

# Um modelo estruturado por idade para o impacto potencial do amplo acesso aos anti-retrovirais na epidemia de HIV na África do Sul

Bull. Math. Biol. 72 (2010) 2180 – 2198

[hal: 01349881](https://doi.org/10.1007/s11538-010-9488-1)

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, França  
nicolas.bacaer@ird.fr

Carel Pretorius

SACEMA, Centro de Excelência em Análise e Modelagem Epidemiológica DST / NRF  
Universidade de Stellenbosch, África do Sul

Bertran Avert

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Universidade de Versalhes, INSERM U687, Paris, França

## resumo

Granich et al. [Lancet 373 (2009) 48]–57] sugeriu recentemente, com um modelo matemático simples, que um teste anual de HIV, com todos os indivíduos HIV positivos detectados imediatamente tratados com anti-retrovirais, poderia levar ao declínio da epidemia a longo prazo na África do Sul. Poderia salvar milhões de vidas em alguns anos. O modelo sugeriu, no entanto, que esse declínio não poderia ser alcançado com testes menos frequentes. Muitos observadores apontaram que um teste anual é muito difícil na prática. No entanto, ensaios em pequena escala estão em preparação. Neste artigo, usamos um modelo estruturado por idade mais realista. O modelo sugere que os altos níveis recentemente relatados de uso de preservativos já podem levar a um declínio a longo prazo do HIV na África do Sul. O modelo também sugere que os ensaios que testam 20% da população, por exemplo, a cada ano também seriam interessantes. Eles teriam benefícios semelhantes, embora menores, em termos de mortalidade e incidência reduzidas. Seriam muito mais fáceis de generalizar para populações maiores; eles não levariam à persistência a longo prazo do HIV.

Finalmente, nossas simulações sugerem que a distribuição etária da incidência mudou consideravelmente nos últimos vinte anos na África do Sul. Isso põe em dúvida uma hipótese atualmente usada pelo EPP / Spectrum, o software que o UNAIDS utiliza para suas estimativas.

## 1. Introdução

Atualmente, existem mais de 5 milhões de pessoas soropositivas somente na África do Sul [10, p. 35] Mais de 300.000 pessoas morrem todos os anos por causa da AIDS [10, p. 35] apesar do programa anti-retroviral, que oferece tratamento para pessoas cujo status de HIV foi detectado e cuja contagem de CD4 é menor que 200. As recomendações de tratamento na África do Sul provavelmente elevarão esse limite para 350. Mas o problema permanece: muitas pessoas com HIV ignoram seu status e vão ao hospital em um estágio muito tardio da infecção, quando a contagem de CD4 já está bem abaixo de 350 ou 200.

O trabalho de modelagem [14] sugere que um teste anual de HIV, com todos os pacientes detectados imediatamente tratados com anti-retrovirais, independentemente da contagem de CD4, pode levar a um declínio a longo prazo da epidemia de HIV. Isso salvaria milhões de vidas. O modelo também sugere que uma frequência mais baixa de testes seria insuficiente para esse declínio, mas ainda poderia salvar um número considerável de vidas. A estrutura e suposições do modelo usado em [14] eram relativamente simples e um pouco otimistas. No entanto, os resultados foram surpreendentes o suficiente para que vários especialistas começaram a considerar os anti-retrovirais não apenas como um tratamento, mas também como um possível método de prevenção,

Em 2009, a Organização Mundial da Saúde convocou várias reuniões para entender melhor os custos e benefícios da estratégia proposta por [14]. Os anti-retrovirais (incluindo monitoramento médico) custam várias centenas de dólares anualmente por paciente [14]. Mesmo que a nova estratégia de "testar e tratar" pudesse salvar milhões de vidas, custaria vários bilhões de dólares por ano por pelo menos uma década ou duas após a sua implantação. A modelagem pode ajudar as agências de financiamento a decidir se vale a pena tentar um projeto tão caro.

Neste artigo, usamos um modelo estruturado por idade para estudar a estratégia de "testar e tratar" de [14]. Consideramos uma comunidade hipotética média em que a pirâmide etária, as estatísticas de prevalência e mortalidade por HIV são iguais às da África do Sul em nível nacional. O modelo também inclui uma variável para o tempo desde a infecção pelo HIV e vários parâmetros que levam em consideração o histórico de intervenções contra o HIV. Obviamente, a questão de quais detalhes devem ser incluídos no modelo é controversa. Não há consenso sobre por que a epidemia se espalhou tão rapidamente na África do Sul, quando comparada à África Central ou à África Ocidental.

De acordo com [16], a grande população de homens migrantes que trabalham nas minas, bem como os trabalhadores sexuais associados, foi um fator-chave. Se fosse esse o caso, isso exigiria, em princípio, um modelo diferente do nosso, com vários grupos em risco. No entanto, tomaremos uma prevalência inicial relativamente alta do HIV, dizendo que é o resultado de uma epidemia inicial entre profissionais do sexo e seus clientes. Outros autores insistem no baixo nível de circuncisão entre os homens [28] ou no fato de que a idade do primeiro casamento é relativamente tarde [4]. Esses fatores são levados em consideração implicitamente apenas pelas probabilidades de transmissão do HIV e pela taxa de rotação específica por idade dos parceiros sexuais.

Já existe um grande número de modelos estruturados por idade para o HIV, veja por exemplo [2, 17, 18, 23]. Nosso objetivo é tentar desenvolver o modelo estruturado por idade mais simples que possa ser ajustado aos dados de idade da prevalência e mortalidade por HIV na África do Sul, incluindo a pesquisa populacional de 2008 [21] O resultado é, portanto, de complexidade intermediária: com anti-retrovirais diferentes dos primeiros modelos [2], mas sem os grupos de risco de [17] e sem os pares de pares de [18], com hipóteses mecanicistas para a incidência diferente de [23]. Um dos principais desafios para o nosso modelo é reproduzir o rápido crescimento da epidemia no início dos anos 90 e a recente estabilização no nível observado na África do Sul.

A seção 2 descreve os parâmetros do nosso modelo. As equações são dadas no apêndice. A seção 3 mostra como nosso modelo se ajusta aos dados históricos. Também mostra projeções para os próximos dez anos em três cenários: continuação do atual programa antirretroviral, uma estratégia moderada de "testar e tratar" com 20% da população testada a cada ano e uma estratégia intensiva de "testar e tratar" quase como em [14], mas com 50% da população testada a cada ano. Os resultados sugerem que, se o alto nível de uso de preservativo relatado recentemente não estiver muito longe da realidade e continuar, todos os cenários levarão a um declínio a longo prazo do HIV. Mas, como mostrado na seção 4, uma estratégia adicional de "testar e tratar" pode salvar um número considerável de vidas na próxima década, esse número aumentando com a frequência dos testes. Portanto, um teste anual, conforme exigido por [14], pode não ser tão crítico para o sucesso de testes futuros.

Nosso modelo também sugere que a distribuição etária da incidência variou consideravelmente na última década na África do Sul, provavelmente porque o uso de preservativos aumentou muito mais rapidamente entre adultos jovens do que entre outros grupos. Isso lança dúvidas sobre o método usado pelo software EPP / Spectrum para calcular a incidência de HIV específica por idade. EPP / Spectrum é um software usado pelo UNAIDS para suas estimativas.

## 2. O modelo

As equações do nosso modelo e um resumo dos valores dos parâmetros podem ser encontrados no apêndice. Nosso programa de computador está disponível em [www.ummiscio.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sci](http://www.ummiscio.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sci) e é executado com o Scilab (<http://www.scilab.org>), software livre muito semelhante ao MatLab.

## 2.1 Demografia

O modelo inclui pessoas entre 0 e 100 anos de idade. As simulações começaram em 1986 (consulte a seção 2.4 abaixo para obter uma explicação dessa escolha). Imaginamos uma comunidade que tenha a mesma estrutura etária de toda a África do Sul. A base de dados internacional do United States Census Bureau [26] é usada para isso (Figura 1a). Como [26] fornece a população em grupos de 5 anos de idade, as idades foram distribuídas em cada grupo para obter uma pirâmide etária suave. A pirâmide etária é redimensionada para ter 20 nascimentos masculinos e 20 femininos em 1986. Portanto, a comunidade contém aproximadamente 1400 pessoas.

Desde que a simulação começou com uma pessoa infectada em 1986 (consulte a seção 2.4), isso significa que a prevalência inicial de HIV entre adultos é de cerca de 1/1000. Se o tempo de duplicação for de um ano, a prevalência do HIV poderá atingir um por cento em quatro anos. Se considerarmos uma comunidade maior, digamos 100.000 pessoas, com apenas uma pessoa infectada inicialmente, levaria dez anos para que a prevalência atingisse o mesmo nível. No entanto, a prevalência foi muito baixa em 1986 e já relativamente alta em 1991 (ver seção 3). Em outras palavras, imaginamos que a epidemia teve duas fases:

- um processo de percolação muito rápido envolvendo profissionais do sexo em todo o país por volta de 1986, levando a uma prevalência da ordem de 1/1000 em muitas comunidades,
- uma epidemia generalizada após 1986.

Apenas modelamos essa segunda fase.

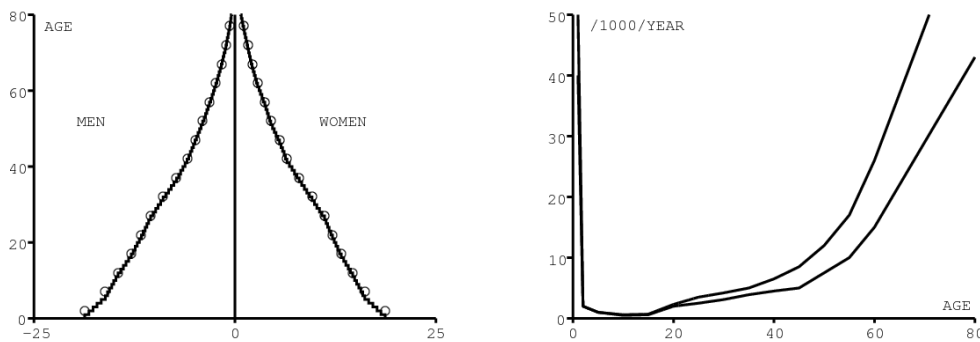


Figura 1. (a) Pirâmide etária em 1986. (b) Mortalidade masculina (curva superior) e mortalidade feminina (curva inferior) excluindo AIDS por idade.

Curvas típicas são usadas [1, p. 6] para a mortalidade de pessoas soronegativas com mais de 15 anos. De acordo com [25], temos para crianças nascidas em 1990

- mortalidade infantil (antes de um ano) de 43/1000 meninas
- mortalidade antes dos 5 anos de 57/1000 meninas
- mortalidade infantil de 47/1000 meninos
- mortalidade antes dos 5 anos de 63/1000 meninos.

Entre 5 e 15 anos, tentamos fazer uma escolha razoável (Figura 1b).

Houve uma transição demográfica na África do Sul nas últimas duas décadas. Como isso é difícil de modelar, simplesmente tomamos o número anual de nascimentos relatados desde 1986 e extrapolamos para 2020 em [26]. Mais especificamente, a redução proporcional no número de nascimentos é levada em consideração, em comparação com 1986 (Figura 2a).

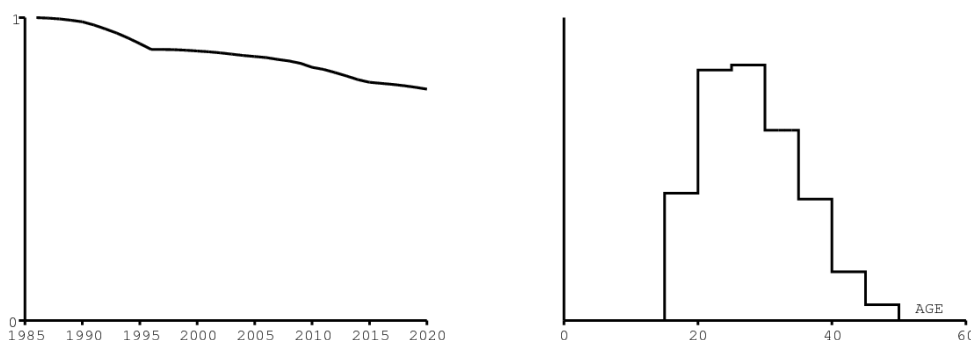


Figura 2. (a) Redução relatada e projetada no número anual de nascimentos entre 1986 e 2020, em comparação com 1986. (b) Fertilidade feminina por idade padronizada (escala vertical não mostrada).

Embora o processo de nascimento não seja mecanicamente modelado, a fertilidade feminina padronizada por idade ainda é necessária para estimar a transmissão do HIV de mãe para filho. A curva nas faixas etárias de 5 anos é obtida de [25] e mostrada na Figura 2b. Por uma questão de simplicidade, supõe-se que a fertilidade seja uniforme em cada faixa etária.

## 2.2 Comportamento sexual

Suponha que a taxa de rotação dos parceiros sexuais masculinos seja dada em função da idade da mulher na Figura 3a. Portanto, temos um ajuste relativamente bom ao número acumulado de parceiros sexuais masculinos, conforme medido em um estudo de mulheres de 15 a 30 anos em *Orange Farm*, uma favela perto de Joanesburgo (Figura 3b, comunicação pessoal de Bertran Auvvert). O rápido crescimento da epidemia de HIV na África do Sul é, no entanto, difícil de reproduzir em simulação com o nosso modelo, se não levarmos em consideração uma subnotificação significativa do número de parceiros sexuais. Um fator corretivo será, portanto, usado, conforme explicado na seção 2.5 abaixo.

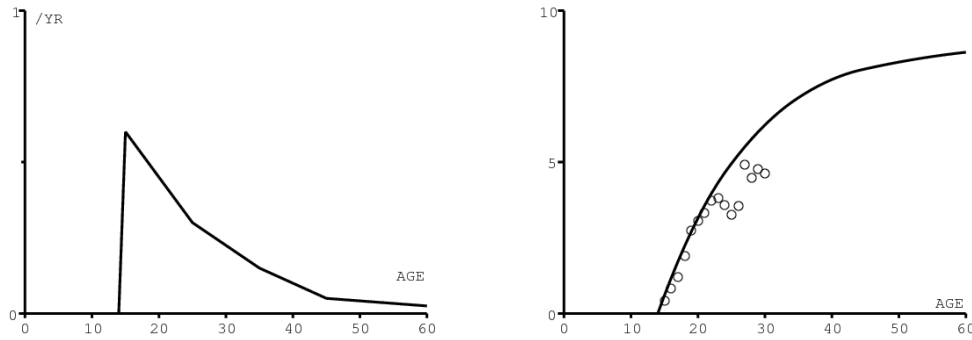


Figura 3. (a) Taxa de rotação de parceiros sexuais masculinos de acordo com a idade da mulher. (b) Número acumulado de parceiros sexuais masculinos de acordo com a idade da mulher. (a) e (b) ignoram a subnotificação.

Suponha que a função que descreve como as mulheres com idade  $x$  escolhem parceiros sexuais masculinos com idade  $y$  seja uma distribuição triangular de probabilidade,

- igual a 0 para  $y < x_{\min}(x)$  e  $y > x_{\max}(x)$ ,
- com um máximo em  $y = x_{\text{opt}}(x)$ ,
- linear por peças (linhas sólidas nas figuras 4a e 4b).

$x_{\min}(x)$ ,  $x_{\max}(x)$  e  $x_{\text{opt}}(x)$  são funções ajustadas aos dados de duas cidades: Guguletu, perto da cidade da Cidade do Cabo (Figura 4a, comunicação pessoal de M. Kamupira e L. Myer) e Carletonville, a oeste de Joanesburgo (Figura 4b, comunicação pessoal de B. Williams).

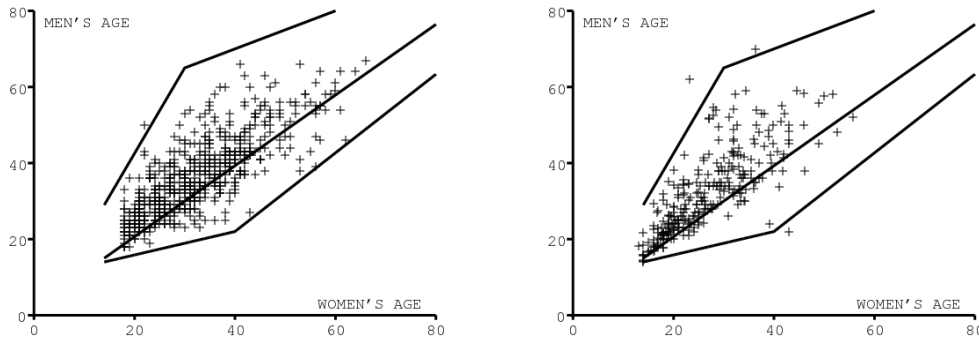


Figura 4. Escolha do parceiro masculino de acordo com a idade da mulher. As três linhas correspondem à idade mínima, idade preferida e idade máxima. Os dados são de Guguletu (a) e Carletonville (b).

### 2.3 Uso de preservativo

As pesquisas nacionais de 2002, 2005 e 2008 contêm estatísticas sobre o uso de preservativo durante a última relação sexual [21, p. 45]. A porcentagem de uso de preservativo, conforme relatado pelas mulheres, e seu intervalo de confiança podem ser encontrados na Figura 5a e na Figura 5b para as faixas etárias 15-24 (círculos brancos), 25-49 (diamantes pretos) e mais de 50 anos (diamantes brancos). Os dados para as faixas etárias de 15 a 24 e 25 a 49 para o ano de 1998 são uma média dos dados de uma pesquisa demográfica e de saúde [6, p. 89]. Observe que as estatísticas sobre o uso de preservativos relatadas pelos homens não são levadas em consideração [21, p. 45], que são significativamente maiores na faixa etária de 15 a 24 anos.

Para o nosso modelo, assume-se por simplicidade que o uso é uma função da idade da mulher, mas não da idade do homem. É uma função linearmente decrescente da idade após a primeira relação sexual aos 14 anos de idade, como sugerem os dados [21, p. 45]. Supõe-se que o uso máximo de preservativo aumente linearmente de 0 a 10% entre 1987 e 1995, de 10% a 80% entre 1995 e 2007 e permaneça constante posteriormente. Presume-se que o uso de preservativos diminua exponencialmente com a idade. Supõe-se que a taxa em que diminui com a idade diminui ao longo do tempo para obter um melhor ajuste aos dados. Veja detalhes no apêndice.

O uso de preservativos ainda pode aumentar em todas as faixas etárias. No entanto, supõe-se conservadoramente que permanecerá no nível relatado em 2008, que já era alto. A Figura 5a mostra o nível de uso de preservativo no modelo nas idades de 20, 35 e 60 (representando de alguma forma as faixas etárias de 15 a 24, 25 a 49 e mais de 50 anos) em função do tempo. (Linhas sólidas).

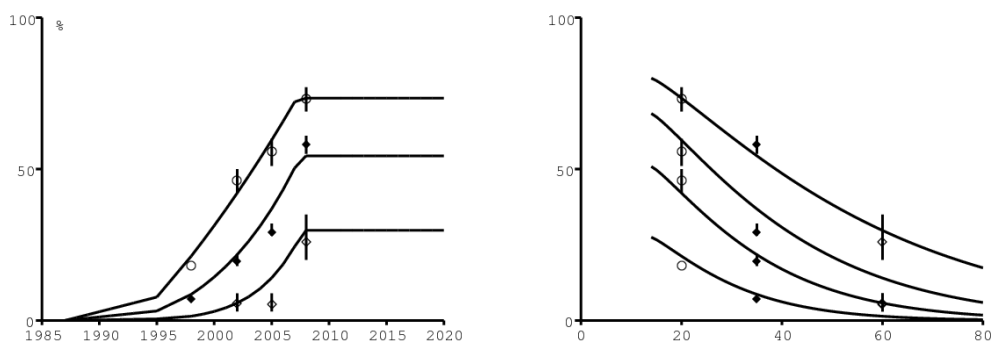


Figura 5. (a) Uso de preservativo em função do tempo nas idades de 20, 35 e 60 (linhas sólidas, de cima para baixo) no modelo e dados para as faixas etárias de 15 a 24, 25 a 49 e 50 anos e mais. (b) Uso de preservativos de acordo com a idade em 1998, 2002, 2005 e 2008 (de baixo para cima). Os dados são para as mesmas faixas etárias que em (a).

A Figura 5b mostra os mesmos níveis de uso de preservativo, mas por idade nos anos de 1998, 2002, 2005 e 2008. Quanto ao número de parceiros sexuais, provavelmente existe um viés estatístico no nível relatado de uso de preservativo, um viés em relação à supernotificação. Para simplificar, apenas ajustamos o viés para o número de parceiros sexuais.

## 2.4 HIV, prevenção da transmissão de mãe para filho e anti-retrovirais

Supõe-se que a mortalidade relacionada à AIDS de pessoas HIV positivas sem anti-retrovirais depende do tempo desde a infecção, mas não da idade de adultos e crianças acima de 5 anos de idade. Mais exatamente, supomos que isso corresponda a uma curva de sobrevivência Weibull com um parâmetro de forma igual a 2,25 como em [14]. No entanto, levamos uma vida média de 10 anos em vez de 11 anos, pois isso se encaixa melhor na Figura 8a. A Figura 6a mostra a curva de sobrevivência que combina a mortalidade natural e a AIDS por uma mulher infectada aos 20 anos de idade. Para crianças soropositivas para menores de 5 anos, existe um excesso adicional de mortalidade de 30% durante o primeiro ano de vida. Supomos que o excesso de mortalidade retorne linearmente ao mesmo nível que o dos adultos após 5 anos. Esta hipótese se encaixa bastante bem com os dados de [13]. A Figura 6a mostra, assim, a curva de sobrevivência de uma menina infectada no nascimento.

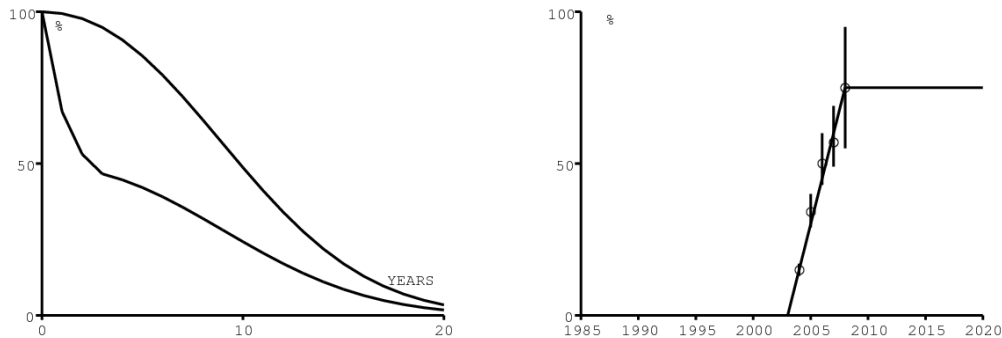


Figura 6. (a) Curva de sobrevivência de uma menina infectada no nascimento (curva inferior) e de uma mulher infectada aos 20 anos (curva superior) em função do tempo desde a infecção. (b) Acesso à prevenção da transmissão de mãe para filho.

Na África do Sul, a nevirapina está disponível em hospitais públicos desde 2002. Acredita-se que reduza a probabilidade de transmissão do HIV de mãe para filho de 40% para 5% (veja [23] para discussão adicional), e que o acesso à prevenção da transmissão de mãe para filho aumentou de 0 para 75% entre 2003 e 2008, permanecendo constante a partir de então (Figura 6b). Os dados e intervalos de confiança na Figura 6b para os anos 2004-2008 vêm de [24, p. 278] e [27, p. 101]

Supõe-se que o acesso ao atual programa anti-retroviral tenha aumentado de 0 a 100% entre 2003 e 2007 (Figura 7a abaixo, linha pontilhada). Supõe-se que, nesse programa, apenas 40% das pessoas com HIV acabem recebendo anti-retrovirais, independentemente da idade e do tempo desde a infecção. Essa porcentagem foi escolhida para atender ao número total de pessoas que receberam anti-retrovirais (veja a Figura 8b abaixo). Se tivéssemos dados separados para o número de homens e mulheres que receberam anti-retrovirais, o número de mulheres é certamente maior porque as mulheres podem receber anti-retrovirais após uma visita à gravidez, poderíamos usar diferentes porcentagens. Nenhuma mudança muito significativa na porcentagem de pessoas com HIV que acabam recebendo anti-retrovirais deve resultar de uma alteração no limiar de CD4 de 200 para 350, uma vez que a contagem média de CD4 no início do tratamento já está bem abaixo de 200; Somente quando as pessoas com HIV começam a se sentir muito doentes é que vão ao hospital, fazem o teste e acabam recebendo tratamento.

Supõe-se como em [14] que pessoas que recebem anti-retrovirais são 100 vezes menos infecciosas do que pessoas com HIV que não recebem, mesmo que isso seja um pouco otimista.

Finalmente, supõe-se que indivíduos que recebem anti-retrovirais tenham uma mortalidade relacionada à AIDS constante igual a metade da mortalidade imediatamente antes do início do tratamento. Por exemplo, alguém que inicia anti-retrovirais após 10 anos de infecção vê seu excesso de mortalidade devido à AIDS cair de 13,6% ao ano para 6,8% ao ano, sobrevivendo, em média, 15 anos. Alguém que inicia anti-retrovirais após 15 anos de infecção vê seu excesso de mortalidade devido à AIDS cair de 22% ao ano para 11% ao ano, sobrevivendo, em média, 9 anos. É difícil traduzir essas hipóteses em termos de número de CD4, dada a variabilidade desse número entre pessoas soronegativas [14, suplemento, Figura 1]. Supõe-se que [14] que 1,5% das pessoas parem o tratamento a cada ano.

Assumimos que a primeira pessoa infectada chegou ao nosso modelo em 1986. Uma grande pesquisa feita em 1986 mostrou que quase não havia HIV na África do Sul naquela época [12]. É um tanto arbitrário que a primeira pessoa infectada é uma mulher de 16 anos. Observe, no entanto, que começar com uma mulher mais velha e, portanto, com uma menor taxa de rotação de parceiros sexuais masculinos, muda a curva da epidemia em alguns anos. Claro, o primeiro caso também poderia ser um homem.

## 2.5 Probabilidades de transmissão, subnotificação de parceiros sexuais e método de ajuste

Existem duas características da epidemia na África do Sul que um modelo deve reproduzir: crescimento muito rápido no início e estabilização em um alto nível de prevalência no espaço de dez anos. No modelo sem estrutura etária de [14], isso foi obtido com alta reprodutibilidade inicial e assumindo que a incidência diminui exponencialmente com a prevalência devido a alterações comportamentais. Isso também significa que a incidência tende a aumentar quando a prevalência diminui devido às intervenções. O modelo produziu uma curva logística, pelo que foi suficiente ajustar dois ou três parâmetros para ajustá-lo aos dados do HIV. [3] usaram o mesmo método.

Em nosso modelo mais mecanicista, as simulações sugeriram que era difícil reproduzir o rápido crescimento do início da epidemia com uma taxa de rotação de parceiros sexuais, como na Figura 3a. A força da infecção envolve o produto dessa taxa com probabilidade de transmissão por casal (em geral diferente de homem para mulher e de mulher para homem).

Mesmo ao escolher altos valores da probabilidade de transmissão por casal (85% de homem para mulher e 50% de mulher para homem), era de supor que o verdadeiro número cumulativo de parceiros sexuais masculinos era o o dobro do relatado na Figura 3b. Isso leva a um número cumulativo de parceiros sexuais masculinos, que tendem para 16, em vez de 8, durante toda a vida. Assim, obtemos um bom ajuste com a prevalência por idade do HIV em 2002, 2005 e 2008 [21].

## 3. Simulações

Tentamos três cenários a partir de 2010:

- o primeiro com o atual programa anti-retroviral (aguarde as pessoas com HIV virem ao hospital para fazer o teste) que continua inalterado,
- o segundo com uma estratégia de "testar e tratar", onde 20% da população é testada a cada ano,

- o terceiro, com uma estratégia de "testar e tratar", onde 50% da população é testada a cada ano.

A estratégia original de "testar e tratar" propôs uma taxa de teste igual a 1 por ano no modelo de tempo contínuo de [14]. Isso corresponderia em nosso modelo (com um intervalo de tempo de um ano) a uma cobertura anual igual a 63% ( $1 - e^{-1} \simeq 63\%$ ) Para a implementação da estratégia "testar e tratar", assumimos uma adoção crescente linear de 0 a 100% entre 2010 e 2012 (Figura 7a, linha sólida).

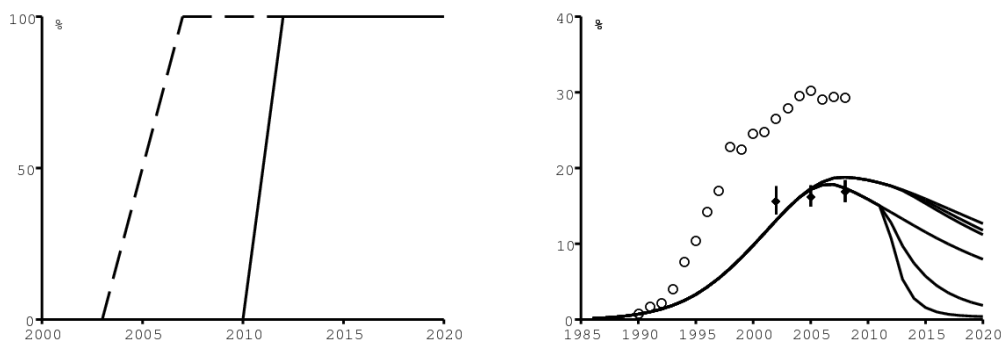


Figura 7. (a) Acesso ao programa antirretroviral atual (linha pontilhada) e à estratégia de "testar e tratar" (linha sólida). (b) Prevalência de HIV em clínicas pré-natais (círculos) e na população de 15 a 49 anos (três linhas sólidas do topo para o modelo, dados de [21]). As três últimas linhas sólidas mostram a prevalência de pessoas vivendo com HIV sem anti-retrovirais na população de 15 a 49 anos.

Vamos nos concentrar primeiro nas estatísticas agregadas. A Figura 7b mostra (de cima para baixo) a prevalência do HIV em clínicas pré-natais, a prevalência do HIV na população de 15 a 49 anos e a prevalência de pessoas HIV positivas sem anti-retrovirais na população de 15 a 49 anos. Os dados das clínicas pré-natais (círculos brancos) para os anos 1990-2008 vêm de [10, p. 7] Os pontos pretos para a população de 15 a 49 anos vêm de [21, p. 31] As linhas sólidas no topo da Figura 7b (os três cenários são difíceis de distinguir) são retiradas do nosso modelo e mostram a prevalência na população de 15 a 49 anos.

As duas estratégias de "testar e tratar" têm pouco efeito sobre a prevalência geral do HIV, uma vez que a diminuição do número de novas infecções é compensada pela diminuição da mortalidade por aids. As três linhas sólidas inferiores na Figura 7b representam a população HIV positiva sem anti-retrovirais. A curva mais baixa corresponde à estratégia com a maior frequência de testes. Diferentemente de [14, Figura 4B], a prevalência de HIV diminui (e converge assintoticamente para zero) mesmo no cenário de linha de base sem uma estratégia de "testar e tratar". Obviamente, isso não significa que não há necessidade de nova intervenção.

A Figura 8a mostra a mortalidade, o número total de mortes dividido pela população total. Os diamantes brancos correspondem às mortes registradas [22], os círculos brancos às mortes estimadas por [1] e os diamantes pretos às mortes estimadas por [26]. O número mais recente de mortes registradas (diamante branco, ano de 2007) provavelmente será revisado no próximo ano, porque há um atraso no processamento dos registros de mortes. Nosso modelo não leva em consideração a diminuição contínua da mortalidade não relacionada à Aids, responsável pela pequena diminuição da mortalidade no início dos anos 90, de acordo com [26] (essa redução foi mais evidente na década de 1980, dados não mostrados). Obviamente, a estratégia de "testar e tratar" com a maior frequência de testes reduz mais a mortalidade.

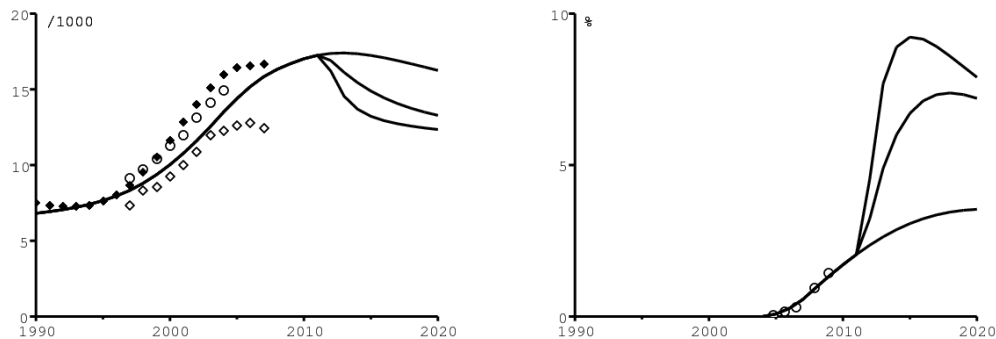


Figura 8. (a) Mortalidade. (b) Proporção da população total que recebe anti-retrovirais.

A Figura 8b mostra como o modelo se ajusta aos dados para a proporção da população total que recebe anti-retrovirais. Conforme relatado [11, p. 16], havia 19.500 pessoas recebendo anti-retrovirais do setor de saúde pública em outubro de 2004, 78.000 em julho de 2005 e 140.000 em março de 2006. Segundo [27, p. 56], o número de pessoas recebendo anti-retrovirais atingiu 458.951 em dezembro de 2007 e 700.500 em dezembro de 2008. As proporções correspondentes da população total foram obtidas dividindo-se esse número pela população total da África do Sul estimada em [26]. O número de pessoas em uso de anti-retrovirais já começaria a diminuir após 2015 na estratégia mais intensiva de "testar e tratar".

A Figura 9a mostra a incidência de HIV entre adultos (idade  $\geq 15$ ) de acordo com os três cenários. A mudança repentina na inclinação da curva em 2008 se deve ao crescimento do uso de preservativos antes de 2008 e à nossa suposição de que o uso de preservativos permanece constante após 2008 (Figura 5). O círculo (resp. Ponto preto) na Figura 9a representa a estimativa de 2008 da UNAIDS (resp. Da ASSA, Sociedade de Atuários da África do Sul) para incidência em adultos [10, p. 35] De acordo com nosso modelo, a incidência com o atual programa anti-retroviral ainda estaria acima de 0,5% por ano em 2020.

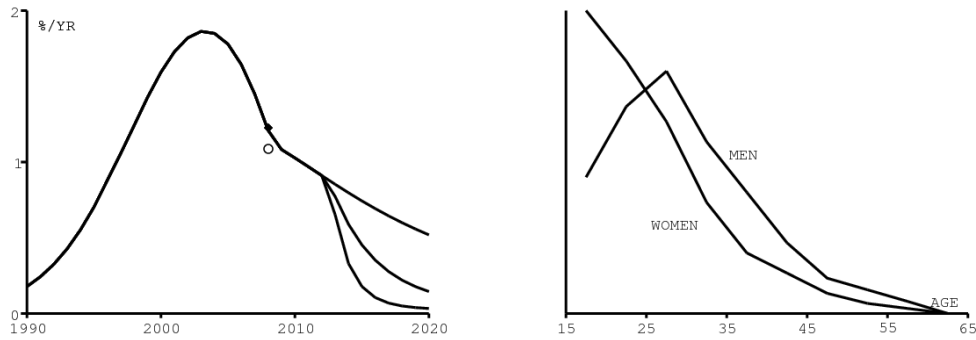


Figura 9. (a) Incidência de HIV em adultos (idade  $\geq 15$ ) no modelo e estimativas de 2008 da UNAIDS (círculo) e ASSA (ponto preto) [10, p. 35] (b) Hipótese sobre a distribuição etária padronizada da incidência do HIV de acordo com o software Spectrum [23, p. 16] para epidemias generalizadas (escala vertical não indicada).

Após essas estatísticas agregadas, vejamos as estruturadas por idade. Primeiro, lembremos que o Spectrum, o software usado pelo UNAIDS para suas estimativas, pressupõe que a distribuição etária padronizada da incidência do HIV em homens e mulheres seja constante ao longo do tempo (Figura 9b); a variação temporal da incidência total é dada por outro software, EPP [23, p. 16]

Em contraste, a Figura 10 mostra como a distribuição etária da incidência do HIV muda ao longo do tempo em nosso modelo. Há uma mudança bastante significativa. Seja para homens (Figura 10a) ou para mulheres (Figura 10b), a idade em que a incidência é maior muda para idades crescentes entre 1990 e 2010. Isso se deve ao uso crescente de preservativos. Esse crescimento foi mais rápido em adultos jovens do que em idosos, conforme a Figura 5.

Observe que a distribuição para homens usada no Spectrum (Figura 9b) é próxima da obtida para o ano 2000, sendo a incidência máxima atingida entre 25 e 30 anos. Mas nossa simulação sugere que o pico seja alcançado em torno de 35 em 2010 (Figura 10a). Da mesma forma, a distribuição usada pelo Spectrum para as mulheres (Figura 9b) é próxima da obtida no ano de 1990, com uma incidência que diminui com a idade. Mas temos distribuições bastante diferentes para os anos 2000 e 2010.

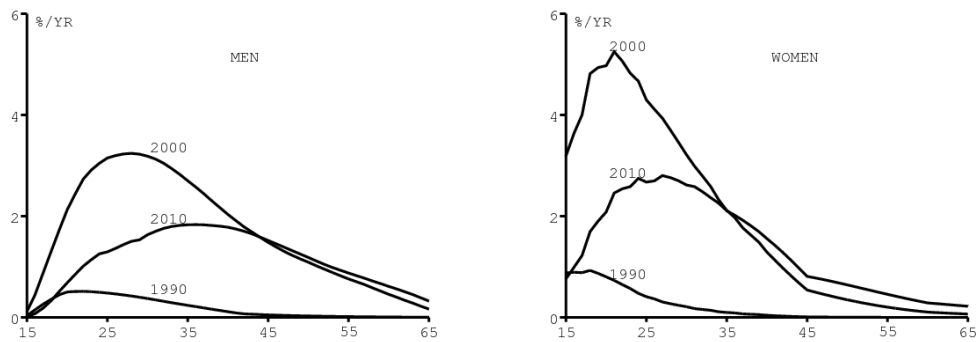
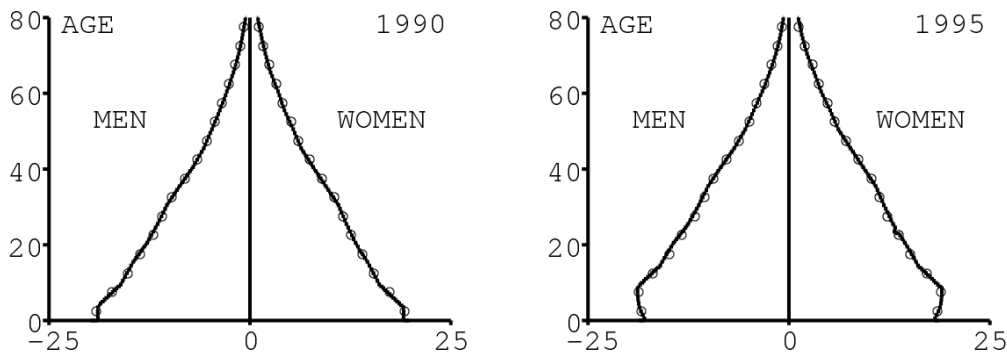


Figura 10. (a) Distribuição etária da incidência do HIV entre os homens em 1990, 2000 e 2010. (b) O mesmo ocorre entre as mulheres.

A Figura 11 mostra a pirâmide etária produzida pelo modelo. Comparamos a pirâmide a cada 5 anos com a dada por [26] (círculos brancos), para verificar. É importante ter uma estrutura etária correta para poder ajustar os dados agregados e os desagregados por idade.



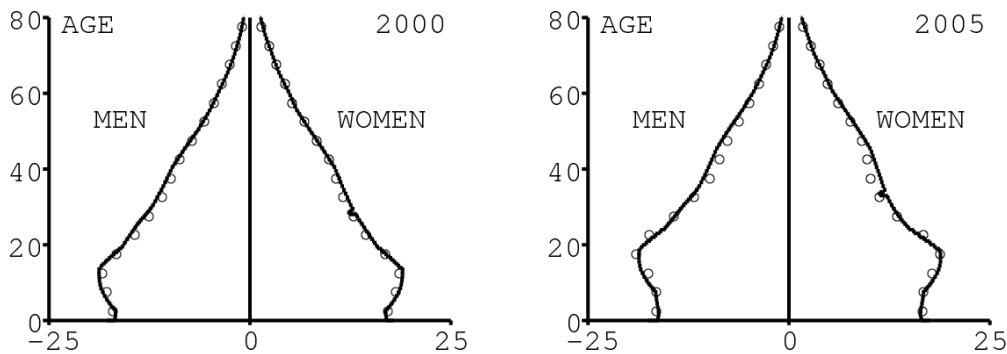
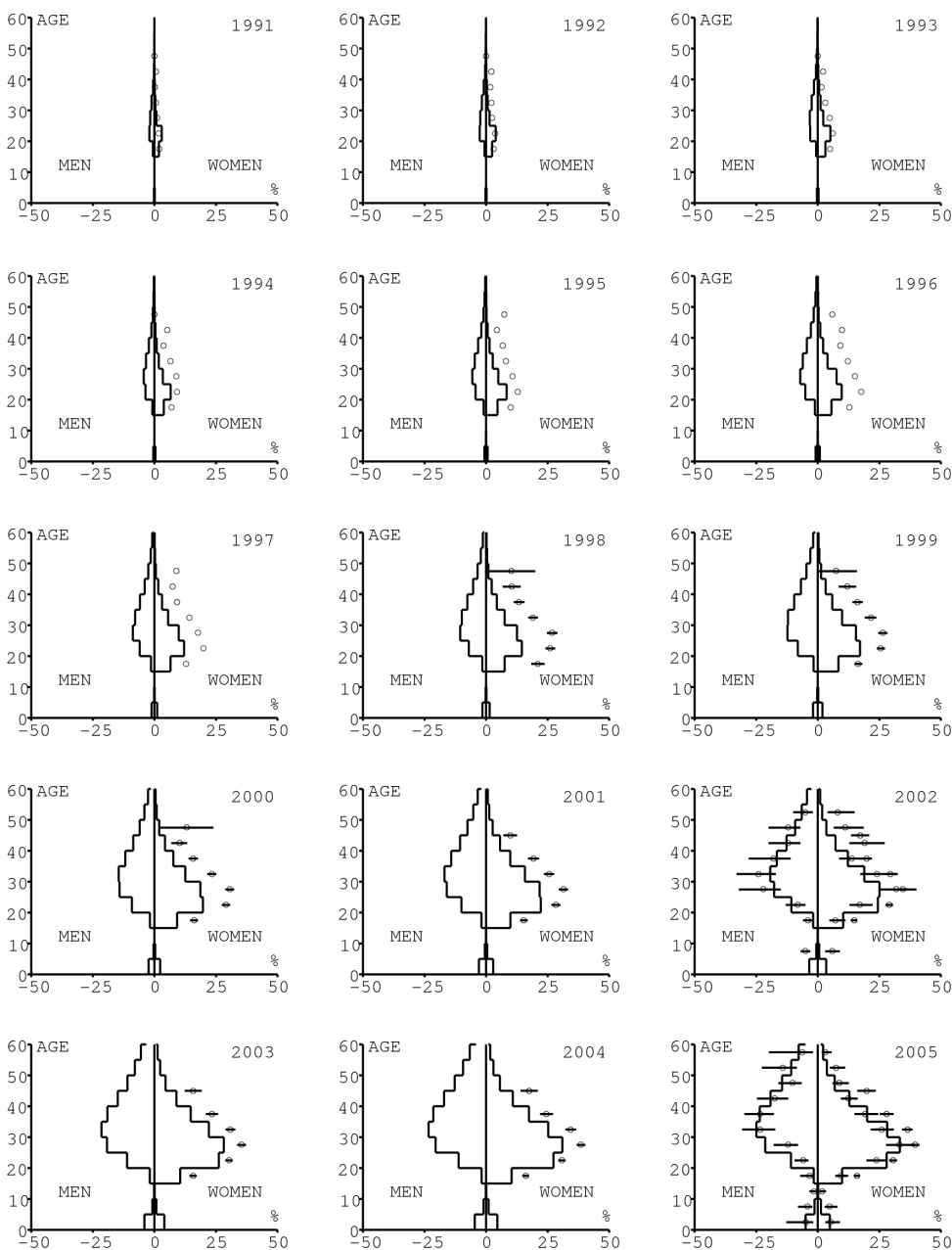


Figura 11. Pirâmide etária em 1990, 1995, 2000 e 2005.

A Figura 12 mostra como o modelo se ajusta aos dados específicos da idade sobre a prevalência do HIV por faixas etárias de 5 anos no período 1991-2008. Lembre-se da Figura 7a que nossos três cenários não começam a diferir até depois de 2010. Existem dois conjuntos de dados. A primeira série representa a prevalência do HIV entre as mulheres nas clínicas pré-natais: é administrada sem intervalo de confiança nos anos 1991-1997 em [8, p. 8] e com intervalos de confiança para os anos 1998-2000 em [5], para os anos 2001-2002 em [7, p. 9], para os anos 2003-2005 em [9, p. 13] e para os anos 2006-2008 em [10, p. 8]

O segundo conjunto de dados provém dos três inquéritos nacionais realizados em 2002 [19], 2005 [20] e 2008 [21]. Eles cobrem não apenas mulheres, mas também homens e crianças. Os intervalos de confiança são representados por barras horizontais na Figura 12. Os dados são para faixas etárias de 5 anos, exceto para crianças em 2002 e 2008 agrupadas na faixa etária de 2 a 14 anos. Os pontos na Figura 12 são definidos para a idade mediana dos grupos etários. Os dados das clínicas pré-natais superestimam a prevalência entre mulheres da mesma faixa etária, como pode ser observado nos anos de 2002, 2005 e 2008. Ajustamos os parâmetros do nosso modelo aos dados da população. Os dados das clínicas pré-natais são, portanto, os limites superiores para a prevalência simulada. O ajuste aos dados da Figura 12 não é perfeito. A prevalência do HIV é claramente subestimada para mulheres mais velhas em 2002 e superestimada para mulheres jovens em 2005. O ajuste com os dados de 2008 é bastante bom.



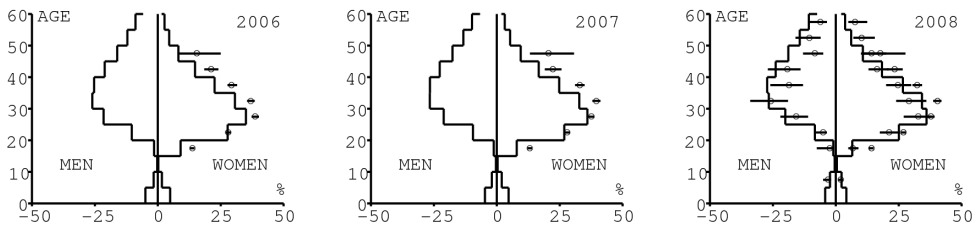


Figura 12. Prevalência de HIV entre homens e mulheres por idade (eixo vertical) entre 1991 e 2008. Os dados são de clínicas pré-natais (1991-2008) e pesquisas populacionais (2002, 2005 e 2008).

A Figura 13 mostra como o modelo se ajusta aos dados de mortalidade específicos por idade para faixas etárias de 5 anos. Há novamente dois conjuntos de dados:

- uma série de mortes registradas para os anos 1997-2007 [22, p. 45-48],
- uma série de mortes corrigidas apenas para os anos 1997-2004 [1, p. 169]

As mortalidades correspondentes a esses dados foram calculadas dividindo o número de mortes nas faixas etárias de 5 anos de um determinado ano pela população nessa faixa etária, de acordo com [26]. Tentamos ajustar o modelo com as mortalidades corrigidas. Existe uma diferença significativa com as mortalidades resultantes das mortes registradas, principalmente para crianças com menos de 5 anos.

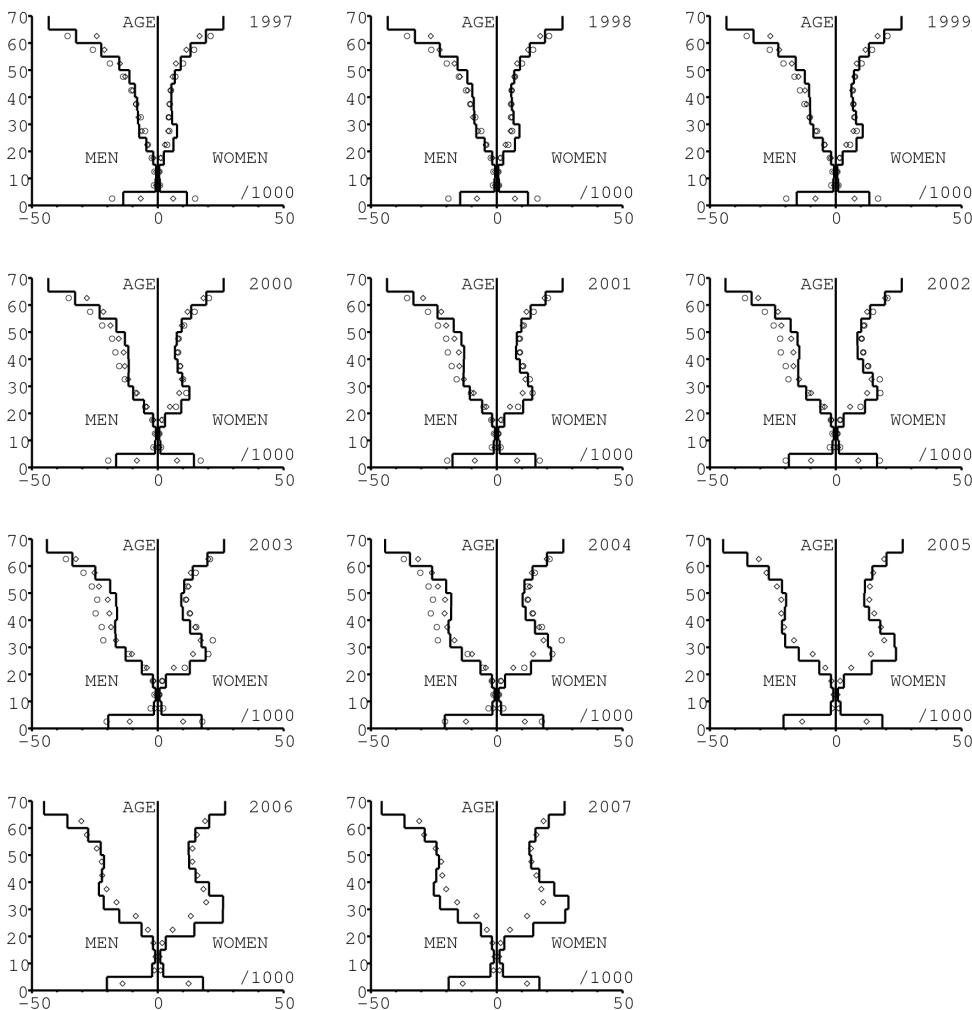


Figura 13. Mortalidade masculina e feminina em função da idade (eixo vertical) de 1997 a 2007. Os dados correspondem a óbitos registrados (1997-2007) e óbitos corrigidos (1997-2004).

#### 4. Discussão

Estenda a diferença entre as curvas na Figura 9a para a incidência de HIV para toda a população adulta na África do Sul (aproximadamente 35 milhões de pessoas). A estratégia de "testar e tratar", com 20% da população testada a cada ano, evitaria 850.000 novas infecções em comparação com o atual programa anti-retroviral no período 2010-2020. A estratégia com 50% da população testada a cada ano evitaria 1,4 milhão de novas infecções.

Agora compare as curvas na Figura 8a para mortalidade. A população total da África do Sul é de cerca de 48 milhões. A estratégia de "testar e tratar", com 20% da população testada a cada ano, impediria 1,0 milhão de mortes em comparação com o atual programa anti-retroviral no período 2010-2020. A estratégia com 50% da população testada a cada ano impediria 1,5 milhão de mortes

Por fim, compare as curvas na Figura 8b para a prevalência de anti-retrovirais, colocando isso de volta na escala da população total da África do Sul. Supõe-se que os anti-retrovirais de primeira linha (e possivelmente a segunda linha) e o monitoramento médico custem cerca de US \$ 1.000 por ano (veja [14] para uma discussão mais detalhada).

A estratégia de "testar e tratar", com 20% da população testada a cada ano, representaria cerca de 14 milhões de pessoas × anos de anti-retrovirais a mais do que o atual programa anti-retroviral no período 2010-2020. Custaria outros US \$ 14 bilhões. O custo adicional por vida útil economizada seria de aproximadamente US \$ 14.000. Com 50% da população testada, os números seriam 22 milhões de pessoas × anos, US \$ 22 bilhões e US \$ 15.000.



Essas conclusões se assemelham às de [14]. No entanto, nosso modelo sugere que a frequência anual de testes exigida por [14] para eliminação a longo prazo do HIV provavelmente não é tão crítica. O objetivo de uma estratégia de "testar e tratar" seria mais para detectar o máximo de pessoas HIV positivas entre os 5 milhões que atualmente vivem na África do Sul e evitar a morte previsível nos próximos anos. Do ponto de vista mais prático, essa estratégia levanta muitos problemas. Mas nossos resultados sugerem que seria interessante iniciar testes com apenas 20% de uma comunidade testada a cada ano. Testar um quarto de todos os adultos a cada ano já era um objetivo do plano estratégico nacional para 2007-2011 na África do Sul (<http://www.info.gov.za/otherdocs/2007/aidsplan2007/>).

A segunda lição do nosso modelo é que a distribuição etária da incidência do HIV provavelmente variou amplamente na África do Sul. Isso põe em dúvida uma hipótese usada na versão atual do software EPP / Spectrum usado pelo UNAIDS para suas estimativas das estatísticas de HIV em todo o mundo. Mais especificamente, o Spectrum assume que a distribuição etária da incidência do HIV não varia durante a epidemia. No software Spectrum, a dependência de tempo e idade da incidência não é calculada com uma hipótese mecanicista, diferentemente do nosso modelo (consulte as equações (1) - (2) no apêndice). Em vez disso, o Spectrum usa a incidência em adultos produzidos pelo software EPP; essa incidência depende do tempo, mas não da idade; é obtido ajustando-se a dados agregados de prevalência. O Spectrum então assume que a distribuição etária da incidência é como na Figura 9b, se não houver pesquisa demográfica e de saúde indicando a prevalência do HIV no país. Se houver uma ou duas pesquisas, a distribuição etária da incidência durante um ano é calculada a partir dessas pesquisas [15]. Mas a distribuição etária assim obtida deve permanecer constante desde o início da epidemia [23, p. 15-17]. O espectro pode assim distribuir a incidência em adultos administrada por EPP entre as diferentes faixas etárias. A Figura 10 sugere que a distribuição etária da incidência pode variar consideravelmente durante uma epidemia. Em suma, nosso modelo sugere mudar a maneira como o Spectrum calcula a distribuição etária da incidência ao longo do tempo. Uma abordagem mecanicista como em nosso modelo pode ser uma alternativa.

## Apêndice: equações do modelo

O índice  $k$  indica mulheres ( $k = f$ ) ou homens ( $k = m$ ).

- $S_k(t, x)$  é a população saudável do sexo  $k$  na classe etária  $x \geq 1$  no momento  $t$  ( $t \geq t_0$ ). A classe etária  $x$  na verdade corresponde a pessoas cuja idade exata está entre  $x - 1$  e  $x$ .
- $I_k(t, x, y)$  é a população do sexo  $k$  na faixa etária  $x$  no momento  $t$  que é HIV positivo há  $y$  anos e sem anti-retrovirais ( $1 \leq y \leq x$ ).
- $A_k(t, x, y)$  é a população HIV positiva do sexo  $k$  na faixa etária  $x$  no momento  $t$  que recebe anti-retrovirais e que passou  $y$  anos ( $1 \leq y < x$ ) com a infecção, mas sem tratamento. Em outras palavras, o contador  $y$  aumenta com o tempo quando a pessoa infectada não recebe tratamento. Permanece constante durante o tratamento. Se o tratamento for interrompido, então a pessoa de volta no compartimento  $I$  e o medidor  $está$  crescendo novamente ao longo do tempo.

Por conveniência, definimos

$$I_k^*(t, x) = \sum_{y \leq x} I_k(t, x, y), \quad A_k^*(t, x) = \sum_{y < x} A_k(t, x, y),$$

$$e N_k(t, x) = S_k(t, x) + I_k^*(t, x) + A_k^*(t, x).$$

A Tabela 1 define os diferentes parâmetros e seus valores. Mais especificamente, o excesso de mortalidade devido à AIDS é

$$\rho(x, y) = \rho_0(1 - x/4) + \rho_1(y) x/4$$

com  $\rho_0 = 0,4$  e

$$(1 - \rho_1(1))(1 - \rho_1(2)) \cdots (1 - \rho_1(y)) = \exp(-0,0039 y^{2,25}).$$

De outra forma,

$$c(t, x) = c_0(t) \exp(-c_1(t) (x - 14)^{1,2}), \quad \forall x \geq 14.$$

Assumimos que o parâmetro  $c_0(t)$  aumenta linearmente de 0 a 10% entre 1987 e 1995, depois de 10% a 80% entre 1995 e 2007 e permanece constante a partir de então. O parâmetro  $c_1(t)$  é igual a 0,03 até 1998, diminui linearmente para 0,01 em 2008 e permanece constante a partir de então. É difícil evitar tais suposições trabalhosas, dado o formato desejado da curva de sobrevivência para crianças HIV positivas (Figura 6a) e os dados sobre o uso de preservativos (Figura 5a, b).

Tabela 1. Notações e valores de parâmetros.

$k$	sexo (feminino ou masculino)	$f$ ou $m$	
$t_0$	ano de introdução do HIV	1986	[12]
$t$	Tempo	$t \geq t_0$	
$\omega$	idade máxima considerada	100 anos	
$x$	era	$1 \leq x \leq \omega$	
$y$	tempo desde a infecção sem anti-retrovirais	$1 \leq y \leq x$	
$x_0$	idade da primeira mulher infectada	16 anos	escolha
$b(t_0)$	nascimentos anuais masculinos (e femininos) no momento $t_0$	20	ajustamento
$p_f$	probabilidade de transmissão do HIV (masculino para feminino)	85%	ajustamento
$p_m$	probabilidade de transmissão do HIV (feminino para masculino)	50%	ajustamento
$q_0$	probabilidade de transmissão de mãe para filho	40%	[23]
$q_1$	probabilidade de transmissão de mãe para filho com prevenção	5%	[23]
$\varepsilon$	infecciosidade relativa de pessoas em uso de anti-retrovirais	1%	[14]
$\phi$	parando anti-retrovirais	1,5%	[14]
$\tau$	proporção anual testada para HIV	0, 20, 50%	
$N_k(t_0, x)$	pirâmide de idade no momento $t_0$	figura 1a	[26]
$\mu_k(x)$	mortalidade se HIV negativo	figura 1b	[1]
$b(t)/b(t_0)$	evolução dos nascimentos	figura 2a	[26]
$\beta(x)$	fertilidade feminina normalizada	figura 2b	[25]
$u$	subnotificação de parceiros sexuais masculinos	0,5	ajustamento
$u r(x)$	taxa de rotatividade de parceiros sexuais masculinos	Figura 3	B. Auvert
$s(x, y)$	escolha do parceiro sexual masculino	figura 4	dados

$c(t, x)$	uso de preservativo	figura 5	[6, 21]
$\rho(x, y)$	excesso de mortalidade devido à AIDS	figura 6a	[13]
$\rho_1(y)$	excesso de mortalidade devido à AIDS em adultos	figura 6a	[14]
$\sigma(y)$	mortalidade antirretroviral	$\rho_1(y)/2$	
$h_1(t)$	acesso à prevenção da transmissão de mãe para filho	figura 6b	[27]
$h_2(t)$	acesso ao atual programa anti-retroviral	figura 7a	
$h_3(t)$	acesso a "testar e tratar"	figura 7a	
$\psi$	proporção de antirretrovirais atualmente	40%	ajustamento

Mantenha as anotações de [14] e defina  $J_k(t, x) = I_k^*(t, x) + \varepsilon A_k^*(t, x)$ . Supõe-se que a força da infecção seja

$$\lambda_f(t, x) = 1 - \exp\left(-p_f(1 - c(t, x))r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z)\right),$$

$$\lambda_m(t, x) = 1 - \exp\left(-p_m \sum_z (1 - c(t, z))r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x)\right).$$

$\lambda_f(t, x)$  e  $\lambda_m(t, x)$  ambos estão entre 0 e 1. Quando a prevalência de HIV e anti-retrovirais é baixa,

$$\lambda_f(t, x) \simeq -p_f(1 - c(t, x))r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z), \quad (1)$$

$$\lambda_m(t, x) \simeq -p_m \sum_z (1 - c(t, z))r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x). \quad (2)$$

Em relação a  $\lambda_f(t, x)$ ,

- uma mulher de idade  $x$  tem uma taxa de rotação de seus parceiros sexuais masculinos igual a  $r(x)$ ,
- com uma probabilidade  $s(x, z)$ , a idade do parceiro masculino é  $z$
- com uma probabilidade  $J_m(t, z)/N_m(t, z)$ , este parceiro masculino é infeccioso.

Em relação a  $\lambda_m(t, x)$ ,

- mulheres em idade  $z$  escolhem homens em idade  $x$  com probabilidade  $s(z, x)$
- um homem de idade  $x$  tem uma parte  $1/N_m(t, x)$  de "demanda sexual" para homens com idade  $x$ .

Este modelo é completamente guiado pelas escolhas feitas pelas mulheres. Isso evita o problema de equilibrar as preferências masculinas e femininas. De certa forma, parece modelos demográficos clássicos em que o número de nascimentos depende do número de mulheres, mas não do número de homens, ou os modelos de doenças transmitidas por vetores em que os mosquitos picam os seres humanos a uma certa velocidade [2]

A probabilidade de um recém-nascido ser HIV positivo é

$$\pi(t) = \left(q_0(1 - h_1(t)) + q_1 h_1(t)\right) \frac{\sum_x \beta(x) I_f^*(t, x)}{\sum_x \beta(x) N_f(t, x)},$$

o que implica que as mulheres em uso de anti-retrovirais por alguns anos não transmitem o HIV aos seus filhos.

Supõe-se que a taxa de inicialização dos anti-retrovirais seja

$$\theta(t, x, y) = h_2(t) \rho(x, y) \psi / (1 - \psi) + h_3(t) \tau.$$

Observe que, com o atual programa anti-retroviral ( $h_2 = 1$  e  $h_3 = 0$ ), As pessoas seropositivas estão sujeitas a dois riscos em paralelo: o risco de morrer à taxa  $\rho(x, y)$  e o risco (ou melhor, a chance) de iniciar anti-retrovirais à taxa  $\rho(x, y) \psi / (1 - \psi)$ . Portanto, uma fração ends acaba iniciando os anti-retrovirais.

Definir a condição inicial no momento  $t_0$ .  $N_k(t_0, x)$  é dado para todos os  $1 \leq x \leq \omega$ .

- Para todos os  $1 \leq x \leq \omega$ ,  $S_k(t_0, x) = N_k(t_0, x)$  e  $S_m(t_0, x_0) = N_m(t_0, x_0) - 1$ .
- Para todos os  $1 \leq y \leq x \leq \omega$ ,  $I_k(t_0, x, y) = 0$  e  $I_m(t_0, x_0, 1) = 1$ .
- $A_k(t_0, x, y) = 0$  para todos  $1 \leq y < x \leq \omega$ .

Com  $t \geq t_0$  e  $1 \leq x \leq \omega - 1$ , a população saudável é dada por

$$\begin{aligned} S_k(t+1, 1) &= b(t)(1 - \pi(t)), \\ S_k(t+1, x+1) &= (1 - \mu_k(x))(1 - \lambda_k(t, x))S_k(t, x). \end{aligned}$$

A população infectada sem tratamento é administrada para  $t \geq t_0$  e  $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$  de

$$\begin{aligned} I_k(t+1, 1, 1) &= b(t)\pi(t), \\ I_k(t+1, x+1, 1) &= (1 - \mu_k(x))\lambda_k(t, x)S_k(t, x), \\ I_k(t+1, x+1, y+1) &= (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y))(1 - \theta(t, x, y))I_k(t, x, y) \\ &\quad + \phi(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y))A_k(t, x, y). \end{aligned}$$

A população em tratamento é destinada a  $t \geq t_0$  e  $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$  de

$$\begin{aligned} A_k(t+1, x+1, y) &= (1 - \phi)(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y))A_k(t, x, y) \\ &\quad + (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y))\theta(t, x, y)I_k(t, x, y), \end{aligned}$$

e  $A_k(t, 1, 1) = 0$  para todos  $t$ .

**obrigado**

Partes deste artigo foram apresentadas na reunião de trabalho da OMS, *Modelando o Impacto da TARV na TB e HIV* (Genebra, 4-6 de novembro de 2009) e na reunião do UNAIDS " *Desenvolvendo Modelos para Estimativas de HIV* " ( Londres, 19 a 20 de janeiro de 2010, <http://www.epidem.org> ). Agradecimentos especiais a Brian Williams por suas sugestões e a Mercy Kamupira por compartilhar dados.

## Referências bibliográficas

1. B. A. Anderson, H. E. Phillips, (2006), Adult mortality (age 15–64) based on death notification data in South Africa : 1997–2004, Report No. 03–09–05, Statistics South Africa, Pretoria. <http://www.statssa.gov.za>
2. R. M. Anderson, R. M. May, (1990), *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
3. Bacaër, N., Ouifki, R., Pretorius, C., et coll., 2008. Modeling the joint epidemics of TB and HIV in a South African township. *J. Math. Biol.* 57, 557–593.
4. Bongaarts, J., 2007. Late marriage and the HIV epidemic in sub-Saharan Africa. *Popul. Stud. (Camb.)* 61(1), 73–83.
5. Department of Health of South Africa, (2001), National HIV and Syphilis Sero-prevalence Survey of women attending Public Antenatal Clinics in South Africa 2000.
6. Department of Health, Medical Research Council, Measure DHS+, (2002), South Africa Demographic and Health Survey 1998, Department of Health, Pretoria.
7. Department of Health of South Africa, (2003), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2002.
8. Department of Health of South Africa, (2004), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2003.
9. Department of Health of South Africa, (2006), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2005.
10. Department of Health of South Africa, (2009), 2008 National Antenatal Sentinel HIV and Syphilis Prevalence Survey, South Africa.
11. R. Dorrington, L. Johnson, D. Bradshaw, et coll., (2006), The demographic impact of HIV/AIDS in South Africa : National and Provincial Indicators for 2006, Centre for Actuarial Research, South African Medical Research Council and The Actuarial Society of South Africa.
12. Dusheiko, G. M., Brink, B. A., Conradie, J. D., et al., 1989. Regional prevalence of hepatitis B, delta, and human immunodeficiency virus infection in southern Africa : a large population survey. *Am. J. Epidemiol.* 129, 138–45.
13. Ferrand, R. A., Corbett, E. L., Wood, R., et al., 2009. AIDS among older children and adolescents in Southern Africa : projecting the time course and magnitude of the epidemic. *AIDS* 23, 2039–2046.
14. Granich, R. M., Gilks, C. F., Dye, C., et al., 2009. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model. *Lancet* 373(9657), 48–57.
15. Hallett, T. B., Zaba, B., Todd, J., et al., 2008. Estimating incidence from prevalence in generalized epidemics : Method and validation. *PLoS Med.* 5(4) : e80.
16. Hargrove, J., 2008. Migration, mines and mores : the HIV epidemic in southern Africa. *South African J. Sci.* 104, 53–61.
17. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., 2006. Modelling the demographic impact of HIV/AIDS in South Africa and the likely impact of interventions. *Demogr. Res.* 14, 541–573.
18. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., Bradshaw, D., et al., 2009. Sexual behaviour patterns in South Africa and their association with the spread of HIV : Insights from a mathematical model. *Demogr. Res.* 21, 289–339.
19. O. Shisana, L. Simbayi, (2002), Nelson Mandela HSRC Study of HIV/AIDS, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
20. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2005), South African National HIV Prevalence, HIV Incidence, Behaviour and Communication Survey 2005, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
21. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2008), South African National HIV Prevalence, Incidence, Behaviour and Communication Survey 2008, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
22. Statistics South Africa, (2009), Mortality and causes of death in South Africa, 2007 : Findings from death notification.
23. J. Stover, (2009), AIM : A computer program for making HIV/AIDS projections and examining the demographic and social impacts of AIDS, Futures Group International, Washington.
24. ONUSIDA, (2008), Report on the global AIDS epidemic.
25. United Nations Statistics Division, (2009), UNData.
26. US Census Bureau, (2009), International Database.
27. OMS, ONUSIDA, UNICEF, (2009), Towards universal access, scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, progress report 2009.
28. Williams, B. G., Lloyd-Smith, J. O., Gouws, E., et coll., 2006. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), 1032–1040.