

Mariana A Hacker

Resquisas brasileiras biomédicas e epidemiológicas face às metas da UNGASS

Brazilian biomedical and epidemiological research vis-à-vis the UNGASS targets

RESUMO

O foco do estudo é a resposta brasileira em Ciência, Tecnologia e Inovação às metas formuladas no documento da UNGASS. Foram analisados os itens 70-73 que integram o documento *Draft Declaration of Commitment for the UNGASS on HIV/AIDS, 2001*, que definem metas para a Ciência, Tecnologia e Inovação em HIV/Aids. Os principais tópicos listados nesses itens foram operacionalizados sob a forma de “palavras-chave”, de modo a orientar buscas sistemáticas nos bancos de dados padrão em biomedicina, incluindo ainda o *Web of Science*, nas suas subdivisões referentes às ciências naturais e sociais. O sucesso da pesquisa brasileira no âmbito da caracterização e isolamento do HIV-1 é inegável. Estudos vacinais fases II/III têm sido desenvolvidos no Rio de Janeiro, Belo Horizonte e São Paulo. O monitoramento da resistência primária teve estudos empíricos desenvolvidos em populações específicas, por meio da “Rede Brasileira em Monitoramento da Resistência do HIV”. No âmbito do monitoramento da resistência secundária, destacaram-se iniciativas como a Rede Nacional de Genotipagem. Dois sistemas nacionais, o Sistema de Informações de Mortalidade e o Sistema de Informações de Agravos de Notificação – Aids e alguns estudos de maior abrangência têm dado origem a trabalhos sobre tendências da epidemia. A produção de medicamentos genéricos de qualidade e sua distribuição gratuita aos pacientes foram destacadas. O Brasil tem implementado uma resposta consistente e diversificada no âmbito do HIV/Aids, com estudos referentes ao desenvolvimento de vacinas, novos medicamentos e monitoramento da epidemia.

DESCRITORES: Síndrome de imunodeficiência adquirida, prevenção e controle. Síndrome de imunodeficiência adquirida, epidemiologia. Vacinas contra Aids. Desenvolvimento tecnológico, tendências. Tecnologia biomédica, tendências. Resistência viral a drogas.

ABSTRACT

The focus of the present study is the Brazilian response within science, technology and innovation to the targets formulated in the UNGASS document. An analysis was made of items 70-73 of the UNGASS Draft Declaration of Commitment on HIV/AIDS (2001), which defined science, technology and innovation targets relating to HIV/AIDS. The main topics listed in these items were put into operation in the form of keywords, in order to guide systematic searches within the standard biomedicine databases, also including the subdivisions of the Web of Science relating to natural and social sciences. The success of Brazilian research within the field of characterization and isolation of HIV-1 is undeniable. Phase II/III vaccine studies have been developed

Departamento de Informações em Saúde.
Centro de Informação Científica e
Tecnológica. Fundação Oswaldo Cruz. Rio
de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência | Correspondence:
Francisco Inácio Bastos
Av Brasil, 4365 Manguinhos
Pavilhão Haity Moussatché sala 229 (CICT)
21040-900 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: bastos@cict.fiocruz.br

Recebido: 22/3/2006.

in Rio de Janeiro, Belo Horizonte and São Paulo. Empirical studies on the monitoring of primary resistance have been developed in specific populations, through the Brazilian HIV Resistance Monitoring Network. Within the field of monitoring secondary resistance, initiatives such as the National Genotyping Network have been highlighted. Two national systems – the Mortality Information System and the Notifiable Diseases Information System (AIDS) – and some studies with wider coverage have given rise to work on trends within the epidemic. The production of high-quality generic medications and their free distribution to patients have been highlighted. Brazil has implemented a consistent and diversified response within the field of HIV/AIDS, with studies relating to the development of vaccines, new medications and monitoring of the epidemic.

KEYWORDS: Acquired immunodeficiency syndrome, prevention & control. Acquired immunodeficiency syndrome, epidemiology. AIDS vaccines. Technological development, trends. Biomedical technology, trends. Drug resistance, viral.

INTRODUÇÃO

O documento base da *United Nations General Assembly. Special Session on HIV/AIDS* – UNGASS define metas para a Ciência, Tecnologia e Inovação em HIV/Aids nos seus itens 70-73. O presente texto analisa alguns dos principais itens que integram essa seção, privilegiando questões centrais em saúde pública em detrimento das suas interfaces com o marco mais amplo das ações da sociedade civil, da formulação e implementação de políticas públicas e das estratégias de política industrial.

Diversos aspectos não abordados não são recuperáveis nas bases de dados que nortearam a busca de referências, e, freqüentemente, não são recuperáveis a partir da consulta a quaisquer bases públicas de dados. Isso porque provêm de documentos oficiais, alguns deles de natureza sigilosa, e, por vezes, constituindo segredos industriais (no que diz respeito ao desenvolvimento de novos fármacos). Portanto, a presente revisão não deve ser vista como exaustiva.

Foram revisados bancos de dados-padrão em biomedicina, assim como suas interfaces com o campo da Ciência, Tecnologia e Inovação, doravante denominado “C,T&I”. No entanto, em se tratando de uma pandemia que tem lugar em um mundo onde atuam diversas redes mundiais em C,T&I, a análise da resposta brasileira em C,T&I deve incorporar em sua discussão textos-chave produzidos em nível mundial. Devido à extensão da presente revisão, apresentaram-se os resultados sob a forma de dois artigos, do qual o presente artigo constitui a primeira parte.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Os principais tópicos listados nos itens 70-73 do do-

cumento da UNGASS foram operacionalizados sob a forma de “palavras-chave” (“unitermos”), orientando buscas sistemáticas nos principais bancos de dados em biomedicina, como MEDLINE e SciELO. *A priori*, não foi definido um período específico de busca ou recorte de natureza geográfica, a despeito da óbvia ênfase em publicações que tematizam a resposta brasileira e são produzidos por autores brasileiros e/ou autores estrangeiros que atuam de forma continuada no Brasil.

A temática “C,T&I em HIV/Aids” extrapola o campo da biomedicina e tem interfaces com a vida social e as políticas científicas e tecnológicas, e está relacionada a questões referentes à sociologia da ciência (abordadas aqui de forma circunstancial). Assim, a consulta às bases bibliográficas incluiu ainda o Institute for Scientific Information (ISI), pela *Web of Science*, nas suas subdivisões referentes às Ciências Naturais (*SCI-Expanded*) e Sociais (SSCI).

Não houve propósito histórico, como o de recuperar a memória de movimentos sociais ou analisar criticamente a interface entre ativismo, políticas públicas e a tomada de decisões com relação a questões essenciais como o acesso a medicamentos anti-retrovirais. Existe aí um emaranhado de iniciativas da sociedade civil e decisões jurídicas além do campo da C,T&I, ainda que com relevância central quanto ao desenvolvimento científico e tecnológico e sua tradução em medidas práticas.³⁵

Os itens 70-73 do documento encerram uma agenda de pesquisa em HIV/Aids ampla e heterogênea. Por esta razão, optou-se por enfatizar determinados itens, a partir de áreas em que a literatura indexada brasileira e internacional se mostram mais consistentes. Alguns tópicos como a cooperação internacional em

C,T&I, se situam além do que é recuperável a partir de artigos científicos indexados, sendo veiculados em relatórios de governos e agências, no que é habitualmente denominado “literatura cinzenta”. Esses artigos são de importância vital na formulação de políticas, mas o acesso a eles está restrito aos seus formuladores e seus interlocutores mais próximos.

Não foi possível, igualmente, revisar o acervo que a pesquisa brasileira acumulou ao longo de mais de duas décadas de conferências em HIV/Aids. Em especial, citam-se as grandes Conferências Internacionais, inicialmente anuais e atualmente, bianuais. A submissão de trabalhos por brasileiros vem correspondendo ao segundo ou terceiro maior conjunto de trabalhos em todo o mundo, secundando os Estados Unidos da América, líder mundial de pesquisas. O acervo de resumos brasileiros apresentados nos maiores congressos internacionais na área é da ordem de milhares de trabalhos (Conferência Internacional de Aids, Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas e Conferência da *International AIDS Society* em Patogênese e Tratamento). Eles abrangem desde a ciência básica à avaliação das ações de serviços locais e das organizações não-governamentais.

VACINAS ANTI-HIV/AIDS E EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DO HIV

Atualmente o desenvolvimento de vacinas em HIV/Aids atravessa uma crise. A despeito dos progressos no âmbito da biologia molecular, virologia e imunologia, até o momento não existem definições consensuais sobre que combinação ótima de respostas imunes específicas seria de fato protetora contra o HIV.⁴⁴ Da mesma forma, ainda que caiba louvar os esforços mundiais no âmbito da epidemiologia molecular do HIV-1, não há parâmetros claros que permitam correlacionar a diversidade viral a padrões específicos de transmissibilidade,⁶⁴ resposta imune²⁸ e história “natural” da infecção.²⁵ O “natural” é aqui aspeado por não existirem, no contexto brasileiro, “histórias naturais” da infecção pelo HIV, face à ampla oferta de medicamentos anti-retrovirais, que alteram totalmente o curso natural da infecção.

O paradigma da imunidade estéril parece definitivamente suplantado e, em seu lugar, emergem alternativas que incluem vacinas que determinariam proteção parcial e/ou tornariam mais lenta (e, se possível, impediriam) a evolução da infecção pelo HIV em direção à síndrome clínica (Aids).

As complexas inter-relações entre a ação de vacinas indutoras de proteção parcial (ditas “imperfeitas”) e iniciativas no âmbito da prevenção vêm sendo ex-

ploradas por grupos de pesquisa britânicos² e norte-americanos,⁸ em nível populacional. Ainda que a partir de iniciativas esparsas, tais questões não são estranhas à ciência brasileira.⁵⁴ Não há no País uma linha de pesquisa que contemple, não apenas a modelagem matemática, como também a coleta de dados empíricos e a parametrização desses dados sob a forma de modelos informados por características especificamente brasileiras. Esforços na linha de modelagem do impacto de vacinas imperfeitas em contextos em que co-circulam diferentes cepas virais devem ser estimulados. Como exemplo, a publicação de Blower et al⁹ (2005) na África do Sul, e a recentemente desenvolvida por Massad et al⁵⁵ (2006), sob uma perspectiva teórica.

O sucesso da pesquisa brasileira no âmbito da caracterização e isolamento do HIV-1 é inegável. O Brasil montou uma ampla rede de laboratórios e fomentou a cooperação acadêmica com resultados expressivos em mapear a epidemiologia molecular do HIV, não obstante pela extensão e diversidade regional do País. À exceção de Salvador, Bahia, que sediou o laboratório de referência nacional, e produziu alguns trabalhos, os grupos de pesquisa estão inegavelmente concentrados na região Sudeste.^{26,32} Esses têm-se mostrado competentes em estabelecer parcerias com equipes de pesquisa do Nordeste³⁶ e outros países latino-americanos,^{23,90} além da emergência de equipes com produção independente referente à coinfeção entre HIV e vírus T-linfotrópicos humanos (HIV/HTLV), em locais fora do eixo sudeste de C&T, como o Pará.⁴⁵

O monitoramento da progressiva disseminação do subtipo C do HIV-1 na região Sul do País é respeitável, e se equipara aos estudos mais refinados de epidemiologia molecular em nível mundial.^{65,71,73}

No que diz respeito ao esforço nacional de capacitação para o desenvolvimento de estudos vacinais fases II/III, há achados relevantes em estudos desenvolvidos no Rio de Janeiro, RJ, e Belo Horizonte, MG, além de resultados preliminares em São Paulo.

De maneira geral, pode-se subdividir esses estudos brasileiros naqueles desenvolvidos a partir de iniciativas primariamente nacionais, com o apoio da Organização Mundial da Saúde (OMS) e, mais recentemente, do *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* - UNAIDS. Por exemplo, o recrutamento de homens que fazem sexo com homens (HSH), no Rio de Janeiro^{74-76,79} e Belo Horizonte,^{21,47} e aqueles estudos que integram redes internacionais, inicialmente no Rio de Janeiro e, mais recentemente em São Paulo, patrocinados pelos *National Institutes of Health* - NIH) EUA.

Os projetos patrocinados pelos NIH compreendem basicamente o projeto Praça XI, que recrutou HSH,^{41,60} e projetos mais recentes, que vêm recrutando homens e mulheres heterossexuais sob particular risco de infecção pelo HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis⁶ (IST), com algum grau de intersecção entre eles.⁶⁸

A partir da análise dos achados brasileiros, não haveria condições, atualmente, de testar em campo vacinas de eficácia parcial pois, hipoteticamente, redundariam em pequenas diferenças nas taxas de incidência/progressão de/para Aids, entre vacinados e não-vacinados. Isso devido ao fato de, invariavelmente, as populações recrutadas terem baixa taxa de soroc conversão para o HIV (afora a progressão habitualmente lenta para a síndrome clínica).

Contornados os problemas logísticos, com a criação de uma adequada infra-estrutura clínica e laboratorial em centros de excelência, e contando com uma retenção de pacientes e uma oferta de suporte psicossocial que não estão aquém dos padrões internacionais, resta o desafio de estabelecer e capacitar uma rede ampliada de centros de pesquisa. Esta parece ser a única estratégia viável no contexto de uma epidemia estável (ou mesmo em declínio): constituir um amplo “pool” de centros, com o recrutamento de voluntários na ordem dos milhares, nos moldes das iniciativas contemporâneas norte-americanas visando à avaliação do papel dos co-receptores do HIV com relação à aquisição e progressão da infecção pelo HIV.⁵⁶ Obviamente, tal iniciativa de imensa amplitude requer uma inversão maciça de recursos, a capacitação de um expressivo número de profissionais, além de diálogo com a sociedade civil e observância de padrões de excelência referentes à ética em pesquisa.

MONITORAMENTO DA RESISTÊNCIA VIRAL: RESISTÊNCIA PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

Quando o Brasil começou a implementar sua política de acesso universal aos anti-retrovirais, não foram poucos os que apostaram na emergência “descontrolada” de cepas resistentes, segundo a metáfora equivocada dos países em desenvolvimento como “placas de petri”.⁶³

Transcorridos 10 anos da introdução da terapia anti-retroviral potente (*Highly Active Anti-Viral Therapy* - HAART), ressalta-se que o País foi capaz de implantar instâncias de monitoramento e avaliação de qualidade e exibe taxas de resistência comparáveis àquelas observadas nos países desenvolvidos. Por outro lado, sabe-se que a emergência e eventual transmissão de cepas resistentes é uma consequên-

cia indesejável, mas inevitável, da introdução em ampla escala dos anti-retrovirais. Trata-se, portanto, de um imenso desafio.

A resistência viral tem dupla dimensão. Sob a ótica individual, a emergência da resistência se traduz em falha e progressiva substituição das alternativas terapêuticas em uso a cada momento. Sob a ótica coletiva, resistência significa lidar com pacientes primoinfectados com vírus resistentes à medicação de primeira linha,¹⁰ e uma participação crescente no “portfólio” das alternativas terapêuticas de medicações mais novas, complexas e, via de regra, mais caras e protegidas por patentes.

Cabe, portanto, em virtude dos desafios prementes postos ao manejo clínico das pessoas vivendo com HIV/Aids sob tratamento, monitorar a emergência da resistência secundária em primeira instância e, em paralelo, implementar a vigilância sistemática da resistência primária.

No âmbito do monitoramento da resistência secundária, destacam-se iniciativas como a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) e a rede de monitoramento da emergência de resistência secundária em pacientes com falha terapêutica. Seus estudos são de abrangência nacional⁸⁴ e regional,²⁷ além de estudos em populações específicas, como crianças vivendo com HIV/Aids em uso de HAART^{14,48,49} e pacientes potencialmente transmissores de vírus resistentes no contexto de acidentes ocupacionais.³¹

No âmbito do monitoramento da resistência primária, sobressaem artigos de revisão⁷² e estudos empíricos desenvolvidos em populações específicas, como militares,⁶² doadores de sangue³⁰ e um pool de pacientes recém-diagnosticados em centros de testagem e aconselhamento (CTA) pela “Rede Brasileira em Monitoramento da Resistência do HIV” (HIV-BResNet).¹⁵

Observou-se também a concentração das publicações em revistas indexadas por alguns grupos de pesquisa, localizados em centros de excelência do Sudeste, ainda que em parceria com grupos emergentes e localidades que contam com menor infra-estrutura e experiência (por vezes, por meio de redes, de abrangência nacional). Cabe mencionar, entretanto, que os artigos publicados em revistas indexadas traduzem antes a “expertise” científica do que a capacidade operacional de um dado laboratório. É possível que existam laboratórios com capacidade operacional em termos de uma interação ótima com as demandas clínicas dos serviços, mas incapazes de traduzir seus achados em artigos científicos.

NOVOS FÁRMACOS E MEDICAMENTOS E SEU IMPACTO SOBRE AS PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

A questão do desenvolvimento e acesso a novos fármacos e medicamentos em HIV/AIDS é central no controle da epidemia. O Brasil avançou sobremaneira no âmbito das políticas públicas referentes ao tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS, tendo implementado um programa pioneiro e amplo de acesso a medicamentos anti-retrovirais e seu monitoramento. Contudo, a presença de efeitos adversos aos diferentes medicamentos que compõem o arsenal terapêutico hoje em uso e a emergência (e eventual transmissão) de cepas resistentes representam um desafio permanente.

O Brasil avançou em quatro aspectos fundamentais: 1) operacionais, da implementação de uma rede de aquisição, estoque, distribuição e monitoramento de medicamentos anti-retrovirais; 2) na avaliação da bioequivalência e produção doméstica de medicamentos genéricos, ainda que as publicações científicas *stricto sensu* nessa área sejam ainda escassas; 3) inserção dos centros de pesquisa brasileiros em protocolos clínicos internacionais fase II/III; 4) pesquisa de produtos candidatos (futuros fármacos).

Duas deficiências se sobressaem. Uma delas, de natureza propriamente científica, diz respeito à quase total ausência de trabalhos brasileiros sobre efeitos colaterais associados aos anti-retrovirais, com exceção de trabalhos relativos a dislipidemias secundárias ao uso dos medicamentos anti-retrovirais.^{50,66} A segunda deficiência tem raízes na incapacidade de transformar inovações em produtos industriais acabados, como tem ocorrido no campo do desenvolvimento de vacinas contra diferentes doenças infecciosas e medicamentos que têm por base produtos oriundos da fauna e flora brasileiras. Sob esse último aspecto, cita-se o exemplo clássico da incapacidade da indústria brasileira em desenvolver um medicamento anti-hipertensivo: o peptídeo isolado por pesquisadores brasileiros que foi posteriormente patenteado pela indústria multinacional. Isolado a partir do veneno da jararaca, o peptídeo é capaz de inibir a conversão da angiotensina I em II, central à dinâmica da hipertensão arterial.⁷⁸

Tais questões dizem respeito à capacidade tecnológica brasileira, à política econômica e, em especial, à política industrial, particularmente nas áreas de química fina e desenvolvimento de fármacos. O Brasil não tem conseguido preencher o hiato (a não ser lançando mão de *joint-ventures*) entre inovação e desenvolvimento de produtos, desafio também enfrentado no campo do

desenvolvimento de vacinas (não relacionadas ao HIV/AIDS), por intermédio de transferência de tecnologia e acordos de cooperação técnica entre instituições brasileiras (como a Fundação Oswaldo Cruz e o Instituto Butantan), e entre estas e empresas internacionais e iniciativas multilaterais de cooperação.¹⁷

O Brasil vem lançando mão de procedimentos de engenharia reversa, visando a compreender os processos de síntese de fármacos essenciais protegidos por patentes. No entanto, o recurso à engenharia reversa constitui tão somente um instrumento de curto prazo, para obter redução dos custos na aquisição de medicamentos, na medida em que subsidia a negociação de preços do governo com as empresas farmacêuticas e torna concreta a produção nacional do medicamento no caso da quebra de patentes.

A médio e longo prazo, entretanto, nada substitui a capacitação doméstica no sentido de desenvolver todas as fases de síntese e produção de novos fármacos, transformando-os, posteriormente, em medicamentos comercializáveis. Só assim o País deixaria de estar a reboque das empresas multinacionais, com sua lógica de pesquisa & desenvolvimento e suas estratégias de comercialização e formação de preços.

O Brasil vem avançando, por meio de uns poucos grupos de pesquisa, na busca de produtos originais com atividade anti-retroviral. Por exemplo, com ação potencialmente inibidora sobre a enzima viral protease⁵⁸ ou sobre outras etapas do ciclo de replicação viral, a partir de síntese ou extração de compostos presentes em algas^{4,59} e na planta africana *Tabernanthe iboga*.⁶⁹

Progressos também têm sido observados no desenvolvimento e aplicação de técnicas modernas de análise da bioequivalência de anti-retrovirais.^{43,46} Da mesma maneira, nos estudos da farmacocinética dos medicamentos anti-retrovirais em condições “reais” (ou seja, para além das habituais avaliações sob condições “ótimas”) de tratamento, contemplando a presença de parasitoses intestinais e da desnutrição sobre a absorção dos medicamentos.¹² Tais estudos são imprescindíveis à produção de medicamentos genéricos de qualidade, equivalentes aos originais produzidos pelas indústrias multinacionais, além da avaliação de medicamentos, genéricos ou não, em condições “reais” de utilização, para além de sua utilização em condições controladas dos ensaios clínicos fase III.

Mais recentemente, pesquisadores brasileiros têm iniciado estudos no campo da farmacogenética de anti-retrovirais. Esses estudos são essenciais à definição, a longo prazo, de medicamentos e esquemas te-

rapêuticos apropriados ao perfil genético da população brasileira.⁹¹

No campo dos estudos de novos medicamentos desenvolvidos pela indústria farmacêutica multinacional o Brasil tem participado de forma ativa de protocolos multicêntricos fase III, por meio de alguns dos seus grupos de pesquisa clínica. Tem sido realizada avaliação clínica de novos remédios e/ou esquemas terapêuticos em grandes grupos de pacientes.^{29,42,88,89,92}

Em um país em desenvolvimento, com um programa que disponibiliza anti-retrovirais a custo zero a cerca de 180 mil pacientes, é fundamental implementar adequadamente as diferentes etapas envolvidas na aquisição, estocagem, prescrição e distribuição desses medicamentos. Além disso, também monitorizar de forma adequada diferentes componentes do tratamento, incluindo a aderência aos esquemas medicamentosos, o manejo de casos complexos⁵¹ e a avaliação do impacto do tratamento sobre a sobrevida e qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/Aids.

Trabalhos que empregam metodologias diversas, analisando dados ora referentes a pacientes individuais, ora a bancos de dados agregados, têm evidenciado um impacto dramático da HAART sobre o aumento da sobrevida dos pacientes vivendo com HIV/Aids.^{1,3,19,40,53,67} Por outro lado, muito há por fazer no que diz respeito à avaliação sistemática da qualidade de vida de pessoas vivendo com HIV/Aids em terapia anti-retroviral. Por ora, existem alguns estudos multicêntricos, ainda em fase preliminar (de validação de instrumento-padrão) desenvolvido por especialistas da OMS,⁹⁴ além de alguns outros em populações específicas, como mulheres vivendo com HIV/Aids com comorbidade psiquiátrica relevante.⁸⁶ Essa lacuna deverá ser preenchida pela pesquisa brasileira, evoluindo de trabalhos exclusivamente referentes à sobrevida (sem dúvida, essenciais), rumo a trabalhos que incorporem, simultaneamente, a questão da sobrevida e da qualidade de vida de pacientes vivendo por um período substancialmente maior.

Destaca-se ainda a qualidade e abrangência dos estudos brasileiros referentes à aderência aos anti-retrovirais, sobre aspectos relativos aos pacientes,^{11,22,61} aos profissionais de saúde⁵¹ e aos contextos e modalidades de serviço onde a relação profissional de saúde-paciente tem lugar,³⁹ e até um conjunto de fatores referentes a todas essas dimensões analisadas de forma integrada.⁵⁷

Outros artigos vêm explorando a relação entre níveis elevados de aderência à terapia (ou, alternativamente, não-aderência) e parâmetros clínico-laboratoriais

centrais, como a supressão viral, ou seu simétrico oposto, a falha virológica.^{13,70,87} Ainda que muito venha sendo alcançado no âmbito da pesquisa brasileira, muito está por se fazer, se comparado ao refinamento que a pesquisa internacional atingiu neste campo. Por exemplo, o cuidadoso monitoramento da emergência de mutações e da resistência viral em função de variações igualmente sutis nos padrões de uso desses medicamentos, chegando-se mesmo a problematizar a associação, intuitiva e empiricamente verificável em diferentes circunstâncias, entre aderência ótima e supressão viral.⁹³

Ainda que reconhecendo deficiências específicas na produção científica brasileira, e a despeito das lacunas no âmbito da química fina ou pesquisa básica em novos fármacos, não resta dúvida de que o Brasil exerce papel de liderança em todo o mundo em desenvolvimento, e vem atuando como parceiro vital nas redes sul-sul de cooperação em HIV/Aids.^{7,37,38,85}

MONITORAMENTO DA EPIDEMIA (VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA E MODELAGEM)

A implementação judiciosa de políticas públicas deve levar em conta que as políticas implementadas representam uma inversão de dinheiro público. Portanto, devem ser criteriosamente avaliadas segundo parâmetros que visem à equidade e maximização de resultados e minimização de gastos não justificados. Para tal, cabe desenvolver sistemas nacionais de monitoramento, visando a avaliar o impacto das medidas efetivamente implementadas e corrigir a trajetória de todos os programas que se mostrarem pouco efetivos ou iníquos.

O presente segmento deixa de lado as questões éticas atinentes a cada intervenção específica. Além disso, documenta o papel da análise dos bancos de dados nacionais e de estudos de vigilância e monitoramento específicos na formulação e monitoramento das políticas públicas nas áreas de prevenção e tratamento.

Inúmeros trabalhos têm sido desenvolvidos a partir dos dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação – Aids (SINAN-Aids) e do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Registram-se aqui exclusivamente aqueles trabalhos com efetiva base populacional e abrangência nacional.

Com relação ao impacto da terapia anti-retroviral, devem ser assinalados o estudo pioneiro de Chequer et al²⁴ (1992), referente à fase pré-HAART, e os estudos referentes ao período posterior à introdução da HAART, de Marins et al^{52,53} (2003; 2005). Esses tra-

balhos foram desenvolvidos a partir de dados de amostras representativas dos casos de Aids registrados no Brasil, além do estudo de Hacker et al⁴⁰ (2004), de natureza ecológica. Artigo recente de Brito et al¹⁶ (2005) explora as tendências da epidemia na era pós-HAART, com ênfase em aspectos regionais. A questão é igualmente abordada por Barbosa & Struchiner⁵ (2003), por meio de modelagem matemática.

O Brasil conta com estudos com representatividade populacional e continuidade no tempo, permitindo estabelecer tendências da epidemia a partir da análise de painéis de estudos seccionais seriados. Destacam-se as sucessivas rodadas de avaliação de dados referentes a conscritos do Exército brasileiro^{81,83} e estudos-sentinelas em grávidas,⁷⁷ além da utilização do referido estudo-sentinelas na estimação do número de infectados pelo HIV no País.⁸⁰

No âmbito dos estudos com representatividade nacional, ainda que sem periodicidade (por ora), assinalam-se as publicações recentes de Szwarcwald et al⁸² (2005) e Calazans et al¹⁸ (2005), referentes a práticas sexuais, comportamentos de risco e proteção de jovens brasileiros.

A utilização de outros sistemas de informação na avaliação de políticas públicas não tem sido tão bem sucedida, com publicações esparsas, apontando para a integração deficiente e até discrepantes entre os diferentes sistemas. Os trabalhos de Ferreira et al^{33,34} documentam e avaliam discrepâncias entre o SINAN-Aids e o Sistema de Informações Hospitalares.

A utilização de outros sistemas de informação é, por ora, tímida, provavelmente em decorrência de sua incompletude e/ou inconsistência. Tal achado é mencionado no único trabalho publicado localizado a esse respeito, o qual utilizou, indiretamente, dados referen-

tes à dispensação de medicamentos anti-retrovirais.²⁰

Em suma, é possível constatar que dois sistemas nacionais (SIM e SINAN-Aids) e alguns estudos de maior abrangência têm dado origem a trabalhos publicados em revistas indexadas, cabendo dar destino similar a outros estudos de abrangência nacional e bancos de dados, cujas deficiências têm comprometido as possibilidades de análise. Faz-se necessário aprimorar, atualizar e integrar os bancos já existentes, visando à sua plena utilização, a serviço da formulação, monitoramento e avaliação das políticas públicas.

CONCLUSÕES

O Brasil tem implementado uma resposta consistente e diversificada no âmbito do HIV/Aids, que compreende estudos referentes ao desenvolvimento de vacinas anti-HIV/Aids, incluindo os estudos sob a epidemiologia molecular do HIV, monitoramento da resistência viral, novos medicamentos e monitoramento da epidemia.

No que se refere ao desenvolvimento de vacinas e sua avaliação em amostras representativas, o Brasil se destaca, atualmente, com questões complexas envolvendo a dinâmica da própria epidemia (baixa prevalência e incidência) e materiais (infra-estrutura). Em contrapartida, o País vem mostrando sua competência no mapeamento da epidemiologia molecular do HIV.

O Brasil destaca-se pela produção doméstica de medicamentos genéricos de qualidade, ainda que a ampliação da oferta desses medicamentos, a custo zero para o paciente, se faça acompanhar de efeitos adversos importantes, referentes aos diferentes medicamentos e regimes terapêuticos e da emergência de cepas virais resistentes, questões centrais da pesquisa contemporânea em HIV/Aids.

REFERÊNCIAS

1. Alves MT, Silva AA, Nemes MI, Brito LG. Tendências da incidência e da mortalidade por Aids no Maranhão, 1985 a 1998. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(2):177-82.
2. Anderson R, Hanson M. Potential public health impact of imperfect HIV type 1 vaccines. *J Infect Dis*. 2005;191 Suppl 1:85-96.
3. Antunes JL, Waldman EA, Borrell C. Is it possible to reduce AIDS deaths without reinforcing socioeconomic inequalities in health? *Int J Epidemiol*. 2005;34(3):586-92.
4. Barbosa JP, Pereira RC, Abrantes JL, Cirne dos Santos CC, Rebello MA, Frugulhetti IC et al. *In vitro* antiviral diterpenes from the Brazilian brown alga *Dictyota paffii*. *Planta Med*. 2004;70(9):856-60.
5. Barbosa MT, Struchiner CJ. Impacto da terapia anti-retroviral na magnitude da epidemia do HIV/Aids no Brasil: diversos cenários. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(2):535-41.
6. Barroso PF, Harrison LH, Melo M de F, Batista SM, da Silva Bastos M, da Rosa Faulhaber JC et al. Identification of a high-risk heterosexual cohort for HIV vaccine efficacy trials in Rio de Janeiro, Brazil, using a sensitive/less-sensitive assay: an update. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(3):880-1.

7. Berkman A, Garcia J, Munoz-Laboy M, Paiva V, Parker R. A critical analysis of the Brazilian response to HIV/AIDS: lessons learned for controlling and mitigating the epidemic in developing countries. *Am J Public Health*. 2005;95(7):1162-72.
8. Blower S. Modeling the potential public health impact of imperfect HIV vaccines. *J Infect Dis*. 2005;192(8):1494-5.
9. Blower SM, Bodine EN, Grovit-Ferbas K. Predicting the potential public health impact of disease-modifying HIV vaccines in South Africa: the problem of subtypes. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2005;5(2):179-92.
10. Blower S, Bodine E, Kahn J, McFarland W. The antiretroviral rollout and drug-resistant HIV in Africa: insights from empirical data and theoretical models. *AIDS*. 2005;19(1):1-14.
11. Bonolo P de F, Cesar CC, Acurcio FA, Ceccato MG, de Padua CA, Alvares J et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS*. 2005;19 Suppl 4:5-13.
12. Brantley RK, Williams KR, Silva TM, Sstrom M, Thielman NM, Ward H et al. AIDS-associated diarrhea and wasting in Northeast Brazil is associated with subtherapeutic plasma levels of antiretroviral medications and with both bovine and human subtypes of *Cryptosporidium parvum*. *Braz J Infect Dis*. 2003;7(1):16-22.
13. Brigido LF, Rodrigues R, Casseb J, Oliveira D, Rossetti M, Menezes P et al. Impact of adherence to antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients at a university public service in Brazil. *AIDS Patient Care STDS*. 2001;15(11):587-93.
14. Brindeiro PA, Brindeiro RM, Mortensen C, Hertogs K, De Vroey V, Rubini NP et al. Testing genotypic and phenotypic resistance in human immunodeficiency virus type 1 isolates of clade B and other clades from children failing antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 2002;40(12):4512-9.
15. Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, Morgado MG, Pires IL, Brigido L et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS*. 2003;17(7):1063-9.
16. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(1):9-19.
17. Buss P, Temporão JG, Carneiro JR. Vacinas, soros e imunizações no Brasil. Rio de Janeiro: Ed Fiocruz; 2005.
18. Calazans G, Araujo TW, Venturi G, França Junior I. Factors associated with condom use among youth aged 15-24 years in Brazil in 2003. *AIDS*. 2005;19 Suppl 4:42-50.
19. Campos DP, Ribeiro SR, Grinsztejn B, Veloso VG, Valente JG, Bastos FI et al. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. *AIDS*. 2005;19 Suppl 4:22-6.
20. Carmody ER, Diaz T, Starling P, dos Santos AP, Sacks HS. An evaluation of antiretroviral HIV/AIDS treatment in a Rio de Janeiro public clinic. *Trop Med Int Health*. 2003;8(5):378-85.
21. Carneiro M, Cardoso FA, Greco M, Oliveira E, Andrade J, Greco DB et al. Determinants of human immunodeficiency virus (HIV) prevalence in homosexual and bisexual men screened for admission to a cohort study of HIV negatives in Belo Horizonte, Brazil: Project Horizonte. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(3):325-9.
22. Carvalho CV, Duarte DB, Merchan-Hamann E, Bicudo E, Laguardia J. Determinantes da aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília, Distrito Federal, Brasil, 1999-2000. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(2):593-604.
23. Castro E, Echeverria G, Deibis L, Gonzalez de Salmen B, dos Santos Moreira A, Guimaraes ML et al. Molecular epidemiology of HIV-1 in Venezuela: high prevalence of HIV-1 subtype B and identification of a B/F recombinant infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(3):338-44.
24. Chequer P, Hearst N, Hudes ES, Castilho E, Rutherford G, Loures L et al. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. The Brazilian State AIDS Program Co-Ordinators. *AIDS*. 1992;6(5):483-7.
25. Chuenchitra T, Wasi C, Louisirojchanakul S, Nitayaphan S, Suttthent R, Cox JH et al. Longitudinal study of humoral immune responses in HIV type 1 subtype CRF01_AE (E)-infected Thai patients with different rates of disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;19(4):293-305.
26. Couto-Fernandez JC, Morgado MG, Bongertz V, Tanuri A, Andrade T, Brites C et al. HIV-1 subtyping in Salvador, Bahia, Brazil: a city with African sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;22(3):288-93.
27. Couto-Fernandez JC, Silva-de-Jesus C, Veloso VG, Rachid M, Gracie RS, Chequer-Fernandez SL et al. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotyping in Rio de Janeiro, Brazil: assessing subtype and drug-resistance associated mutations in HIV-1 infected individuals failing highly active antiretroviral therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(1):73-8.
28. Coplan PM, Gupta SB, Dubey SA, Pitisuttithum P, Nikas A, Mbewe B et al. Cross-reactivity of anti-HIV-1 T-cell immune responses among the major HIV-1 clades in HIV-1-positive individuals from 4 continents. *J Infect Dis*. 2005;191(9):1427-34.
29. De Jesus E, McCarty D, Farthing CF, Shortino DD, Grinsztejn B, Thomas DA et al. Once-daily versus twice-daily lamivudine, in combination with zidovudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV infection: a randomized equivalence trial. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):411-8.

30. Dumans AT, Soares MA, Pieniazek D, Kalish ML, De Vroey V, Hertogs K et al. Prevalence of protease and reverse transcriptase drug resistance mutations over time in drug-naïve human immunodeficiency virus type 1-positive individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(9):3075-9.
31. El-Far F, Medeiros EA, Gasparoto CT, Díaz RS. Antiretroviral drug resistance among patients with human immunodeficiency virus who act as sources or potential sources in occupational accidents involving healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(9):782-8.
32. Ferraro GA, Mello MA, Suttmoller F, Van Weyenbergh J, Shindo N, Galvão-Castro B et al. Biological characterization and chemokine receptor usage of HIV type 1 isolates prevalent in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17(13):1241-7.
33. Ferreira VM, Portela MC. Avaliação da subnotificação de casos de Aids no Município do Rio de Janeiro com base em dados do sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 1999;15(2):317-24.
34. Ferreira VM, Portela MC, Vasconcellos MT. Fatores associados à subnotificação de pacientes com Aids, no Rio de Janeiro, RJ, 1996. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(2):170-7.
35. Finkelstein DM, Schoenfeld DA. AIDS clinical trials. Nova York: Wiley-Liss; 1995.
36. Gadelha SR, Shindo N, Cruz JN, Morgado MG, Galvão-Castro B. Molecular epidemiology of human immunodeficiency virus-1 in the state of Ceará, Northeast, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(4):461-3.
37. Galvão J. Access to antiretroviral drugs in Brazil. *Lancet*. 2002;360(9348):1862-5.
38. Galvão J. Brazil and access to HIV/AIDS drugs: a question of human rights and public health. *Am J Public Health*. 2005;95(7):1110-6.
39. Gupta N, Silva AC, Passos LN. The role of integrated home-based care in patient adherence to antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(3):241-5.
40. Hacker MA, Petersen ML, Enriquez M, Bastos FI. Highly active antiretroviral therapy in Brazil: the challenge of universal access in a context of social inequality. *Rev Panam Salud Pública*. 2004;16(2):78-83.
41. Hofer CB, Harrison LH, Struchiner CJ, Moreira RI, do Lago RF, de Melo MF et al. Acute retrovirus syndrome among prospectively identified homosexual men with incident HIV infection in Brazil. Projecto Praca Onze Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25(2):188-91.
42. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, De Jesus E, Lazzarin A et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS*. 2005;19(7):685-94.
43. Kano EK, dos Reis Serra CH, Koono EE, Andrade SS, Porta V. Determination of lamivudine in human plasma by HPLC and its use in bioequivalence studies. *Int J Pharm*. 2005;297(1-2):73-9.
44. Kvale D, Kran AM, Sommerfelt MA, Nyhus J, Baksaas I, Bruun JN et al. Divergent *in vitro* and *in vivo* correlates of HIV-specific T-cell responses during onset of HIV viraemia. *AIDS*. 2005;19(6):563-7.
45. Laurentino RV, Lopes IG, Azevedo VN, Machado LF, Moreira MR, Lobato L et al. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus co-infecting human immunodeficiency virus 1 infected patients in the Amazon region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(4):371-6.
46. Laurito TL, Santagada V, Caliendo G, Oliveira CH, Barrientos-Astigarraga RE, De Nucci G. Nevirapine quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry. Application to bioequivalence study. *J Mass Spectrom*. 2002;37(4):434-41.
47. Lignani L Jr, Oliveira EI, Carneiro M, Greco M, Andrade J, Antunes CM et al. Sexually transmitted diseases in homosexual and bisexual males from a cohort of human immunodeficiency virus negative volunteers (Project Horizonte), Belo Horizonte, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2000;95(6):783-5.
48. Machado DM, Fernandes SC, Succi RC, Freire WS, Pannuti CS, Gouveia AB et al. Análise da protease e transcriptase reversa do HIV-1 em crianças com falha terapêutica em uso de terapia anti-retroviral altamente eficaz (HAART). *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2005;47(1):1-5.
49. Machado ES, Lambert JS, Afonso AO, Cunha SM, Oliveira RH, Tanuri A et al. Alternative, age- and viral load-related routes of nelfinavir resistance in human immunodeficiency virus type 1-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):1057-9.
50. Malavazi I, Abrao EP, Mikawa AY, Landgraf VO, da Costa PI. Abnormalities in apolipoprotein and lipid levels in an HIV-infected Brazilian population under different treatment profiles: the relevance of apolipoprotein E genotypes and immunological status. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(5):525-32.
51. Malta M, Petersen ML, Clair S, Freitas F, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy: a qualitative study with physicians from Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(5):1424-32.
52. Marins JR, Barros MB, Machado H, Chen S, Jamal LF, Hearst N. Characteristics and survival of AIDS patients with hepatitis C: the Brazilian National Cohort of 1995-1996. *AIDS*. 2005;19 Suppl 4:27-30.
53. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 2003;17(11):1675-82.

54. Massad E, Coutinho FAB, Burattini MN, Lopez LF, Struchiner CJ. Modeling the impact of imperfect HIV vaccines on the incidence of the infection. *Math Comput Model.* 2001;34(3-4):345-51.
55. Massad E, Coutinho FA, Burattini MN, Lopez LF, Struchiner CJ. The impact of imperfect vaccines on the evolution of HIV virulence. *Med Hypotheses.* 2006;66(5):907-11.
56. Modi WS, Goedert JJ, Strathdee S, Buchbinder S, Detels R, Donfield S et al. MCP-1-MCP-3-Eotaxin gene cluster influences HIV-1 transmission. *AIDS.* 2003;17(16):2357-65.
57. Nemes MI, Carvalho HB, Souza MF. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS.* 2004;18 Suppl 3:15-20.
58. Pecanha EP, Figueiredo LJ, Brindeiro RM, Tanuri A, Calazans AR, Antunes OA. Synthesis and anti-HIV activity of new C2 symmetric derivatives designed as HIV-1 protease inhibitors. *Farmaco.* 2003;58(2):149-57.
59. Pereira HS, Leão-Ferreira LR, Moussatche N, Teixeira VL, Cavalcanti DN, Costa LJ et al. Antiviral activity of diterpenes isolated from the Brazilian marine alga *Dictyota menstrualis* against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Antiviral Res.* 2004;64(1):69-76.
60. Perisse AR, Schechter M, Moreira RI, do Lago RF, Santoro-Lopes G, Harrison LH. Willingness to participate in HIV vaccine trials among men who have sex with men in Rio de Janeiro, Brazil. Projeto Praca Onze Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25(5):459-63.
61. Pinheiro CA, de-Carvalho-Leite JC, Drachler ML, Silveira VL. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients: a cross-sectional study in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(10):1173-81.
62. Pires IL, Soares MA, Speranza FA, Ishii SK, Vieira MC, Gouvea MI et al. Prevalence of human immunodeficiency virus drug resistance mutations and subtypes in drug-naive, infected individuals in the army health service of Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol.* 2004;42(1):426-30.
63. Remien RH, Bastos FI, Berkman A, Terto V Jr, Raxach JC, Parker RG. Universal access to antiretroviral therapy may be the best approach to 'Do no harm' in developing countries: the Brazilian experience. *AIDS.* 2003;17(5):786-7.
64. Renjufi B, Gilbert P, Chaplin B, Msamanga G, Mwakagile D, Fawzi W, et al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *AIDS.* 2004;18(12):1629-36.
65. Salemi M, de Oliveira T, Soares MA, Pybus O, Dumans AT, Vandamme AM et al. Different epidemic potentials of the HIV-1B and C subtypes. *J Mol Evol.* 2005;60(5):598-605.
66. Santos CP, Felipe YX, Braga PE, Ramos D, Lima RO, Segurado AC. Self-perception of body changes in persons living with HIV/AIDS: prevalence and associated factors. *AIDS.* 2005;19 Suppl 4:14-21.
67. Saraceni V, da Cruz MM, Lauria L de M, Durovni B. Trends and characteristics of AIDS mortality in the Rio de Janeiro city after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis.* 2005;9(3):209-15.
68. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH et al. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to post-exposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(5):519-25.
69. Silva EM, Cirne-Santos CC, Frugulhetti IC, Galvão-Castro B, Saraiva EM, Kuehne ME et al. Anti-HIV-1 activity of the *Iboga* alkaloid congener 18-methoxycoronaridine. *Planta Med.* 2004;70(9):808-12.
70. Silveira MP, Draschler Mde L, Leite JC, Pinheiro CA, da Silveira VL. Predictors of undetectable plasma viral load in HIV-positive adults receiving antiretroviral therapy in Southern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2002;6(4):164-71.
71. Soares EA, Martinez AM, Souza TM, Santos AF, Hora VD, Silveira J, Bastos FI, Tanuri A, Soares MA. HIV-1 subtype C dissemination in southern Brazil. *AIDS.* 2005;19 Suppl 4:81-6.
72. Soares MA, Brindeiro RM, Tanuri A. Primary HIV-1 drug resistance in Brazil. *AIDS.* 2004;18 Suppl 3:9-13.
73. Soares MA, De Oliveira T, Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, Brigido L et al. A specific subtype C of human immunodeficiency virus type 1 circulates in Brazil. *AIDS.* 2003;17(1):11-21.
74. Souza CT, Bastos FI, Lowndes CM, Szwarcwald CL, dos Santos EM, Castilho EA et al. Perception of vulnerability to HIV infection in a cohort of homosexual/bisexual men in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Care.* 1999;11(5):567-79.
75. Souza CT, Diaz T, Suttmoller F, Bastos FI. The association of socioeconomic status and use of crack/cocaine with unprotected anal sex in a cohort of men who have sex with men in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29(1):95-100.
76. Souza CT, Lowndes CM, Szwarcwald CL, Suttmoller F, Bastos FI. Willingness to participate in HIV vaccine trials among a sample of men who have sex with men, with and without a history of commercial sex, Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Care.* 2003;15(4):539-48.
77. Souza Junior PR, Szwarcwald CL, Barbosa Junior A, Carvalho MF, Castilho EA. Infecção pelo HIV durante a gestação: Estudo-Sentinela Parturiente, Brasil, 2002. *Rev Saúde Pública.* 2004;38(6):764-72.
78. Stewart JM, Ferreira SH, Greene LJ. Bradykinin potentiating peptide PCA-Lys-Trp-Ala-Pro. An inhibitor of the pulmonary inactivation of bradykinin and conversion of angiotensin I to II. *Biochem Pharmacol.* 1971;20(7):1557-67.

79. Suttmoller F, Penna TL, de Souza CT, Lambert J, Oswaldo Cruz Foundation STD/HIV Prevention Group. Human immunodeficiency virus incidence and risk behavior in the 'Projeto Rio': results of the first 5 years of the Rio de Janeiro open cohort of homosexual and bisexual men, 1994-98. *Int J Infect Dis.* 2002;6(4):259-65.
80. Szwarcwald CL, Castilho EA. Estimativa do número de pessoas de 15 a 49 anos infectadas pelo HIV, Brasil, 1998. *Cad Saúde Pública.* 2000;16 Suppl 1:135-41.
81. Szwarcwald CL, Castilho EA, Barbosa A Jr, Gomes MR, Costa EA, Maletta BV et al. Comportamento de risco dos conscritos do Exército Brasileiro, 1998: uma apreciação da infecção pelo HIV segundo diferenças sócio-econômicas. *Cad Saúde Pública.* 2000;16 Suppl 1:113-28.
82. Szwarcwald CL, Barbosa-Junior A, Pascom AR, de Souza-Junior PR. Knowledge, practices and behaviours related to HIV transmission among the Brazilian population in the 15-54 years age group, 2004. *AIDS.* 2005;19 Suppl 4:S51-8.
83. Szwarcwald CL, de Carvalho MF, Barbosa Junior A, Barreira D, Speranza FA, Castilho EA. Temporal trends of HIV-related risk behavior among Brazilian military conscripts, 1997-2002. *Clinics.* 2005;60(5):367-74.
84. Tanuri A, Caridea E, Dantas MC, Morgado MG, Mello DL, Borges S, et al. Prevalence of mutations related to HIV-1 antiretroviral resistance in Brazilian patients failing HAART. *J Clin Virol.* 2002;25(1):39-46.
85. Teixeira PR, Vitoria MA, Barcarolo J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *AIDS.* 2004;18 Suppl 3:S5-7.
86. Tostes MA, Chalub M, Botega NJ. The quality of life of HIV-infected women is associated with psychiatric morbidity. *AIDS Care.* 2004;16(2):177-86.
87. Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RK, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(3):324-8.
88. van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, Wilkins E, Lazanas MK, Lange JM et al. The effect of baseline CD4-cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS.* 2005;19(5):463-71.
89. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med.* 2004;1(1):e19.
90. Velarde-Dunois KG, Guimaraes ML, La Fuente C, Andrade R, Arevalo R, Pantoja S et al. Molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1-infected individuals from Bolivia reveals the presence of two distinct genetic subtypes B and F. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2000;16(17):1921-6.
91. Velasque LS, Estrela R de C, Suarez-Kurtz G, Struchiner CJ. Estimating the genetic component (RGC) in pharmacokinetic variability of the antiretroviral didanosine among healthy Brazilians. *AIDS.* 2005;19 Suppl 4:76-80.
92. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, Smaill F, Soto-Ramirez L, Carosi G et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naive adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin.* 2004;20(7):1103-14.
93. Weiser SD, Guzman D, Riley ED, Clark R, Bangsberg DR. Higher rates of viral suppression with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to single protease inhibitors are not explained by better adherence. *HIV Clin Trials.* 2004;5(5):278-87.
94. WHOQOL HIV Group. WHOQOL-HIV for quality of life assessment among people living with HIV and AIDS: results from the field test. *AIDS Care.* 2004;16(7):882-9.