	357	87%	54	13%	7 / 1
1991	508	84%	100	16%	5 / 1
1992	505	82%	107	18%	4 / 1
1993	714	79%	187	21%	4 / 1
1994	811	77%	242	23%	3 / 1
1995	945	74%	334	26%	3 / 1
1996	1084	70%	463	30%	2 / 1
1997	1351	69%	614	31%	2 / 1
1998	1808	68%	858	32%	2 / 1
1999	1579	66%	827	34%	2 / 1
2000	1781	63%	1081	37%	2 / 1
2001	1711	60%	1172	40%	2 / 1
2002	1847	58%	1382	42%	1 / 1
2003	1923	59%	1381	41%	1 / 1
2004	1770	60%	1232	40%	1 / 1
2005	1519	57%	1142	43%	1 / 1
2006	1525	57%	1170	43%	1 / 1
2007*	1461	58%	1071	42%	1 / 1

Fonte: SINAN/RS  
\* dados notificados até junho/2008.

Tabela 6: Número de casos novos de AIDS e sexo masculino 1997-2007 (35).

Ano	14 – 19		20 – 29		30 – 39		40 – 49		50 – 59		60 – 69		70 e +	
1997	47	3.5	426	31.6	535	39.7	254	18.8	66	5.0	17	1.3	2	0.1
1998	43	2.4	528	29.4	739	41.1	319	17.7	125	6.9	35	1.9	9	0.5
1999	24	1.5	447	28.4	667	42.6	291	18.5	106	6.8	29	1.8	5	0.3
2000	43	2.4	515	28.9	731	41.0	354	19.9	109	6.1	22	1.2	7	0.4
2001	25	1.5	431	25.2	732	42.8	378	22.1	101	5.9	38	2.2	6	0.4
2002	21	1.2	457	24.7	755	40.9	435	23.6	134	7.3	34	1.9	11	0.6
2003	27	1.4	469	24.4	775	40.3	458	23.8	152	7.9	31	2.4	11	0.6
2004	22	1.3	381	21.5	730	41.2	420	23.7	161	9.1	40	2.3	16	0.9
2005	17	1.1	294	19.4	599	39.4	405	26.7	155	10.2	37	2.4	12	0.8
2006	7	0.5	300	19.7	575	37.7	410	26.9	173	11.3	42	2.8	18	1.2
2007*	16	1.1	249	17.0	576	39.4	388	26.6	175	12.0	44	3.0	13	0.9

Fonte: SINAN/RS  
\* dados notificados até junho/2008

Tabela 7: Casos novos de AIDS por faixa etária e sexo feminino. Retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

Ano	14 – 19	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 e +
1997	41 6.7	237 38.9	192 31.5	89 14.6	29 4.8	19 1.5	2 0.3
1998	54 6.3	299 34.9	294 34.4	141 16.5	49 5.7	15 1.8	3 0.4
1999	49 5.9	286 34.6	282 34.1	136 16.4	56 6.8	14 1.7	4 0.5
2000	66 6.1	405 37.5	349 32.3	159 14.7	76 7.0	23 2.1	3 0.3
2001	62 5.3	422 36.0	366 31.2	216 18.4	83 7.1	16 1.4	7 0.6
2002	46 3.3	522 37.8	460 33.3	239 17.3	82 5.9	29 2.1	4 0.3
2003	46 3.3	483 35.0	456 33.0	267 19.3	95 6.4	28 2.0	6 0.4
2004	43 3.5	383 31.2	423 34.3	256 20.8	97 7.9	23 1.9	7 0.6
2005	26 2.3	334 29.2	395 34.6	260 22.8	95 8.3	26 2.3	6 0.5
2006	30 2.6	328 28.1	400 34.2	243 20.8	118 10.1	39 3.3	11 0.9
2007*	21 2.0	296 27.6	371 34.6	239 22.3	107 10.0	31 2.9	6 0.6

Fonte: SINAN/RS  
\* dados notificados até junho/2008

**Distribuição por forma de transmissão para os pacientes do sexo masculino** – houve uma mudança significativa em termos de perfil epidemiológico ao longo da história da epidemia no Estado. O perfil de transmissão sexual “homo e bissexual” – principal categoria de risco no início da epidemia – se manteve semelhante até 1994, mas, após esse período mostrou uma tendência de queda proporcional entre os casos (35).

Entretanto, nos últimos 4 anos observamos um pequeno aumento proporcional nessa categoria de exposição – de 17.7% para 20.6% dos casos masculinos. De qualquer forma, a transmissão sexual de maior proporção entre os casos masculinos se mantém a “heterossexual” – média de 42% dos casos nos últimos 4 anos. O perfil de transmissão sangüínea – que sempre esteve associado ao uso de drogas injetáveis – vem mostrando uma modificação importante nos últimos 5 anos. Verifica-se uma diminuição proporcional de casos em UDI, acompanhada de um aumento dos casos em heterossexuais (35) (Figura 19) (Tabela 8)



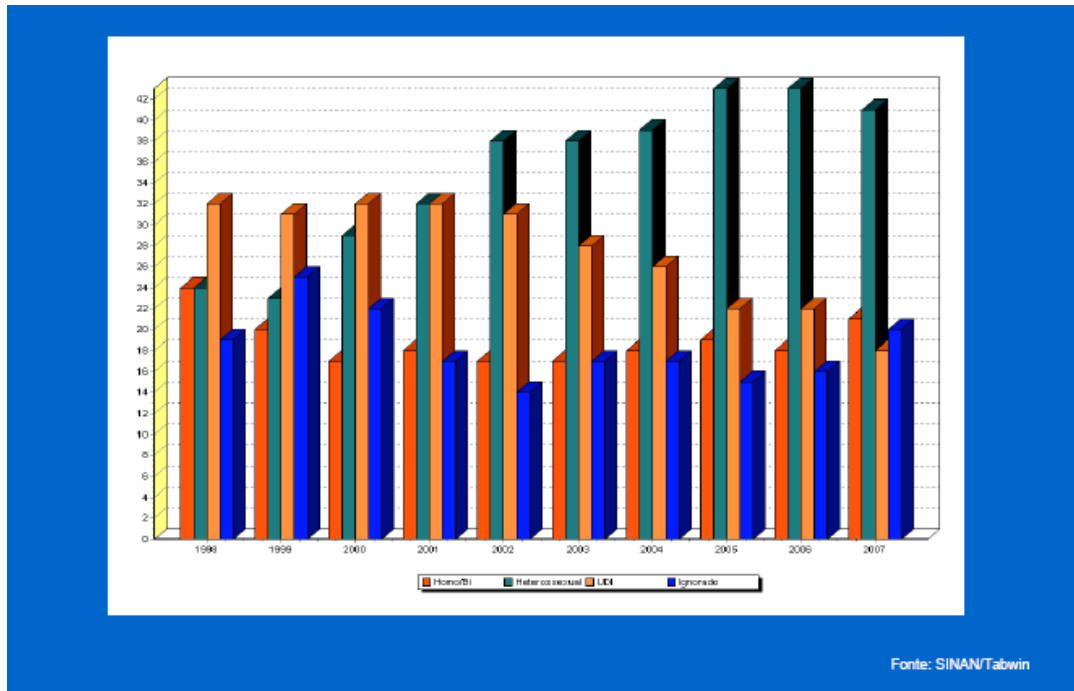


Figura 19: Categoria de exposição entre os pacientes masculinos 1998-2007, retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

Tabela 8: casos de AIDS por categoria de exposição no sexo masculino 1983/2007. Retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

Categoria de Exposição	Homossexual e/ou bissexual		Heterossexual		Usuários de Drogas injetáveis		Transfusão Sanguinea e Hemofilicos		Categoria Ignorada	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1983	2	100.0	Zero	-	Zero	-	Zero	-	Zero	-
1984	4	66.7	1	16.6	Zero	-	Zero	-	1	16.6
1985	10	91.0	Zero	-	1	9.0	Zero	-	Zero	-
1986	54	75.0	2	1.4	10	13.9	1	1.4	5	8.3
1987	55	64.0	3	3.5	16	18.6	6	7.0	6	7.0
1988	96	64.0	7	4.7	26	17.3	7	4.7	14	9.3
1989	161	72.5	6	2.7	25	11.3	6	2.7	24	10.8
1990	213	59.7	19	5.3	68	19.0	7	2.0	50	14.0
1991	260	51.2	23	4.5	126	24.8	8	1.6	91	17.9
1992	235	46.5	28	5.5	155	30.7	6	1.2	81	16.0
1993	307	43.0	95	13.2	181	25.4	7	1.0	124	17.4
1994	300	37.0	124	15.3	233	28.7	7	0.9	147	18.1
1995	242	25.6	133	14.1	272	28.8	7	0.7	291	30.8
1996	234	21.5	162	15.0	354	32.7	10	0.9	324	29.9
1997	274	20.2	236	17.0	478	35.5	9	0.7	354	26.6
1998	436	24.1	438	24.2	586	32.4	4	0.2	344	19.0
1999	322	20.4	370	23.4	491	31.0	1	0.1	395	25.0
2000	300	16.8	523	29.4	573	32.2	Zero	-	385	21.6
2001	310	18.1	556	32.5	548	32.0	Zero	-	297	17.4
2002	322	17.4	698	37.8	564	30.6	2	0.1	259	14.0
2003	332	17.3	727	37.8	537	27.9	3	0.1	324	16.8
2004	313	17.7	693	39.1	463	26.2	3	0.1	298	16.8
2005	287	18.9	659	43.4	341	22.5	7	0.5	224	14.6
2006	282	18.5	657	43.1	330	21.7	5	0.3	250	16.4
2007*	300	20.6	599	41.1	266	18.2	3	0.2	291	19.9

Fonte: SINAN/RS

\* notificados até junho/2008

+ 1 caso de acidente com material biológico e 9 casos de transmissão vertical – notificados entre 2002 e 2006.

#### **Distribuição por forma de transmissão para os pacientes do sexo feminino –**

verifica-se maior estabilidade no perfil de contágio ao longo do tempo – apesar das restrições impostas pela grande proporção de casos com categoria ignorada, para se fazer essa afirmação. Ao longo dos últimos 3 anos observou-se uma proporção de 84% de transmissão heterossexual, seguida de uma proporção em torno de 6% de usuárias de drogas injetáveis. Verificamos nos últimos anos, assim como nos casos masculinos, uma tendência de diminuição proporcional de casos em UDI acompanhada do aumento dos casos por transmissão heterossexual. Chama a atenção, nos últimos anos, a entrada de notificações de

casos femininos em categorias que, até então, não tinham registro – transmissão sexual “homo e bissexual” e, embora essa categoria de exposição ainda represente uma proporção bastante pequena entre o total dos casos, o crescimento proporcional é ascendente. Como ele vem acompanhado de uma diminuição proporcional no número de casos na categoria “ignorado”, é possível que, na realidade, essa situação de exposição já existisse e, somente agora estejamos tomando conhecimento. Entretanto, é muito importante observar com cuidado e, principalmente, começar a definir estratégias de prevenção específicas para essa população com vulnerabilidades diferenciadas (35) (Figura 20) (Tabela 9).

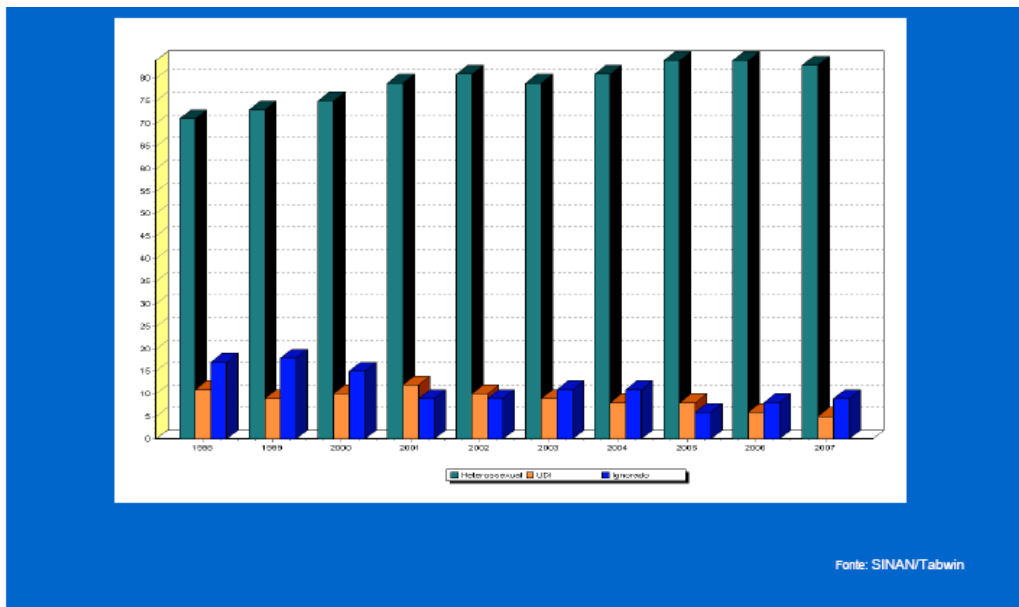


Figura 20: categoria de exposição entre o sexo feminino 1998-2007. Retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

Tabela 9: Casos de AIDS em mulheres por categoria de exposição. Retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

Categoria de Exposição	Homossexual e/ou bissexual		Heterossexual		Usuárias de Drogas Injetáveis		Transfusão Sanguinea		Categoria Ignorada	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1986	Zero	-	1	100.0	Zero	-	Zero	-	Zero	-
1987	Zero	-	3	50.0	Zero	-	Zero	-	3	50.0
1988	Zero	-	2	15.4	5	38.4	Zero	-	6	46.2
1989	Zero	-	8	36.4	4	18.2	Zero	-	10	45.4
1990	Zero	-	21	38.9	9	16.7	Zero	-	24	44.4
1991	Zero	-	37	37.0	18	18.0	Zero	-	45	45.0
1992	Zero	-	53	49.5	17	15.9	Zero	-	37	34.6
1993	Zero	-	94	50.3	44	23.5	Zero	-	49	26.2
1994	Zero	-	118	48.8	43	17.8	6	2.5	75	31.0
1995	Zero	-	149	44.6	56	16.8	1	0.3	127	38.0
1996	Zero	-	258	55.6	78	16.8	6	1.3	121	26.3
1997	2	0.3	353	57.5	104	16.9	4	0.7	151	24.6
1998	4	0.5	607	70.7	95	11.1	2	0.2	149	17.4
1999	5	0.6	603	72.9	73	8.8	Zero	-	146	17.6
2000	1	0.1	816	75.5	108	9.9	Zero	-	156	14.4
2001	4	0.3	921	78.6	140	11.9	Zero	-	107	9.1
2002	6	0.4	1117	80.8	132	9.6	Zero	-	127	9.2
2003	8	0.6	1095	79.3	128	9.3	3	0.2	147	10.6
2004	11	0.9	994	80.7	95	7.7	2	0.2	130	10.6
2005	12	1.0	965	84.5	91	8.0	1	0.1	73	6.4
2006	15	1.3	987	84.4	67	5.7	4	0.3	97	8.3
2007*	23	2.1	894	83.5	58	5.4	1	0.1	95	8.9

Fonte: SINAN/RS

\* dados preliminares - notificados até junho/2008

+ 5 casos de acidente com material biológico e 17 casos de transmissão vertical – notificados a partir de 1995.

A maioria das pessoas com AIDS registradas no Estado nos últimos 10 anos referiu ter apenas até o ensino fundamental – variando apenas, ao longo do tempo, se completo ou incompleto (35).

A avaliação da distribuição proporcional dos casos segundo a raça é impossível de ser realizada, devido à inconsistência dos registros nas fichas de notificação (35). No que se refere à interiorização da AIDS no RS – de fato, verifica-se um aumento proporcional de casos em alguns municípios do interior. Entretanto, não se pode falar em ruralização, pois os casos se concentram nos centros urbanos – principalmente na capital e região metropolitana –

e locais com características, e situações de risco peculiares como, por exemplo, regiões da fronteira e do litoral (35).

### **Algumas considerações finais:**

No Rio Grande do Sul, observamos uma tendência de estabilização à queda da incidência anual de casos nos últimos anos. Entretanto, esse patamar continua bastante elevado.

Já, a prevalência mostrou uma tendência de crescimento no mesmo período, pois, o número de óbitos entre os casos de AIDS (taxa de letalidade) teve uma queda acentuada. Ou seja, podemos avaliar que houve uma melhora na prevenção secundária – controle das complicações da infecção por HIV – doenças oportunistas e óbitos. O grande desafio atual é a prevenção primária, ou seja, evitar que as pessoas continuem se infectando.

O perfil epidemiológico atual aponta para a hipótese de que as pessoas que estão se infectando ultimamente são menos responsivas às estratégias de prevenção mais “tradicionais”.

Apesar da tendência atual de diminuição proporcional dos UDI entre os casos – tanto para os homens como para as mulheres – não se pode desconsiderar o papel importante das drogas na transmissão do HIV, pois o uso de substâncias que possam levar à diminuição da capacidade de raciocínio pode dificultar, ou impedir, a decisão de se proteger na hora da relação sexual (35).

É possível que a tendência de aumento da transmissão heterossexual, reflita a tendência de migração dos UDI para outras drogas.

Entretanto, as mudanças no perfil epidemiológico dos casos por faixa etária, principalmente no que se refere ao aumento da incidência na população com mais de 40 e 50 anos de idade, também pode estar influenciando na modificação da distribuição proporcional das categorias de exposição – principalmente entre os homens (35) (Tabela 10).

Tabela 10: Adultos com AIDS no Rio Grande do Sul por ano de diagnóstico, incidência, óbitos e prevalência 1983-2007, retirada de Secretaria Estadual de Saúde (35).

Ano do diagnóstico	Incidência (SINAN)	Óbitos (SIM)	Prevalência no ponto <sup>1</sup>	Prevalência no período <sup>2</sup>	Taxa de Letalidade por casos prevalentes	Taxa de Mortalidade p/ 100.000 habitantes (SIM)
1983	2	2	zero	2	100.0 %	Zero
1984	6	5	1	6	83.3 %	0.01
1985	11	11	1	12	91.7 %	0.01
1986	73	52	22	74	70.3 %	0.2
1987	92	70	44	114	61.4 %	0.6
1988	163	133	74	207	64.3 %	0.8
1989	244	186	132	318	58.5 %	1.5
1990	411	216	327	543	39.8 %	2.4
1991	608	301	634	935	32.2 %	3.3
1992	612	433	813	1246	34.8 %	4.7
1993	901	665	1049	1714	38.8 %	7.1
1994	1053	720	1382	2102	34.3 %	7.6
1995	1279	958	1703	2661	36.0 %	10.0
1996	1547	1021	2229	3250	23.5 %	10.6
1997	1965	986	3208	4194	24.1 %	10.1
1998	2666	1056	4818	5874	18.0 %	10.7
1999	2406	1047	6177	7224	14.5 %	10.5
2000	2862	1049	7990	9039	11.6 %	10.3
2001	2883	1175	9698	10873	10.8 %	11.4
2002	3229	1249	11678	12927	9.7 %	12.0
2003	3304	1314	13668	14982	8.8 %	12.5
2004	3002	1289	15381	16670	7.7 %	12.5
2005	2661	1407	16635	18042	7.8 %	13.0
2006	2695	1371	17959	19330	7.1 %	12.5
2007*	2532	1364	19127 <sup>3</sup>	20491	6.7 %	12.3
<b>Total</b>	<b>37207</b>	<b>18080</b>	<b>###</b>	<b>###</b>	<b>###</b>	<b>###</b>

Fonte: SINAN/SIM – RS (2007 dados SINAN Net)

\* dados notificados até junho/2008.

<sup>1</sup> Prevalência no ponto (ppo) = ppo (no período anterior) + casos novos – óbitos (no período atual)

<sup>2</sup> Prevalência no período (pp) = ppo (no período anterior) – casos novos (no período atual)

<sup>3</sup> Prevalência no ponto em 31 de dezembro de 2007.

### **3.1.5.26. Porto Alegre**

Pesquisa realizada pela Secretaria municipal da Saúde (SMS) do Rio Grande do Sul apontou que a maioria dos casos de HIV no Rio Grande do Sul concentra-se na capital e que a prevalência do vírus HIV em Porto Alegre é maior entre heterossexuais e usuários de drogas injetáveis. De 1983 a 2006, 15.301 casos de infecção pelo HIV foram reportados em Porto Alegre, com prevalência cumulativa de 587 casos/100.000 habitantes. Segundo o boletim epidemiológico do ministério da saúde Porto Alegre foi a capital brasileira com maior incidência de casos de AIDS notificados em 2007 (111,5/100.000) (36).

### **3.1.5.27. Tratamento da infecção pelo HIV**

O esquema inicial de antirretrovirais, como é de concordância global, está baseado em uma dupla de inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN) associado a um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo (ITRNN) ou um inibidor de protease (IP) reforçado com o ritonavir.

A terceira droga que acompanha a dupla de ITRN no esquema inicial deve ser preferencialmente um ITRNN. Isso se deve ao fato de que essas moléculas, que tem como principal representante o efavirenz, têm demonstrado equivalência de potência na comparação com os IP/r, como evidenciado por importantes trabalhos científicos atuais. Ainda existe o fato de que esquemas que utilizam 2 ITRN + ITRNN são, em geral, de posologia mais simples, o que provavelmente facilita a adesão ao tratamento. Adicionalmente, a longa meia-vida do efavirenz pode permitir uma maior flexibilidade no horário de tomada. Além do mais, via de regra, eventos adversos, particularmente dislipidemia e resistência periférica à insulina, parecem ser menos freqüentes com o uso de esquemas contendo ITRNN.

Esquemas com IP passam a ser de segunda escolha. O IP deve ser preferencialmente

reforçado com ritonavir, pois aumenta sua barreira genética, o que, aliás, é sua principal vantagem em relação ao ITRNN. Com isso, essas drogas funcionam como barreira protetora para outras drogas que compõem o esquema, impedindo surgimento de resistência contra as mesmas (23, 37-44). Outras fontes sugerem inibidores de protease como primeira escolha apesar dos efeitos colaterais.

### **3.1.5.28 Sub-tipos do HIV-1**

O HIV é um lentivírus com origem zoonótica relacionada ao vírus simiano sendo dividido em HIV-1 e 2 (45, 46). Na tentativa de organizar a grande diversidade observada entre as cepas de HIV-1 que circulam na epidemia, até 1992 as variantes do vírus eram identificadas como americanas ou africanas, com base em seu local de origem. Com a descoberta de novos espécimes, esta separação tornou-se inadequada e foi a princípio proposta uma classificação em subtipos com base na análise dos genes env ou gag.

Na atualidade, nove subtipos puros nomeados A-D, F-H, J e K, sub subtipos (as variantes dos subtipos A e F são ainda segregadas como sub subtipos A1 ou A2 e F1 ou F2, respectivamente) e 43 formas recombinantes (CRF) de sub-tipos puros do grupo M são reconhecidas. Os subtipos A-D, F-H, J e K são geneticamente equidistantes, divergindo 20-30% no gene env e 15-22% no gene gag. A organização das variantes do HIV-1 em grupos, subtipos, sub-subtipos e CRF foi seguida de uma explosão de trabalhos na literatura descrevendo a diversidade do vírus nas epidemias regionais. O somatório destes esforços resultou no mapeamento, mesmo que incompleto, da distribuição mundial das variantes do HIV-1 e na observação de padrões de distribuição possivelmente relevantes para a compreensão da dinâmica da epidemia (fitness, progressão da doença, transmissão da doença, diagnóstico e TARV) (3, 4).



Segundo Pinto *et al* a diversidade do HIV-1 nos hospedeiros infectados resulta do fato deste ser um retrovírus e sua enzima transcriptase reversa (TR) não possuir a propriedade de correção durante o processo de replicação viral, propriedade esta comum à DNA-polimerase de outros organismos (3). Esta ausência de correção resulta em uma taxa de erro na incorporação de nucleotídeos de aproximadamente  $10^3$  a  $10^5$  por sítio e por ciclo de replicação. No caso do HIV-1, o seu genoma, com aproximadamente 10 mil pares de bases, a cada ciclo de replicação adquire em média uma substituição de nucleotídeos. Considerando-se que, a cada dia, são produzidas em média  $10^{10}$  novas partículas virais, é possível imaginar-se a imensa diversidade potencialmente gerada durante o longo curso da infecção. Além dos erros na incorporação de nucleotídeos, um processo conhecido como recombinação homóloga também contribui para a variabilidade genética do HIV-1. Durante a transcrição reversa, a enzima TR pode “pular” de uma fita de RNA para outra, produzindo uma fita de DNA viral que contém segmentos dos dois RNA iniciais. Entretanto, para que a recombinação contribua substancialmente para a geração de diversidade, é necessário que as duas fitas de RNA encontradas em uma partícula viral sejam distintas uma da outra, ou seja, é necessário que, anteriormente, tenha ocorrido a produção de genomas virais heterozigotos. Por sua vez, a formação de genomas heterozigotos depende de que, em algum momento, uma única célula do hospedeiro tenha sido infectada simultaneamente por duas variantes do vírus. Uma consequência da complexidade de populações virais como as encontradas nos hospedeiros do HIV-1 é que estas populações são capazes de responder rápida e eficientemente às perturbações do ambiente onde se replicam, porque oferecem um grande espectro de mutantes sobre os quais a seleção natural pode atuar. Quando existem alterações no ambiente, por exemplo, pela administração de drogas antivirais, a presença de um ou mais mutantes mais aptos a replicar neste novo meio faz com que a população derivada desses mutantes ganhe aptidão (*fitness*) e aumente suas chances de sobreviver. No caso do HIV-1, a pressão seletiva

exercida constantemente pelo sistema imune resulta na adaptação do vírus a novas células-alvo e na manutenção de uma infecção persistente (3).

As características epidemiológicas do HIV-1 estão em constante evolução. O grupo M, oriundo da África Central, iniciou sua expansão em humanos aproximadamente 70 anos atrás e é responsável pela pandemia do HIV-1 (30). O subtipo B contribui com pouco mais de 12% das infecções, enquanto o subtipo C com aproximadamente 50%. Alguns trabalhos indicam que o sub-tipo B é mais prevalente na Europa oriental, América do Norte e Jamaica, enquanto o sub-tipo C na África subsaariana, Índia, Israel, Inglaterra, Argentina, Chile, Eslovênia, sudoeste da Tanzânia e China (47, 48). A prevalência de sub-tipos não-B vem aumentando em países da Europa oriental, onde a epidemia era inicialmente dominada pelo sub-tipo B, este aumento também foi evidenciado no Canadá, principalmente entre militares (49). Dentre os sub-tipos não B, o sub-tipo F é encontrado na África, Europa e América do Sul, o sub sub-tipo F1 na África, Brasil e Romênia e o F2 na República de Camarões; o subtipo E é o mais prevalente no norte da Tailândia (50), e o sub tipo A na república do Congo e Norte do Quênia (51, 52). O sub-tipo K também é encontrado em alguns países africanos. O sub-tipo G é encontrado na Espanha e Portugal e aparentemente pertence ao mesmo ancestral nos dois países (Figura 21).

No Brasil observa-se a prevalência do sub-tipo B, mas outros sub-tipos, como o F1, C, D e A também circulam (9). Análises de regiões genômicas da protease e da transcriptase reversa mostraram que o sub-tipo B era responsável por 65% das infecções em 2001, seguido do sub-tipo C (aproximadamente 30%). Diferentemente de outros países onde o sub-tipo C prevalece, no Brasil, este sub-tipo é endêmico em determinadas regiões. A maior proporção do sub-tipo C encontra-se no sul do Brasil, nos estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná, porém, também vem aumentando nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo (12). Alguns estudos investigaram a origem do subtipo C no sul do Brasil e estabeleceram relações

ancestrais deste sub-tipo com o sub-tipo C encontrado em Burundi, com sua introdução no Brasil provavelmente na década de 80. A cidade de Porto Alegre apresenta a maior prevalência do sub-tipo C no Brasil (9, 53).

Além da rápida acumulação de mudanças genotípicas menores, sub-tipos diferentes do HIV-1 também apresentam alta taxa de recombinação, levando a grandes alterações genéticas. A recombinação necessita da infecção simultânea de uma célula por dois pró-vírus distintos. Após a infecção subsequente de uma nova célula, a transcriptase reversa gera uma nova sequência de DNA retroviral que é recombinante entre os dois genomas doadores pais. Em 2000, CRFs e outras formas recombinantes eram responsáveis por 17,6% do total das infecções no mundo, em algumas regiões esta proporção era maior como sul e sudeste da Ásia (88,6%), e oeste da África (42,6%). Na atualidade pelo menos 43 formas recombinantes do grupo M são reconhecidas e têm sido identificados em praticamente todas as regiões do mundo onde dois ou mais sub-tipos co-circulam e representam em torno de 10% das novas infecções pelo HIV-1. CRF01\_AE é responsável por explosiva epidemia na Ásia ocidental, especialmente na Tailândia de onde se propagou para o Vietnã, Camboja, Myanmar e China, também tem sido documentada em menor frequência na África Central. CRF02\_AG é predominante no Oeste e Centro-oeste da África. CRF03\_AB é predominante em UDIs em Kaliningrado, Rússia. CRF05\_DF é originária da República do Congo. CRF\_07BC e CRF08\_BC foram identificadas em UDIs na China. CRF\_10CD foi recentemente identificada em Dar-es-Salaam, Tanzânia. Na América Latina CRF\_12BF é a forma recombinante mais importante e foi identificada na Argentina, Peru, Bolívia e Uruguai. CRF\_14BG foi identificada na Espanha. Recentemente a nova forma recombinante CRF38\_BF foi identificada em amostras provenientes do Uruguai (54).

No Brasil várias formas recombinantes foram descritas e recentemente 8% de formas recombinantes BF foram reconhecidas em 463 amostras de pacientes infectados com HIV-1

em São Paulo: CRF28\_BF e CRF29\_BF em 29,7% das amostras, CRF12\_BF em 13,5% e CRF39\_BF em 2,7%. No Rio Grande do Sul, especificamente em pacientes infectados pelo HIV-1 atendidos nas cidades de Porto Alegre e Rio Grande, identificou-se uma nova forma recombinante BC (CRF31\_BC) em amostras coletadas em torno do ano 2000 e estimou-se a emergência desta forma recombinante em torno de 1988.

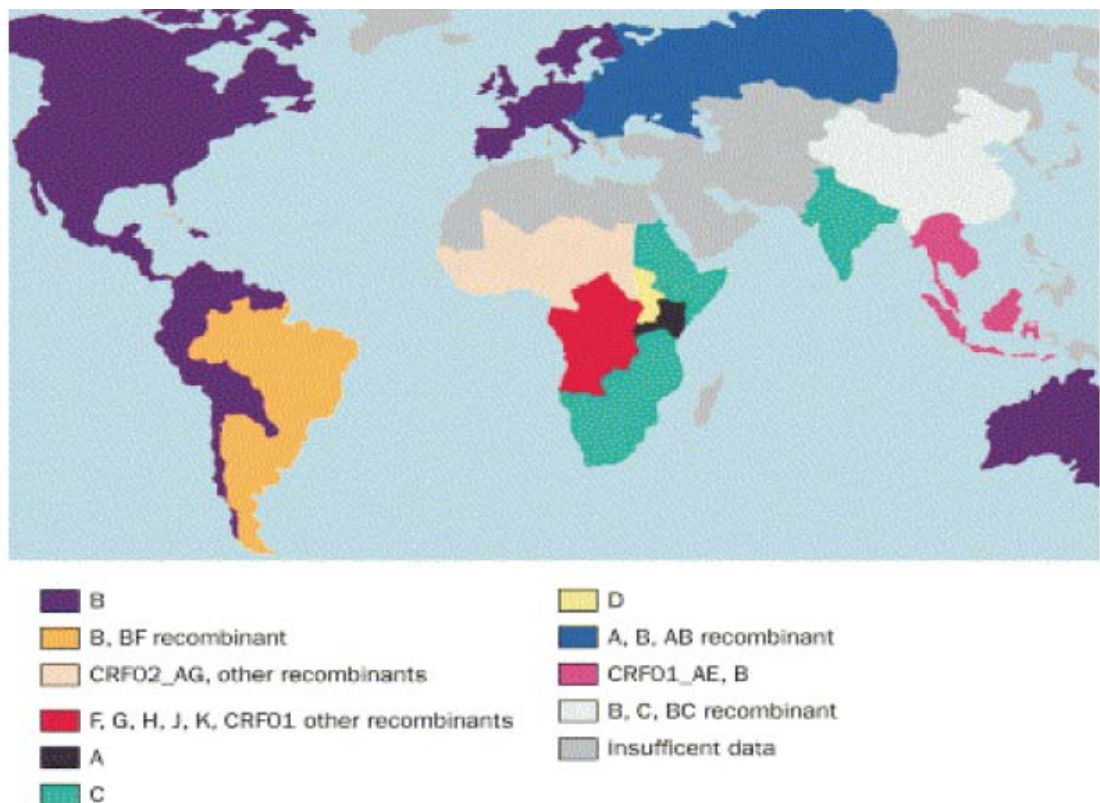


Figura 21: Epidemiologia mundial dos sub-tipos, retirado de LAL et al (2005) (6).

A literatura mundial mostra resultados conflitantes quando considera os sub-tipos do HIV-1 e o fitness viral. A maioria dos isolados do sub-tipo C parece ter um terceiro elemento NF-kB no domínio longo de repetição terminal (LTR) o qual aumenta a transcrição na presença da proteína Tat. Estudos sobre a atividade da protease mostraram aumento da clivagem de substratos de peptídeos pelo sub-tipo C quando comparado ao sub-tipo B. Estes dados fenotípicos sugerem que o domínio do sub-tipo C na epidemia pode ser causado pela maior capacidade replicativa do sub-tipo C, resultando em maior sobrevivência. Outros estudos

sugerem que o sub-tipo C apresenta fitness viral menor que o sub-tipo B, progressão menor da doença, porém aumento do tempo de transmissão (7).

A variabilidade do HIV-1 também tem demonstrado influência na patogênese e progressão da doença e tem sido foco de debate nos últimos anos (7). Os primeiros indícios de que subtipos do grupo M estariam relacionados a diferenças na patogenia vieram da observação de que cepas do sub-tipo D possuem maior número de aminoácidos com carga positiva (lisina e arginina) na região da alça V3 do gene *env* do que os vírus dos demais subtipos.

Uma vez que a carga positiva na região está associada à progressão da imunodeficiência, foi sugerido que variantes do sub-tipo D fossem mais patogênicas do que as demais. De fato, vírus extremamente citopáticos foram descritos *in vitro*. O primeiro estudo prospectivo para avaliar a progressão para AIDS em indivíduos infectados por sub-tipos não-B, com tempo de infecção conhecido, foi conduzido por Kanki *et al* com prostitutas em Dakar no Senegal. Apesar do número de mulheres com cada sub-tipo ter sido pequeno, os autores encontraram uma associação significativa entre sub-tipo A e tempo de sobrevivência sem AIDS (55). A seguir, Kaleebu *et al* mostraram que infecções pelo sub-tipo A estavam associadas a taxas de progressão mais lentas para AIDS do que infecções pelo sub-tipo D (56). Grande coorte em Uganda baseada em mais de 1000 indivíduos demonstrou que o sub-tipo D estava associado com mais rápida progressão para morte e mais baixo CD4 durante o acompanhamento dos pacientes do que o sub-tipo A. Por outro lado, não houve diferença na progressão da doença entre os sub-tipos B e C em Israel, entre pacientes infectados com sub-tipos A, B, C e D na Suécia, sub-tipos B e CRF01\_AE na Tailândia, sub-tipos CRF01\_AG ou outros sub-tipos em Camarões. Hu *et al*, demonstraram na Tailândia que a média dos níveis virais do início até 3 meses da infecção pelo sub-tipo E era 3 vezes maior do que para o sub-tipo B, porém esta diferença diminuiu ao longo do tempo e a carga viral foi considerada

similar com 12, 18 e 24 meses após a soroconversão. A contagem de linfócitos T CD4 e T CD8 foi semelhante até 24 meses após a soroconversão (57).

Estudos limitados considerando subtipos do HIV-1 e transmissibilidade demonstraram resultados conflitantes (11). Estudo na Tanzânia mostrou que os subtipos A e C são transmitidos mais facilmente pela via vertical que o D, já outro estudo em Uganda não mostrou diferença. Um grande estudo no Quênia mostrou evidência forte de que mulheres infectadas pelo subtipo D transmitem o HIV mais facilmente que o subtipo A por via vertical. Renjifo *et al* demonstrou que o sub-tipo C era mais transmitido intra-útero do que os sub-tipos A e D em mulheres na Tanzânia (10). O subtipo C foi largamente associado à transmissão heterossexual do HIV-1, por outro lado o sub-tipo B foi associado desde o início da epidemia pelo HIV-1 com MSM e UDI. Na Tailândia o sub-tipo B foi associado com UDI e a forma recombinante CRF01\_AE com contato heterossexual (57). Na Itália Balotta *et al* demonstraram que mulheres e heterossexuais apresentam risco aumentado de infecção por sub-tipos não-B (58).

A variabilidade do HIV-1 tem importante impacto no diagnóstico da infecção, uma vez que os métodos utilizados devem ser capaz de detectar todas as variantes do vírus. As provas sorológicas baseiam-se na detecção de anticorpos contra proteínas estruturais, p24gag e p41env, que são conservadas entre a maioria dos isolados do HIV-1. Apesar da sensibilidade e especificidade dos testes de enzima imunoensaio atuais (EIA) em diagnosticar a infecção pelos sub-tipos do grupo M, algumas dificuldades ainda persistem em diagnosticar indivíduos recentemente infectados com sub-tipos não-B. Apesar da variabilidade genética ter mínimo impacto na detecção sorológica do HIV-1 (devido a conservação de aminoácidos dos epítomos imunodominantes nas proteínas estruturais), o diagnóstico molecular tem apresentado maiores desafios. A capacidade dos testes moleculares de detectar sub-tipos não-B do HIV-1 foi examinado em vários estudos. Apesar de ter havido grande progresso na

sensibilidade dos testes de detecção de RNA viral, alguns sub-tipos não-B ainda produzem resultados errôneos (59).

A resistência à TARV é o maior obstáculo no manejo clínico de pessoas infectadas pelo HIV-1 (60-67). As drogas ARV têm como alvo duas enzimas do gene pol, a transcriptase reversa e a protease. O surgimento de resistência aos inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos e não nucleosídeos e aos inibidores da protease, decorrente da substituição de aminoácidos, resulta em falha virológica de tratamento. O entendimento da resistência é limitado às infecções pelo sub-tipo B do HIV-1. Algumas das substituições de aminoácidos ocorrem em taxas diferentes entre subtipos B e subtipos não-B. A mutação V82I ocorre em torno de 1% em pacientes com sub-tipo B não tratados, 6% no subtipo C, em 9% no sub-tipo F e acima de 50% no sub-tipo G. Esta mutação isolada confere resistência mínima aos inibidores da protease no sub-tipo B, por outro lado, substituições em V82, resultando em V82A, F, S ou T são associadas com alto grau de resistência à maioria dos inibidores da protease. Nos sub-tipos F e G, a substituição M46L ou I, que confere resistência à maioria dos inibidores da protease no sub-tipo B, tem sido identificada em 4 e 7% dos pacientes não tratados, respectivamente. Segundo Palma *et al*, a mutação 37D foi preferencialmente encontrada selecionada pelo inibidor da protease lopinavir em pacientes com sub-tipo B, quando comparada ao sub-tipo G (68). Santos *et al* associaram a mutação I54V/L ao uso do inibidor de protease nelfinavir ao sub-tipo G. A mutação L90M foi associada com menor taxa de redução da sensibilidade do sub-tipo G ao nelfinavir quando comparada com sub-tipo B. L90M não reduziu a sensibilidade do sub-tipo G ao saquinavir, em contraste com o sub-tipo B. As mutações associadas ao indinavir M46I/L, I84V e V82A/F/T desenvolveram-se precocemente no subtipo B quando comparadas ao sub-tipo G (12). Soares *et al* também encontraram as mutações D30N, M46I/L e I84V somente nos sub-tipos B quando comparados ao sub-tipo C (63). Poveda *et al*, associaram maior número de mutações associadas ao

tipranavir com sub-tipos não B do que com sub-tipos B, independentemente do uso do inibidor da protease tipranavir (60). Soares *et al* descreveram a associação da mutação V82A/F/T/S na protease mais frequente no sub-tipo F1 do que no B em indivíduos no sul do Brasil. Em relação à transcriptase reversa diferenças no padrão de mutações também foram descritas (63). Eshleman *et al* identificaram o maior acúmulo da mutação K103N em mulheres com sub-tipo C e D após uma dose de nevirapina quando comparada com sub-tipo A (64). Turner *et al* identificaram maior incidência da mutação K-65R em sub-tipos não B do que em sub-tipos B. Soares *et al* descreveram as mutações K-65R e L74V somente em isolados do sub-tipo B e um genótipo multirresistente na transcriptase reversa (A62V, V75I, F116Y e Q151M) foi encontrado em subtipos C (63). Na transcriptase reversa Soares *et al*, encontraram a mutação M41L mais frequentemente em sub-tipos B do que em sub-tipos C (63). Diferentes padrões de mutação também foram reconhecidos entre as formas recombinantes. Ariyoshi *et al*, associaram as mutações na protease L10F, K20I, L33I e N88S com mais frequência na forma recombinante CRF01\_AE do que com o subtipo B e na transcriptase reversa as mutações T69N e V75M. Na transcriptase reversa a mutação V106M, em resposta ao efavirenz ocorre mais comumente na forma recombinante CRF01-AE do que em isolados do sub-tipo B (69).



#### **4. Justificativa**

Devido à complexidade e diversidade molecular do HIV e a dificuldade de controle da epidemia, aliado ao enorme potencial evolutivo do vírus, é importante o conhecimento da prevalência dos tipos e sub-tipos do HIV-1, bem como também a associação destes subtipos com as características dos pacientes e formas de transmissão.

## **5. Objetivo**

### **5.1 Objetivo Geral**

Avaliar a prevalência de subtipos do HIV-1 em pacientes atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e avaliar sua associação com características demográficas e epidemiológicas.

### **5.2. Objetivos específicos**

1. Avaliar a prevalência dos subtipos;
2. Avaliar a associação de cada sub-tipo com variáveis demográficas, sexo, idade, cor;
3. Avaliar a associação com variáveis epidemiológicas, forma e ano de contágio e procedência.

## 6. Referências

1. UNAIDS. Aids epidemic update: special report on HIV/AIDS. 2006; Available from: <http://www.unaids.org/en/default.asp>
2. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. 2008; Available from: <http://www.unaids.org/en/default.asp>
3. Pinto ME. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2006;22:473-84.
4. Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(1):1-7.
5. Butler IF, Pandrea I, Marx PA, Apetrei C. HIV genetic diversity: biological and public health consequences. *Curr HIV Res*. 2007;5(1):23-45.
6. Lal RB, Chakrabarti S, Yang C. Impact of genetic diversity of HIV-1 on diagnosis, antiretroviral therapy & vaccine development. *Indian J Med Res*. 2005;121(4):287-314.
7. Alaeus A, Lidman K, Bjorkman A, Giesecke J, Albert J. Similar rate of disease progression among individuals infected with HIV-1 genetic subtypes A-D. *Aids*. 1999;13(8):901-7.
8. Bello G, Passaes CP, Guimaraes ML, Lorete RS, Matos Almeida SE, Medeiros RM, et al. Origin and evolutionary history of HIV-1 subtype C in Brazil. *Aids*. 2008;22(15):1993-2000.

9. Bello G, Eyer-Silva WA, Couto-Fernandez JC, Guimaraes ML, Chequer-Fernandez SL, Teixeira SL, et al. Demographic history of HIV-1 subtypes B and F in Brazil. *Infect Genet Evol.* 2007;7(2):263-70.
10. Renjifo B, Fawzi W, Mwakagile D, Hunter D, Msamanga G, Spiegelman D, et al. Differences in perinatal transmission among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *J Hum Virol.* 2001;4(1):16-25.
11. Koulinska IN, Villamor E, Msamanga G, Fawzi W, Blackard J, Renjifo B, et al. Risk of HIV-1 transmission by breastfeeding among mothers infected with recombinant and non-recombinant HIV-1 genotypes. *Virus Res.* 2006;120(1-2):191-8.
12. Santos AF, Sousa TM, Soares EA, Sanabani S, Martinez AM, Sprinz E, et al. Characterization of a new circulating recombinant form comprising HIV-1 subtypes C and B in southern Brazil. *Aids.* 2006;20(16):2011-9.
13. Soares EA, Martinez AM, Souza TM, Santos AF, Da Hora V, Silveira J, et al. HIV-1 subtype C dissemination in southern Brazil. *Aids.* 2005;19 Suppl 4:S81-6.
14. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 24 th ed. McGraw-Hill Medical 2007.
15. Flint, SJ, Enquist, LW, Krug RM, Racaniello VR, Skalka AM. 2004. Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control. Ed. AMS Press, p-627.

16. Larder B, Richman D; Vella S. 2001. HIV Resistance and Implications for Therapy, 2nd ed., MediCom Inc., Atlanta.
17. Wigg MD. 2002. Vírus da imunodeficiência humana. In: Santos NSO, Romanos MTV, Wigg MD. Introdução à Virologia Humana. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.183-197.
18. Göttlinger HG. 2001. HIV-1 Gag: a Molecular Machine Driving Viral Particle Assembly and Release. pp. 2-28 in HIV Sequence Compendium 2001. Edited by: Kuiken C, Foley B, Hahn B, Marx P, McCutchan F, Mellors JW, Wolinsky S, Korber B. Published by: Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, LA-UR 02-2877.
19. Miller RJ, Cairns JS, Bridges S, Sarver N. Human immunodeficiency virus and AIDS: insights from animal lentiviruses. *J Virol.* 2000;74(16):7187-95.
20. Fackler OT, Baur AS. Live and let die: Nef functions beyond HIV replication. *Immunity.* 2002;16(4):493-7.
21. Marsh JW. The numerous effector functions of Nef. *Arch Biochem Biophys.* 1999;365(2):192-8.
22. Bour S, Strebel K. The HIV-1 Vpu protein: a multifunctional enhancer of viral particle release. *Microbes Infect.* 2003;5(11):1029-39.
23. Moore JP, Doms RW. The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(19):10598-602.

24. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell*. 1997;89(2):263-73.
25. Golding H, Zaitseva M, de Rosny E, King LR, Manischewitz J, Sidorov I, et al. Dissection of human immunodeficiency virus type 1 entry with neutralizing antibodies to gp41 fusion intermediates. *J Virol*. 2002;76(13):6780-90.
26. Kang SM, Quan FS, Huang C, Guo L, Ye L, Yang C, et al. Modified HIV envelope proteins with enhanced binding to neutralizing monoclonal antibodies. *Virology*. 2005;331(1):20-32.
27. Milich L, Margolin B, Swanstrom R. V3 loop of the human immunodeficiency virus type 1 Env protein: interpreting sequence variability. *J Virol*. 1993;67(9):5623-34.
28. Fouchier RA, Brouwer M, Broersen SM, Schuitemaker H. Simple determination of human immunodeficiency virus type 1 syncytium-inducing V3 genotype by PCR. *J Clin Microbiol*. 1995;33(4):906-11.
29. Desrosiers R.C: Nonhuman lentiviruses. In: *Fields Virology*, 4th ed. Knipe DM et al (editors). Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
30. Apetrei C, Robertson DL, Marx PA. The history of SIVS and AIDS: epidemiology, phylogeny and biology of isolates from naturally SIV infected non-human primates (NHP) in Africa. *Front Biosci*. 2004;9:225-54.

31. Freed E.O. HIVs and their replication. In: Fields Virology, 4th ed. Knipe DM et al (editors). Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
32. Patrick MK, Johnston JB, Power C. Lentiviral neuropathogenesis: comparative neuroinvasion, neurotropism, neurovirulence, and host neurosusceptibility. J Virol. 2002 (16):7923-31.
33. UNAIDS. AIDS epidemic update: November 2009. cited; Available from: <http://www.who.int/hiv/data/en/>
34. Brasil, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS/DST. Ano V nº1. 2008.
35. Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul. Avaliação da Epidemia de AIDS no Rio Grande do Sul. Dezembro de 2007.
36. Brasil, Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Versão preliminar, 2009.
37. New HIV Recommendations. WHO Issues. CME/CE. News Author: Laurie Barclay, MD. CME Author: Laurie Barclay, MD. Acesso em dez 2009. Disponível em <http://www.medscape.com/viewarticle/713121>.
38. Kosakovsky Pond SL, Smith DM. Are all subtypes created equal? The effectiveness of antiretroviral therapy against non-subtype B HIV-1. Clin Infect Dis. 2009;48(9):1306-9.

39. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama*. 2006;296(7):827-43.
40. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-7):1-55.
41. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Post exposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50(RR-11):1-52.
42. New Guidelines for Management of HIV. European AIDS Clinical Society Issues, CME. News Author: Becky McCall, MSc CME Author: Désirée Lie, MD, MEd. CME Released: 11/20/2009 Acesso em dez 2009. Disponível em <http://www.eacs.eu/>.
43. New Guidelines for the Use of Antiretroviral Therapy. DHHS Issues. CME/CE News Author: Laurie Barclay, MD CME Author: Charles P. Vega, MD. Acesso em dez 2009. Disponível em <http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/Default.aspx?MenuItem=Guidelines>.
44. Tenofovir-Entricitabine May Be Preferred to Abacavir-Lamivudine CME/CE News Author: Laurie Barclay, MD. CME Author: Laurie Barclay, MD. Acesso em dez 2009. Disponível em <http://www.medscape.com/viewarticle/713465>.



45. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*. 2000;287(5453):607-14.
46. Sepkowitz KA. AIDS-the first 20 years. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1764-72.
47. Walker PR, Pybus OG, Rambaut A, Holmes EC. Comparative population dynamics of HIV-1 subtypes B and C: subtype-specific differences in patterns of epidemic growth. *Infect Genet Evol*. 2005;5(3):199-208.
48. Babic DZ, Poljak M, Seme K, Tomazic J, Vidmar L. Molecular epidemiology of HIV-1 subtypes based on analysis of pol sequences in Slovenia, 1996-2005. *J Med Virol*. 2006 Aug;78(8):997-1002.
49. Tatt ID, Barlow KL, Clewley JP, Gill ON, Parry JV. Surveillance of HIV-1 subtypes among heterosexuals in England and Wales, 1997-2000. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(5):1092-9.
50. Srisuphanunt M, Sukeepaisarnchareon W, Kucherer C, Pauli G. The epidemiology of HIV-1 subtypes in infected patients from northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004 Sep;35(3):641-8.
51. Khamadi SA, Ochieng W, Lihana RW, Kinyua J, Muriuki J, Mwangi J, et al. HIV type 1 subtypes in circulation in northern Kenya. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21(9):810-4.

52. Niama FR, Toure-Kane C, Vidal N, Obengui P, Bikandou B, Ndoundou Nkodia MY, et al. HIV-1 subtypes and recombinants in the Republic of Congo. *Infect Genet Evol.* 2006;6(5):337-43.
53. Turchi MD, Diaz RS, Martelli CM, Sabino EC, Da Silva WP, Filho OF, et al. Genetic diversity and HIV-1 incidence estimation among cocaine users in Sao Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30(5):527-32.
54. Ruchansky D, Casado C, Russi JC, Arbiza JR, Lopez-Galindez C. Identification of a new HIV Type 1 circulating recombinant form (CRF38\_BF1) in Uruguay. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25(3):351-6.
55. Kanki PJ, Hamel DJ, Sankale JL, Hsieh C, Thior I, Barin F, et al. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis.* 1999;179(1):68-73.
56. Kaleebu P, French N, Mahe C, Yirrell D, Watera C, Lyagoba F, et al. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1-positive persons in Uganda. *J Infect Dis.* 2002;185(9):1244-50.
57. Hu DJ, Vanichseni S, Mastro TD, Raktham S, Young NL, Mock PA, et al. Viral load differences in early infection with two HIV-1 subtypes. *Aids.* 2001;15(6):683-91.
58. Balotta C, Facchi G, Violin M, Van Dooren S, Cozzi-Lepri A, Forbici F, et al. Increasing prevalence of non-clade B HIV-1 strains in heterosexual men and women, as

monitored by analysis of reverse transcriptase and protease sequences. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27(5):499-505.

59. Toro C, Amor A, Soriano V. [Diagnosis of HIV-1 non-B subtypes and HIV-2]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Suppl 13:66-70.

60. Poveda E, de Mendoza C, Parkin N, Choe S, Garcia-Gasco P, Corral A, et al. Evidence for different susceptibility to tipranavir and darunavir in patients infected with distinct HIV-1 subtypes. *Aids.* 2008;22(5):611-6.

61. Holguin A, Faudon JL, Labernardiere JL, Soriano V. Susceptibility of HIV-1 non-B subtypes and recombinant variants to Enfuvirtide. *J Clin Virol.* 2007;38(2):176-80.

62. Martinez-Cajas JL, Pai NP, Klein MB, Wainberg MA. Differences in resistance mutations among HIV-1 non-subtype B infections: a systematic review of evidence (1996-2008). *J Int AIDS Soc.* 2009;12(1):11.

63. Soares EA, Santos AF, Sousa TM, Sprinz E, Martinez AM, Silveira J, et al. Differential drug resistance acquisition in HIV-1 of subtypes B and C. *PLoS One.* 2007;2(1):e730.

64. Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, Guay LA, Mwatha A, et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. *J Infect Dis.* 2005;192(1):30-6.

65. Diaz RS. Guia para o manuseio de testes de resistência Antirretroviral no paciente infectado pelo HIV-1. São Paulo: Europa Press; 2006.
66. Covens K, Kabeya K, Schrooten Y, Dekeersmaeker N, Van Wijngaerden E, Vandamme AM, et al. Evolution of genotypic resistance to enfuvirtide in HIV-1 isolates from different group M subtypes. *J Clin Virol.* 2009;44(4):325-8.
67. Dumans AT, Barreto CC, Santos AF, Arruda M, Sousa TM, Machado ES, et al. Distinct resistance mutation and polymorphism acquisition in HIV-1 protease of subtypes B and F1 from children and adult patients under virological failure. *Infect Genet Evol.* 2009;9(1):62-70.
68. Palma AC, Abecasis AB, Vercauteren J, Carvalho AP, Cabanas J, Vandamme AM, et al. Effect of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy and subtype on development of resistance in subtypes B and G. *Infect Genet Evol.* 2009 Jul 2.
69. Ariyoshi K, Matsuda M, Miura H, Tateishi S, Yamada K, Sugiura W. Patterns of point mutations associated with antiretroviral drug treatment failure in CRF01\_AE (subtype E) infection differ from subtype B infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33(3):336-42.

## **7. Artigo**

O artigo científico original que segue abaixo será submetido ao periódico *Brazilian Journal Infectious Diseases*.

**Running title: Human immunodeficiency virus subtypes in Brazil**

**Human immunodeficiency virus type 1 subtypes and associate factors in patients  
assisted in Southern Brazil**

**Patrícia Reis Pereira<sup>a</sup>, Eduardo Sprinz<sup>b\*</sup>, Alexandre Zavascki<sup>c</sup>**

<sup>a</sup> *Medical Sciences Post-graduate Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;*

<sup>b</sup> *Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos Street, 90035-903, Porto Alegre, Brazil;*

<sup>c</sup> *Internal Medicine Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos Street, 90035-903, Porto Alegre, Brazil;*

\*Corresponding author: Eduardo Sprinz. Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. 2350 Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre Rio Grande do Sul, Brazil. Zip-code 90035-903. Phone/FAX: +55 51 21018152.

E-mail address: [esprinz@hcpa.ufrgs.br](mailto:esprinz@hcpa.ufrgs.br)

## **Abstract**

Human immunodeficiency virus type 1 subtype C is the most prevalent, representing approximately 56% of the infections in the world. Studies in Brazil indicate that subtypes B and C are most frequent, B in São Paulo, and C in the Rio Grande do Sul state, and above 50% of individuals recently infected belong to subtypes non - B. The Rio Grande do Sul, a state in the south of Brazil shows the highest prevalence of subtype C and has a specific recombinant form C and B. The main objective of this work is to evaluate the impact of human immunodeficiency virus type 1 subtypes in the Southern Brazilian human immunodeficiency virus epidemic. One hundred sixty one human immunodeficiency virus type 1 infected subjects attending at a human immunodeficiency virus clinic of Rio Grande do Sul state had protease and reverse transcriptase genes of their virus subtyped and genotyped. When subtype-specific infections were plotted according to year of diagnosis, the prevalence of subtypes C was shown to increase since 1990, along with a concomitant decrease of subtype B. When comparing municipalities, subtype B was the most prevalent in Porto Alegre (53%)  $p=0.039$ , subtype C was most prevalent in metropolitan cities around Porto Alegre (40.5%) and in the interior of Rio Grande do Sul state (30.8%). With respect to transmission among subtype B, the great majority of patients was in the category of exposition men who have sex with men and bisexual (73% of the cases) ( $p<0.001$ ), subtype C was related with categories of heterosexual exposition and intravenous drug use (35.9% and 47.4%). Some of this results are in opposite with others previously conducted with small number of patients from the same center of the present study.

**Key Words:** Brazil, CRF31\_BC, HIV subtypes.

## Introduction

Although fight against the virus of the acquired human immunodeficiency (HIV) have reached important advances in the therapy and prevention, the number of people who live with HIV continues growing (1). Currently, according to the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS 2008 (UNAIDS) (2) approximately 33.5 million people live with HIV; 4 million have been infected in 2007 and 2 million deaths have happened in the same period. It is calculated that 1.7 million people are infected with HIV in Latin America, mainly in Brazil (approximately 620.000 individuals), Argentina, Mexico and Colombia.

HIV is divided into groups (M, N and O), subtypes, sub subtypes and circulating recombinant forms (CRFs) (3). To date, nine subtypes and at least 43 forms of group M, the major group accounting for the HIV pandemic, have been described worldwide, including 9 pure subtypes (A-D, F-H, J and K) and sub-subtypes (A1, A2, F1 and F2) (4). The molecular epidemiology of the HIV is complex and the appearance of new variants differs world-wide. The genetic differences in the structure of the envelope (env), group antigen (gag) and polymerase (pol), in the promoters of transcription and sequence of accessory and regulatory genes can influence the cellular response, kinetic tropism, transmission and illness progression and in the susceptibility to the drugs (5).

The accurate consequences of these subtypes had not been described; some evidences indicate that some can have advantage in the viral transmission, while others in the response to therapy, beyond influencing in the ways of mutation, appearance of resistance more quickly and failure to treatment. Other studies suggest that it has no difference in the reduction of the CD4 T lymphocyte (CD4), progression of the illness or increase of the viral load among the subtypes A, C or D (6). The responsible molecular mechanisms for these differences are being identified and include factors related to the virus and host. Subtypes C and E are transmitted



more easily by sexual contact (mainly heterosexual) (7). One study showed that the subtypes A and C are transmitted more easily to the newborn than the D (7); while other found no difference. Another large study showed strong evidence that the women infected with subtype D transmit the HIV more easily than the subtype A to the newborn. Another study, showed that subtype D is associated with faster progression for death and lower CD4 when compared with subtype A (7). The subtype C is the most prevalent, representing approximately 56% of the infections in the world (3). Studies in Brazil indicate that subtypes B and C are most frequent, being the B and the F in São Paulo, a Southeastern state, and the C in Rio Grande do Sul and Santa Catarina, Southern states, and that more than 50% of individuals recently infected belong to subtypes non - B. Rio Grande do Sul, presents the highest prevalence of subtype C and has a recombinant form specific C and B (CRF-31) (8-10).

The main objective of this work is to evaluate the prevalence of the HIV subtypes, including the new recombinant form, and to assess demographic and epidemiological factors associated with each subtype, among patients attended at a reference center in Southern Brazil.

## **Methods**

### **-Samples**

Peripheral blood samples were obtained from patients older than 18 years with confirmed human immunodeficiency type 1 (HIV-1) positive serologic status attended at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a HIV reference center in Porto Alegre, the capital of Rio Grande do Sul state, who agreed to participate in this study by signing informed consent forms. Blood samples were part of regular follow-up visits. Patients were excluded if information could not be retrieved from medical records. Clinical data, such as, patient age, gender, municipality, HIV transmission rout, and date of diagnosis, were assessed. All samples were collected between July 2002 and January 2003. This study was approved by the local Ethical Committee.

### **-RNA isolation, polymerase chain reaction and sequencing**

HIV viral ribonucleic acid (RNA) isolation was performed as described elsewhere (11) Complementary deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis and genomic amplification by polymerase chain reaction (PCR) of the HIV-1 pol fragment spanning the entire protease gene and approximately two-thirds of the RT gene (285 codons; nucleotides 2201-3353 relative to the HXB2 strain) were conducted in two steps with specific nested primers. An 1152 base pair (bp) fragment was obtained and purified using Microcon PCR cartridges (Millipore Corp., Billerica, Massachusetts, USA). Primers used in the PCR reactions were described elsewhere (11). Purified Products were sequenced in an automated ABI Prism ABI 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, California, USA). All sequencing chromatograms obtained were assembled with PC/Windows computers using the software SeqMan

(DNASTar, Madison, Wisconsin, USA) and manually edited. All sequences generated in this study were submitted to the GenBank database.

### **-HIV-1 Subtype Determination**

To determine the genetic subtype and to discard sample mix-ups or contaminations, all sequences were aligned with reference sequences of all representative HIV-1 subtypes, available at the Los Alamos database (<http://hiv-web.lanl.gov>), using ClustalW. Phylogenetic analyses were carried out by neighbor-joining, with the Kimura 2-parameter correction, using MEGA 3.126 and 1000 bootstrap replicates. The sequence of SIVCPZ GA (GenBank accession number X52154) was used as an out-group. Viral isolates of different subtypes provided by discordant PR and RT sequence data were considered to be mosaics and submitted to bootscanning analysis with Simplot 3.5.1 software. Isolates grouping within the CRF31\_BC clade were also submitted to bootscanning for confirming their recombinant origin.

### **- Epidemiologic Profiling and Statistical Analyses**

The Statistical Package for Social Science 15.0 professional software (SPSS, Chicago, IL) was used for statistical analysis. Demographic and epidemiological characteristics were compared among different subtypes by ANOVA test for continuous variables, and Chi-square or Fisher exact test for categorical ones. All tests were 2-tailed and  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

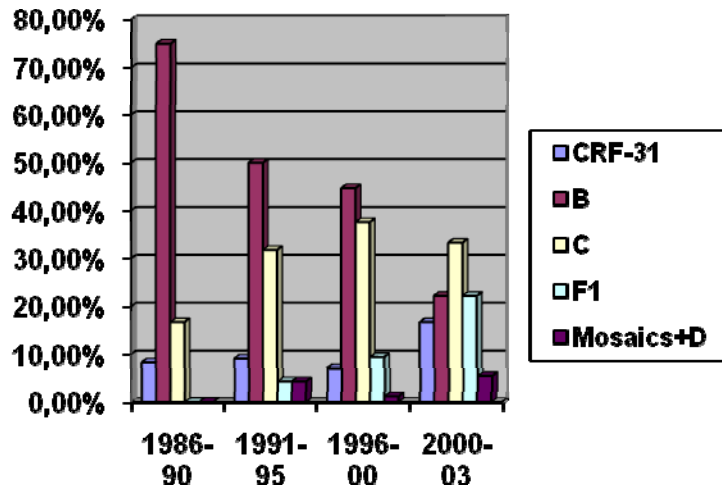
WINPEPI (PEPI for windows) was used to calculate the study power to find association between subtype B and transmission route MSM/bisexual.

## Results

A total of 178 patients were enrolled for the present study. Seventeen were excluded because of relevant data could not be retrieved from medical records, resulting in 161 patients analyzed.

The subtypes B (n= 71; 46%) and C (n= 52; 34.2%) were the most prevalent, followed by CRF-31 (n=14; 8.7%), subtype F1 (n=14; 8.7%) and Mosaics and subtype D (n=4; 2.5%) (Fig. 1). CRF31\_BC accounted for 8.7% of the infected population. To verify the behavior of these viral variants throughout the HIV/AIDS epidemic, all Porto Alegre isolates were divided in 4 periods according to time of HIV diagnosis and viral subtype (Fig. 1).

Figure 1. HIV-1 subtype distribution according to HIV diagnosis periods (1986–2003) in HCPA, Porto Alegre, Brazil.



CRF31\_BC was found to be present as early as 1990, with a stable prevalence until 2000, when it increased to approximately 15% by 2003, without statistic significance.

Considering the date of diagnosis, there was a decrease in HIV-1 subtype B since 1986-1990 to 2000-2003 ( $p=0.037$ ). In the same period of time there was an increase in subtype C, but without statistic significance ( $p=0.530$ ). Demographic and clinical characteristics of the patients according to the HIV-1 subtype are presented in table 1. When comparing the municipalities, a significant difference was found with respect to subtype distribution. The subtype B was the most prevalent in Porto Alegre ( $p=0.039$ ), the subtype C was most prevalent in metropolitan cities around Porto Alegre (40.5%) and in the interior of Rio Grande do Sul state (30.8%). With respect to transmission, among subtype B, most patients was in the category of exposition men who have sex with men and bisexual ( $p<0.05$ ), the subtype C was related with categories of heterosexual exposition and intravenous drug use, without statistic significance for subtype C and transmission rout. CRF-31 was statistic significant associated with transmission rout MSM/bisexual + intravenous drug use, considering chi-square adjusted residues analysis,  $p=0.033$ . The study has a power of 96% to find association between subtype B and transmission rout MSM/bisexual, calculated by *Pepi* for windows. There was no statistically significant difference among different subtypes concerning age and gender.

Table 1. Epidemiology Data of Patients Infected With Different HIV-1 Subtypes

Characteristics	Subtype CRF-31 (n=14)	Subtype B (n=71)	Subtype C (n=52)	Subtype F1 (n=14)	Subtypes Mosaics+D <sup>#</sup> (n=4)	<i>P</i> value
Age media in diagnosis (years)	30.1±7.2	33.1±10.1	33.9±10.7	35.4±10.3	35.5±5.2	0.664
Men	5(35.7)	45(60.8)	32(58.2)	5(35.7)	3(75)	0.195
Municipality*						
Porto Alegre	10(71.4)	53(74.6)	31(59.6)	6(42.9)	0	
Metropolitan cities	3(21.4)	15(21.1)	17(32.7)	5(35.7)	2(50)	
Interior	1(7.1)	3(4.2)	4(7.7)	3(21.4)	2(50)	0.009
Rout of transmission**						
MSM/bisexual	0	27(41.5)	8(17)	2(15.4)	0	
Intravenous drug use	3(23.1)	5(7.7)	9(19.1)	0	2(50)	
Heterossexual	8(61.5)	30(46.2)	28(59.6)	10(76.9)	2(50)	
UDI+MSM/Bisexual	2(15.4)	1(1.5)	2(4.3)	1(7.1)	0	
Others***	0	2(3.1)	0	0	0	0.033

\*Three missing in B and C

\*\*One missing in CRF-31, nine in B, eight in C, one in F1

\*\*\*Transfusion and hemophilic

<sup>#</sup>Subtypes D and mosaics have been grouped because of small number of each one

*P* value calculated by ANOVA test and Chi-square tests when indicated

## Discussion

Previous studies showed a high co prevalence of B and C subtypes in the southern region of Brazil (8), a finding that was corroborated in this study.

The profile HIV subtypes in our population, which included individuals from many cities of Rio Grande do Sul state, showed an increase in the prevalence of subtype C, as well as reduction of subtype B from 1990. These results are different from Soares *et al* who could not find statistic significance difference of HIV subtypes across year of diagnosis in a previous sample of patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre in 2003 (8). Soares *et al* also did not find statistic significative difference when analyzed subtype C and year of diagnosis in 85 patients from Rio Grande, another city in Rio Grande do Sul state in 2005 (12).

When comparing the municipalities, significant differences were found with respect to subtype distribution, subtype B was the most prevalent in Porto Alegre. Our result are once again in opposite with those from Soares *et al*, who found HIV-1 subtype C more prevalent in Porto Alegre with a previous sample from Hospital das Clínicas de Porto Alegre of approximately 80 patients (8). This difference can be explained by our large number of patients. Dias *et al* in 2009 also find subtype C the most prevalent in Porto Alegre, this difference is probably because Dias *et al* sample is more recent than our sample (13).

With respect to transmission among subtype B, the great majority of the patients was in the category of exposition men who have sex with men and bisexual (73% of the cases) ( $p < 0.001$ ), these difference was not found by Soares *et al* in a sample with 85 patients from Rio Grande (12). Such a profile could be explained by differences between the two populations and sample size. Bongertz *et al* also did not find difference between subtypes and transmission rout in HIV-1 isolates from Brazil (14). In Chile, Rios *et al* found association between MSM transmission rout and subtype B, in 2005 (15).



Although our sample found association between subtype C and heterosexual HIV-1 transmission rout (35.9%), this association was not statistic significant. This association was described before by many authors, including Walter *et al* published at AIDS in 2009 (16). Perhaps, the knowledge of preferential HIV-1 transmission rout in Porto Alegre in a large sample, could explain our results.

To our knowledge this is the first time that statistic significance is finding between the recombinant form CRF-31 and transmission rout MSM/bisexual+UDI.

We could not find association between gender and subtypes. Dias *et al* also did not found in Porto Alegre association between subtypes and gender, results published in 2009 (13). Soares *et al* found in south of Brazil an association between subtype C and female sex, but without statistic significance (8). Tatt *et al* found, in 2004, association between male sex and subtype B; and between subtype C and female sex (17) A large sample could help to explain this differences in our results.

When analyzing the dynamics of CRF31\_BC throughout the HIV/AIDS epidemic in Porto Alegre, we found that this CRF has been present since 1990, together with the oldest C subtype isolate in Brazil. The prevalence of CRF31\_BC increased over time and reached 15% between 2000 and 2003.

Evolutionary analysis previously conducted by Santos *et al* (9) showed that the origin of the CRF31\_BC epidemic dates back to approximately 1990, a finding that is corroborated by the earliest records of subtype C in Brazil. Moreover, Santos *et al* identified this CRF in 1 patient diagnosed in 1990. Altogether, these data strongly indicate that the recombination event between subtypes B and C that generated CRF31\_BC occurred immediately after the introduction of subtype C in Brazil (9).

## **Conclusions**

The authors conclude that even that HIV-1 B subtype has been decreasing in our population, the same rise in subtype C is not statistically significant, perhaps because this subtype has been present since the beginning of HIV epidemic. Another explanation is the more indolent HIV-1 infection by subtype C than by other subtypes, this indolent profile could lead to a longer transmission time.

The profile of HIV-1 subtypes in different cities can help the authorities to create programs or HIV infection prevention protocols based on specific population risk factors.

## **Acknowledgements**

Support of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

## References

1. Hammer S.M., Saag M.S., Schechter M., et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama*. **2006**; 296(7):827-43
2. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. 2008; Available from: <http://www.unaids.org/en/default.asp>
3. Geretti A.M. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*. **2006**;19(1):1-7.
4. Butler I.F., Pandrea I., Marx P.A., et al. HIV genetic diversity: biological and public health consequences. *Curr HIV Res*. **2007**;5(1):23-45.
5. Pinto M.E. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. *Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro* **2006**;22:473-84.
6. Alaeus A., Lidman K., Bjorkman A., et al. Similar rate of disease progression among individuals infected with HIV-1 genetic subtypes A-D. *Aids*. **1999**;13(8):901-7.
7. Lal R.B., Chakrabarti S., Yang C. Impact of genetic diversity of HIV-1 on diagnosis, antiretroviral therapy & vaccine development. *Indian J Med Res*. **2005**;121(4):287-314.
8. Soares E.A., Santos R.P., Pellegrini J.A., et al. Epidemiologic and molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 in southern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. **2003**;34(5):520-6.

9. Santos A.F, Sousa T.M, Soares E.A, et al. Characterization of a new circulating recombinant form comprising HIV-1 subtypes C and B in southern Brazil. *Aids*. **2006**;20(16):2011-9.
10. Turchi M.D., Diaz R.S., Martelli C.M., et al. Genetic diversity and HIV-1 incidence estimation among cocaine users in Sao Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. **2002**;30(5):527-32.
11. Stuyver L., Wyseur A., Rombout A., et al. Line probe assay for rapid detection of drug-selected mutations in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase gene. *Antimicrob Agents Chemother*. **1997**;41(2):284-91.
12. Soares E.A., Martinez A.M., Souza T.M., et al. HIV-1 subtype C dissemination in southern Brazil. *Aids*. **2005**;19(4):S81-6.
13. Dias C.F., Nunes C.C., Freitas I.O., et al. High prevalence and association of HIV-1 non-B subtype with specific sexual transmission risk among antiretroviral naive patients in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. **2009**;51(4):191-6.
14. Bongertz V., Bou-Habib D.C., Brigido L.F., et al. HIV-1 diversity in Brazil: genetic, biologic, and immunologic characterization of HIV-1 strains in three potential HIV vaccine evaluation sites. Brazilian Network for HIV Isolation and Characterization. *J Acquir Immune Defic Syndr*. **2000**;23(2):184-93.

15. Rios M., Fernandez J., Jaramillo P., et al. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Chile: differential geographic and transmission route distribution of B and F subtypes. *AIDS Res Hum Retroviruses*. **2005**;21(10):835-40.
  
16. Walter B.L., Armitage A.E., Graham S.C., et al. Functional characteristics of HIV-1 subtype C compatible with increased heterosexual transmissibility. *Aids*. **2009**;23(9):1047-57.
  
17. Tatt I.D., Barlow K.L., Clewley J.P., et al. Surveillance of HIV-1 subtypes among heterosexuals in England and Wales, 1997-2000. *J Acquir Immune Defic Syndr*. **2004**;36(5):1092-9.

## 8. Considerações gerais

Nos últimos anos os esforços na luta contra o vírus da imunodeficiência humana- HIV têm alcançado importantes avanços na terapia e prevenção. Foram feitos muitos progressos no conhecimento dos parâmetros imunológicos e virológicos da doença, transmissão e resistência à terapia Antirretroviral - TARV. Porém, o número de pessoas que vivem com o HIV continua crescendo. Atualmente, de acordo com o UNAIDS, aproximadamente 33,5 milhões de pessoas vivem com HIV; 4 milhões foram infectados em 2007 e 2 milhões de mortes aconteceram no mesmo período. Calcula-se que 2 milhões de pessoas estão infectados com HIV na América Latina, principalmente no Brasil (aproximadamente 620, 000 indivíduos) (33), Argentina, México e Colômbia. No Brasil, homens que fazem sexo com homens e usuários de drogas intravenosas - IDU foram à maioria dos infectados no passado, porém, tem aumentado o número de casos entre heterossexuais.

A permanente circulação geográfica dos grupos, subtipos e CRFs do HIV-1 permite que estas variantes sejam empregadas como marcadores da epidemia e que a caracterização dos vírus circulantes em cada país seja útil aos programas de vigilância epidemiológicas locais (3).

O perfil da epidemia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre mostra um grande aumento na prevalência do subtipo C relacionado a práticas heterossexuais e uso de drogas injetáveis, assim como diminuição do subtipo B, a partir de 1990, relacionado desde o início da epidemia do HIV com categoria de exposição MSM/bissexual.

Curiosamente demonstrou-se que na capital a maioria dos pacientes se encontram infectados pelo subtipo B e na grande Porto Alegre e interior pelo subtipo C, assim, pode-se dirigir os recursos de prevenção a estes diferentes subtipos e categorias de transmissão relacionadas com os mesmos. Ao contrário do que foi demonstrado em outros estudos, não

houve relação entre os subtipos, cor e sexo dos pacientes. Um estudo com maior número de pacientes é necessário para demonstrar diferenças entre os subtipos e o sexo dos pacientes como identificado em outros dados da literatura, para evidenciar esta associação também seria importante o conhecimento da forma de transmissão do HIV mais prevalente em nosso meio.

Outra característica marcante da epidemia no Rio Grande do Sul foi à forma recombinante B-C (CRF-31) encontrado em pacientes genotipados que previamente eram considerados pertencentes àqueles grupos.