

## Artigo Original

MAIOR SOBREVIDA EM PACIENTES COM MARCADORES IMUNOGENÉTICOS DE RÁPIDA PROGRESSÃO PARA A AIDS: SUBSÍDIOS PARA A ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM<sup>1</sup>

Ana Paula M. Fernandes<sup>2</sup>  
Maria Alice G. Gonçalves<sup>3</sup>  
Alcyone A. Machado<sup>4</sup>  
Miyeko Hayashida<sup>5</sup>  
Elucir Gir<sup>6</sup>  
Eduardo A. Donadi<sup>1</sup>  
Maria de Lourdes V. Rodrigues<sup>4</sup>

Fernandes APM, Gonçalves MAG, Machado AA, Hayashida M, Gir E, Donadi EA, et al. Maior sobrevida em pacientes com marcadores imunogenéticos de rápida progressão para a AIDS: subsídios para a assistência de enfermagem. Rev Latino-am Enfermagem 2005 março-abril; 13(2):229-34.

*Com enfoque em subsídios para o aperfeiçoamento de programas de enfermagem, direcionados a pacientes com aids, o presente estudo foi realizado com o objetivo de verificar a influência do comportamento sexual na sobrevida de pacientes com aids, portadores de genes associados à rápida progressão da doença. Foram entrevistados 27 pacientes com aids, geneticamente predispostos à rápida progressão da doença. As tipificações dos genes foram realizadas pela reação em cadeia da polimerase. Os resultados sugerem que, apesar da presença de fatores imunogenéticos, associados à predisposição individual para rápida evolução da doença, as mudanças do comportamento sexual, com adoção de práticas de sexo seguro, junto ao uso da terapia anti-retroviral, podem estar relacionadas com maior sobrevida. O aconselhamento, a detecção de atitudes de risco e a educação para saúde, enfocando o comportamento positivo de saúde, são ferramentas que a enfermagem deve utilizar a portadores do HIV, visando à melhor qualidade de vida e maior sobrevida desses indivíduos, mesmo naqueles geneticamente predispostos à rápida progressão da doença.*

**DESCRITORES:** HIV; comportamento; sobrevivência; sobreviventes de longo prazo à aids; enfermagem

## GREATER SURVIVAL AMONG PATIENTS WITH IMMUNOGENETIC MARKERS OF RAPID PROGRESSION TO AIDS: SUBSIDIES FOR NURSING CARE

*This study sought subsidies for improving nursing care programs for AIDS patients and aimed to verify the influence of changes in sexual behavior, including the adoption of safe sex practices, associated with the survival of AIDS patients with immunogenetic markers of rapid disease progression. 27 AIDS patients were interviewed, with genetic predisposition to rapid progression to AIDS. Genes were typified through the polymerase chain reaction. In spite of the presence of immunogenetic factors, associated with individual predisposition to a rapid evolution of the disease, changes in sexual behavior, including safe sex practices and antiretroviral therapy, may be related to greater survival. This suggests that counseling, detection of risk attitudes and health education, focusing on positive health behavior, are tools nursing must use with HIV-positive patients, with a view to better quality of life and greater survival among these individuals, even among those with genetic predisposition to rapid disease progression.*

**DESCRIPTORS:** HIV; behavior; long-term HIV/AIDS survival; nursing

## MAYOR SUPERVIVENCIA EN PACIENTES PRESENTANDO MARCADORES INMUNOGENÉTICOS DE RÁPIDA PROGRESIÓN PARA EL SIDA: APOYO PARA LA ATENCIÓN DE ENFERMERÍA

*Los autores buscan apoyo para el perfeccionamiento de programas de enfermería, orientados a pacientes con SIDA. La finalidad de este estudio fue la de verificar la influencia del comportamiento sexual en la supervivencia de pacientes con SIDA, portadores de genes asociados a la rápida progresión de la enfermedad. Fueron estudiados 27 pacientes con SIDA. Las tipificaciones de genes fueron realizadas por la reacción en cadena de la polimerasa. No obstante la presencia de factores inmunogenéticos, asociados a la predisposición individual a la rápida evolución de la enfermedad, cambios en el comportamiento sexual, con prácticas sexuales seguras y el uso de terapia antiretroviral, pueden estar relacionados con mayor supervivencia. La orientación, la detección de actitudes de riesgo y la educación de salud con enfoque en el comportamiento positivo de salud son herramientas que la enfermería debe utilizar con portadores del VIH, buscando la mejor calidad de vida y mayor supervivencia de esos individuos, incluso en aquellos que tienen predisposición genética a la rápida progresión de la enfermedad.*

**DESCRIPTORES:** VIH; conducta; supervivencia a largo plazo con el VIH/SIDA; enfermería

<sup>1</sup> Trabalho subvencionado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (350541/1994-9); <sup>2</sup> Professor Doutor da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o desenvolvimento da pesquisa em enfermagem, e-mail: anapaula@eerp.usp.br; <sup>3</sup> Pós-Doutoranda da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; <sup>4</sup> Professor Associado da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; <sup>5</sup> Enfermeira Doutora, Especialista em Laboratório; <sup>6</sup> Professor Associado. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o desenvolvimento da pesquisa em enfermagem

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) é a mais grave manifestação do espectro clínico de doenças, seguindo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A aids é caracterizada pela progressão para graves infecções oportunistas e neoplasias resultantes da progressiva imunossupressão induzida pelo HIV<sup>(1)</sup>.

Em indivíduos infectados pelo HIV, o padrão de temporalidade de progressão para a aids é altamente variável. Assim, a maioria dos indivíduos desenvolve aids em 10 anos após a infecção pelo HIV, entretanto, cerca de 1-5% de indivíduos que permanecem relativamente saudáveis e assintomáticos por longos períodos, acima de 10 anos, são considerados não progressores ou lentos progressores, apresentando níveis normais para contagem de células CD4<sup>+</sup>, mesmo não recebendo tratamento anti-retroviral. Por outro lado, indivíduos que desenvolvem aids nos primeiros 2-3 anos são considerados rápidos progressores<sup>(2)</sup>.

Fatores que influenciam a progressão da doença e o tempo de vida, em indivíduos infectados pelo HIV, têm sido descritos. Atualmente, inúmeros progressos na determinação de fatores imunogenéticos, que influenciam a progressão da doença, oferecem novos conhecimentos acerca da interação vírus-hospedeiro<sup>(3)</sup>. Dentre esses, os fatores imunogenéticos, como os alelos de histocompatibilidade (HLA), foram associados com o desencadeamento de diferentes padrões de temporalidade na progressão para a aids. Dois haplotipos (HLA-A1-Cw7-B8-DR3-DQ2 e HLA-A11-Cw4-B35-DR1-DQ1) foram descritos nos casos de rápida progressão da doença<sup>(4)</sup> e mostram-se associados ao declínio do número de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e ao aumento da carga viral.

Ampliando as análises dos marcadores HLA, associados com a rápida progressão para a aids, recentemente, verificamos uma associação significativa desses marcadores com o desenvolvimento de retinite por citomegalovírus (CMV-R); importante doença oportunista que acomete pacientes com aids em fase avançada, sendo que 75% dos pacientes com CMV-R apresentavam alelos HLA associados com a rápida progressão para a aids, com predominância dos grupos de alelos HLA-B35 e -DQ2<sup>(5)</sup>.

No Brasil, o tempo médio de sobrevida de pacientes após o diagnóstico de aids tem sofrido alterações. Estudos revelam que, na década de 80 e início dos anos 90, a média de sobrevida desses pacientes foi de cinco meses<sup>(6)</sup>. Em pacientes diagnosticados em 1995 e em 1996, a média de sobrevida aumentou para 18 e para 58 meses, respectivamente<sup>(7)</sup>. Finalmente, em 2002, foi descrita uma média de sete anos na sobrevida desses indivíduos<sup>(8)</sup>.

Dessa maneira, o prolongamento na sobrevida de pacientes com aids vem crescendo. Vários fatores, como o aprimoramento de

serviços e diagnósticos precoces, além da introdução da terapia anti-retroviral de alta potência, podem estar envolvidos<sup>(8)</sup>.

Outros fatores também se mostram importantes na determinação da temporalidade de progressão da doença e sobrevida em pacientes com aids, tais como os relacionados ao comportamento sexual, como atitudes, percepções e crenças do paciente perante sua condição. Posto isso, neste estudo, analisamos a influência do comportamento sexual, antes e após o diagnóstico da infecção pelo HIV, na sobrevida de pacientes com aids, portadores de alelos HLA associados à rápida progressão da doença.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Seleção de pacientes

O presente estudo foi extraído de uma base de dados, coletados no período de 1997 a 1999, formada por dois grupos de pacientes e constituída para a realização de tese de livre docência<sup>(9)</sup>. Essa pesquisa do tipo caso-controle, determinou as frequências dos antígenos e alelos de histocompatibilidade (HLA) de classe I e II em pacientes com aids e retinite por citomegalovírus (grupo I) e em pacientes com aids sem retinite por citomegalovírus (grupo II) e, ainda, identificou os antígenos HLA, de classe I e II que, pela força de associação, podem ser considerados marcadores imunogenéticos para a retinite por citomegalovírus, ou, ainda, para diferentes padrões de temporalidade de progressão para a aids, a partir da infecção pelo HIV.

Os pacientes do grupo I (n=44) foram selecionados por busca ativa durante atendimento no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), e os pacientes do grupo II (n=80) foram selecionados entre aqueles com retorno agendado no Ambulatório da Unidade Especial de Tratamento em Doenças Infecciosas do HCFMRP-USP, tornando-se por base os critérios de inclusão estabelecidos no estudo acima referido<sup>(9)</sup>.

A doença (aids) foi diagnosticada segundo critérios vigentes na ocasião<sup>(10)</sup>, e os pacientes foram submetidos a um exame oftalmológico (oftalmoscopia binocular indireta) e coleta de sangue periférico para tipificação dos alelos HLA.

As tipificações dos grupos de alelos HLA-DRB1, -DQB1 foram realizadas por intermédio da hibridação de DNA, amplificado pela reação em cadeia da polimerase, com iniciadores de sequência específicos, utilizando-se kits comerciais (Ruprecht-Karls-Universitat, Heidelberg, Germany, ou One Lambda, Canoga Park, CA), conforme previamente descrito<sup>(11)</sup>. As tipificações dos alelos HLA, de classe I, foram realizadas

pela reação de microlinfocitotoxicidade, utilizando células linfomononucleares do sangue periférico<sup>(12)</sup>.

Para compor o presente estudo, foram selecionados apenas aqueles pacientes que apresentavam os alelos HLA associados à rápida progressão para a aids, ou seja, HLA-A1-Cw7-B8-DR3-DQ2 e HLA-A11-Cw4-B35-DR1-DQ1, e em condições mentais para serem submetidos a uma entrevista.

Assim, do total de 124 pacientes, que haviam sido submetidos à tipificação para os alelos HLA, 70 (56,5%) apresentavam alelos associados com a rápida progressão da doença.

Em consulta aos prontuários dos 70 pacientes selecionados, identificou-se que 30 pacientes haviam morrido e que 13 apresentavam restrições para a entrevista, decorrentes de alterações psiquiátricas, registradas nos prontuários. Assim, a amostra de pacientes para a realização deste estudo foi composta por 27 pacientes.

As entrevistas foram realizadas após a obtenção do consentimento livre e esclarecido, em uma das salas do serviço de saúde, descrito anteriormente, no período anterior à consulta médica, previamente agendada.

#### Instrumento e obtenção dos dados

Os dados foram obtidos por meio de entrevistas guiadas por um questionário estruturado, abordando perguntas relacionadas às atividades sexuais, como frequência das relações sexuais, tipo de prática sexual, número de parceiros sexuais e uso de preservativos; além de dados demográficos, como gênero, idade, estado civil e tempo de diagnóstico.

#### Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, local onde foi realizado o estudo, sob o processo de número 7679/2001. Participaram apenas aqueles pacientes que concordaram com o estudo, após serem informados dos objetivos da pesquisa, com a garantia de anonimato, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

## RESULTADOS

#### Caracterização dos pacientes

Foram entrevistados 27 pacientes, com predomínio do sexo masculino (55,6%), da cor branca (77,8%), solteiros (37,1%), com

idade variando entre 35 e 39 anos (40,7%) e tempo de diagnóstico acima de seis anos (51,8%).

#### Uso de anti-retroviral

Uso de terapêutica anti-retroviral, altamente efetiva, foi relatado pela maioria dos pacientes entrevistados 24/27 (88,9%). Da mesma maneira, a maioria dos pacientes que já haviam morrido (20/30 pacientes) e dos que apresentavam restrições à entrevista (8/13 pacientes), também haviam feito o uso da terapêutica anti-retroviral altamente efetiva, conforme descrição do prontuário médico.

Ao avaliar o uso da terapêutica anti-retroviral, entre os pacientes portadores de alelos de rápida progressão da doença (70 pacientes), os pacientes entrevistados, ou seja, os sobreviventes, apresentaram o uso da terapêutica significativamente maior quando comparados aos pacientes que já haviam morrido ( $p=0,04$ ).

#### Características da infecção pelo HIV

##### Tempo de diagnóstico

Dos 27 pacientes incluídos neste estudo, 13/27 (48,2%) possuíam o diagnóstico de aids entre 2-5 anos; 8/27 (29,6%), entre 6-9 anos, e 6/27 (22,2%), há mais de 10 anos.

##### Categoria de exposição

A principal categoria de exposição foi a sexual, referida por 18/27 pacientes (66,7%), sendo que 6/27 (33,3%) pacientes indicaram os seus cônjuges como agentes transmissores, e 5/27 (27,8%) pacientes adquiriram o vírus em relacionamentos sexuais casuais.

##### Comportamento sexual antes e após o diagnóstico da infecção pelo HIV

As principais características do comportamento sexual, no que diz respeito ao número de parceiros sexuais, tipo de relação sexual praticada, frequência e indicação para o uso de condom, e, ainda, orientação sexual antes e após a ocorrência da infecção pelo HIV-1, estão apresentadas na Tabela 1.

##### Número de parceiros sexuais

Antes do diagnóstico, 13/27 (48,1%) pacientes tiveram mais do que quatro parceiros sexuais e, por outro lado, após o diagnóstico, houve uma redução significativa, sendo que nenhum paciente manteve esse número de parceiros ( $p=0,0001$ ). Somando-se a isso, 14/27

(51,9%) pacientes relataram possuir apenas um parceiro sexual ( $p=0,02$ ), e 12/27 (44,4%) pacientes referiram nenhum parceiro sexual, após o diagnóstico ( $p=0,0001$ ).

Frequência da atividade sexual

A frequência das atividades sexuais também sofreu alteração; 22/27 (81,5%) pacientes apresentaram redução na frequência das relações sexuais após o diagnóstico ( $p=0,0001$ ), sendo que 5/27 (18,5%) pacientes referiram abstinência sexual após o diagnóstico ( $p=0,05$ ). Ainda em relação à frequência da atividade sexual, 10/27 (37%) pacientes relataram apresentar a última relação sexual há mais de seis meses ( $p=0,001$ ), e 7/27 (25,9%) pacientes não tiveram relação sexual no último mês.

Tipo de prática sexual

Nos relatos, 10/27 (37%) pacientes referiram praticar sexo anal antes do diagnóstico e após o diagnóstico, houve redução para 3/27 (11,1%) pacientes que relataram praticar o sexo anal ( $p=0,05$ ).

Utilização de preservativos

Houve redução significativa do número de pacientes que referiram nunca utilizar preservativos durante as atividades sexuais, após o diagnóstico da infecção pelo HIV ( $p=0,0008$ ). Após o diagnóstico da sorologia positiva para a infecção pelo HIV, houve um aumento do número de pacientes que relataram usar o preservativo nas relações vaginais ( $p=0,05$ ). Os dados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características do comportamento sexual, antes e após do diagnóstico de infecção pelo HIV-1, de indivíduos com aids, portadores de alelos HLA associados com a rápida progressão para a doença

CARACTERÍSTICAS DO COMPORTAMENTO SEXUAL	ANTES DA INFECÇÃO (n=27)		APÓS A INFECÇÃO (n=27)	
	Nº	%	Nº	%
Nº de parceiros (as)				
Nenhum	-	-	12	44,4
Um	05	18,6	14	51,9
Dois a três	09	33,3	01	3,7
Mais de quatro	13	48,1	0	0
Tipo de relação sexual				
Nenhum	-	-	05	18,5
Vaginal	17	63	19	70,4
Anal	10	37	03	11,1
Uso de preservativo				
Nunca	18	66,7	05	18,5
Às vezes	06	22,2	03	11,1
Sempre	03	11,1	17	63,0
Não teve relação	-	-	02	7,4
Tipo de relação com uso de preservativo				
Nenhum	18	66,7	05	18,5
Todos	01	3,7	04	14,8
Vaginal	07	25,9	15	55,6
Anal	01	3,7	01	3,7
Não teve relação	-	-	02	7,4
Orientação sexual				
Homossexual	01	3,7	02	7,4
Heterossexual	24	88,9	25	92,6
Bissexual	02	7,4	-	-

\* Teste exato de Fisher

DISCUSSÃO

Os mecanismos que governam a susceptibilidade frente aos diferentes padrões temporais de progressão para a aids permanecem obscuros. Alguns marcadores genéticos associados com o padrão de progressão para a aids, a partir da infecção pelo HIV, têm sido

identificados<sup>(2-3)</sup>. Dentre os marcadores genéticos, a região do Complexo Principal de Histocompatibilidade é a que apresenta mais forte associação com a progressão para a aids<sup>(1)</sup>, particularmente os haplotipos HLA-A1-Cw7-B8-DR3-DQ2 e HLA-A11-Cw4-B35-DR1-DQ1<sup>(4)</sup>.

Evidências têm aventado a hipótese de que, durante a indução da resposta imune, determinadas moléculas HLA apresentem os peptídeos virais de maneira mais apropriada que outras, produzindo uma resposta imunológica mais adequada contra o HIV. Assim, indivíduos portadores dessas moléculas apresentariam uma progressão mais lenta para a aids, ao passo que indivíduos portadores das moléculas HLA, que apresentam os peptídeos virais de maneira inadequada, não seriam capazes de estimular uma resposta imunológica apropriada e, em consequência, apresentariam a rápida progressão da doença. Um exemplo típico é o caso da molécula HLA-B35, que foi relacionada com a rápida progressão e com a apresentação deficiente de peptídeos do HIV aos linfócitos T CD8+ citotóxicos<sup>(13)</sup>.

Vários estudos têm revelado que o tempo médio de sobrevida de pacientes com aids tem aumentado, principalmente pela utilização da terapia anti-retroviral<sup>(8,14)</sup>. Na presente casuística, pouco mais de um terço (38,6%) dos portadores dos alelos HLA, associados à rápida progressão para a aids, estavam vivos e em condições cognitivas e mentais para participarem do estudo. Em média, os pacientes entrevistados possuíam seis anos após diagnóstico de aids (51,8%), sendo que a maioria (88,9%) fazia uso regular da terapia anti-retroviral e de quimioprofilaxia (37%) contra infecções oportunistas, capazes de reconstituir o sistema imunológico (aumento do número de linfócitos T-CD4+) e reduzir a carga viral, influenciando no tempo e na qualidade de vida dos pacientes com aids<sup>(15)</sup>. Ao avaliarmos o número de pacientes com aids, que utilizavam anti-retrovirais, a maioria dos pacientes entrevistados, assim como a maioria dos pacientes que já havia morrido, também utilizava a terapêutica anti-retroviral altamente efetiva, sugerindo que outros fatores também podem estar envolvidos na sobrevida dos pacientes entrevistados. Fatores potencialmente influenciadores observados em outros estudos, foram: nível cultural, gênero<sup>(16)</sup>, doenças oportunistas<sup>(17)</sup>. Além desses, fatores como a adoção de comportamento sexual, visando à redução de riscos parecem ser importantes.

Para medir a ocorrência dessas mudanças do comportamento sexual, exploramos as variáveis relacionadas ao uso de preservativos, número de parceiros e tipo de prática sexual antes e após o diagnóstico, respectivamente, sendo observados aumento significativo na utilização

de preservativos ( $p=0,0001$ ), redução do número de parceiros sexuais ( $p=0,0001$ ), redução da frequência da atividade sexual ( $p=0,0001$ ) e redução da prática de sexo anal ( $p=0,05$ ).

Nessa primeira exploração, de caráter mais descritivo, encontramos diversos fatores indicativos de mudanças do comportamento sexual, com adoção de práticas sexuais seguras. Na presente casuística, o número de parceiros, especialmente os casuais, estava reduzido após o diagnóstico, sendo que a maioria referiu possuir apenas um ou nenhum parceiro sexual. Somando-se a isso, observamos redução significativa na frequência das atividades sexuais após o diagnóstico ( $p=0,0001$ ). Aproximadamente um terço relatou a última relação sexual ter sido há mais de seis meses ( $p=0,001$ ), enquanto outros relataram abstinência sexual após o diagnóstico ( $p=0,05$ ).

Assim, mudanças do comportamento sexual, com adoção de práticas de sexo seguro, parecem, pelo menos em parte, estar relacionadas à redução de riscos à saúde e, juntamente com a utilização da terapia anti-retroviral, contribuem para a melhor qualidade de vida e sobrevida em pacientes com aids.

Os resultados deste estudo sugerem que ações de enfermagem baseadas no aconselhamento, na detecção de atitudes de risco e na educação para saúde, enfocando o comportamento positivo de saúde, são ferramentas que a enfermagem deve utilizar em portadores do HIV, visando à melhor qualidade de vida e maior sobrevida desses indivíduos, mesmo naqueles geneticamente predispostos à rápida progressão da doença.

## CONCLUSÃO

Mudanças no comportamento sexual, com adoção de práticas de sexo seguro, juntamente com a utilização da terapia anti-retroviral, parecem influenciar a sobrevida de pacientes com aids que possuem marcadores imunogenéticos associados à rápida progressão para a doença. Esses dados fornecem subsídios para o aperfeiçoamento de programas de assistência de enfermagem direcionados a pacientes portadores da infecção pelo HIV.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandes APM, Gonçalves MAG, Gir E, Donadi EA. Immunogenetic factors involved in the progression to aids. *J Bras Doenças Sex Transm* 2002; 14:36-8.
2. Carrington M, Nelson G, O'Brien SJ. Considering genetic profiles in functional studies of immune responsiveness to HIV-1. *Immunol Lett* 2001; 79:131-40.
3. Phair JP. Keynote address: variations in the natural history of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10:883-5.
4. Flores-Villanueva PO, Hendel H, Caillat-Zucman S, Rappaport J, Burgos-Tiburcio A, Bertin-Maghit S, et al. Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/susceptibility to AIDS disease development. *J Immunol* 2003; 170:1925-9.
5. Fernandes AP, Gonçalves MA, Zavanella RB, Figueiredo JF, Donadi EA, Rodrigues ML. HLA markers associated with progression to AIDS are also associated with susceptibility to cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2003; 17:2133-6.
6. 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; 6:483-7.

7. 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; 17:1675-82.
8. Gadelha AJ, Accacio N, Costa RL, Galhardo MC, Cotrim MR, de Souza RV, et al. Morbidity and survival in advanced AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44:179-86.
9. Rodrigues, MLV. Análise de antígenos e alelos de histocompatibilidade de classe I e II, em pacientes com aids e com aids e retinite por citomegalovírus. [tese]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP; 2000.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Revised classification system for HIV-1 infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 1993; 269:729-30.
11. Fernandes APM, Louzada-Junior P, Donadi, EA. HLA-DRB1, DQB1 and DQA1 allele profile in Brazilian patients presenting with type 1 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958:305-8.
12. Deghaide NHS, Dantas RO, Donadi EA. HLA class I and II profiles of patients presenting with Chaga's disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43:246-52.
13. Tomiyama H, Miwa K, Shiga H, Moore YI, Oka S, Iwamoto A, et al. Evidence of presentation of multiple HIV-1 cytotoxic T lymphocyte epitopes by HLA-B\*3501 molecules that are associated with the accelerated progression of AIDS. *J Immunol* 1997; 158:5026-34.
14. Casseb J, Fonseca LA, Veiga AP, de Almeida A, Bueno A, Ferez AC, et al. AIDS incidence and mortality in a hospital-based cohort of HIV-1-seropositive patients receiving highly active antiretroviral therapy in Sao Paulo, Brazil. *AIDS Patient Care STDS* 2003; 17(9):447-52.
15. Van Sighem AI, van de Wiel MA, Ghani AC, Jambroes M, Reiss P, Gyssens IC, et al. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:2227-36.
16. Santoro-Lopes G, Harrison LH, Moulton LH, Lima LA, de Pinho AM, Hofer C, et al. Gender and survival after AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *J AIDS Hum Retrov* 1998; 19:403-7.
17. Erice A, Tierney C, Hirsch M, Caliendo AM, Weinberg A, Kendall MA, et al. AIDS Clinical Trials Group Protocol 360 Study Team. Cytomegalovirus (CMV) and human immunodeficiency virus (HIV) burden, CMV end-organ disease, and survival in subjects with advanced HIV infection (AIDS Clinical Trials Group Protocol 360). *Clin Infect Dis* 2003; 37:567-78.